

DACLIZUMAB E DANNO EPATICO

A cura della Dott.ssa Maria Giulia Alcaro

Il **daclizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato **indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante** nei pazienti adulti:

- *con malattia persistente nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno una terapia tradizionale;*
- *con SM recidivante severa ad evoluzione rapida, che non siano idonei al trattamento con altre terapie (EMA 18/08/2017).*

Il daclizumab è attivo sulla sub-unità α del recettore per l'interleuchina-2 (IL-2) nelle cellule T (CD25) la quale è presente su cellule T attivate, cellule T anomale presenti in pazienti che hanno subito allotrapianto ed in pazienti che soffrono di malattie autoimmuni [1], inclusi i pazienti con leucemia a cellule T adulte (ATL), linfoma cutaneo, linfoma anaplastico a grandi cellule, leucemia granulocitica acuta e cronica [2]. Tali anomalie nell'espressione di IL-2R α sono state riscontrate in molte malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, anemia aplastica, diabete mellito insulino-dipendente, morbo di Crohn, sclerodermia, uveite non infettiva, epatite eSM. Tale presupposto ha fornito le basi scientifiche per l'uso del daclizumab in alcune malattie autoimmuni e nel rigetto di trapianto d'organo [3], infatti nel 1997 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso del daclizumab nella prevenzione del rigetto di allotrapianto renale, poi abbandonato nel 2009 a causa della scarsità di domanda ed alla sintesi di molecole migliori dal punto di vista dell'efficacia [3].

Meccanismo d'azione

Il daclizumab è capace di legarsi selettivamente alla subunità α del recettore (CD25) dell'IL-2 ad alta affinità, che si esprime a livelli elevati sui linfociti T [1]. Il daclizumab blocca il sito di legame dell'IL-2 al proprio recettore che è composto da tre subunità IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) e IL-2R γ (CD132) [4]. L'IL-2 interagisce con la subunità IL-2R α , espressa abbondantemente sulle cellule T attivate, la quale funge da vettore/ligando per facilitare la secrezione di IL-2, portando successivamente ad un cambiamento conformazionale di IL-2 al fine di favorire il "binding" con IL-2R β [1]. L'IL-2 dopo l'interazione con la subunità α ed il cambio conformazionale indotto, forma un complesso con la subunità β (IL-2/IL-2R α/β), successivamente si complessa anche con la subunità γ portando all'innescamento del "signaling pathway" [1]. L'IL-2 svolge un ruolo centrale nella risposta immunitaria promuovendo la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule mature T e B e l'attività citolitica delle cellule natural killer.

Daclizumab nel rigetto di trapianto d'organo

Una nuova possibilità di terapia immunosoppressiva in pazienti che hanno subito di recente un trapianto di fegato e che presentano la funzione renale compromessa, è rappresentata dall'aggiunta del daclizumab al trattamento classico con micofenolato mofetile e metilprednisolone. Tale indicazione nasce da uno studio che ha analizzato pazienti in trattamento con daclizumab comparandoli con pazienti in terapia con OKT3 (anticorpo monoclonale murino diretto contro l'antigene CD3) o tacrolimus (inibitore calcineurina). Dall'analisi dei dati è emersa una minore incidenza di infezioni opportunistiche, una migliore tollerabilità, un significativo aumento del tasso di sopravvivenza, una riduzione dei livelli di creatina del 25% con significativo miglioramento della funzionalità renale nei pazienti trattati con daclizumab rispetto agli altri due gruppi[5]. Pertanto il trattamento iniziale con daclizumab, in pazienti con trapianto di fegato e funzionalità renale compromessa, determina un miglioramento della compromissione renale. In un altro studio, sono stati reclutati due gruppi di pazienti, 347 hanno ricevuto la terapia con tacrolimus e steroidi (tac/steroidi) e 351 hanno ricevuto la terapia con tacrolimus e daclizumab (tac/dac). Sia l'incidenza di rigetto che l'incidenza di sopravvivenza è risultata essere simile nei due gruppi (circa 26% per il gruppo tac/ steroidi e circa il 25% per il gruppo tac/dac). Per quanto riguarda il diabete mellito e le infezioni virali (citomegalovirus) sono state riscontrate con un'incidenza maggiore nel gruppo di tac/steroidi rispetto al gruppo tac/dac [6].

Daclizumab nella SM

I risultati delle sperimentazioni su daclizumab hanno dimostrato vantaggi significativi su tutti i principali parametri clinici della SM, inclusi quelli radiologici. Il farmaco ha dimostrato superiorità di efficacia rispetto al placebo e all'IFN β -1a. L'approvazione di daclizumab per la terapia della SM si basa su due importanti studi clinici, tra cui lo studio DECIDE che è, per numero di pazienti coinvolti e durata temporale, il più grande studio clinico randomizzato di fase 3 mai condotto nella SM, e lo studio SELECT.

Lo studio DECIDE, multicentrico, della durata di 3 anni, condotto su pazienti con SM recidivante, ha confrontato l'efficacia di daclizumab rispetto all'IFN β -1a. Sono stati considerati due gruppi di pazienti, il primo è stato trattato con 150mg di daclizumab per via sottocutanea una volta al mese, il secondo con IFN β -1a per via intramuscolare alla dose di 30 μ g una volta la settimana. Dai risultati è emerso un minore tasso di recidiva nei pazienti trattati con daclizumab rispetto a quelli trattati con IFN β -1a (0,22 Vs 0,39) ed un minor numero di lesioni iperintense in T2 nuove o in espansione. La progressione della disabilità a 144 settimane è risultata minore nel gruppo daclizumab rispetto al gruppo IFN β -1a (16% vs 20%). Per quanto riguarda gli eventi avversi, non sono state rilevate sostanziali differenze nei due gruppi.

L'altro studio importante, **lo studio SELECT** di Fase 2b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di daclizumab (150mg-300mg somministrati per via sottocutanea ogni quattro settimane per un anno) rispetto a placebo in pazienti affetti da SM recidivante. Alla fine dello studio si è constatato che il trattamento con daclizumab rispetto a placebo ha portato a riduzioni clinicamente significative del numero medio di nuove lesioni come dimostrato tramite indagini di risonanza magnetica [7].

SEGNALAZIONI DI DANNO EPATICO E RACCOMANDAZIONI EMA

Una revisione dell'EMA ha evidenziato che il trattamento con daclizumab è associato a rischio di danno epatico immuno-mediato imprevedibile e con potenziale esito fatale, che può verificarsi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di daclizumab. Si raccomanda di usare daclizumab solo in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie che modificano la malattia (DMTs) e non possono essere trattati con altri DMTs. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato ora il parere definitivo dell'EMA, che sarà inviato alla Commissione europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Yang H., Wang J., Du J., Zhong C., Zhang D., Guo H., Guo Y., Ding J. Structural basis of immunosuppression by the therapeutic antibody daclizumab. *Cell Research*, 2010, 20, 1361-1371.
- ² Przepiorka D., Kernan N. A., Ippoliti C., Papadopoulos E. B., Giralt S., Khouri I., Lu J.-G., Gajewski J., Durett A., Cleary K., Champlin R., Andersson B. S. and Light S. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2000,95,83-89.
- ³ Waldmann T. A. Daclizumab (anti-Tac, Zenapax) in the treatment of leukemia/lymphoma. *Oncogene*, 2007, 26, 3699-3703.
- ⁴ Bielekova B., Catalfamo M., Reichert-Scriver S., Packer A., Cerna M., Waldmann T. A., McFarland H., Henkart P. A., Martin R. Regulatory CD56^{bright} natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R α -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *PNAS*, 2006,103,5941-5946.
- ⁵ Emre S., Gondolessi G., Polat K., Ben-Haim M., Artis T., Fishbein T. M., Sheiner P. A., Kim-Schluger L., Schwartz M. E., Miller C. M. Use of Daclizumab as Initial Immunosuppression in Liver Transplant Recipients With Impaired Renal Function. *Liver Transplantation*, 2001, 7, 220-225.
- ⁶ Boillot O., Mayer D. A., Boudjema K., Salizzoni M., Gridelli B., Filipponi F., Trunecka P., Krawczyk M., Clavien P. A., Ducerf C., Margarit C., Margreiter R., Pallardo J. M., Hoeckerstedt K., Pageaux G. P., the Monoclonal Antibodies vs. STERoids (MASTER) Study Group. Corticosteroid-Free Immunosuppression with Tacrolimus Following Induction With Daclizumab: A Large Randomized Clinical Study. *Liver Transplantation*, 2005, 11, 61–67.
- ⁷ Rose JW, Giovannoni G, Wiendl H, et al. Consistent efficacy of daclizumab beta across patient demographic and disease activity subgroups in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Related Disord*, 2017 Jun 19.