

## Daclizumab en la esclerosis múltiple

Francisco C. Pérez-Miralles

**Introducción.** El daclizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad CD25 del receptor de la interleucina-2, investigado como terapia modificadora de la evolución de la enfermedad en la esclerosis múltiple. La presente revisión aborda cómo se desarrolló el fármaco, cuál es su mecanismo de acción conocido y los datos que se han obtenido hasta la fecha acerca de su eficacia y seguridad.

**Desarrollo.** El daclizumab ha mostrado superioridad en prevención de brotes frente a placebo e interferón beta-1a de baja dosis en un nivel que lo sitúa a la par del resto de fármacos de primera línea actuales. El efecto sobre la progresión de la enfermedad y sobre parámetros de neurodegeneración, no obstante, no está aclarado. Por otro lado, presenta problemas de seguridad (riesgo de reacciones autoinmunes que incluyen hepatopatía fulminante y encefalitis) que han supuesto finalmente su retirada del mercado. El daclizumab introduce un nuevo mecanismo de acción a través del bloqueo de una interleucina clave en la regulación inmune y por su efecto sobre una población de células con capacidad reguladora, como son las células NK CD56(bright).

**Conclusiones.** El daclizumab ha demostrado eficacia para frenar el proceso inflamatorio de la esclerosis múltiple, aunque la aparición de efectos secundarios potencialmente graves no ha permitido que su uso impacte de manera significativa en la práctica clínica actual. El desarrollo de nuevos fármacos en la esclerosis múltiple debe estar supeditado a mantener o mejorar el perfil riesgo-beneficio respecto a los ya en uso.

**Palabras clave.** Anticuerpo monoclonal. Célula NK. Daclizumab. Esclerosis múltiple. Interleucina 2. Seguridad.

### Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante del sistema nervioso central. Su causa en la actualidad se desconoce, y probablemente estén involucrados factores ambientales y genéticos. Por evolución natural de la enfermedad, un porcentaje elevado de pacientes desarrollará una discapacidad neurológica en los siguientes años tras el diagnóstico [1].

Afortunadamente, con el tiempo se han ido desarrollando fármacos que pueden modificar la historia natural de la enfermedad (terapias modificadoras de la enfermedad), abandonando así progresivamente una época de nihilismo terapéutico [2]. Actualmente, contamos con varias opciones de terapias modificadoras de la enfermedad, con distintos grados de eficacia y perfil de reacciones adversas, habitualmente en relación directa [3], con recomendaciones específicas de uso para cada una de ellas, basadas en consensos científicos [4].

El motivo de usar daclizumab en la EM deriva del concepto de esta enfermedad como una enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+. El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el llamado epítipo Tac del CD25 del

receptor de la interleucina 2 (IL-2R), de tal forma que bloquea el IL-2R de alta afinidad, e impide así la maduración de las células T CD25+ activadas autorreactivas. La presente revisión aborda cómo se desarrolló el fármaco, el mecanismo de acción conocido del fármaco y los datos que se han obtenido hasta la fecha acerca de su eficacia y seguridad.

### Mecanismos de acción propuestos para el daclizumab

Se pensó inicialmente que el mecanismo de acción principal se basaba en el bloqueo de la IL-2 a través del CD25, evitando la maduración de los linfocitos T autorreactivos. Sin embargo, se ha comprobado que los efectos de inhibir la IL-2 *in vivo* son mucho más complejos.

La IL-2 se produce fundamentalmente por los linfocitos CD4+ activados y, en menor medida, por los linfocitos CD8+ activados. Sin embargo, otras poblaciones, como las células dendríticas y los linfocitos NK, también secretan IL-2 [5,6].

El IL-2R es un receptor formado por varias subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma_c$ ), cuyas interacciones entre sí forman distintos subtipos de receptor: de alta, de inter-

Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España.

#### Correspondencia:

Dr. Francisco Carlos Pérez Miralles  
Unidad de Neuroinmunología.  
Servicio de Neurología. Hospital  
Universitari i Politècnic La Fe.  
Avda. Fernando Abril Martorell, 106.  
E-46026 Valencia.

#### E-mail:

perez\_fca@gva.es

#### Declaración de intereses:

El autor declara haber recibido honorarios por ser orador en actividades docentes organizadas por Almirall, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis y Teva.

#### Aceptado tras revisión externa:

06.03.18.

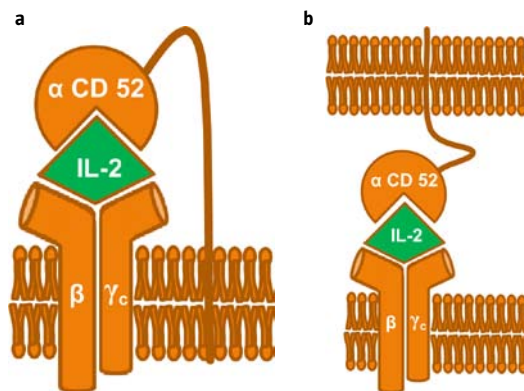
#### Cómo citar este artículo:

Pérez-Miralles FC. Daclizumab en la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2018; 66: 271-82.

English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2018 Revista de Neurología

**Figura 1.** Representación esquemática del receptor de interleucina 2. La presentación cis (a) es típica en los linfocitos T reguladores (CD4+CD25+Foxp3+), y la trans (b), en linfocitos T CD4+ o CD8+ durante la presentación antigénica con una célula dendrítica, en la que ésta aporta la subunidad  $\alpha$  (CD25).



media y de baja afinidad (Fig. 1) [7]. El IL-2R de afinidad intermedia está formado por las cadenas  $\beta$  y  $\gamma_c$ . La subunidad  $\alpha$  (CD25) es el receptor de baja afinidad y no induce ninguna respuesta celular por sí sola, pero ayuda a captar la IL-2 sobre la superficie celular cuando se une al resto de subunidades. La unión de CD25 al resto de subunidades para conformar el IL-2R de alta afinidad puede hacerse a través de la membrana de la misma célula (unión 'cis'), o desde la membrana de una célula dendrítica durante la presentación del antígeno (unión 'trans') [8].

El daclizumab actúa sobre las células T efectoras inhibiendo su proliferación al bloquear la unión con el IL-2R de alta afinidad. No obstante, este efecto apenas produce un descenso perceptible del recuento periférico de células T CD4+ y CD8+ [9], por lo que sus efectos *in vivo* deben buscarse en otros mecanismos (Fig. 2).

Se ha observado que la terapia con daclizumab produce un aumento de hasta 7-8 veces el número de células NK CD56<sup>bright</sup> circulantes en la sangre periférica y en el líquido cefalorraquídeo; estas células carecen del CD25, pero sí disponen de la conformación del IL-2R de afinidad intermedia. Este tipo de célula NK parece poseer capacidad de regulación inmune y de mediar citotoxicidad y eliminar a los linfocitos T activados autólogos [10] mediante la liberación de granzima K, que induce la apoptosis de estas células [11], y se sospecha que podrían actuar sobre la microglía en reposo [12]. Se ha visto que su población también se expande durante el primer trimestre del embarazo, por lo que puede estar

implicada en los mecanismos de tolerancia inmunológica materno-fetal [13].

Además, el aumento de las células NK CD56<sup>bright</sup> se correlaciona con un descenso de células inductoras de tejido linfoide, otra población linfoide de células linfoides innatas de especial interés en la EM por su habilidad para formar folículos linfoides ectópicos meníngeos [14-16].

También se ha observado una reducción hasta de un 40% de los niveles de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+Foxp3+). Aunque esta reducción no parece influir en los resultados clínicos o con la aparición de complicaciones [17], es conocido que la delección del gen que codifica el CD25 en seres humanos se ha relacionado con la aparición de fenómenos de autoinmunidad y linfoproliferación [18, 19], y es posible que el daclizumab pueda potenciar fenómenos de autoinmunidad por un efecto no deseable sobre esta subpoblación linfocitaria que regula la tolerancia inmunológica [20].

### Desarrollo del daclizumab como terapia para la esclerosis múltiple y datos de eficacia en los estudios principales

El daclizumab proviene del desarrollo de un anticuerpo monoclonal murino investigado por el National Institute of Health/National Cancer Institute de Estados Unidos [21]. Fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado comercializado [22-25], producido por PDL BioPharma y comercializado por Roche Pharma (Zenapax®).

Inicialmente, se estudió como terapia contra la leucemia producida por el virus linfótropo de células T humanas de tipo I (HTLV-I) [24], pero fue finalmente aprobado con la indicación de prevenir el rechazo tras el trasplante alogénico de riñón [26] por la Food and Drug Administration de Estados Unidos en 1997 y para el trasplante alogénico de órganos sólidos en Europa en 1999, como terapia en combinación con esteroides y ciclosporina [27, 28]. También se ha probado en la paraparesia espástica tropical por HTLV-I, donde mostró reducir la carga vírica [29], y en la uveítis de origen no infeccioso [30].

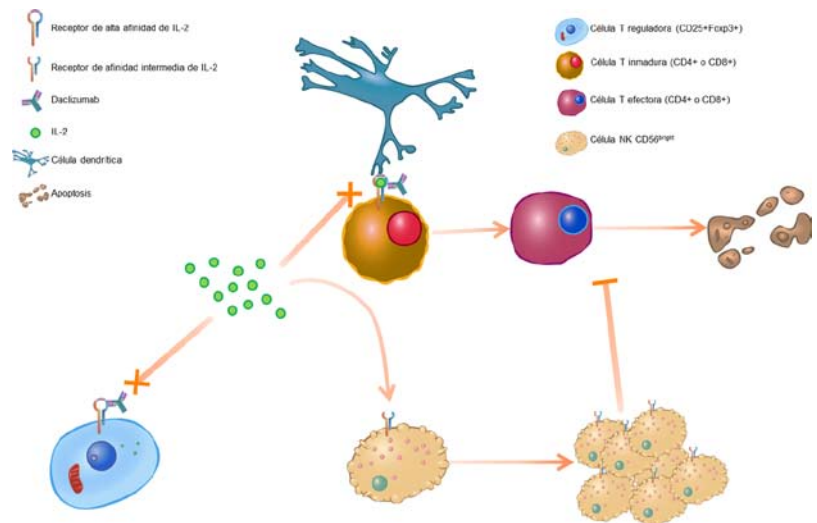
Los primeros ensayos en fase I-II en EM fueron de diseño abierto, no ciego, como terapia añadida al interferón  $\beta$  (IFN- $\beta$ ), en pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a cualquier formulación de IFN- $\beta$  de uso en la EM [31,32]. Aunque con las limitaciones propias de los estudios no controlados para extraer datos de eficacia, se observó en estos estudios una reducción en resonancia magnética

(RM) mayor del 70% en la aparición de nuevas lesiones con realce tras gadolinio en secuencias potenciadas en T<sub>1</sub> (NLGd) durante el período de terapia combinada en dosis de 1 mg/kg de daclizumab intravenoso mensual durante seis meses. En los estudios de seguimiento, gran parte de los pacientes se mantuvieron en monoterapia con daclizumab, aunque un tercio requirió continuar una terapia añadida con IFN- $\beta$  o usar una dosis mayor de daclizumab [32,33]. Otro ensayo en fase II de diseño abierto, no ciego, en pacientes que no habían recibido terapias previas, mostró resultados similares [34].

Sin embargo, la producción del daclizumab se interrumpió en 2009, según la empresa farmacéutica, en vista de la disponibilidad de terapias alternativas y la menguante demanda del fármaco en el mercado, pero no por problemas de seguridad [35]. En efecto, aunque en el campo del trasplante de órganos sólidos la estrategia de bloquear el IL-2R a través del mecanismo anti-CD25 (desde la suspensión del daclizumab, con el anticuerpo monoclonal quimérico basiliximab) sigue vigente hoy en día [36], cada vez se prefieren más las estrategias de inmunosupresión clásica que inducen agotamiento linfocitario, como la globulina antitimocítica, en especial en pacientes considerados de alto riesgo [37]. Aunque el desarrollo del daclizumab se vio interrumpido tanto en el campo del trasplante como en otras enfermedades, los resultados en la EM permitieron continuar su desarrollo por Facet Biotech (empresa a la que PDL BioPharma transfirió sus proyectos) junto con Biogen Idec [38,39].

Se diseñó un estudio en fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de seis meses de duración, con dos brazos de tratamiento activo de daclizumab subcutáneo a 2 mg/kg cada dos semanas y 1 mg/kg cada cuatro semanas en combinación con la formulación de IFN- $\beta$  con la que estuviesen siendo tratados previamente (estudio CHOICE). Este estudio mostró que, en comparación con llevar solamente IFN- $\beta$ , los brazos de alta y baja dosis redujeron un 72% y un 25% el número de NLGd, respectivamente. El brazo de baja dosis, sin embargo, no alcanzó un resultado estadísticamente significativo ( $p = 0,051$ ). Como objetivos secundarios, este estudio midió la tasa anualizada de brotes, y observó una reducción del 43% y 32% en los grupos de alta y baja dosis, respectivamente, aunque sin alcanzar significación estadística. Inicialmente se pensaba que la dosis de 1 mg/kg sería suficiente para bloquear la totalidad de los CD25 en la sangre periférica [40]. El aumento de eficacia del brazo de dosis alta llevó a pensar que la saturación del CD25 se producía no solamente en la sangre periférica, sino

**Figura 2.** Esquema de los principales mecanismos de acción del daclizumab. El daclizumab inhibe la unión de la interleucina-2 (IL-2) al receptor de alta afinidad de la IL-2, impidiendo así la maduración de los linfocitos T en linfocitos T efectores maduros. Esto produce una disponibilidad relativa de la IL-2 sobre el receptor de afinidad intermedia, presente en las células NK CD56<sup>bright</sup>, cuya población se ve expandida. El efecto regulador de esta población puede compensar así el potencial efecto del daclizumab sobre la inhibición de los linfocitos T reguladores.



también en los lugares donde ocurre la activación específica del linfocito T, como los órganos linfoides, y en los tejidos con inflamación, incluso en el mismo parénquima del sistema nervioso central [41].

### Estudios principales con el daclizumab

Tras el estudio CHOICE, se desarrolló una modificación de la estructura química del daclizumab mediante un procedimiento llamado 'de alto rendimiento' (daclizumab-HYP, del inglés *high-yield process*), en el que el anticuerpo cambia el patrón de glucosilación, conservando la secuencia de aminoácidos original. Esta modificación afecta a cómo se une el anticuerpo a los receptores Fc, para mejorar así la tolerancia al reducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fijación de complemento, sin modificar la interacción directa con el receptor CD25 respecto al daclizumab original [42]. Fue con esta última formulación, que permite el uso subcutáneo del daclizumab una vez cada cuatro semanas, con la que prosiguieron el resto de estudios. Posteriormente, se ha denominado a esta nueva formulación 'daclizumab  $\beta$ '. Para simplificar, mantendremos el nombre daclizumab, que es el que ha trascendido a la ficha técnica final del fármaco.

**Tabla I.** Resumen de los datos de eficacia clínica y radiológica de los estudios principales del daclizumab.

	SELECT <sup>a</sup> [27]			DECIDE <sup>b</sup> [28]		
	Placebo (n = 196)	DCL 150 mg (n = 201)	p	Interferón-β 1a <sup>c</sup>	DCL 150 mg	p
Tasa anualizada de brotes (IC 95%)	0,46 (0,37-0,57)	0,21 (0,16-0,29)	< 0,0001	0,39 (0,35-0,44)	0,22 (0,19-0,24)	< 0,001
	Reducción del riesgo relativo: 46%			Reducción del riesgo relativo: 45%		
Libre de brotes	65%	81%	< 0,0001	51%	67%	ns <sup>d</sup>
	HR: 0,45 (0,30-0,67)	NNT: 6 (4-13)		HR: 0,59 (0,50-0,69)	NNT: ns <sup>d</sup> 6 (5-8)	
ECD a las 12 semanas	13%	6%	0,021	20%	16%	ns
	HR: 0,45 (0,30-0,67)	NNT: 14 (8-71)		HR: 0,84 (0,66-1,07)	NNT: ns 34 (16-81)	
Nuevas lesiones activas (IC 95%)	8,1 (6,7-9,9)	2,4 (2,0-3,0)	< 0,0001	9,4 (8,5-10,5)	4,3 (3,9-4,8)	< 0,001
	Reducción del riesgo relativo: 70%			Reducción del riesgo relativo: 54%		
NLGd (IC 95%)	1,4 (1,1-1,8) <sup>e</sup>	0,3 (0,2-0,4) <sup>e</sup>	< 0,0001	1,0 (0,8-1,2)	0,4 (0,3-0,5)	< 0,001
	Reducción del riesgo relativo: 79%			Reducción del riesgo relativo: 60%		
%CVC (IC 95%)	-0,74 (-0,87 a -0,61) <sup>e</sup>	-0,79 (-0,91 a -0,67) <sup>e</sup>	ns	-0,59 <sup>f</sup>	-0,56 <sup>f</sup>	< 0,001
	Reducción del riesgo relativo: -6,8%			Reducción del riesgo relativo: 4,4%		

%CVC: porcentaje de cambio del volumen cerebral; DCL: daclizumab; ECD: porcentaje de pacientes con empeoramiento confirmado de discapacidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: *hazard ratio*; NLGd: nuevas lesiones que realzan tras gadolinio; NNT: número de pacientes tratados necesarios para evitar un evento; ns: estadísticamente no significativo. <sup>a</sup> Resultados en la semana 52 (se muestran solamente los resultados del brazo del daclizumab 150 mg); <sup>b</sup> Resultados en la semana 144; <sup>c</sup> Interferón β-1a 30 µg intramuscular semanal; <sup>d</sup> Resultados considerados como estadísticamente no significativos en el análisis jerárquico al no alcanzar el objetivo secundario de mejoría en la proporción de pacientes con empeoramiento de discapacidad confirmado a las 12 semanas; <sup>e</sup> Intervalo de confianza al 95% calculado a través de la desviación estándar presentada en el artículo original; <sup>f</sup> Intervalo de confianza al 95% no presente en el artículo original y que no puede calcularse a través de la información dada.

### Estudio SELECT (daclizumab frente a placebo)

El siguiente estudio exploró la eficacia del daclizumab en monoterapia en una población de pacientes con EM que en su mayoría no habían recibido previamente terapias modificadoras de la enfermedad.

Los brazos de tratamiento activo de este estudio, llamado SELECT, fueron de 150 y 300 mg subcutáneos cada cuatro semanas durante un año. En esta ocasión, la dosis de 150 mg mostró una eficacia similar, cuanto no mejor, que la dosis más alta; ambos brazos de tratamiento activo redujeron la tasa anualizada de brotes, la proporción de pacientes que tuvieron un brote durante el tratamiento, y la proporción de pacientes que experimentaron un incremento en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) y en el número de lesiones activas en secuencias potenciadas en T<sub>2</sub> –nuevas o que aumentan de tamaño (NLAc)– en la RM [43] (Tabla I; Fig. 3).

### Estudio DECIDE (daclizumab 150 mg frente a IFN-β1a 30 µg intramuscular)

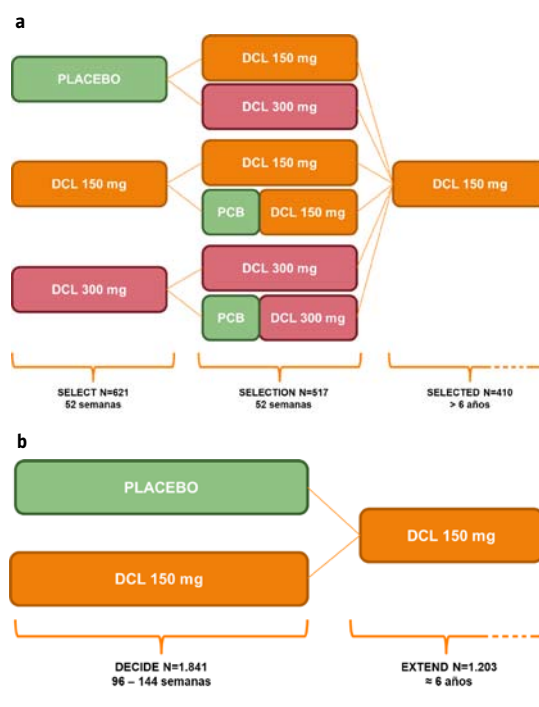
Finalmente, se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo (IFN-β1a 30 µg intramuscular semanal), doblemente simulado, de grupos paralelos (daclizumab subcutáneo/placebo intramuscular o placebo subcutáneo/IFN-β1a intramuscular), el estudio DECIDE [44]. El daclizumab 150 mg subcutáneo cada cuatro semanas mostró una reducción en la tasa anualizada de brotes del 45% respecto al IFN-β1a de baja dosis (Tabla I; Fig. 3). También se observó una reducción del 54% en el número de NLAc en la RM de la semana 96 ( $p < 0,001$ ), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que tuvieron un empeoramiento de su discapacidad confirmado a las 12 semanas (el 16% en el grupo de daclizumab y el 20% en el grupo de IFN-β1a).

Como objetivos exploratorios, cabe destacar que la reducción de la tasa anualizada de brotes fue consistente a lo largo del estudio (desde visita basal a semanas 48 y 96), que el efecto sobre el empeoramiento de la discapacidad confirmado a 24 semanas en la última visita de semana 144 sí mostró diferencias significativas (el 18% en el grupo placebo y el 13% en el grupo de daclizumab;  $p = 0,03$ ) y que se detectaron diferencias en los cambios de la escala funcional compuesta de esclerosis múltiple –*Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*– y en sus componentes (test de marcha de 25 pasos, *Nine Hole-Peg Test*, PASAT-3), así como en el test de modalidades de símbolos y dígitos –*Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)*– en la semana 96 y no en la semana 48; el valor clínico de este último resultado, aunque estadísticamente significativo, es incierto, dado el tamaño del efecto (cambio de 0,055 en la puntuación de la MSFC en el grupo placebo y de 0,071 en el grupo de daclizumab). No se hallaron diferencias en la evolución de la EDSS en las semanas 48 o 96, ni diferencias en el porcentaje de pacientes que tuvieron una mejoría sostenida de la discapacidad.

En cuanto a resultados exploratorios de parámetros de RM, el daclizumab mostró datos de eficacia radiológica desde la primera exploración de la RM de la semana 24, con reducción en el número y volumen de NLAc en la semana 24 y en el número de NLGd en las exploraciones de RM en las semanas 48 y 96. En cuanto a los marcadores de degeneración, el daclizumab ha mostrado reducir tanto en la semana 48 como en la 96 la aparición de nuevas lesiones hipointensas en las secuencias potenciadas en  $T_1$  (los llamados ‘agujeros negros’), con una reducción hasta del 52% en su número en la semana 96.

Merece una mención aparte el comportamiento de los cambios en el volumen cerebral. Tras introducción del daclizumab y el IFN- $\beta$ 1a intramuscular, se observa ya en los primeros seis meses una reducción acelerada de volumen respecto a la situación basal, que llega a  $-0,668\%$  en el grupo de daclizumab y a  $-0,739\%$  en el grupo de IFN- $\beta$ 1a ( $p = 0,03$ ). Los porcentajes de cambio del volumen cerebral desde la RM basal a la de semana 96 y desde la RM de la semana 24 a la semana 96 fueron muy similares. Retomando los resultados del estudio SELECT, en este estudio se detectó una tendencia en los primeros seis meses de tratamiento con daclizumab a que hubiese un mayor descenso del volumen cerebral respecto al placebo, descenso que se mantuvo durante las 52 semanas que duró el estudio. Esto parece indicar que el fenómeno de pseudoatrofia, presente en muchos otros fármacos en EM, actúa

**Figura 3.** Esquema del diseño de los estudios principales de daclizumab (a) y sus estudios de extensión (b). DCL: daclizumab; PCB: fase de lavado con placebo previo al reinicio del daclizumab.

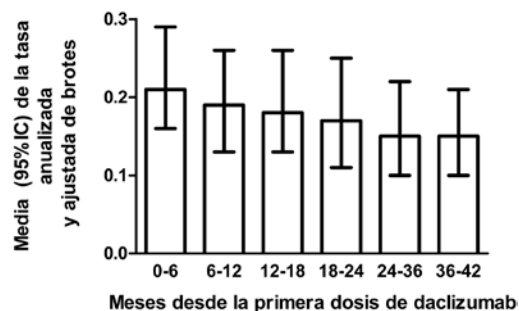


durante los primeros meses del tratamiento y se estabiliza posteriormente [45-50]. Con todo, se desconoce si el significado de una reducción relativa del 4,4% del porcentaje de cambio del volumen cerebral respecto al IFN- $\beta$ 1a intramuscular, aunque estadísticamente significativa, es clínicamente relevante.

### Resultados de estudios de extensión y análisis *post hoc*

Tanto el estudio SELECT como el DECEDE se han seguido de estudios de extensión, no así en el estudio CHOICE. El estudio SELECTION ( $n = 517$ ), de un año de duración, recogió a los pacientes que finalizaron el estudio SELECT ( $n = 621$ ); en dicho estudio, los pacientes fueron nuevamente realeatorizados: los provenientes del brazo de placebo fueron realeatorizados a llevar daclizumab 150 o 300 mg subcutáneo mensual, y los que llevaban daclizumab (ya fuera en dosis de 150 o de 300 mg), se realeatorizaron a seguir con su misma dosis o a parar temporalmente el tratamiento durante seis meses y continuarlo en la misma dosis [51]. Además, a los pacientes que terminaron el período de seguimien-

**Figura 4.** Evolución de la tasa anualizada de brotes en el estudio SELECTED [36]. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



to del SELECTION se les ofreció continuar con daclizumab 150 mg subcutáneo mensual bajo el estudio SELECTED ( $n = 410$ ). Por su parte, se ofreció participar a los pacientes que finalizaron el estudio DECIDE en la fase de extensión llamada EXTEND, de la que aún no hay resultados publicados.

Los resultados a tres años del estudio SELECTED mostraron que el daclizumab mantuvo la tasa anualizada de brotes en torno a 0,2 a lo largo de tres años (Fig. 4) [52]. Recientemente, se expusieron los resultados a seis años del estudio SELECTED en la 7.<sup>a</sup> Reunión Conjunta de laECTRIMS-ACRIMS de 2017, celebrada en París, y se observó que las tasas de brotes anualizadas pueden llegar a disminuir hasta 0,1 en los pacientes que superan 336 semanas de seguimiento [53]. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela, puesto que los estudios de extensión abiertos están expuestos a un sesgo de selección importante (solamente 95 pacientes superaron las 336 semanas de seguimiento) y no es posible discernir la eficacia real del fármaco de la propia evolución de la enfermedad. Con todo, la experiencia del estudio SELECTED no parece indicar que el fármaco pierda efecto en el corto-medio plazo.

Un estudio *post hoc* basado en el ensayo SELECT mostró que el daclizumab es también eficaz en un subgrupo de pacientes llamados de ‘alta actividad’ (al menos dos brotes en el año previo a la aleatorización y presencia de NLGd en la exploración de la RM basal), reduciendo un 50% la tasa de brotes en comparación con el placebo, similar al grupo de ‘menor actividad’ (un 51% de reducción) [54].

Un reciente trabajo *post hoc* de subgrupos del estudio DECIDE mostró que los pacientes con edad  $\leq 35$  años y con un volumen de lesiones hiperintensas en  $T_2$  superior o igual a la mediana en la RM

basal tenían más probabilidades de responder mejor para tres medidas exploratorias (progresión de discapacidad confirmada a las 24 semanas, progresión de la MSFC sostenida a las 24 semanas, empeoramiento clínicamente significativo de la escala física de la *Multiple Sclerosis Impact Scale*) con daclizumab que con IFN- $\beta$ 1a intramuscular [55]. También se ha observado una mejoría respecto del IFN- $\beta$ 1a en los valores del SDMT, y una menor proporción de pacientes que empeoraban  $\geq 3$  puntos el SDMT en la semana 96 [56].

Existe en marcha un estudio para evaluar la eficacia del daclizumab para evitar la reactivación de la enfermedad tras la retirada del natalizumab (estudio SUSTAIN, ClinicalTrials.gov, código de identificación NCT02881567), aunque ya existe alguna descripción aislada de fracaso de esta terapia con efecto rebote y que precisó rescate terapéutico con alemtuzumab [57].

## Datos de seguridad

La tasa de aparición de efectos adversos ha sido similar tanto frente a placebo como frente a IFN- $\beta$ 1a de baja dosis y, en su mayor parte, fueron de grado leve o moderado. No obstante, sí ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas graves (infecciones, reacciones cutáneas y alteraciones hepáticas). Se dispone, asimismo, de datos de seguridad hasta a seis años de seguimiento desde la primera dosis del daclizumab de los estudios de extensión SELECTED y EXTEND [53,58]. En la tabla II se resumen las incidencias de efectos adversos encontradas en los principales estudios y sus respectivas fases de extensión.

## Infecciones

Las infecciones que se dieron con más frecuencia en los pacientes tratados con daclizumab frente a placebo o IFN- $\beta$ 1a fueron las del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, gripe) e inferior (bronconeumonía). Se produjeron infecciones graves en el 3-4% de los pacientes tratados con daclizumab, frente a ninguna en el grupo control del estudio SELECT y un 2% de los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a. Por lo general, las infecciones se manejaron de forma convencional, y en su mayor parte no precisaron la suspensión del fármaco.

No se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva ni un aumento claro de infecciones oportunistas en pacientes con EM con daclizumab. La aparición de infecciones víricas del gru-

**Tabla II.** Incidencia de los efectos adversos más relevantes en los estudios principales del daclizumab y sus estudios de extensión.

	SELECT [27]			SELECTION [35]		SELECTED [37] <sup>a</sup>	DECIDE [28] <sup>b</sup>		EXTEND [58]
	PCB (n = 204)	DCL 150 mg (n = 208)	DCL 300 mg (n = 209)	DCL 150 mg <sup>g</sup> (n = 258)	DCL 300 mg <sup>h</sup> (n = 259)	DCL 150 mg (n = 410) <sup>a</sup>	IFN-β1a (n = 922)	DCL 150 mg (n = 919)	DCL 150 mg (n = 1.516) <sup>c</sup>
<b>Totalidad de EA</b>	161 (79%)	151 (73%)	159 (76%)	188 (73%)	180 (69%)	358 (87%)	842 (91%)	838 (91%)	1393 (92%)
<b>EA graves</b>	53 (26%)	32 (15%)	36 (17%)	48 (19%)	37 (14%)	148 (36%)	194 (21%)	221 (24%)	ND
<b>EA graves excluyendo brotes</b>	12 (6%)	15 (7%)	19 (9%)	19 (7%)	15 (6%)	105 (26%)	88 (10%)	142 (15%)	308 (20%)
<b>Retiradas del DCL debidas a EA</b>	ND	ND	ND	12 (5%)	12 (5%)	91 (22%)	112 (12%)	142 (15%)	327 (22%)
<b>Neoplasias</b>	1 (< 1%) <sup>i</sup>	1 (< 1%) <sup>k</sup>	2 (< 1%) <sup>l</sup>	0	1 (< 1%) <sup>m</sup>	10 (2%) <sup>n</sup>	8 (1%) <sup>ñ</sup>	7 (1%) <sup>o</sup>	12 (< 1%) <sup>p</sup>
<b>Fallecimientos</b>	0	1 (< 1%) <sup>q</sup>	0	0	1 (< 1%) <sup>r</sup>	0	4 (< 1%) <sup>s</sup>	1 (< 1%) <sup>t</sup>	2 (< 1%) <sup>u</sup>
<b>Infecciones</b>	89 (44%)	104 (50%)	112 (54%)	104 (40%)	105 (40%)	252 (61%)	523 (57%)	595 (65%)	1017 (67%)
EA graves	0	6 (3%)	3 (1%)	8 (3%)	5 (2%)	23 (6%)	15 (2%)	40 (4%)	77 (5%)
ITRS	54 (26%)	61 (29%)	65 (31%)	55 (21%)	50 (19%)	139 (34%) <sup>d</sup>	321 (35%)	375 (40%)	813 (54%)
Herpes oral	10 (5%)	10 (5%)	13 (6%)	ND	ND	19 (5%) <sup>d</sup>	ND	ND	ND
ITU	ND	ND	ND	ND	ND	31 (8%) <sup>d</sup>	98 (11%)	96 (10%)	177 (12%)
<b>Cutáneos</b>	27 (13%)	38 (18%)	45 (22%)	51 (20%)	48 (19%)	157 (38%)	176 (19%)	344 (37%)	637 (42%)
EA graves	0	2 (< 1%)	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	18 (4%)	1 (< 1%)	14 (2%)	39 (3%)
<b>EA de especial interés</b>									
Hepáticos	71 (35%) <sup>e</sup>	70 (34%) <sup>e</sup>	76 (36%) <sup>e</sup>	80 (31%) <sup>e</sup>	93 (36%) <sup>e</sup>	104 (25%)	130 (14%)	144 (16%)	282 (19%)
AST/ALT ≥ 3 VLN	ND	ND	ND	ND	ND	60 (15%)	80 (9%)	96 (10%)	183 (13%)
AST/ALT 3-5 VLN	6 (3%)	7 (3%)	6 (3%)	3 (1%)	7 (3%)	ND	ND	ND	ND
AST/ALT ≥ 5 VLN	1 (< 1%)	9 (4%)	8 (4%)	3 (1%)	8 (3%)	37 (9%)	31 (3%)	59 (6%)	121 (8%)
AST/ALT ≥ 3 VLN y BLB ≥ 2 VLN	ND	ND	ND	ND	ND	2 (< 1%)	1 (< 1%)	7 (1%)	ND
<b>Reacción local a la inyección</b>	3 (1%)	4 (2%)	4 (2%)	5 (2%)	9 (3%)	ND	102 (11%) <sup>f</sup>	96 (10%) <sup>f</sup>	ND
<b>Autoinmunidad<sup>i</sup></b>	0	0	2 (< 1%) <sup>v</sup>	0	4(2%) <sup>w</sup>	ND	ND	ND	3 (< 1%) <sup>x</sup>
<b>Linfadenopatía</b>	0	0	1 (< 1%)	ND	ND	28 (7%)	ND	ND	143 (9%)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BLB: bilirrubina; DCL: daclizumab; EA: efectos adversos; IFN-β1a: interferón-β1a 30 µg intramuscular semanal; ITRS: infecciones del tracto respiratorio superior; ITU: infección del tracto urinario; ND: datos no comunicados en el trabajo original; PCB: placebo; VLN: veces el valor de normalidad. <sup>a</sup> Datos de la totalidad de pacientes a lo largo de seis años; <sup>b</sup> Datos de la totalidad de pacientes a lo largo de tres años; <sup>c</sup> Datos de la totalidad de pacientes que recibieron al menos una dosis de daclizumab a lo largo de seis años, incluyendo a los pacientes que participaron en el estudio DECIDE y no siguieron en el estudio EXTEND; <sup>d</sup> Datos obtenidos de un trabajo previo a tres años, al no describirse en los datos a seis años; <sup>e</sup> Datos expresados en el artículo original como elevación de enzimas hepáticas y no como alteraciones hepáticas; <sup>f</sup> Datos referidos en el trabajo original como 'dolor en el lugar de inyección'; <sup>g</sup> Datos agrupados incluyendo todos los pacientes que se aleatorizaron a daclizumab 150 mg o a fase de lavado de seis meses y reinicio de daclizumab 150 mg; <sup>h</sup> Datos agrupados incluyendo todos los pacientes que se aleatorizaron a daclizumab 300 mg o a fase de lavado de seis meses y reinicio de daclizumab 300 mg. <sup>i</sup> Excluyendo reacciones cutáneas y afectación hepática autoinmune; <sup>j</sup> Carcinoma de cérvix; <sup>k</sup> Carcinoma de cérvix; <sup>l</sup> Dos casos de melanoma cutáneo; <sup>m</sup> Cáncer de mama; <sup>n</sup> Cáncer de mama (tres casos), linfoma T, cáncer anal, hipernefoma, tumor carcinoide pulmonar, linfoma de Hodgkin, cáncer de pene, carcinoma de células basales; <sup>ñ</sup> Cáncer de endometrio, melanoma cutáneo, carcinoma de páncreas metastásico, carcinoma escamoso de piel, cáncer de cérvix, carcinoma escamoso oral, seminoma testicular, cáncer maligno lingual; <sup>o</sup> Carcinoma de células basales, tumor maligno cerebral, carcinoma ductal invasivo de mama, carcinoma escamoso de labio, cáncer de tiroides, cáncer de útero; <sup>p</sup> Datos no descritos en el trabajo original; <sup>q</sup> Colitis isquémica como complicación local de un absceso de psoas, en un paciente que se recuperaba de un *rash* cutáneo grave; <sup>r</sup> Hepatitis autoinmune fulminante desarrollada en un paciente del grupo de lavado y reinicio de daclizumab; <sup>s</sup> Infarto de miocardio, suicidio, carcinoma de páncreas metastásico, peritonitis; <sup>t</sup> Neumonía aspirativa; <sup>u</sup> Hematoma subdural traumático, complicaciones de neumonía aspirativa; <sup>v</sup> Enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad de Crohn; <sup>w</sup> Enfermedad tiroidea autoinmune, colitis ulcerosa, glomerulonefritis; <sup>x</sup> Anemia hemolítica autoinmune (tres casos).

po herpes fue similar en los pacientes con daclizumab y en los grupos control con placebo o IFN- $\beta$ 1a. No hay datos disponibles sobre la posibilidad de reactivación de la hepatitis infecciosa por los virus B o C, puesto que se excluyó específicamente la participación de pacientes con infecciones crónicas o activas. Por otro lado, sí se han descrito casos de tuberculosis en los estudios de extensión, por lo menos un caso en el estudio SELECTED [52] y tres en el EXTEND [58].

### Hepatopatía

Aunque la tasa de elevación de enzimas hepáticas se ha mostrado similar en los pacientes tratados con daclizumab como con placebo o con IFN- $\beta$ 1a, la aparición de elevaciones enzimáticas por encima de cinco veces el valor límite de la normalidad fue superior en el grupo de daclizumab en ambos estudios principales.

La Agencia Europea del Medicamento ha revisado la incidencia de alteraciones hepáticas graves –valores de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa (ALT/AST) superiores o iguales a cinco veces el límite superior de la normalidad– en la totalidad de estudios de daclizumab (no solamente los principales y sus extensiones), y ha observado que es superior a la descrita inicialmente, y que llega al 1,7%. En la fecha de esta revisión, se han descrito dos fallecimientos por hepatitis autoinmune fulminante, un caso de fallo hepático agudo no mortal que tomaba concomitantemente ácido valproico, carbamacepina y productos de herboristería, y un caso de elevación de AST/ALT e ictericia concomitantemente con el desarrollo de tiroiditis autoinmune. Estos hallazgos motivaron una serie de cambios en las medidas de monitorización, de forma que se obligó a obtener analíticas sanguíneas de función hepática previas a cada dosis, y se limitó el uso concomitante de algunas medicaciones asociadas a hepatotoxicidad, como carbamacepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, isoniácida, propiltiouracilo y nimesulida.

Dado que la aparición de estos eventos es imprevisible a pesar del plan de monitorización, se implementaron cambios profundos en la indicación del daclizumab en el informe final de la Agencia Europea del Medicamento, que restringen su uso a pacientes adultos con EM a brotes que han respondido de forma inadecuada, al menos, a dos terapias modificadoras de la enfermedad y para los que el tratamiento con cualquier otra terapia modificadora de la enfermedad está contraindicado o no es adecuado, o pacientes adultos con EM a brotes de

evolución muy agresiva y rápida que no puedan recibir tratamiento con otras terapias modificadoras de la enfermedad [59].

### Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas con daclizumab representan un tercio de los efectos adversos y se manifiestan, en orden de frecuencia, principalmente como exantema cutáneo, dermatitis y eczema. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada.

Un estudio que evaluó la incidencia de este tipo de efectos adversos observó que ésta era similar tanto en la formulación de alto rendimiento del daclizumab subcutáneo como con la formulación anterior (Zenapax). A los participantes que habían recibido Zenapax se les practicó una biopsia de piel antes de cambiar de formulación y al cabo de un año. Se observaron en los pacientes con afectación cutánea, incluyendo los que tenían lesiones de aspecto psoriasiforme, cambios no específicos de dermatitis eccematosa, pero con infiltrados linfocitarios predominantemente CD56+ [60].

De los efectos adversos cutáneos relacionados con daclizumab, el 37% respondió a corticoides tópicos y el 27% necesitó corticoides sistémicos. El 4% de los pacientes tratados con daclizumab suspendió el tratamiento debido a reacciones cutáneas. No obstante, se encontraron efectos adversos cutáneos graves en un 2% de los pacientes del estudio DECIDE y hasta en un 4% en los estudios de seguimiento. Se ha sospechado la aparición de dos casos de exantema tóxico con eosinofilia y síntomas sistémicos –síndrome DRESS, del inglés *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*– y un caso de síndrome de Stevens-Johnson, que no pudieron ser confirmados y que podrían corresponder a fenómenos de reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV [44,58,61].

No es infrecuente que los pacientes que desarrollan efectos adversos cutáneos hayan desarrollado concomitantemente o *a posteriori* afectación multiorgánica, como linfadenopatía u otras manifestaciones de autoinmunidad [40,62,63].

### Autoinmunidad

Aparte de las hepatitis autoinmunes y las reacciones cutáneas, se han descrito otros efectos adversos de naturaleza autoinmune que afectan a otros órganos, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal (colitis no infecciosa), tiroiditis, glomerulonefritis, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, miastenia grave, psoriasis, anemia hemolítica y sarcoidosis [64].

También se ha descrito la aparición de vasculitis aislada del sistema nervioso central en una paciente que recibía daclizumab como terapia fuera de indicación tras finalizar un estudio en fase II [65,66].

En el momento de revisión de este artículo, se han comunicado hasta ocho casos de encefalitis (con un fallecimiento) y meningoencefalitis inflamatoria no infecciosa en Europa (siete en Alemania y uno en España), y otros tres en Estados Unidos (con dos fallecimientos); estos casos han llevado a los laboratorios Biogen y Abbvie a declarar su intención de retirar la licencia de comercialización del daclizumab [67]. Aunque en los ensayos principales y en lo descrito hasta el momento en los estudios de extensión no se han descrito estos eventos, en el estudio CHOICE un paciente desarrolló un síndrome multiorgánico que incluía afectación inflamatoria cerebral [40].

La linfadenopatía se ha descrito en varios de los estudios en fases I y II [33], y en las fases de extensión de los estudios SELECT y DECIDE en una proporción que puede variar entre el 1-9% (Tabla II). Aunque suele ser de carácter leve, al menos en un caso la linfadenopatía fue producida por una sarcoidosis sistémica [68].

### Neoplasias

No se ha encontrado una relación clara entre el tratamiento con daclizumab y la aparición de neoplasias. Se ha descrito un hipotético efecto protector de la expansión inducida de células NK CD56<sup>bright</sup> [69], si bien las tasas de aparición de neoplasias en los estudios en EM son muy similares en el grupo de daclizumab y en los grupos control con placebo y con IFN- $\beta$ 1a.

### Respuesta inmunitaria frente a la vacunación

Existe evidencia de que los pacientes con EM tratados con daclizumab desarrollan una respuesta inmune a la vacunación de la gripe estacional igual de eficaz en que los voluntarios sanos [70,71]. No se ha estudiado la capacidad de otras vacunas de generar respuesta inmune durante el tratamiento con daclizumab.

### Fertilidad, embarazo y lactancia bajo el daclizumab

El daclizumab se considera dentro de la categoría C de la Food and Drug Administration para la seguridad en el embarazo. No existen estudios que evalúen el efecto del daclizumab sobre la fertilidad en los humanos. En estudios animales no se observó

afectación en la fertilidad masculina o femenina, ni malformaciones fetales, aunque sí un incremento de abortos prematuros. Asimismo, se comprobó el paso del daclizumab a través de la placenta y su presencia en la leche materna, como se suponía al ser un anticuerpo de clase IgG1.

En los estudios en humanos, la exposición al daclizumab no se ha asociado a un mayor riesgo de nacimiento pretérmino ni a malformaciones específicas. Hasta ahora, solamente se ha descrito una transposición compleja de grandes vasos en una paciente que suspendió el daclizumab cuatro meses antes de quedar embarazada y que mantenía terapia con IFN- $\beta$ 1a intramuscular semanal [72].

### Conclusiones

La experiencia del desarrollo del daclizumab ha puesto al descubierto nuevas vías y dianas terapéuticas, al introducir un nuevo mecanismo de acción a través de un bloqueo de una interleucina clave en la regulación inmune y por su efecto sobre una población de células con capacidad reguladora inmune, como las células NK CD56<sup>bright</sup>.

Se están desarrollando nuevos fármacos que actúan sobre la compleja red de citocinas, y ya ha habido algún estudio con resultado positivo en valores de RM como secukinumab, un anti-IL17 [73], y algún fracaso como el ustekinumab, un anti-IL-12/IL-23 usado también en la psoriasis [74]. Una nueva familia de fármacos llamada JAK-inibs –del sistema JAK (cinasa Janus)–, que actúa no sobre el dominio extracelular de los receptores de interleucinas, sino directamente sobre las vías de segundos mensajeros, está siendo desarrollada para enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib) [75].

Indudablemente, el daclizumab ha mostrado superioridad en la prevención de brotes frente al placebo y el IFN- $\beta$ 1a de baja dosis en un nivel que lo sitúa a la par del resto de fármacos de primera línea actuales, con una frecuencia de administración cómoda. El efecto sobre la progresión de la enfermedad y sobre parámetros de neurodegeneración, no obstante, no está aclarado. Por otro lado, presenta problemas de seguridad que han supuesto que las distintas agencias del medicamento hubiesen impuesto una importante restricción en su uso antes de su retirada definitiva. A modo de ejemplo, las guías NICE del Reino Unido, en abril de 2017, antes incluso de la aparición del segundo fallecimiento por hepatitis fulminante, lo limitaron a los casos de fracaso o intolerancia a dos terapias modificadoras

de la enfermedad y en los que el alemtuzumab no fuera una opción [76]. De esta forma se había creado una situación antiintuitiva, en la que se relegaba como última opción a una terapia con un nivel de eficacia similar a una primera línea, por lo que es muy posible que la aparición de este fármaco no impactase de manera significativa en la práctica clínica actual. En todo caso, aunque los sistemas de farmacovigilancia han actuado con celeridad, se abre un debate sobre la licitación de nuevos fármacos en la EM, en especial en los que tienen un perfil riesgo-beneficio desfavorable respecto a los ya en uso actualmente.

### Bibliografía

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
- Fox RJ, Ransohoff RM. New directions in MS therapeutics: vehicles of hope. *Trends Immunol* 2004; 25: 632-6.
- Saccardi R, Freedman M, Sormani M, Atkins H, Farge D, Griffith L, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler* 2012; 18: 825-34.
- García-Merino A, Fernández O, Montalban X, De Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25: 378-90.
- Zelante T, Fric J, Wong AYW, Ricciardi-Castagnoli P. Interleukin-2 production by dendritic cells and its immuno-regulatory functions. *Front Immunol* 2012; 3: 161.
- Miller JS, Tessmer-Tuck J, Blake N, Lund J, Scott A, Blazar BR, et al. Endogenous IL-2 production by natural killer cells maintains cytotoxic and proliferative capacity following retroviral-mediated gene transfer. *Exp Hematol* 1997; 25: 1140-8.
- Stauber DJ, Debler EW, Horton PA, Smith KA, Wilson IA. Crystal structure of the IL-2 signaling complex: paradigm for a heterotrimeric cytokine receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2788-93.
- Wuest SC, Edwan JH, Martin JF, Han S, Perry JSA, Cartagena CM, et al. A role for interleukin-2 trans-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy. *Nat Med* 2011; 17: 604-9.
- Wiendl H, Gross CC. Modulation of IL-2R $\alpha$  with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 394-404.
- Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R $\alpha$ -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5941-6.
- Jiang W, Chai NR, Maric D, Bielekova B. Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis. *J Immunol* 2011; 187: 781-90.
- Lünemann A, Lünemann JD, Roberts S, Messmer B, Barreira da Silva R, Raine CS, et al. Human NK cells kill resting but not activated microglia via NKG2D- and NKp46-mediated recognition. *J Immunol* 2008; 181: 6170-7.
- Guleria I, Sayegh MH. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. *J Immunol* 2007; 178: 3345-51.
- Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SE, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188-97.
- Perry JS, Han S, Xu Q, Herman ML, Kennedy LB, Csako G, et al. Inhibition of LTi cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis. *Sci Transl Med* 2012; 4: 145ra106.
- Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011; 12: 21-7.
- Huss D, Mehta D, Sharma A, You X, Riester K, Sheridan J, et al. CD25 blockade with daclizumab alters regulatory T cell dynamics in RRMS patients (THER3P.880). *J Immunol* 2014; 192 (Suppl 1): S136.6.
- Aoki CA, Roifman CM, Lian ZX, Bowls CL, Norman GL, Shoenfeld Y, et al. IL-2 receptor alpha deficiency and features of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 27: 50-3.
- Roifman CM. Human IL-2 receptor  $\alpha$  chain deficiency. *Pediatr Res* 2000; 48: 6-11.
- Oh U, Blevins G, Griffith C, Richert N, Maric D, Lee CR, et al. Regulatory T cells are reduced during anti-CD25 antibody treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 471-9.
- Yang H, Wang J, Du J, Zhong C, Zhang D, Guo H, et al. Structural basis of immunosuppression by the therapeutic antibody daclizumab. *Cell Res* 2010; 20: 1361-71.
- Uchiyama T, Broder S, Waldmann TA. A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. I. Production of anti-Tac monoclonal antibody and distribution of Tac (+) cells. *J Immunol* 1981; 126: 1393-7.
- Uchiyama T, Nelson DL, Fleisher TA, Waldmann TA. A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. II. Expression of Tac antigen on activated cytotoxic killer T cells, suppressor cells, and on one of two types of helper T cells. *J Immunol* 1981; 126: 1398-403.
- Waldmann TA, Goldman CK, Bongiovanni KF, Sharrow SO, Davey MP, Cease KB, et al. Therapy of patients with human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia with anti-Tac, a monoclonal antibody to the receptor for interleukin-2. *Blood* 1988; 72: 1805-16.
- Martin JF, Perry JS, Jakhete NR, Wang X, Bielekova B. An IL-2 paradox: blocking CD25 on T cells induces IL-2-driven activation of CD56(bright) NK cells. *J Immunol* 2010; 185: 1311-20.
- Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
- Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* 1999; 58: 1029-42.
- Waldmann TA, O'Shea J. The use of antibodies against the IL-2 receptor in transplantation. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 507-12.
- Lehky TJ, Levin MC, Kubota R, Bamford RN, Flerlage AN, Soldan SS, et al. Reduction in HTLV-I proviral load and spontaneous lymphoproliferation in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients treated with humanized anti-Tac. *Ann Neurol* 1998; 44: 942-7.
- Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R, Rizzo L, Smith J, Van Veldhuisen P, et al. Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7462-6.
- Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8705-8.
- Rose JW, Watt HE, White AT, Carlson NG. Treatment of multiple sclerosis with an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Ann Neurol* 2004; 56: 864-7.
- Bielekova B, Howard T, Packer AN, Richert N, Ohayon J, Waldmann TA, et al. The anti-CD25 antibody daclizumab inhibits inflammation and stabilizes disease progression in MS. *Arch Neurol* 2009; 66: 483-9.
- Rose JW, Burns JB, Bjorklund J, Klein J, Watt HE, Carlson NG. Daclizumab phase II trial in relapsing and remitting multiple sclerosis: MRI and clinical results. *Neurology* 2007; 69: 785-9.
- European Medicine Agency. Public statement on Zenapax (daclizumab). Withdrawal of the marketing authorisation in

- the European Union. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/11/WC500011995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500011995.pdf). [14.02.2018].
36. Fleming JN, Taber DJ, Pilch NA, Srinivas TR, Chavin KD. Yes, we still need IL-2 receptor antagonists. *Am J Transplant* 2016; 16: 3308-9.
  37. Hellems R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction therapy for kidney transplant recipients: do we still need anti-IL2 receptor monoclonal antibodies? *Am J Transplant* 2017; 22-7.
  38. PDL BioPharma. Form 8-K. 2008. URL: [https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/882104/000110465908078237/a08-30875\\_18k.htm](https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/882104/000110465908078237/a08-30875_18k.htm). [14.02.2018].
  39. Thiel KA. A very firm handshake: biotech's growing negotiating power. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1221-6.
  40. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381-90.
  41. Savo AM, Book BK, Henson S, Hakimi J, Pescovitz MD. Daclizumab rapidly saturates interleukin-2 receptor- $\alpha$  (CD25) on lymph node lymphocytes in children. *Transplant Proc* 1999; 31: 1182-3.
  42. Ganguly B, Balasa B, Efros L, Hinton PR, Hartman S, Thakur A, et al. The CD25-binding antibody daclizumab high-yield process has a distinct glycosylation pattern and reduced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in comparison to Zenapax<sup>®</sup>. *MAbs* 2016; 8: 1417-24.
  43. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167-75.
  44. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28.
  45. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Pérez-Miralles F, Pareto D, Río J, Auger C, et al. Brain volume loss during the first year of interferon-beta treatment: baseline inflammation and tissue-specific volume dynamics. *J Neuroimaging* 2016; 26: 532-8.
  46. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Pérez-Miralles F, Tur C, Tintoré M, Horga A, et al. Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes. *Mult Scler* 2013; 19: 1175-81.
  47. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler* 2000; 6: 365-72.
  48. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 136-44.
  49. Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans M, et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64: 236-40.
  50. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 851-8.
  51. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 472-81.
  52. Gold R, Radue EW, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdová E, Stefoski D, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurol* 2016; 16: 117.
  53. Gold R, Radue EW, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdová E, Montalban X, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with daclizumab beta: 6-year results from the SELECTED extension study. *Mult Scler* 2017; 23 (Suppl 3): S897.
  54. Giovannoni G, Radue EW, Havrdova E, Riestler K, Greenberg S, Mehta L, et al. Effect of daclizumab high-yield process in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261: 316-23.
  55. Cohan S, Kappos L, Giovannoni G, Wiendl H, Selmaj K, Havrdová EK, et al. Efficacy of daclizumab beta versus intramuscular interferon beta-1a on disability progression across patient demographic and disease activity subgroups in DECIDE. *Mult Scler* 2017; Oct 1. [Epub ahead of print].
  56. Benedict RH, Cohan S, Lynch SG, Riestler K, Wang P, Castro-Borrero W, et al. Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. *Mult Scler* 2017; May 1. [Epub ahead of print].
  57. Uphaus T, Oberwittler C, Groppa S, Zipp F, Bittner S. Disease reactivation after switching from natalizumab to daclizumab. *J Neurol* 2017; 264: 2491-4.
  58. Cohan S, Kappos L, Holman J, Chen H, Fam S, Parks B. Long-term safety of daclizumab beta in patients with relapsing MS in EXTEND: interim results from treatment up to 6 years. *Mult Scler* 2017; 23 (Suppl 3): S64.
  59. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Zinbryta EMEA-H-A20-1456 - Assessment Report. 2017. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003862/WC500241256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003862/WC500241256.pdf). [14.02.2018].
  60. Cortese I, Ohayon J, Fenton K, Lee CC, Raffeld M, Cowen EW, et al. Cutaneous adverse events in multiple sclerosis patients treated with daclizumab. *Neurology* 2016; 86: 847-55.
  61. Krueger JG, Kircik L, Hougeir F, Friedman A, You X, Lucas N, et al. Cutaneous adverse events in the randomized, double-blind, active-comparator DECIDE study of daclizumab high-yield process versus intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther* 2016; 33: 1231-45.
  62. Rojas MA, Carlson NG, Miller TL, Rose JW. Long-term daclizumab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 291-7.
  63. Oh J, Saidha S, Cortese I, Ohayon J, Bielekova B, Calabresi PA, et al. Daclizumab-induced adverse events in multiple organ systems in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82: 984-8.
  64. Rose JW, Giovannoni G, Wiendl H, Gold R, Havrdová E, Kappos L, et al. Consistent efficacy of daclizumab beta across patient demographic and disease activity subgroups in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 32-40.
  65. Ohayon J, Oh U, Richert N, Martin J, Vortmeyer A, McFarland H, et al. CNS vasculitis in a patient with MS on daclizumab monotherapy. *Neurology* 2013; 80: 453-7.
  66. Bielekova B, Richert N, Herman ML, Ohayon J, Waldmann TA, McFarland H, et al. Intrathecal effects of daclizumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1877-86.
  67. European Medicine Agency. EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2018/03/WC500245002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500245002.pdf). [03.03.2018].
  68. Rhone EE, Cho PSP, Birring SS, Galloway J, Silber E. Pulmonary sarcoidosis in a patient with multiple sclerosis on daclizumab monotherapy. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 20: 25-7.
  69. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004; 77: 166-76.
  70. Lin YC, Winokur P, Blake A, Wu T, Manischewitz J, King LR, et al. Patients with MS under daclizumab therapy mount normal immune responses to influenza vaccination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e196.
  71. Mehta L, Umans K, Ozen G, Robinson RR, Elkins J. Immune response to seasonal influenza vaccine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving long-term daclizumab beta: a prospective, open-label, single-arm study. *Int J MS Care* 2017; 19: 141-7.

72. Gold R, Stefoski D, Selmaj K, Havrdová E, Hurst C, Holman J, et al. Pregnancy experience: nonclinical studies and pregnancy outcomes in the daclizumab clinical study program. *Neurol Ther* 2016; 5: 169-82.
73. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A, Tisserant A, Wright A, Wallstroem E, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016; 263: 1287-95.
74. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 796-804.
75. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 25-36.
76. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441>. [14.02.2018].

### Daclizumab in multiple sclerosis

**Introduction.** Daclizumab is a monoclonal antibody directed against the CD25 subunit of the interleukin-2 receptor, investigated as a disease-modifying therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. The present review addresses how the drug was developed, the known mechanism of action of the drug and the up-to-date data of efficacy and safety.

**Development.** Daclizumab has shown superiority in prevention of relapses against placebo and low-dose interferon beta-1a at a level that puts it on par with the rest of current first-line drugs. The effect on the progression of the disease and on neurodegeneration parameters, however, is not clear. On the other hand, it presents safety problems (mainly risk of autoimmunity phenomena including fulminant hepatopathy and encephalitis) that have supposed eventually its withdrawn from marketing. Daclizumab introduces a new mechanism of action through the blocking of a key interleukin in immune regulation and its effect on a population of cells with regulatory ability, such as the NK CD56(bright) cells.

**Conclusions.** Daclizumab has shown efficacy in slowing the inflammatory process of multiple sclerosis, although the appearance of potentially serious side effects has not allowed its use to significantly impact current clinical practice. The development of new drugs in multiple sclerosis must be contingent on maintaining or improving the risk-benefit profile with respect to those already in use.

**Key words.** Daclizumab. Interleukine 2. Monoclonal antibody. Multiple sclerosis. NK cell. Safety.