

DACLIZUMAB E SCLEROSI MULTIPLA

Dossier scientifico

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 05/03/2018



Daclizumab (nome commerciale Zinbryta®) è un anticorpo monoclonale, trattamento approvato per persone adulte con sclerosi multipla recidivante-remittente che viene somministrato per via sottocutanea una volta al mese. La sperimentazione su questo farmaco ha dimostrato che è più efficace del placebo e dell'IFN β-1a.

Nell'ottobre 2016 (Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n.258 del 04-11-2016) AIFA ha approvato il farmaco in classe C, ovvero a carico del cittadino. Nel luglio 2017 (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.164 del 15-07-2017), è stata approvata la rimborsabilità del farmaco.

Nel novembre del 2017 EMA ha concluso la revisione di Zinbryta® confermando ulteriori restrizioni per ridurre il rischio di danni al fegato Zinbryta. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato il parere definitivo dell'EMA, che verrà inviato alla Commissione europea. L'indicazione terapeutica di Zinbryta dopo la revisione dovrebbe essere "per il trattamento di persone con SM che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie che modificano le malattie (DMT) e non possono essere trattate con altri DMT". Tale parere passa ora alla Commissione europea per l'adozione della decisione definitiva

Che cosa è daclizumab?

Zinbryta® (daclizumab) è un anticorpo monoclonale, una tipologia anticorpi in grado di legarsi a molecole specifiche e agire dunque con meccanismi di azione mirati.

Come viene somministrato il farmaco?

Per iniezione sottocutanea, una volta al mese.

Chi può prescrivere il farmaco?

Il farmaco potrà essere prescritto dal neurologo del centro clinico.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Gli effetti collaterali più gravi segnalati sono stati: un aumento delle transaminasi, severo danno epatico, possibili reazioni cutanee, reazioni infiammatorie al colon (coliti), linfadenopatia. Inoltre, durante il trattamento con daclizumab è possibile che si verifichino reazioni allergiche, infezioni, sintomi a carattere depressivo e ideazione suicidaria.

Le persone che assumono questo farmaco devono eseguire esami o visite mediche particolari?

Prima di iniziare la terapia con Zinbryta® (daclizumab), devono essere controllati i livelli delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina. Inoltre si raccomanda di monitorare mensilmente i livelli di transaminasi, durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di farmaco.

Una persona con SM può cambiare la sua attuale terapia e passare a questo farmaco?

La decisione se adottare Zinbryta® (daclizumab) in sostituzione ad altre terapie deve essere presa in collaborazione con il medico che si occupa del trattamento della sclerosi multipla, tenendo conto di una serie di fattori, tra cui l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia al momento impiegata, i potenziali rischi e benefici, nonché lo stile di vita della persona.

Daclizumab può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?

Esistono dati limitati sull'uso di Zinbryta® (daclizumab) in gravidanza. Gli studi su modello animale non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva. Zinbryta® (daclizumab) non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio giustifichi il rischio potenziale per il feto.

È possibile allattare durante il trattamento con daclizumab?

I dati tossicologici disponibili relativi ad animali in allattamento hanno mostrato l'escrezione di Zinbryta® (daclizumab) nel latte. Non è noto se sia secreto anche nel latte umano. Qualora una donna desideri allattare con latte materno durante il trattamento con daclizumab, deve essere considerato il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e quello della terapia per la donna.

Daclizumab può alterare la fertilità maschile e femminile?

Negli studi su modello animale non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile secondo valutazione tramite gli indici di fertilità. Non esistono dati sugli effetti di Zinbryta® (daclizumab) sulla fertilità delle persone.

È possibile eseguire la vaccinazione antinfluenzale anche in corso di trattamento con daclizumab?

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante la terapia non è stata studiata. Non si raccomanda la vaccinazione con vaccini vivi durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'interruzione della terapia. In uno studio clinico, soggetti in trattamento a lungo termine con Zinbryta® (daclizumab) hanno dimostrato un'adeguata risposta immunitaria a un vaccino trivalente per l'influenza stagionale. Le persone in trattamento possono ricevere vaccini non vivi.

Qual è il suo meccanismo d'azione?

Si lega in maniera specifica ad alcuni recettori che regolano le vie dell'interleuchina-2 (IL-2), molecola coinvolta nel sistema immunitario la cui azione, tra le altre, sarebbe quella di attivare le cellule T autoreattive che sappiamo essere coinvolte nei meccanismi di aggressione della malattia. Legando il recettore ad alta affinità per l'interleuchina-2 (IL-2), il farmaco ne blocca il funzionamento inibendo l'attività infiammatoria dei linfociti T autoreattivi; il farmaco agisce anche aumentando alcune cellule del sistema immunitario che hanno dimostrato di ridurre significativamente i linfociti T autoreattivi.

Come deve essere conservato?

Il farmaco va conservato in frigorifero tra i 2 °C e 8 °C.

RICERCA SU DACLIZUMAB

I risultati della sperimentazione su Zinbryta® (daclizumab) hanno dimostrato vantaggi significativi su tutti i principali parametri clinici della sclerosi multipla, inclusi quelli radiologici e quelli riferiti dalle persone partecipanti. Il farmaco ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo e dell'IFN β -1a, attuale standard di cura. L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un beneficio per tutta la gamma delle persone affette da SM recidivante, compresi i soggetti con alta attività di malattia, quelli nuovi al trattamento o quelli precedentemente esposti ad altre terapie per la SM.

TRIAL CLINICI E AGGIORNAMENTI

2004

Vengono pubblicati i risultati di due studi condotti in aperto; il primo ha coinvolto 11 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva: dopo 7 infusioni a 1mg/kg si è notata una diminuzione del 78% delle lesioni attive e una diminuzione del 81% della frequenza di ricadute; il secondo studio invece è stato condotto su 19 persone con SM recidivante remittente. Daclizumab in questo caso ha migliorato il quadro clinico in 10 persone e stabilizzato nelle altre 9.

2004

Viene pubblicato uno studio di fase II condotto su persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva, che mostra un miglioramento significativo nelle condizioni cliniche delle persone, come per esempio nella riduzione delle ricadute.

Agosto 2007

Viene comunicato il termine dello studio CHOICE di fase II su daclizumab (da solo o in combinazione con interferone) condotto su 230 persone con SM recidivante remittente, già in trattamento con interferone beta ma con scarso controllo della malattia. I partecipanti hanno ricevuto due tipi di dosaggi di daclizumab (1mg/kg sottocutaneo ogni 4 settimane e 2mg/kg sottocutaneo ogni 2 settimane) per un periodo di trattamento di 24 settimane. Successivamente è stata condotta una ulteriore osservazione di 24 settimane e dai dati è emerso che coloro che avevano assunto il dosaggio più elevato avevano avuto una riduzione del 72% circa nel numero di lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica, mentre entrambi i gruppi hanno mostrato una tendenza alla riduzione delle ricadute.

Febbraio 2010

Vengono pubblicati sulla rivista Lancet Neurology i risultati dello studio CHOICE di fase II, che ha coinvolto 230 persone con SM recidivante remittente con attività di malattia, nonostante la terapia interferonica. Daclizumab è stato somministrato in iniezione sottocutanea in due dosaggi, 1 mg ogni 4 settimane e 2 mg ogni due settimane. Il dosaggio più elevato ha diminuito l'attività di malattia evidenziata alla risonanza magnetica del 72%. Non sono stati segnalati invece miglioramenti significati sulle scale di valutazione impiegate nello studio come l'EDSS.

29 maggio 2010

Le aziende Abbott e Biogen Idecannunciano l'inizio di DECIDE, studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, di fase III. Coinvolge 1500 persone con sclerosi multipla in 202 centri di cui otto italiani in 28 paesi ed ha come scopo valutare una formulazione sottocutanea di daclizumab a somministrazione mensile in confronto con interferone nella prevenzione delle ricadute. In particolare in tale studio la significatività statistica è stata raggiunta per l'endpoint primario di riduzione del tasso di recidiva annualizzato (ARR), oltre che per il primo endpoint secondario, ossia il numero di lesioni iperintense in T2 di nuova insorgenza o in espansione. Tuttavia non è stato raggiunto l'endpoint secondario che valutava la percentuale di pazienti con progressione della disabilità sostenuta, misurata con la scala Expanded Disability Status Scale (EDSS) a 12 settimane. L'incidenza complessiva degli eventi avversi era simile nei gruppi di daclizumab e di interferone beta-1a. Rispetto a quest'ultimo, in coloro che erano trattati con daclizumab è stata rilevata una maggiore incidenza di infezioni gravi (4% vs 2%), reazioni cutanee gravi (2% vs <1%) e innalzamenti delle transaminasi epatiche superiore a cinque volte il limite superiore della norma (6% vs 3%).

28 aprile 2016

Il Comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) – organo dell’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) - si esprime positivamente su daclizumab. Secondo il Comitato, i benefici di daclizumab riguardano la riduzione del tasso di recidiva annuale e il rischio alla progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane.

27 maggio 2016

L’ente regolatorio dei prodotti farmaceutici americano - Food and Drug Administration (FDA) - annuncia l’approvazione di daclizumab per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in persone adulte. La terapia viene auto-somministrata con un’iniezione una volta al mese.

Giugno 2017

Il 9 giugno 2017 l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha comunicato di aver iniziato una revisione del farmaco Zinbryta® (daclizumab), approvato dalla stessa EMA nel luglio 2016. La revisione è stata avviata a seguito di un decesso per insufficienza epatica fulminante di una persona con sclerosi multipla tedesca in trattamento con Zinbryta® nell’ambito di uno studio osservazionale in corso, e di quattro casi di danno epatico grave. Il rischio di danno epatico con il farmaco era già conosciuto al momento della sua approvazione e pertanto sono state prese diverse iniziative per gestire questo rischio, inclusi materiali informativi educazionali sia per gli operatori sanitari sia per le persone con sclerosi multipla. Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell’EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) valuterà ora tutti i dati disponibili e determinerà se ci siano implicazioni per l’uso del prodotto e se ci sia la necessità di introdurre nuove misure per minimizzare questo rischio.

Novembre 2017

EMA ha concluso la revisione di Zinbryta e conferma ulteriori restrizioni per ridurre il rischio di danni al fegato Zinbryta. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato il parere definitivo dell’EMA, che verrà inviato alla Commissione europea. L’indicazione terapeutica di Zinbryta dopo la revisione dovrebbe essere “per il trattamento di persone con SM che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie che modificano le malattie (DMT) e non possono essere trattate con altri DMT”. Tale parere passa ora alla Commissione europea per l’adozione della decisione definitiva.

Marzo 2018

L’Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato una revisione urgente del farmaco daclizumab (Zinbryta®) in seguito a 7 casi gravi di fenomeni infiammatori cerebrali in Germania, tra cui encefaliti e meningoencefaliti, e un caso in Spagna.

Parallelamente all'avvio della revisione, la società che commercializza Zinbryta® (Biogen Idec Ltd) ha informato EMA della sua intenzione di ritirare volontariamente le autorizzazioni all'immissione in commercio del suddetto farmaco.

BIBLIOGRAFIA

Wiendl et al. Modulation of IL-2Rα with daclizumab for treatment of multiple sclerosis, Nature Reviews Neurology 9, 394-404 (July 2013).

Gold et al Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.

Ludwig Kappos, M.D. et al, Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis N Engl J Med 2015; 373:1418-1428.

Milo R, The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2014 Jan; 7(1): 7–21.

SELECTION Study Investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, McNeill M, Amaravadi L, Sweetser M, Elkins J, O'Neill G; Lancet Neurol. 2014 May;13(5):472-81.

Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study.

Gold R1, Radue EW2, Giovannoni G3, Selmaj K4, Havrdova E5, Stefoski D6, Sprenger T2,7, Montalban X8, Cohan S9, Umans K10, Greenberg SJ11, Ozen G10, Elkins J10. BMC Neurol. 2016 Jul 26;16:117.

SCLEROSI MULTIPLA : IL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI FARMACI



FASE I. Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi singole in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco in questione e si stabilisce anche il dosaggio da utilizzare successivamente.



FASE II. Se il trattamento risulta essere sicuro, iniziano studi per determinare l'efficacia del farmaco nel persone con la condizione da trattare. Questi studi possono durare diversi mesi o anni e coinvolgere un numero maggiore di persone. Lo studio potrà essere:

- a) controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
- b) doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento sono ricezione;
- c) randomizzato: i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento attivo o placebo.



FASE III. Se un farmaco mostra efficacia, viene condotto uno studio più ampio. Questi studi clinici possono essere condotti in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Tali studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco in una più ampia gamma di persone e confrontarlo con i trattamenti esistenti.



Autorizzazione EMA (European Medicines Agency). I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.



Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.



Enti locali. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.