#### G Model FARMA-666; No. of Pages 4

### ARTICLE IN PRESS

Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1-4



# Farmacia HOSPITALARIA Órgano olidal de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FORTING TO HOSPITAL ARIA

TO THE PROPERTY OF T

www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original breve

# Alemtuzumab en esclerosis múltiple remitente-recurrente en práctica clínica: seguimiento anual de NEDA-3 hasta 4 años

Leticia Herrero-Poch<sup>a,\*</sup>, Maria Susana Fortes-González<sup>a</sup>, Antonio Pato-Pato<sup>b</sup>, Pablo Gaveiras-Araújo<sup>c</sup>, Martín Lorenzo-García<sup>d</sup>, Daniel Apolinar García-Estévez<sup>c</sup> y Jose Ramón Lorenzo-González<sup>e</sup>

- <sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España
- <sup>b</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España
- <sup>c</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España
- d Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España
- <sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ribera Povisa Vigo, Vigo, Pontevedra, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo: Recibido el 1 de mayo de 2025 Aceptado el 7 de octubre de 2025 *On-line* el xxxx

Palabras clave: Alemtuzumab Esclerosis múltiple Remitente-recurrente NEDA-3 Efectividad Escala EDSS

Keywords:
Alemtuzumab
Multiple sclerosis
Relapsing-remitting
NEDA-3
Effectiveness
Expanded disability status scale

#### RESUMEN

Objetivo: la eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) ha sido demostrada en ensayos clínicos. El objetivo de este estudio es describir la efectividad de alemtuzumab de forma anual durante 4 años según los diferentes parámetros del concepto NEDA-3 (No evidence of disease activity) en vida real.

*Método*: estudio abierto, observacional, retrospectivo y multicéntrico de pacientes con EMRR que recibieron tratamiento con alemtuzumab entre 2015 y 2024. Se evaluó la efectividad según los diferentes parámetros del concepto NEDA-3 (ausencia de brotes, estabilidad en el estado de discapacidad según la escala EDSS y ausencia de lesiones nuevas y captación de contraste en las imágenes de la resonancia magnética) con un seguimiento anual de hasta 4 años.

Resultados: se incluyeron 32 pacientes (71,9% mujeres), con una edad media de  $40,3\pm11$  años. El porcentaje de pacientes que alcanzó NEDA-3 fue del 51,7% (15 de 29) en el primer año; 46,2% (12 de 26) en el segundo; 47,4% (9 de 19) en el tercero y 47,1% (8 de 17) en el cuarto. Al finalizar el estudio, el 82% de los pacientes permanecían libres de brotes, el 59% presentaba una discapacidad estable y el 47% no mostraba actividad radiológica.

Conclusiones: alemtuzumab ha demostrado ser efectivo, durante 4 años, en vida real en pacientes con EMRR según los diferentes parámetros del concepto NEDA-3.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

# Alemtuzumab in relapsing—remitting multiple sclerosis in clinical practice: Annual NEDA-3 follow-up for up to 4 years

ABSTRACT

Objective: The effectiveness of alemtuzumab in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) have been demonstrated in clinical trials. The primary endpoint was to describe the annual effectiveness of alemtuzumab over a 4-year period, according to the different parameters of the NEDA-3 concept (no evidence of disease activity) in clinical practice.

Methods: A retrospective, observational multicentric open study of patients with RRMS treated with alemtuzumab between 2015 and 2024. Effectiveness was assessed according to different parameters of the NEDA-3 concept (absence of relapses, stability in disability status according to the EDSS scale, and absence of new lesions and/or contrast enhancement in brain magnetic resonance imaging) with annual follow-up for up to four years.

Results: A cohort of 32 patients (71.9% women, mean age  $40.3 \pm 11$  years) were included. The proportion of patients achieving NEDA-3 was 51.7% (15/29) in the first year, 56.2% (12/26) in the second year, 47.4% (9/19) in the third year, and 47.1% (8/17) in the fourth year. At the end of the study, 82% of patients remained relapse-free, 59% had stable disability according to the EDSS scale, and over 47% were free of radiological activity.

#### https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.10.011

1130-6343/© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Herrero-Poch L, et al.. Alemtuzumab en esclerosis múltiple remitente-recurrente en práctica clínica: seguimiento anual de NEDA-3 hasta 4 años. Farmacia Hospitalaria. 2025. https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.10.011

 <sup>\*</sup> Autor para correspondencia.
 \* Correo electrónico: leticia2182@gmail.com (L. Herrero-Poch).

# **ARTICLE IN PRESS**

L. Herrero-Poch, M.S. Fortes-González, A. Pato-Pato et al.

Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1-4

*Conclusions:* Alemtuzumab has proven to be effective, over 4 years, in clinical practice in patients with RRMS according to the different parameters of the NEDA-3 concept.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

#### Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria e inmunomediada que genera desmielinización y neurodegeneración del sistema nervioso central. Entre sus tratamientos se encuentra alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa dirigido frente al antígeno CD52¹. Está autorizado en España para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) como modificador de la enfermedad en adultos, con enfermedad muy activa, que se encuentren en uno de estos grupos: a) enfermedad muy activa tras recibir un ciclo completo y adecuado de un modificador de la enfermedad y b) aquellos que rápidamente evolucionen a EMRR grave, definida por 2 o más brotes incapacitantes en un año y con una o más lesiones realzadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) cerebral, o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente.

Con natalizumab surgió el concepto de ausencia de actividad de la enfermedad (*No evidence of disease activity* o NEDA-3), que se compone de 3 variables: la ausencia de brotes, la no progresión de la discapacidad y la ausencia de actividad en la RM cerebral<sup>1</sup>. La eficacia y seguridad de alemtuzumab en EMRR han sido demostradas en ensayos clínicos. Sin embargo, es importante comprobar cómo se comporta en la práctica clínica a largo plazo. El objetivo del estudio es determinar la efectividad anual de alemtuzumab en vida real en pacientes con EMRR, hasta un máximo de 4 años de seguimiento, según los diferentes parámetros del concepto NEDA-3.

#### Métodos

Estudio abierto, observacional, retrospectivo y multicéntrico de pacientes que recibieron alemtuzumab entre 2015 y 2024. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con EMRR y con la capacidad legal para firmar el consentimiento informado. Para garantizar la representatividad de la cohorte no se establecieron criterios de exclusión, sino que se analizaron todos los pacientes elegibles de forma consecutiva, ya que se buscó evaluar la efectividad en condiciones de práctica clínica habitual.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y radiológicos, obtenidos de la historia clínica informatizada (IANUS®) y de los programas de prescripción electrónica (SILICON® y PEA). La variable principal de efectividad fue NEDA-3, evaluada de forma anual en función del número de pacientes que completaron cada año de tratamiento, con un seguimiento máximo de 4 años. Se definió el brote como una nueva manifestación neurológica de más de 24 h de duración que pudiera relacionarse con la aparición de al menos una lesión desmielinizante o con el empeoramiento de síntomas previos que se encontraban estabilizados o ausentes en el mes anterior. La discapacidad se midió mediante la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). La estabilidad en la RM cerebral se determinó a través de la ausencia de lesiones nuevas en secuencias T2 o captantes de gadolinio. Antes de comenzar el tratamiento se realizó una evaluación clínica y una RM.

Alemtuzumab fue administrado como perfusión intravenosa en un ciclo inicial de 12 mg/día durante 5 días consecutivos, seguidos por un segundo ciclo (12 meses después) de 12 mg/día en 3 días consecutivos. En caso de actividad clínica persistente, podían administrarse hasta 2 ciclos adicionales de 3 días, transcurridos 12 meses desde la última infusión. Se premedicó con metilprednisona (1.000 mg los días 1–3 y 500 mg los días 4–5), antihistamínicos y paracetamol. Además,

recibieron profilaxis oral frente al virus del herpes con aciclovir (200 mg/12 horas) durante 4 semanas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G), código de registro 2023/519, el 25/04/2024. Se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y la legislación vigente relativa a derechos humanos y biomedicina, así como la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales para garantizar confidencialidad y anonimato de los pacientes.

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables mediante el programa SPSS versión 21. Las variables cualitativas se definieron con frecuencia absoluta y relativa, las continuas de distribución normal como media y desviación estándar, y las continuas sin distribución normal como mediana y rango intercuartílico.

#### Resultados

Se incluyeron 32 pacientes (71,9% mujeres), con una edad media de 40,3  $\pm$  11 años. Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Los pacientes tuvieron una media de 1,25  $\pm$  0,67 brotes en el año previo, una EDSS de 3,34  $\pm$  1,59 y el 96,9% tenía más de 30 lesiones en T2 en la RM.

Alemtuzumab fue el tratamiento de primera línea en 3 pacientes (9,4%) y se administró en segunda línea o posteriores en 29 pacientes (90,6%). La mediana de fármacos previos fue 2,1 (rango 0–4), siendo natalizumab y fingolimod los más frecuentes (31,3%, respectivamente). Los motivos del cambio a alemtuzumab fueron: fracaso terapéutico del tratamiento previo (78,1%), riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (9,4%) y efectos adversos del fármaco anterior (3,1%).

En total, 29 pacientes completaron el primer año, 26 el segundo, 19 el tercero y 17 el cuarto año de seguimiento. Las interrupciones de seguimiento se debieron a un fallecimiento, 3 por suspensión del tratamiento por toxicidad y 11 debido a un tiempo de seguimiento insuficiente. Fue necesario administrar un tercer ciclo de alemtuzumab en el 15,6% de los pacientes.

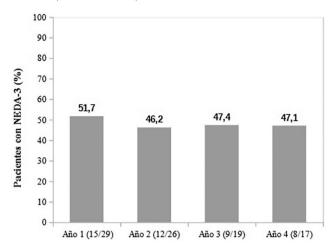
**Tabla 1**Características de los pacientes antes de iniciar alemtuzumab

Características basales	Valor
Edad de inicio con alemtuzumab (años) media $\pm$ DE	40,3 ± 11,0
Mujeres, n (%)	23 (71,9)
Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de alemtuzumab (años) media $\pm$ DE	$12,3 \pm 7,9$
EDSS media $\pm$ DE	$3,34 \pm 1,59$
Número de brotes en año previo, media $\pm$ DE	$1,25 \pm 0,67$
Tratamientos previos, n (%)	
Ninguno (naïve)	3 (9,4)
Natalizumab	10 (31,3)
Fingolimod	10 (31,3)
Cladribina	3 (9,4)
Dimetilfumarato	3 (9,4)
Glatiramero	1 (3,1)
Ocrelizumab	1 (3,1)
Teriflunomida	1 (3,1)
Número de líneas previas, mediana (rango)	2,1 (0-4)
Lesiones captantes de Gd, $n$ (%)	15 (46,9)
Lesiones en T2, n (%):	
0–30	1 (3,1)
>30	31 (96,9)

DE: desviación estándar; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: gadolinio.

L. Herrero-Poch, M.S. Fortes-González, A. Pato-Pato et al.

Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1-4



**Figura 1.** Porcentaje anual de pacientes que alcanzan NEDA-3 (*No evidence of disease activity*). Entre paréntesis se muestra el número de pacientes que alcanzaron NEDA-3 sobre el total de pacientes evaluables cada año.

En la figura 1 se detallan los pacientes que alcanzaron el objetivo NEDA-3, con un total de 8 pacientes (47,1%) tras el cuarto año de seguimiento. En la tabla 2 se muestra la evolución de las variables del concepto NEDA-3. Durante el primer año de tratamiento, el 90% de los pacientes no sufrió brotes; el 100% se mantuvo estable o incluso mejoró la discapacidad y el 83% presentó una RM no activa. Tras el cuarto año, el 82% permaneció sin brotes; el 59% mantuvo estable la EDSS, y el 47% no demostró actividad en la RM.

#### Discusión

Estudio realizado en 32 pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab, en el que se analizaron las variables clínicas y radiológicas del concepto NEDA-3, alcanzado por el 47,1% (8/17) de los pacientes. Existen otros estudios abiertos con hasta 3 años de seguimiento y más de 200 pacientes²-5. A pesar de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos y al reducido tamaño de la muestra, la cohorte analizada aporta valor en el contexto nacional y resulta comparable a otras series publicadas en España, como la del Hospital de Cabueñes en Gijón  $(n=23)^6$ , y una serie multicéntrica de 5 hospitales de Madrid  $(n=115)^7$ . Por otro lado, existen datos de estudios de extensión a 5 años de los ensayos clínicos<sup>8,9</sup>.

Respecto a las características basales de la muestra, la edad de nuestros pacientes (40,3 años) fue superior a la de los ensayos CAREMS I-II (33–34,8 años) $^{10,11}$ , pero similar a la de otro estudio de práctica clínica (38 años) $^6$ . La duración de la enfermedad estimada en nuestro estudio (12,3 años) coincide con la reportada por otra serie $^4$ . El alto porcentaje de mujeres (71,9%) contrasta con los ensayos clínicos (64–65%), pero es similar a otros estudios en vida real  $(71–82\%)^{3-7}$ . El principal motivo para iniciar alemtuzumab fue el fallo terapéutico, con una mediana de 2 fármacos previos, siendo natalizumab y fingolimod los más frecuentes. Sin embargo, en los ensayos clínicos los pacientes eran *naïve* o habían fracasado al tratamiento con interferón beta-1a o acetato de glatiramero $^{10-12}$ .

Se observó una pérdida progresiva de pacientes, siendo la muestra al cuarto año de seguimiento (n = 17) prácticamente la mitad de los que

iniciaron el tratamiento, lo que podría constituir un sesgo de selección. No obstante, esta reducción se debió principalmente a que no había transcurrido el tiempo suficiente para completar la evaluación de la respuesta al tratamiento (n=11), y no tanto a causas relacionadas con ineficacia (n=2) o toxicidad (n=1, reacción de perfusión grave). Un paciente falleció por sepsis urinaria.

Con un seguimiento de 4 años, el 47,1% alcanzó el objetivo NEDA-3, superior al 29,2% (14/48) de un estudio bicéntrico en Eslovenia y Croacia, pero inferior al 75% (6/8) reportado por una serie española a 5 años<sup>7,13</sup>. La actividad en la RM fue el principal factor limitante para lograr el NEDA-3, ya que muchos pacientes se mantuvieron sin actividad clínica a pesar de evidenciarse actividad radiológica.

Nuestros resultados en el control de brotes superan los resultados en los estudios pivotales. El 77% (292/376) y el 78% (86/112) de los pacientes permanecieron libres de brotes en el estudio CAMMS223 a 3 años y CARE-MS I a 2 años de seguimiento, aunque se trataba de una población *naïve*<sup>10,12</sup>. Sin embargo, en pacientes pretratados con interferón beta-1a o acetato de glatiramero, el control de brotes desciende al 65% (278/426)<sup>11</sup>. En nuestro estudio, a pesar de que casi todos los pacientes habían sido tratados con fármacos de alta eficacia, se alcanzó un porcentaje de pacientes sin brotes al final de cada año superior al 80%, por lo que podría pensarse que la repercusión clínica es mayor. Datos similares se observan en el seguimiento a 5 años de CARE-MS I v II, con un 85% (276/325) y un 88% (281/319) de pacientes sin brotes<sup>8,9</sup>. Sin embargo, en el estudio TOPAZ, con seguimiento de 13 años, el porcentaje de pacientes libre de brotes disminuye al 43,5%<sup>14</sup>. En vida real se observan datos similares en otro estudio español (86,8% [33/38] de pacientes permaneció sin brotes a los 4 años)<sup>7</sup>, en un registro danés (74% [155/209] y 75% [157/209] de los pacientes se mantuvieron sin brotes durante el primer y segundo año respectivamente)<sup>2</sup>, y en 2 estudios italianos<sup>3,5</sup>. Por el contrario, se evidenció mayor efectividad en el control de brotes en otra serie italiana (90,5% - 32/35) a 36 meses<sup>15</sup>.

Respecto a la estabilización de la discapacidad, nuestros resultados (59% a 4 años) son inferiores a los de la fase de extensión a 5 años de los ensayos clínicos, frenando el empeoramiento de la discapacidad en el 76,6 (245/325) y el 82,2% (263/320) de pacientes<sup>8,9</sup>. Otros estudios de práctica clínica confirman estos hallazgos, con un 81–85% de pacientes que mantuvieron estable la EDSS tras 2–3 años de seguimiento<sup>2–5</sup>.

En nuestro estudio, el 47% de los pacientes mantuvo una RM estable a 4 años, lo que es inferior al 68% (221/325) y al 70% (223/319) obtenido en los estudios de extensión a 5 años del CARE-MS I y II<sup>8,9</sup> y al 70% (7/10) y al 85,7% (30/35), comunicado por otras series con un seguimiento de 3–5 años<sup>7,15</sup>. Nuestros resultados son similares a un registro italiano de 90 pacientes donde casi la mitad presentaron nuevas lesiones entre el primer y segundo ciclo de alemtuzumab³. Si bien es cierto que en este estudio casi todos los pacientes tenían una enfermedad muy activa y habían sido tratados con natalizumab⁵.

En conclusión, alemtuzumab ha demostrado efectividad, alcanzando el objetivo NEDA-3 de forma anual durante 4 años.

#### Aportación a la literatura científica

Con la aparición de fármacos de alta eficacia para el tratamiento de la esclerosis múltiple surgió el concepto NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*) (ausencia de brotes, no actividad en la RM cerebral, y no progresión de la discapacidad). Este ambicioso objetivo terapéutico ha

**Tabla 2**Evolución de las diferentes variables NEDA-3

Parámetros NEDA-3	Año 1 (n = 29)	Año 2 (n = 26)	Año 3 (n = 19)	Año 4 (n = 17)
Número brotes, n (%)	26/29 (90)	20/26 (77)	15/19 (79)	14/17 (82)
EDDS estable, n (%)	29/29 (100)	16/26 (61,5)	14/19 (74)	10/17 (59)
RM estable, n (%)	24/29 (83)	12/26 (46)	9/19 (47)	8/17 (47)

EDSS: Expanded Disability Disease Scale; NEDA-3: no evidence of disease activity; RM: resonancia magnética.

# **ARTICLE IN PRESS**

L. Herrero-Poch, M.S. Fortes-González, A. Pato-Pato et al.

Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1-4

sido empleado en la última década en diversos ensayos clínicos como medida de eficacia de los tratamientos investigados. Este estudio proporciona evidencia en vida real de alemtuzumab para el control de la enfermedad en función de las 3 variables que forman parte de NEDA-3.

Los resultados en práctica clínica habitual contribuyen a averiguar cómo se comporta el fármaco en población real, alejada de las condiciones ideales de los ensayos clínicos. Los resultados de esta serie aportan información a largo plazo, ya que se trata de un seguimiento a 4 años. Supone una herramienta más para la toma de decisiones, y podría contribuir a la elaboración de algoritmos de tratamiento o estrategias terapéuticas. Son necesarios más estudios en muestras más numerosas para corroborar estos resultados.

#### Financiación

Los autores declaran que no han recibido ayudas específicas por parte del sector público, privado o entidades sin ánimo de lucro.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

#### Declaración de contribución de autoría CRediT

Leticia Herrero-Poch: Writing – original draft, Data curation. Maria Susana Fortes-González: Writing – original draft, Conceptualization. Antonio Pato-Pato: Data curation, Conceptualization. Pablo Gaveiras-Araújo: Data curation, Conceptualization. Martín Lorenzo-García: Supervision, Formal analysis. Daniel Apolinar García-Estévez: Supervision, Formal analysis. Jose Ramón Lorenzo-González: Supervision, Formal analysis.

#### Bibliografía

- Llaneza MA, Meca JE, González M, Oreja-Guevara C. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2023.
- Theodorsdottir A, Debrabant B, Magyari M, et al. Alemtuzumab treatment in Denmark: a national study based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler*. 2021;27(14):2254–2266. doi:10.1177/13524585211003291.
- 3. Frau J, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Musu L, Cocco E. Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019;266(6):1405–1411. doi:10.1007/s00415-019-09272-6.

- 4. Frau J, Saccà F, Signori A, et al. Outcomes after fingolimod to alemtuzumab treatment shift in relapsing–remitting MS patients: a multicentre cohort study. *J Neurol.* 2019;266(10):2440–2446. doi:10. 1007/s00415-019-09424-8.
- Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol.* 2018;265 (12):2851–2860. doi:10.1007/s00415-018-9070-x.
- Rodríguez de Castro B, Pampín Sánchez R, Tembrás Martinez S, Ayastuy Ruiz A, Martínez-Múgica BC. Alemtuzumab for relapsing multiple sclerosis in clinical practice: a four-year retrospective one-center study. *Int J Risk Saf Med.* 2020;31(4):259–265. doi:10.3233/JRS-191029.
- Costa-Frossard L, Meca V, Labiano-Fontcuberta A, et al. Real-world retrospective analysis of alemtuzumab outcomes in relapsin-remitting multiple sclerosis: the LEMCAM study. CNS Drug. 2024;38:231–238. doi:10.1007/s40263-024-01066-3.
- 8. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107–1116. doi:10.1212/WNL. 0000000000004313.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year followup: efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117–1126. doi:10.1212/WNL.0000000000004354.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1819–1828. doi:10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- 11. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856): 1829–1839. doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- CAMMS223 Trial investigators, Coles AJ, Compston AS, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;359(17):1786–1801. doi:10.1056/NEJMoa0802670.
- 13. Breel Jakob G, Barun B, Gomezelj S, et al. Effectiveness and safety of alemtuzumab in the treatment of active relapsing–remitting multiple sclerosis: a multicenter, observational study. *Neurol Sci.* 2021;42(11): 4591–4597. doi:10.1007/s10072-021-05145-x.
- 14. Coles AJ, Achiron A, Traboulsee A, et al. Safety and efficacy with alemtuzumab over 13 years in relapsing-remitting multiple sclerosis: final results from the open-label TOPAZ study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:1–16. doi:10.1177/17562864231194823.
- Di Ioia M, Di Stefano V, Farina D, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis in real-world clinical practice: a report from a single Italian center. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101504. doi:10.1016/j. msard.2019.101504.