

Daclizumab en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Fecha: Diciembre 2016

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología	6
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	8
4.1. Metodología.....	8
4.2. Resultados de eficacia y seguridad	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	20
5. Puntos clave	25
6. Referencias	26
7. Anexos.....	28

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Abril de 2016, Daclizumab (Zinbryta®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Daclizumab. Zinbryta®. L04AC01.
Mecanismo de acción	Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado de origen recombinante que actúa como antagonista de los receptores de la interleucina 2 (IL-2). Daclizumab se une con gran especificidad a la subunidad alfa o Tac del complejo receptor IL-2 de alta afinidad (expresado en células T activadas) e inhibe la unión y la actividad biológica de la IL-2, que juega un papel fundamental en la respuesta autoinmune que produce la enfermedad.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante. EMA, 28/04/16 ¹ .
Posología recomendada	150 mg/4 semanas.
Vía de administración	Vía subcutánea.
Presentación	Jeringas o plumas precargadas de 150 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Biogen Idec Ltd. y AbbVie Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune en la que se producen lesiones desmielinizantes en los axones de las neuronas del sistema nervioso central (SNC). Es el trastorno inflamatorio más común del SNC y la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. La patogénesis de la enfermedad no es del todo conocida. La teoría más aceptada es que existe una predisposición genética a padecer la enfermedad y que normalmente, se desencadena por un factor ambiental. Una de las hipótesis más aceptadas sugiere que este factor ambiental podría ser una infección sistémica, que produce un trastorno en las moléculas de adhesión del endotelio vascular de la barrera hematoencefálica, permitiendo la migración de leucocitos al SNC. Estos leucocitos producirían la cascada inflamatoria que finalmente desembocaría en la lesión desmielinizante o esclerosis³.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento global de la incidencia y de la prevalencia de la enfermedad, que parece ser en parte por un aumento del diagnóstico, y en parte por un cambio en los factores predisponentes a la enfermedad. La prevalencia en España se estima en unos 80-100 casos por cada 100 000 habitantes, por lo que actualmente habría unas 80 000 personas afectadas en nuestro país⁴.

La enfermedad suele manifestarse entre los 20-40 años y cursa con síntomas neurológicos tales como fatiga, falta de equilibrio, dolor, alteraciones visuales y cognitivas, dificultades del habla, dificultades de la marcha, temblor etc, produciendo una incapacitación progresiva del paciente. La esperanza de vida se ve reducida entre 7-14 años en los pacientes con EM, estando el 50 % de las muertes directamente relacionadas con la patología⁵.

Clásicamente la enfermedad se dividía en 4 tipos, esclerosis múltiple recurrente-remitente, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple progresiva secundaria, y esclerosis múltiple progresiva recidivante⁶. Sin embargo en 2014 esta clasificación ha sido revisada y actualizada de forma que la enfermedad se clasifica en⁷:

- Síndrome clínico aislado (SCA): Episodio inflamatorio de desmielinización que dura más de 24 h pero que no cumple criterios diagnósticos de EM.
- Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR): Es el tipo más frecuente, cursa con brotes y remisiones, parece que la progresión de la enfermedad se da solo durante los brotes y no durante las remisiones. Daclizumab ha sido probado fundamentalmente en este tipo de pacientes, aunque también ha sido autorizado en esclerosis múltiple progresiva secundaria que cursa con brotes.
- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP): Se produce un deterioro progresivo de la función neurológica desde el inicio de la enfermedad. Puede combinar periodos de actividad y de no actividad de la enfermedad con periodos de progresión y de no progresión.
- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS): Se presenta inicialmente como una EMRR, pero tras un periodo de tiempo su curso se vuelve progresivo al igual que el de la EMPP. El fármaco ha sido autorizado también en las formas recidivantes de la EMPS.

Desde un punto de vista terapéutico cada vez se tiende más a la diferenciación en EM que cursa con o sin brotes. En este sentido daclizumab, a diferencia de otros fármacos comercializados recientemente (natalizumab, fingolimod, teriflunomida, dimetil fumarato, alemtuzumab), ha sido autorizado como tratamiento de la EMPS recidivante, es decir que cursa con brotes. Esta presentación de la enfermedad ha sido definida como pacientes con un valor basal de EDSS $\geq 3,5$ y al menos uno de los tres siguientes: empeoramiento en la EDSS confirmado a las 24 semanas, o empeoramiento ≥ 20 % en la prueba de marcha de 25 pies (T25FW), o empeoramiento ≥ 20 % en la prueba de destreza manual (9-HPT)².

En el caso de la EMRR, se ha venido hablando desde hace un tiempo de 3 formas de presentación. Estas formas surgieron a raíz de la autorización de natalizumab, que presentaba un perfil de seguridad más desfavorable que los fármacos más clásicos (interferón beta 1a y 1b y acetato de glatirámico). Por esto el fármaco se restringió a los pacientes que necesitaban un tratamiento más agresivo debido a un peor pronóstico. A partir de ese momento se ha estado empleando esta clasificación con el fin de orientar el tratamiento de la enfermedad, posicionando a los nuevos fármacos autorizados en una especie de primer escalón (primera forma de presentación, de las descritas a continuación) y un segundo escalón (segunda y tercera forma de presentación):

- Pacientes con actividad y evolución normales de la enfermedad.
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida, definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la resonancia magnética craneal (RMC) o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RMC anterior reciente.
- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un fármaco de primera línea. Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de, al menos, una terapia modificadora de la enfermedad. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RMC o al menos 1 lesión realzada con gadolinio. Los pacientes “no respondedores” pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (junio 2016) publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN). En todos los casos se utilizaron términos libres.

Además, se buscaron en las webs de las siguientes organizaciones:

- GuiaSalud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>)
- *World Federation of Neurology*: (<http://www.wfneurology.org/>)
- Sociedad Española de Neurología: (<http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos>)
- *European Academy of Neurologist*: (<https://www.ean.org/index.php?id=2680>)
- *Association of British Neurologist*: (<http://www.theabn.org/news/abn-ms-guidelines-2015l.html>)
- *American Academy of Neurologist*: (<https://www.aan.com/guidelines/>)
- *European Committee for treatment and research in multiple sclerosis*: (<http://www.ectrims.eu/>)

En las GPC⁸⁻¹⁰ localizadas se diferencian 3 tipos de tratamiento, tratamiento de los brotes agudos, en los que se utilizan corticoides intravenosos u orales; tratamiento de los síntomas de la enfermedad, en los que existe una gran variedad de alternativas terapéuticas dependiendo del síntoma a tratar; y tratamiento modificador de la enfermedad. Existen actualmente varios fármacos disponibles como modificadores de la enfermedad, estos son interferón beta (INF- β) 1a y 1b, INF- β 1a pegilado, acetato de glatirámico (AG), natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetilfumarato, teriflunomida y terapias menos específicas como mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o incluso el trasplante de células hematopoyéticas. Se seleccionaron aquellas GPC en las que se describía el tratamiento modificador de la enfermedad para la EM. A continuación se detalla el tratamiento de la EMRR en cada una de las guías localizadas, se ha omitido el tratamiento recomendado en las otras formas de EM (EMPP, EMPS y ECA) por considerar que no tenía interés en el presente documento, ya que la otra indicación en la que está autorizado el fármaco EMPS recidivante no se considera en las GPC:

- ***Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, 2015***⁸: Los autores diferencian entre pacientes con enfermedad más activa y menos. En los pacientes con enfermedad menos activa recomiendan cualquiera de los siguientes: INF- β 1a, incluyendo su forma pegilada, INF- β 1b, AG, teriflunomida, dimetilfumarato o fingolimod. Aunque señalan que estos dos últimos son probablemente los más eficaces. En los pacientes en los que la enfermedad es más activa recomiendan natalizumab o alemtuzumab. (No se aporta nivel de evidencia ni fuerza de la recomendación).
- **Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple, 2013**⁹: Los autores recomiendan INF- β 1a y 1b y AG (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Además recomiendan natalizumab y fingolimod pero de forma restringida a presentaciones más agresivas o en fracaso a los fármacos antes citados. Esto es debido a un perfil de seguridad menos favorable (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Señalan además que azatioprina también tiene indicación en EMRR, aunque es menos eficaz que INF- β y AG.
- **Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Guíasalud, 2012**¹⁰: Los autores recomiendan el uso de INF- β y AG para disminuir la frecuencia de los brotes (recomendación fuerte a favor), y para enlentecer la discapacidad (recomendación débil a favor). Además recomiendan natalizumab o

fingolimod en formas más agresivas o refractarias a INF- β y AG (recomendación fuerte a favor). Azatioprina solo se recomienda en determinados pacientes (recomendación débil a favor). Mitoxantrona en pacientes con inflamación activa (recomendación fuerte a favor) y metotrexato, ciclofosfamida y trasplante de células hematopoyéticas para casos refractarios al resto de alternativas (recomendación débil a favor).

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR, en el caso que ya estuviera publicado) y la FDA.

También se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOCK), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

No se localizó ningún informe para su adopción, por lo que posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *daclizumab*, *multiple sclerosis*.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y el análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹¹.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)

(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con esclerosis recidivante
Intervención	Daclizumab
Comparador (es) más apropiado (s)	Pacientes que no han recibido tratamiento previo o que sí han recibido pero no presentan enfermedad muy activa:

	<ul style="list-style-type: none"> • INF-β 1a, 1b e INF-β 1a pegilado • Acetato de glatirámico • Dimetilfumarato • Teriflunomida <p>Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de tratamiento previo o pacientes con enfermedad grave de evolución rápida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod • Natalizumab • Alemtuzumab
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Grado de discapacidad • Tasa de recaída • Gravedad de la recaída • Sintomatología de EM • Periodos libres de enfermedad • Calidad de vida
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos
Diseño	<p>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].</p>

Justificación sobre la selección de los comparadores:

Varios de los fármacos recomendados como comparadores (INF-β 1a pegilado, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab) no aparecen en 2 de las 3 GPC⁸⁻¹⁰ localizadas debido a que aún no estaban autorizados para el tratamiento de la EMRR en el momento de desarrollo de dichas GPC. Únicamente la guía de la *Association of British Neurologists* los menciona.

En pacientes que no han recibido tratamiento previo se pueden utilizar los medicamentos clásicos (INF-β y AG), además de los fármacos recientemente aprobados (INF-β 1a pegilado, dimetilfumarato y teriflunomida). En pacientes que hayan recibido tratamiento previo con INF-β o AG, y que no experimenten una evolución rápida de la enfermedad ni una actividad alta, se podría utilizar dimetilfumarato y teriflunomida. Otra opción a considerar sería el cambio al otro inmunomodulador clásico, es decir si el paciente ha sido tratado con INF-β cambiar a AG y viceversa. También se podría utilizar INF-β 1a pegilado en pacientes que hayan fracasado a AG, no así en pacientes que hayan sido tratados con INF-β 1a o 1b ya que fueron excluidos del ECA pivotal de INF-β 1a pegilado. Alemtuzumab también ha sido aprobado para pacientes con formas menos agresivas de la enfermedad, pero dado el mecanismo de acción del medicamento y el consiguiente perfil de seguridad observado (reacciones autoinmune fatales, reacciones infusionales amenazantes para la vida del paciente y riesgo incrementado de cáncer), así como las incertidumbres existentes sobre los riesgos a largo plazo, quedaría más restringido. De este modo para pacientes con enfermedad muy activa a pesar de tratamiento previo, o con enfermedad grave de evolución rápida, quedan reservados el propio alemtuzumab, fingolimod y natalizumab debido a sus perfiles de seguridad.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

En la búsqueda realizada en junio de 2016 se localizaron: 1 informe de evaluación de tecnologías sanitarias (aún en desarrollo)¹², 2 revisiones sistemáticas^{13,14}, 2 ECA fase II (CHOICE¹⁵ y SELECT¹⁶), y un estudio de extensión del SELECT (SELECTION¹⁷); y el ECA pivotal (DECIDE¹⁸) que motivó la aprobación en la indicación autorizada por la EMA.

Finalmente para la evaluación de la eficacia no se han incluido las revisiones sistemáticas mencionadas, porque no incluían datos del estudio de más calidad (DECIDE), aunque sí se describen brevemente las conclusiones; ni tampoco los resultados de los estudios CHOICE Y SELECTION, por considerarse poco relevantes. Por tanto se han incluido un total de 3 documentos, que son los estudios clínicos pivotaes de fase II SELECT (Gold *et al.*) y de fase III DECIDE (Kappos *et al.*) y el informe correspondiente a la evaluación del fármaco por la EMA (EPAR)¹⁹ para comprobar, contrastar y completar la información de los ECA pivotaes.

Se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias en desarrollo:

- NICE está elaborando un informe de evaluación de daclizumab en EMRR: *Multiple sclerosis (relapsing-remitting) – Daclizumab [ID-827]*¹² cuya publicación se prevé para enero de 2017.

Se localizaron dos revisiones sistemáticas:

- *Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis*¹³: Los autores se limitan a hacer un resumen descriptivo de los resultados de los estudios de fase II CHOICE y SELECT. Finalmente concluyen que no hay suficiente evidencia para afirmar que daclizumab sea más eficaz que placebo tanto clínica como radiológicamente, y que son necesarios más estudios para aclararlo. En cuanto a la seguridad afirman que daclizumab es por lo general bien tolerado, siendo la infección el evento adverso más común. Los autores señalan que no se pudo realizar un metanálisis debido a la falta de datos y a los distintos tiempos de medición de los resultados.
- *Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis*¹⁴: En esta revisión se metanalizan los datos de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la EMRR, comparándolos frente a placebo y entre ellos. En el análisis de daclizumab solo se incluyen los resultados del estudio SELECT, ya que el CHOICE se excluyó por duración insuficiente. Por otra parte los resultados del estudio SELECT aún eran inmaduros, y solo había medido en esa fecha la tasa de recaídas a los 12 meses. Los autores concluyen que en la prevención de recaídas a corto plazo (24 meses) los tratamientos superiores son alemtuzumab, natalizumab y fingolimod, con una calidad de la evidencia moderada-alta. Además para prevenir la discapacidad a corto plazo (24 meses), natalizumab es superior a placebo, con una calidad de la evidencia moderada.

Para los ECA pivotaes, se muestran las características del estudio (tablas 3 y 6) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 4 y 7). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en las tablas 5 y 8.

ECA (Gold *et al.*, 2013)¹⁶

Tabla 3. Características del ECA SELECT

Estudio	Daclizumab HYP high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
Diseño	Fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, de 3 brazos con dos dosis diferentes de daclizumab y controlado con placebo.
Duración	Febrero 2008 - Mayo 2010.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo daclizumab 150 mg (n=208)	Daclizumab 150 mg/28 días.
Grupo daclizumab 300 mg (n=209)	Daclizumab 300 mg/28 días.
Grupo placebo (n=204)	Placebo
Variables evaluadas	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasa de recaída anualizada a las 52 semanas, definida como síntomas neurológicos nuevos, no febriles ni infecciosos, de una duración de más de 24 h, acompañados por hallazgos neurológicos tras el examen del neurólogo evaluador. <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes sin recaídas a las 52 semanas. - Número de nuevas o aumento de lesiones hiperintensas en T2 detectadas por RMC en la semana 52. - Número medio de lesiones nuevas captantes de Gd en T1 entre la semana 8 y 24. - Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad que se mantiene durante 12 y 24 semanas, definida como incremento de al menos 1,0 puntos en pacientes con $\geq 1,0$ puntos de base, o aumento de al menos 1,5 puntos en pacientes con $< 1,0$ puntos basales, en la escala <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS), mantenido durante 12 y 24 semanas. - Cambio medio en la puntuación en la escala <i>Multiple Sclerosis Impact scale 29</i> (MSIS-29), a las 52 semanas. - Eventos adversos.
Descripción del análisis	<p>Se calculó un tamaño de muestra de 600 individuos para detectar, con una potencia del 90 % y un error tipo alfa menor al 5 %, una reducción del 50 % en la tasa de recaída anualizada de los grupos de tratamiento con respecto a placebo, con una tasa estimada en el grupo de placebo de 0,476.</p> <p>Se realizó un análisis de eficacia por intención de tratar en todos los pacientes aleatorizados. Posteriormente se excluyó a 21 pacientes de uno de los centros porque habían sido tratados por error con dosis inferiores a las del estudio. Para la variable principal de eficacia se utilizó un modelo de regresión binomial negativo ajustado al número de recaídas en el año previo, a la puntuación en la escala EDSS y a la edad.</p> <p>El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco.</p>
Criterios de Inclusión	Edad entre 18-55 años, diagnóstico confirmado de EMRR, puntuación de 0-5.0 en la escala EDSS, y haber tenido una recaída confirmada de la enfermedad en los últimos 12 meses y al menos una lesión nueva captante de Gd en una RMC realizada en las 6 semanas previas.
Criterios de Exclusión	EMPP, EMPS, EMSP, alergia al fármaco o alguno de sus componentes, historia de reacciones anafilácticas severas, cáncer o alguna condición clínica que en opinión del investigador pueda interferir en el tratamiento del paciente.
Características basales (grupo daclizumab 150 mg vs. daclizumab 300 mg vs. placebo)	<p>Edad (años): 35,3 vs. 35,2 vs. 36,6.</p> <p>Sexo (mujeres) (%): 67 vs. 64 vs. 63.</p> <p>Uso de tratamiento modificador de la enfermedad previo (%): 75 vs. 78 vs. 76.</p> <p>Tiempo desde diagnóstico de la enfermedad (años): 3,0 vs. 3,0 vs. 2,0.</p> <p>Nº. recaídas en los 12 meses previos (n): 1,4 vs. 1,3 vs. 1,4.</p> <p>Puntuación media escala EDSS: 2,7 vs. 2,8 vs. 2,7.</p> <p>≥ 1 lesiones realizadas con Gd (%): 51 vs. 36 vs. 44.</p> <p>Nº. lesiones hiperintensas en T2 por RMC (n): 45 vs. 36 vs. 40.</p>

	Nº. lesiones realizadas con Gd: 2,1 vs. 1,4 vs. 2,0.
Seguimiento del tratamiento	La última visita de seguimiento se haría a las 20 semanas tras la finalización del estudio, que a su vez sería a las 72 semanas del inicio del tratamiento. El 91 y el 93 % de los pacientes completaron el tratamiento completo y el seguimiento de 52 semanas respectivamente. Las causas de discontinuaciones fueron variadas, siendo las más comunes los eventos adversos y la retirada del consentimiento informado.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA SELECT.

	Daclizumab 150 mg (n = 201)	Daclizumab 300 mg (n = 203)	Placebo (n = 196)	Cociente de tasas (IC 95 %); p
Tasa de recaída anualizada (IC 95 %) a las 52 semanas	0,21 (0,16-0,29)	0,23 (0,17-0,31)	0,46 (0,37-0,57)	D150 vs. Placebo: 0,46 (0,32-0,67); p < 0,0001 D300 vs. Placebo: 0,50 (0,35-0,72); p = 0,00015
Pacientes sin recaídas a la semana 52 (%)	81	80	64	HR _{D150 vs. Placebo} : 0,45 (0,30-0,67); p < 0,0001 HR _{D300 vs. Placebo} : 0,49 (0,33-0,72); p = 0,00032
Número de nuevas o aumento de lesiones hiperintensas en T2 (n) (IC 95 %) a las 52 semanas	2,4 (2,0-3,0)	1,7 (1,4-2,2)	8,1 (6,7-9,9)	% reducción (%) D150 vs. Placebo: 70 (54,4-77,9); p < 0,0001 D300 vs. Placebo: 79 (71,3-84,2); p < 0,0001
Número medio de lesiones nuevas captantes de Gd en T1 entre la semana 8 y 24 (n) (IC 95 %)	1,5 (1,1-2,0)	1 (0,7-1,5)	4,8 (3,6-6,4)	% reducción (%) D150 vs. Placebo: 69 (52,4-80,4); p < 0,0001 D300 vs. Placebo: 78 (66-82,4); p < 0,0001
Proporción estimada de pacientes con progresión de la discapacidad mantenida durante 12 semanas (%)	6	8	13	HR _{D150 vs. Placebo} : 0,43 (0,21-0,88); p = 0,021 HR _{D300 vs. Placebo} : 0,57 (0,30-1,09); p = ns
Proporción estimada de pacientes con progresión de la discapacidad mantenida durante 24 semanas (%)	2,6	6	11	HR _{D150 vs. Placebo} : 0,24 (0,09; 0,63); p = 0,0037 HR _{D300 vs. Placebo} : 0,60 (0,30-1,20); p = ns
Cambio medio en la puntuación en la escala MSIS-29 en la semana 52 (%)				
- Escala física	-1,0	1,4	3,0	p _{D150 vs. Placebo} : 0,00082 p _{D300 vs. Placebo} : ns
- Escala psicológica	-1,8	-0,5	0,6	p _{D150 vs. Placebo} : ns p _{D300 vs. Placebo} : ns

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %, D150: brazo daclizumab 150 mg, D300: brazo daclizumab 300 mg, ns: No significativo, HR: Hazard Ratio, MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact scale 29.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA SELECT.

Parámetro	Daclizumab 150 mg (n = 208)		Daclizumab 300 mg (n = 209)		Placebo (n = 204)	
	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA	151	73	159	76	161	79
EA Grave	32	15	36	17	53	26

EA Grave, excluyendo recaídas de EM	15	5	19	9	12	6
Muertes	1	< 1	0	0	0	0
EA observados en más del 5 % de los pacientes						
- Recaída EM	47	23	42	20	77	38
- Nasofaringitis	30	14	30	14	31	15
- Cefalea	20	10	20	10	21	10
- Infección del tracto respiratorio superior	18	9	22	11	14	7
- Faringitis	13	6	13	6	9	4
- Herpes oral	10	5	13	6	10	5
- Rash	12	6	11	5	6	3
EA de especial interés						
- Infección	104	50	112	54	89	44
- Infección grave	6	3	3	1	0	0
- EA cutáneo	38	18	45	22	27	13
- EA cutáneo grave	2	< 1	3	1	0	0
- ALT o AST 1-3 veces el valor normal	54	26	62	30	64	31
- ALT o AST 3-5 veces el valor normal	7	3	6	3	6	3
- ALT o AST > 5 veces el valor normal	9	4	8	4	1	< 1
- Cáncer	4	2	4	2	1	< 1
- Reacción en el punto de inyección	1	< 1	2	< 1	3	1

El tratamiento con daclizumab se asoció a menos EA relacionados con recaídas de EM, pero produjo más infecciones, e infecciones graves, eventos adversos cutáneos y alteraciones en las enzimas hepáticas. No hubo grandes diferencias entre ambos brazos de daclizumab, sin embargo se aprecia una tendencia a hacia una mayor toxicidad de la dosis de 300 mg.

Se produjeron 2 (1 %) abandonos en el grupo de placebo debido a EA, mientras que en los grupos de daclizumab abandonaron 6 (3 %) y 9 (4 %) pacientes con las dosis de 150 y 300 mg respectivamente. Un paciente, que había sido asignado al brazo de daclizumab 150 mg, falleció a lo largo del estudio debido a una complicación local de un absceso en el psoas. La muerte no se consideró relacionada con la mediación de estudio.

En el estudio de extensión SELECTION de 1 año de duración, que incluyó a los pacientes del SELECT, el perfil de seguridad del fármaco fue bastante similar al visto en el SELECT.

Evaluación de la calidad del estudio:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA SELECT presenta riesgo de sesgo bajo para la todos los dominios propuestos excepto en el dominio “otras fuentes de sesgo”. Ver Anexo I.

ECA (Kappos *et al.*, 2016)¹⁸

Tabla 6. Características del ECA DECIDE.

Estudio	Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. (DECIDE)
Diseño	Fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo. Los pacientes se estratificaron en función del centro al que pertenecieran y de si habían recibido tratamiento previo con INF-β.
Duración	Mayo 2011-Abril 2012.
Hipótesis	Superioridad.

Grupo daclizumab (n=919)	Daclizumab 150 mg/28 días.
Grupo INF-β 1a (n=922)	INF-β 1a 30 μg/7 días.
VARIABLES EVALUADAS	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasa de recaída anualizada a las 144 semanas, definida como síntomas neurológicos nuevos, no febriles ni infecciosos, de una duración de más de 24 h, acompañados por hallazgos neurológicos tras el examen del neurólogo evaluador. <p><u>VARIABLES SECUNDARIAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Número de nuevas o aumento de lesiones hiperintensas en T2 detectadas por RMC a las 96 semanas. - Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad mantenida durante 12 y durante 24 semanas en la última visita de seguimiento (144 semanas), definida como incremento de al menos 1,0 puntos en pacientes con ≥ 1,0 puntos de base, o aumento de al menos 1,5 puntos en pacientes con < 1,0 puntos basales, en la escala EDSS. - Proporción de pacientes que no han recaído a las 144 semanas. - Proporción de pacientes con empeoramiento según la escala <i>Multiple Sclerosis Impact scale 29</i> (MSIS-29), definido como un incremento de al menos 7,5 puntos sobre el valor basal, a las 96 semanas. - Eventos adversos.
DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS	<p>Se calculó un tamaño de muestra de 1 500 individuos (750 en cada grupo) para detectar; con una potencia del 90 % y un error tipo alfa menor al 5 %, una reducción del 24 % en la tasa de recaída anualizada del grupo tratamiento con respecto al control.</p> <p>Se realizó un análisis de eficacia por intención de tratar en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de fármaco. Para la variable principal de eficacia se utilizó un modelo de regresión binomial negativo ajustado a la tasa de recaída basal, al uso previo de INF-β, a la puntuación en la escala EDSS y a la edad.</p> <p>El análisis de seguridad se realizó también en la población por intención de tratar y de forma descriptiva.</p>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Edad entre 16-55 años, diagnóstico confirmado de EMRR, lesiones consistentes con el diagnóstico de EM en una RMC, puntuación de 0-5.0 en la escala EDSS, y además uno de los siguientes: dos o más recaídas en los últimos 3 años con una de las recaídas en el último año; o una o más recaídas y al menos una lesión en la RMC no relacionada con la recaída en los últimos 2 años, produciéndose al menos alguno de los 2 eventos mencionados en el último año.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Contraindicación a alguno de los fármacos o excipientes del estudio, historia de reacciones anafilácticas severas, cáncer, VIH u otra enfermedad del sistema inmune, historia de abuso de alcohol o sustancias estupefacientes en los 2 años previos, historia de convulsiones en los 6 meses previos, historia de ideaciones suicidas o depresión mayor en los 3 meses previos, recaída de la EM en los 50 días previos y/o recaída no controlada, test positivo a virus de hepatitis B o C, infección por virus varicela-zoster u otra infección viral severa en las 6 semanas previas, exposición al virus varicela-zoster en los 21 días previos.
CARACTERÍSTICAS BASALES (GRUPO DACLIZUMAB VS. INF-β 1A)	<p>Edad (años): 36,4 vs. 36,2. Sexo (mujeres) (%): 68 vs. 68. Uso de tratamiento previo (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia modificadora de la enfermedad: 41 vs. 41. - INF-β (%): 34 vs. 34. <p>Tiempo desde diagnóstico de la enfermedad (años): 4,2 vs. 4,1. Nº. recaídas en los 12 meses previos (n): 1,6 vs. 1,5. Puntuación escala EDSS (media) (mediana): 2,5 vs. 2,5; 2,0 vs. 2,2. Puntuación escala MSIS-29 (media): 21,5 vs. 21,9. Nº. lesiones hiperintensas en T2 por RMC (n): 95,4 vs. 93,8.</p>
SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO	La última visita de seguimiento se haría a las 24 semanas tras la finalización del estudio, que a su vez sería a las 144 semanas del inicio del tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 108,7 semanas en el grupo de tratamiento y de 111,4 semanas en el grupo control.

	<p>El 71 % de los pacientes en el grupo de daclizumab y el 70 % en el de INF-β 1a completaron el tratamiento, las causas de abandono del tratamiento fueron variadas.</p> <p>El 79 % y 82 % de los pacientes completaron el estudio y el seguimiento del mismo respectivamente, en el grupo de daclizumab, mientras que en el grupo de INF-β 1a lo hicieron el 75 % y 78 % de los pacientes.</p>
--	--

Tabla 7. Resultados de eficacia del ECA DECIDE.

	Daclizumab (n = 919)	INF-β 1a (n = 922)	Cociente de tasas (IC 95 %); p
Tasa de recaída anualizada (%) (IC 95 %) a las 144 semanas	0,22 (0,19-0,24)	0,39 (0,35-0,44)	0,55 (0,47-0,65); p < 0,0001
Número de nuevas o aumento de lesiones hiperintensas en T2 (n) (IC 95 %) a las 96 semanas	4,3 (3,9-4,8)	9,4 (8,5-10,5)	0,46 (0,39-0,53); p < 0,0001
Proporción estimada de pacientes con progresión de la incapacidad mantenida durante 12 semanas (%) a las 144 semanas	16	20	HR: 0,84 (0,66-1,07); p = ns
Proporción estimada de pacientes con progresión de la incapacidad mantenida durante 24 semanas (%) a las 144 semanas	13	18	HR: 0,73 (0,55-0,98); p = 0,03
Proporción de pacientes sin recaídas a las 144 semanas (%)	67	51	HR: 0,59 (0,50-0,69); p = ND
Proporción de pacientes con empeoramiento según la escala MSIS-29 (%)	19	23	HR: 0,76 (0,60-0,95); p = 0,018

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. n: Número de pacientes. ns: No significativo, ND: No disponible, HR: Hazard Ratio, MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact scale 29.

Daclizumab fue superior a INF-β 1a en todos los subgrupos de pacientes preespecificados. Más información sobre subgrupos es aportada en el apartado “otros datos del EPAR”.

Tabla 8. Resultados de seguridad del ECA DECIDE.

Parámetro	Daclizumab (n = 919)		INF-β 1a (n = 922)	
	n	%	n	%
Cualquier EA	838	91	842	91
Cualquiera, excluyendo recaídas de EM	823	90	816	89
EA Grave	221	24	194	21
EA Grave, excluyendo recaídas de EM	142	15	88	10
EA que lleva a suspensión	142	15	112	12
EA que lleva a suspensión, excluyendo recaída EM	131	14	84	9
Muertes	1	< 1	4	< 1
EA clasificados por gravedad				
- Leve	228	25	239	26
- Moderado	483	53	495	54
- Grave	127	14	108	12
EA observados en más del 10 % de los pacientes				
- Nasofaringitis	226	25	197	21
-Cefalea	159	17	175	19
-Infección del tracto respiratorio superior	149	16	124	15
- Pirosis	104	11	134	15
- Dolor en el lugar de inyección	96	10	102	11
- Infección del tracto urinario	96	10	98	11
- Síndrome pseudogripal	88	10	346	38

EA de especial interés				
- Infección	595	65	523	57
- Infección grave	40	4	15	2
- EA cutáneo	344	37	176	19
- EA cutáneo grave	14	2	1	< 1
- EA hepatobiliar	26	3	16	2
- EA hepatobiliar grave	7	1	4	< 1
- EA hepático	144	16	130	14
- EA hepático grave	6	1	4	< 1
- ALT o AST ≥ 3 veces el valor normal	96	10	80	9
- ALT o AST > 5 veces el valor normal	59	6	31	3
- ALT o AST ≥ 3 o Bt > 2 veces el valor normal	7	1	1	< 1
- Cáncer	8	1	7	1

Excluyendo los eventos adversos debidos a recaídas de la EM, la gran mayoría de los pacientes sufrieron eventos adversos de algún tipo durante la realización del estudio (90 % y 89 % en los grupos de tratamiento y control, respectivamente). Estos eventos adversos fueron graves en un 15 % y 10 % de los pacientes en el grupo de daclizumab y de INF-β 1a, conllevando la suspensión del tratamiento en el 14 % y 9 % de los pacientes, respectivamente.

El evento adverso más común observado en ambos grupos fue la infección de cualquier tipo (65 % y 57 % de los pacientes en el grupo de daclizumab y de INF-β 1a respectivamente), siendo con más frecuencia graves en el grupo de daclizumab (4 % y 2 %).

En general no se observaron grandes diferencias en el perfil de seguridad de ambos fármacos, aunque cabe resaltar dos aspectos. El primero es que se aprecia una tendencia hacia una mayor toxicidad grave de daclizumab, sobre todo cuando se excluyen las recaídas de la enfermedad (15 % vs. 10 % en el grupo de daclizumab e INF-β 1a respectivamente). El segundo aspecto es que a pesar del similar perfil de seguridad de ambos fármacos, se observa una diferencia considerable en la ocurrencia de 2 eventos adversos. En el grupo de INF-β 1a se observó una mayor aparición de síndrome pseudogripal (10 % vs. 38 % en el grupo de daclizumab e INF-β 1a respectivamente), mientras que en el grupo de daclizumab se observó una mayor aparición de eventos adversos cutáneos (37 % vs. 19 % en el grupo de daclizumab e INF-β 1a respectivamente).

Se produjeron 5 muertes durante el estudio, 1 en el grupo de daclizumab y 4 en el de INF-β 1a, no estando ninguna relacionada directamente con la medicación de estudio.

Evaluación de la calidad del estudio:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA DECIDE presenta riesgo de sesgo bajo para la todos los dominios propuestos excepto en el dominio “otras fuentes de sesgo. Ver Anexo I.

Otros datos del EPAR:

Con la finalidad de conseguir la autorización del fármaco en la indicación de EMSP recidivante, el laboratorio titular de la comercialización aportó datos, provenientes del estudio DECIDE, sobre la actividad del fármaco en poblaciones con un deterioro basal considerable (puntuación EDSS ≥ 3,5), y progresión de la enfermedad. Las variables evaluadas relacionadas con la progresión

de la enfermedad, fueron: puntuación en la prueba de marcha de 25 pies (T25FW), puntuación en la prueba de destreza manual (9-HPT), y puntuación EDSS, además de una variable compuesta que incluía a las 3. Los resultados de los pacientes con progresión de la enfermedad, y del subgrupo que ha tenido progresión de la enfermedad pero sin recaídas en la semana 144 pueden verse en las tablas 9 y 10 respectivamente.

Tabla 9. Resultados de variables relacionadas con la progresión de la enfermedad en los pacientes con progresión independientemente de las recaídas.

Puntuación EDSS (n)	Variable	Daclizumab	INF-β 1a	HR (IC 95 %)
≥ 3,5	Número de pacientes	260	291	
	Variable compuesta	0,236	0,331	0,73 (0,51-1,04)
	Puntuación T25FW	0,153	0,241	0,66 (0,43-1,01)
	Puntuación 9-HTP	0,070	0,078	0,92 (0,46-1,83)
	Puntuación EDSS	0,127	0,153	0,86 (0,52-1,43)
≥ 4	Número de pacientes	159	179	
	Variable compuesta	0,285	0,391	0,73 (0,48-1,11)
	T25FW	0,182	0,275	0,66 (0,40-1,10)
	9-HTP	0,050	0,101	0,79 (0,36-1,75)
	Puntuación EDSS	0,157	0,193	0,84 (0,47-1,49)
≥ 4,5	Número de pacientes	84	97	
	Variable compuesta	0,344	0,445	0,77 (0,44-1,33)
	T25FW	0,173	0,297	0,58 (0,29-1,15)
	9-HTP	0,085	0,094	0,85 (0,28-2,54)
	Puntuación EDSS	0,237	0,281	0,91 (0,47-1,76)

T25FW: Test de la marcha de los 25 pies. 9-HTP: Test de destreza manual de los 9 hoyos. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Tabla 10. Resultados de variables relacionadas con la progresión de la enfermedad en los pacientes con progresión y que no han sufrido recaídas.

Puntuación EDSS (n)	Variable	Daclizumab	INF-β 1a	HR (IC 95 %)
≥ 3,5	Número de pacientes	154	163	
	Variable compuesta	0,143	0,234	0,67 (0,36-1,22)
	Puntuación T25FW	0,091	0,164	0,49 (0,23-1,03)
	Puntuación 9-HTP	0,031	0,064	0,50 (0,15-1,67)
	Puntuación EDSS	0,072	0,72	1,16 (0,46-2,93)
≥ 4	Número de pacientes	88	101	
	Variable compuesta	0,134	0,284	0,50 (0,22-1,15)
	T25FW	0,074	0,189	0,34 (0,12-0,97)
	9-HTP	0,000	0,066	NA
	Puntuación EDSS	0,092	0,153	0,76 (0,27-2,18)
≥ 4,5	Número de pacientes	45	56	
	Variable compuesta	0,172	0,392	0,49 (0,17-1,39)
	T25FW	0,056	0,221	0,23 (0,05-1,13)
	9-HTP	0,000	0,095	NA
	Puntuación EDSS	0,145	0,290	0,62 (0,20-1,98)

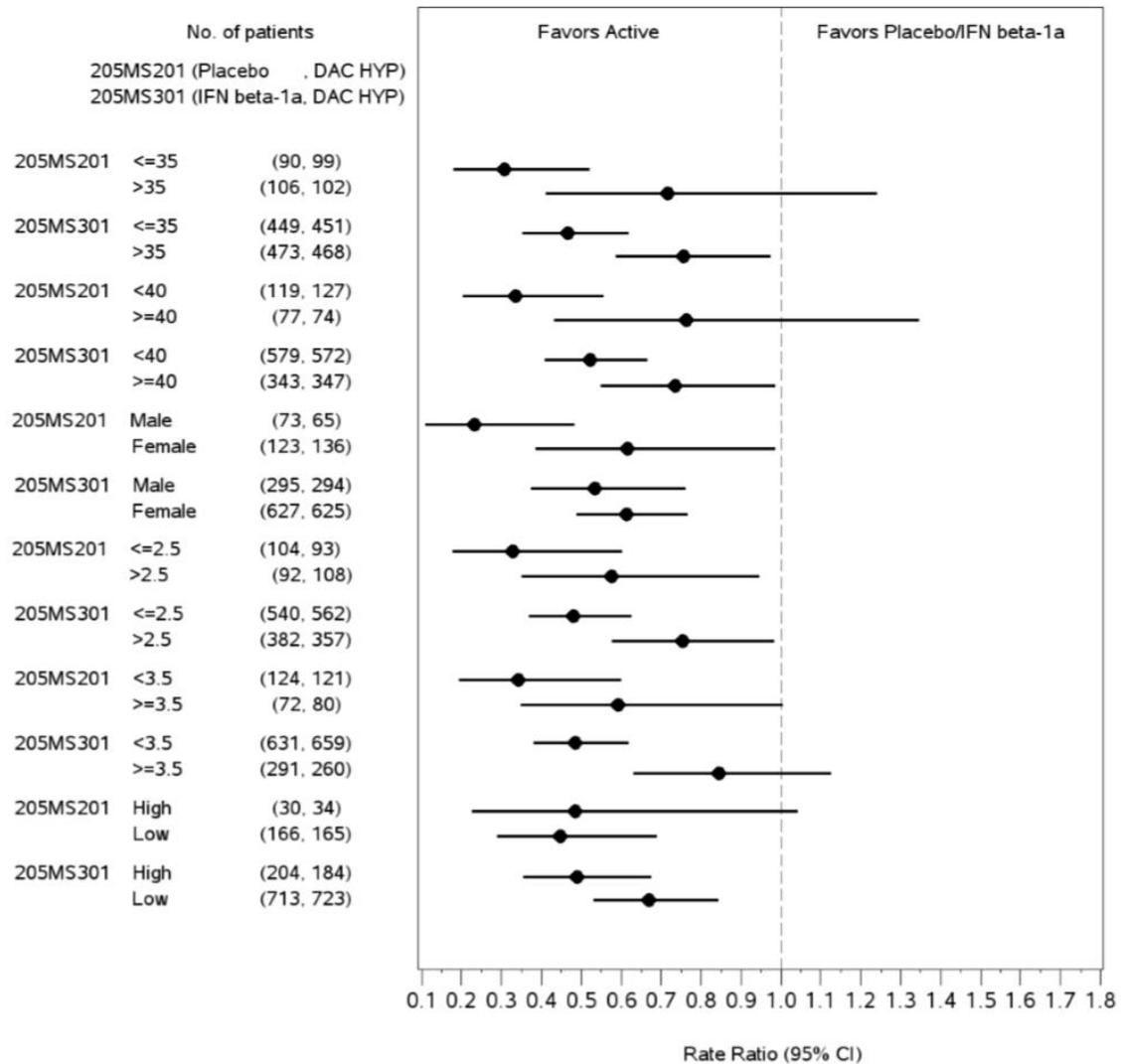
T25FW: Test de la marcha de los 25 pies. 9-HTP: Test de destreza manual de los 9 hoyos. EDSS: <i>Expanded Disability Status Scale</i> . NA: No aplicable.

Aunque no se alcanzó la significación estadística en prácticamente ninguna de las variables en los distintos subgrupos en los que se dividió a los pacientes (según puntuación basal EDSS), se ve una tendencia hacia un beneficio de daclizumab frente a INF- β 1a. Especialmente en la variable prueba de marcha de 25 pies, que es uno de los principales factores que afectan al deterioro y al aumento de la puntuación EDSS, en las etapas iniciales de la EMSP. Esta tendencia parece acentuarse en los pacientes que no han sufrido recaídas durante el estudio pero que sin embargo han tenido progresión de la enfermedad, que serían precisamente aquellos más cercanos a definirse como con EMSP.

En base a estos resultados y al hecho de que varios de los pacientes incluidos podrían haber sido diagnosticados de EMPS, debido a la aparición de progresión a pesar de no tener recaídas, hizo que la EMA autorizara el fármaco en estos pacientes.

En cuanto al análisis de subgrupos preespecificados, en la figura 1 podemos ver los resultados de la variable principal de eficacia (tasa de recaída anualizada) pertenecientes a los estudios SELECT y DECIDE.

Figura 1. Tasa de recaída anualizada a las 52 semanas en diferentes subgrupos. Resultados de los estudios SELECT y DECIDE.



Fuente: European Medicines Agency. EPAR-Public Assessment Report. Zinbryta® (daclizumab)

Daclizumab mostró superioridad frente a INF-β 1a prácticamente en todos los subgrupos preespecificados. El fármaco parece obtener un mayor beneficio con respecto al comparador en pacientes más jóvenes, con un estado basal menos deteriorado según la escala EDSS, y (solo en el estudio DECIDE) con una actividad alta de la enfermedad.

En cuanto a la definición de paciente con alta o baja actividad de la enfermedad, esta fue modificada cuando ya habían sido iniciados los estudios, por tanto el análisis que se puede ver en la figura 1 se realizó *post-hoc*. Los pacientes con alta actividad de la enfermedad fueron definidos como aquellos con 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMC; o aquellos que no han respondido a un curso completo y adecuado (al menos un año de tratamiento) de una terapia modificadora de la enfermedad, teniendo una recaída durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RMC o al menos 1 lesión realizada con gadolinio; o haber

aumentado o no haber experimentado cambios en la tasa de recaída en el último año comparado con los dos años previos. La definición de enfermedad con alta actividad es similar a la referida en el apartado 2 de este informe, para pacientes con EMRR grave de evolución rápida o pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un fármaco de primera línea. Así se clasificó a estos pacientes en un solo subgrupo mientras que el apartado 2 se ha dividido en 2 subgrupos diferentes, pero vienen a ser el mismo tipo de paciente. En cuanto a los resultados en estos subgrupos de pacientes (alta y baja actividad), el estudio DECIDE mostró que daclizumab consiguió mayores diferencias con respecto a INF- β 1a en los pacientes con alta actividad de la enfermedad en tasa de recaída anualizada (dif: 51 % [IC95% = 61-38], $p < 0,0001$), que en pacientes con baja actividad de la enfermedad (dif: 39 % [IC95% = 51-23], $p < 0,0001$). Además en las pacientes con alta actividad de la enfermedad daclizumab sí mostró superioridad frente a INF- β 1a en progresión de la enfermedad a los 6 meses (HR: 0,57, $p = 0,012$), no siendo así en los pacientes con baja actividad de la enfermedad. Esta tendencia hacia un mayor beneficio de daclizumab en los pacientes con alta actividad de la enfermedad no se apreció en el estudio SELECT.

En otro análisis de subgrupos preespecificado (tratamiento previo con INF- β o no) del estudio DECIDE, daclizumab mostró superioridad frente a INF- β 1a en la variable principal de eficacia. Tanto daclizumab como INF- β 1a mostraron mejores resultados en el subgrupo de pacientes que no habían sido tratados previamente con INF- β (0,16 vs. 0,32; dif: 51 %, $p < 0,0001$ para daclizumab e INF- β 1a respectivamente), que en el subgrupo previamente tratado (0,31 vs. 0,48; dif: 36 %, $p < 0,0001$ para daclizumab e INF- β 1a respectivamente).

Adicionalmente se realizó un análisis *post-hoc* en el que se excluyó a los pacientes previamente tratados con INF- β y que presentaban anticuerpos anti-INF- β . En dicho análisis daclizumab también fue superior a INF- β 1a en la tasa de recaída anualizada, mostrando resultados similares a los obtenidos en la población general (0,22 vs. 0,39; dif: 45 %, $p < 0,0001$).

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Daclizumab se ha ensayado en pacientes con EMRR tanto *naïve* al tratamiento con INF- β , como en pacientes que habían sido previamente tratados y habían fracasado a INF- β .

El diseño de ambos ECA pivotaes es correcto, comparativo, aleatorizado y ciego tanto para pacientes como para investigadores y evaluadores.

Con respecto al comparador en el estudio SELECT placebo no sería el más adecuado, aunque se justifica en parte por ser fase II y por existir otro estudio con un comparador activo. En el caso del estudio DECIDE, INF- β 1a es adecuado en el subgrupo de pacientes *naïve*. Aunque sea el interferón con un efecto terapéutico más modesto¹⁴, INF- β 1a intramuscular es una de las opciones terapéuticas de primera línea utilizadas actualmente. Sin embargo en el caso de pacientes que han fracasado a INF- β , el uso como comparador de INF- β 1a no parece el más adecuado. Esto es debido a que en la práctica clínica habitual, es probable que estos pacientes hubiesen sido tratados con otro inmunomodulador de primera línea (AG, dimetilfumarato o

teriflunomida) o con tratamientos más agresivos (fingolimod, natalizumab o alemtuzumab). Si bien es cierto que varios de estos fármacos aún no habían sido autorizados en la fecha en la que se inició el estudio DECIDE (dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod y alemtuzumab).

En relación con el punto anterior, en pacientes previamente tratados en ocasiones se desarrollan anticuerpos frente a INF- β . Esto podría haber conllevado una reducción de la eficacia del comparador en el estudio DECIDE. Para disminuir este sesgo, el promotor del estudio realizó un análisis en el que se excluyó a los pacientes previamente tratados y que presentaban anticuerpos anti-INF- β . Sin embargo este análisis fue realizado *post-hoc*, lo que le resta validez.

Las variables de eficacia evaluadas en ambos estudios han demostrado estar relacionadas con el deterioro producido por la enfermedad. La tasa de recaídas es una variable comúnmente utilizada como variable principal en los estudios con medicamentos para la enfermedad. En la EMRR suele ocurrir, aunque no siempre es así, que con cada nueva recaída o brote de la enfermedad, la discapacidad del paciente aumente, por tanto la tasa de recaídas está íntimamente relacionada con la progresión de la enfermedad. En cuanto a las variables secundarias se han analizado variables radiológicas; pacientes sin recaídas en el periodo de estudio; progresión de la discapacidad según la escala EDSS, que es quizás la variable con mayor relevancia clínica y muy utilizada en los estudios de evaluación de la EM; y empeoramiento de la enfermedad medida con otra escala, la MSIS-29. Esta última está más relacionada con la calidad de vida del paciente que la escala EDSS, ya que tiene en cuenta, además de aspectos físicos, aspectos psicosociales.

En el estudio DECIDE se realizaron los análisis de subgrupos preespecificados en el protocolo con un par de excepciones. La definición de pacientes con enfermedad con alta o baja actividad fue modificada una vez iniciado el estudio; y el análisis en el que se excluyó a los pacientes previamente tratados con INF- β y que presentaban anticuerpos anti-INF- β , fue realizado *post-hoc*.

La autorización del fármaco en pacientes con EMPS que cursa con brotes se ha basado en un análisis de subgrupos no preespecificado, realizado en pacientes con un deterioro basal considerable y progresión de la enfermedad. Parece que el fármaco mantiene la superioridad vista en la población general con respecto a INF- β 1a, aunque no hay diferencias significativas en prácticamente ningún subgrupo, y además INF- β 1a no estaría indicado en este tipo de pacientes. El laboratorio titular de la comercialización realizó un análisis adicional en pacientes que no habían sufrido recaídas durante el estudio para justificar que el diagnóstico de los pacientes era el de EMPS, sin embargo el fármaco fue autorizado en EMPS que cursa con brotes, por lo que este segundo subgrupo no sería candidato a tratamiento en la práctica clínica, ya que su enfermedad no cursaba con brotes. Por otra parte del análisis de subgrupos preespecificado en el total de pacientes de ambos estudios (SELECT y DECIDE), se desprende que en aquellos en los que la enfermedad está en un estado más avanzado (EDSS > 3,5), es donde el fármaco es menos eficaz con respecto a sus comparadores. Todas estas limitaciones ponen en entredicho la utilidad del fármaco en pacientes diagnosticados de EMPS.

El seguimiento de un año de los pacientes en el estudio SELECT, parece insuficiente para esta patología, aunque los datos del estudio SELECTION (1 año más), y SELECTED²⁰, que

seguirá a los pacientes durante 6,5 años más, aportarán evidencia sobre el comportamiento del fármaco a más largo plazo. En cuanto al estudio DECIDE, es concordante, o incluso mayor, que en el resto de estudios que evalúan fármacos para el tratamiento de la EM. Sin embargo un seguimiento de entre 2 y 3 años parece insuficiente para una enfermedad cuyo curso clínico dura en torno a 30-40 años o más. En todo caso se puede considerar válido en base a la dificultad para hacer un seguimiento tan largo a un elevado número de pacientes, lo que retrasaría la salida al mercado del fármaco, y a la puesta en marcha del estudio de extensión EXTEND²¹, en el que se hará a los pacientes un seguimiento de al menos 5 años y cuyos primeros resultados se esperan para 2019.

En relación con el punto anterior, la variable progresión de la discapacidad según la escala EDSS, no alcanzó la significación estadística, aunque se aprecia una tendencia hacia la superioridad de daclizumab. A causa de la lenta progresión de una enfermedad, con un curso clínico tan prolongado, es posible que un seguimiento más largo de los pacientes arrojará resultados más favorables a daclizumab. Esto afortunadamente podrá ser confirmado en el estudio EXTEND antes mencionado.

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos incluidos se considera alta.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, excepto en los pacientes con EMPS, en los que existe incertidumbre en cuanto al beneficio del fármaco.

A continuación, en la Tabla 11 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

En la Tabla 12 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza), comparando el perfil de evidencia del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de daclizumab).

Tabla 11. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	<p>Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple recurrente-remitente entre 16 y 55 años.</p> <p>El uso en pacientes con EMPS que cursa con brotes resulta controvertido.</p> <p>No se excluyó a un grupo extenso de pacientes excepto a los pacientes pediátricos. La edad de aparición de la patología raramente supera los 55 años.</p>
Intervención	<p>La dosis empleada de daclizumab coincide con la indicación autorizada en ficha técnica, en ambos estudios excepto la dosis de 300 mg del estudio SELECT, aunque no ha sido autorizada.</p>
Comparadores	<p>En el estudio SELECT se ha utilizado como comparador placebo, un comparador no adecuado.</p> <p>En el estudio DECIDE se ha empleado INF-β 1a. En pacientes <i>naïve</i> al tratamiento con INF-β, el comparador es adecuado porque es uno de los fármacos empleados más comúnmente en primera línea, y hasta la fecha ninguno de los fármacos utilizados en primera línea ha demostrado mejores resultados que otros. En cuanto</p>

	a los pacientes que han fracasado al tratamiento con INF- β , lo ideal habría sido escoger otro comparador, aunque la mayoría de los fármacos disponibles no estaban autorizados en el momento de inicio del estudio.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos más relevantes alcanzados con daclizumab a corto plazo (2-3 años). Serían necesarios datos a más largo plazo debido a la lenta evolución de la enfermedad. Gracias a los resultados del estudio EXTEND podremos conocer en los próximos años el comportamiento del fármaco a más largo plazo.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

Tabla 12. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco					
Justificación para el uso del fármaco: Daclizumab es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante en pacientes entre 16 y 55 años tanto <i>naïve</i> como tratados con INF- β . Para estas indicaciones existen alternativas terapéuticas y daclizumab vendría a ampliar el arsenal terapéutico disponible.					
Indicación del fármaco: Tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple recidivante entre 16-55 años.					
Población Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple recidivante entre 16-55	Intervención Daclizumab 150 mg/4 semanas continuo.		Comparador/es INF- β 1a y 1b INF- β 1a pegilado Acetato de glatirámero Dimetilfumarato Teriflunomida Fingolimod Natalizumab Alemtuzumab		
Diseños de los estudios: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6
Mortalidad	Progresión de la discapacidad que se mantiene durante 12 semanas	Tasa de recaída anualizada	Calidad de vida (Proporción de pacientes con empeoramiento o según la escala MSIS-29)	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado-2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6
----- La mortalidad a causa de la enfermedad no se analiza y tampoco está previsto	2 ECA: <i>DECIDE</i> (semana 144) 16 % daclizumab vs.	2 ECA: <i>DECIDE</i> 0,22 daclizumab vs. 0,39 INF- β 1a.	2 ECA: <i>DECIDE</i> 19 % daclizumab vs. 23 % INF- β	2 ECA: <i>DECIDE</i> (semana 144) 90 % daclizumab vs. 89 %INF- β 1a.	2 ECA: <i>DECIDE</i> (semana 144)

<p>hacerlo en el estudio EXTEND debido a la lenta progresión de la patología.</p>	<p>20 % INF-β 1a. HR: 0,84 (0,66-1,07); p = ns</p> <p><i>SELECT</i> (semana 52)</p> <p>6 % daclizumab vs. 13 % placebo. HR: 0,43 (0,21-0,88); p = 0,0211</p>	<p>Dif : 45 % (36-53), p < 0,0001</p> <p><i>SELECT</i></p> <p>0,21 daclizumab vs. 0,46 placebo. HR: 0,46 (0,32-0,67); p < 0,00001</p>	<p>1a. Dif : 24 % (5-40), p = ND</p> <p><i>SELECT</i> (Variación en la puntuación en la escala MSIS-29)</p> <p>Escala física: -1 puntos daclizumab vs. 3 puntos placebo; p = 0,00082. Escala psicológica: 0,6 puntos daclizumab vs. -0,5 puntos placebo; p = ns.</p>	<p><i>SELECT</i> (semana 52)</p> <p>73 % daclizumab vs. 79 % placebo.</p>	<p>15 % daclizumab vs. 10 % INF-β 1a.</p> <p><i>SELECT</i> (semana 52)</p> <p>5 % daclizumab vs. 6 % placebo.</p>
---	---	---	---	---	--

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con daclizumab en esclerosis múltiple, y que resultan de interés por estudiar el efecto del fármaco a medio plazo son:

- 20SMS203 (SELECTED²⁰): Estudio de extensión del SELECTION, prospectivo abierto, fase IIb, no comparativo, de 6,5 años de duración, para evaluar eficacia y seguridad.
- 20SMS303 (EXTEND²¹): Estudio de extensión del estudio DECIDE prospectivo abierto fase III, no comparativo de 5 años de duración, para evaluar eficacia y seguridad.

Como se ha mencionado anteriormente, debido a la lenta progresión de la enfermedad, sería necesario un estudio que analizara los resultados de daclizumab a más largo plazo. En relación a esto, la medición de la mortalidad por causa de la enfermedad es muy difícil de llevar a cabo, ya que se tendría que hacer un seguimiento de varias décadas a los pacientes, aunque la enfermedad sí produzca un acortamiento la vida de los pacientes que la padecen. Por otro lado en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con INF- β , se debería haber empleado un comparador diferente a INF- β 1a.

5. Puntos clave

En pacientes adultos previamente tratados y no tratados con INF- β , daclizumab ha demostrado ser superior a placebo e interferón beta 1a en la variable principal de eficacia, tasa de recaídas anualizada. Esta variable presenta una buena correlación con la evolución clínica de la enfermedad. Interferón beta 1a es considerado actualmente una opción como primera línea de tratamiento aunque no tras fracaso a otro tipo de interferón o al mismo fármaco. En las variables secundarias analizadas, daclizumab demostró ser superior tanto en otras variables clínicas (proporción de pacientes sin recaídas a las 144 semanas), como en variables no clínicas (número de nuevas o aumento de lesiones hiperintensas en T2). Sin embargo no consiguió demostrar superioridad frente a interferón beta 1a en la variable quizás más relevante clínicamente (progresión de la discapacidad), aunque es posible que esto sea debido al corto periodo de seguimiento y a la lenta evolución de la enfermedad. Las dudas podrían quedar aclaradas una vez finalizado el estudio de extensión EXTEND cuyos resultados se esperan para 2019.

En cuanto al análisis de subgrupos, daclizumab demostró ser superior en la variable principal de eficacia a placebo e interferón beta 1a, en la mayoría de los subgrupos preespecificados y no preespecificados. El mayor beneficio con respecto al comparador parece obtenerse en pacientes más jóvenes (< 40 años), con un deterioro basal menor (según la escala EDSS), y con alta actividad de la enfermedad. El uso en los pacientes con EMPS plantea muchas dudas por la metodología empleada en el análisis y las contradicciones que se generan cuando se analizan los datos en conjunto.

Respecto a la seguridad, el porcentaje de eventos adversos fue similar entre daclizumab e interferón beta 1a. Sin embargo daclizumab sí presentó un mayor porcentaje de eventos adversos graves. El perfil de seguridad del fármaco genera ciertas dudas, en especial por la mayor incidencia de eventos adversos graves cutáneos, hepáticos e infecciosos.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Zinbryta® (daclizumab) [Internet]. Londres: EMA; 28/04/2016 [consultado 30.05.2016]. Daclizumab EMEA/H/C/003862/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003862/WC500210601.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Zynbryta®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Londres: EMA; 2016 [consultado 19.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf
3. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-55.
4. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129-35.
5. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Ashton R, Goodin DS. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184-92.
6. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-86.
8. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Cloes A et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis *Pract Neurol* 2015;15(4):273-9.
9. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28(6):375-8.
10. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
11. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis (relapsing-remitting) – Daclizumab [ID-827] [Internet]. Londres: NICE; jan 2017 [consultado 06.06.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10013>
13. Liu J, Wang LN, Zhan S, Xia Y. Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 23(12):CD008127.

14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18(9):CD011381
15. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):381-90.
16. 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(9884):2167-75.
17. 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(5):472-81.
18. 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(15):1418-28.
19. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion. Zymbrita® (daclizumab). [Internet]. Londres: EMA; apr 2016. Procedure number: EMA/CHMP/268320/2016. [consultado 19.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/Initial_authorisation/human/003862/WC500205450.pdf
20. Biogen. Safety and Efficacy Extension Study of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) (BIIB019) in Participants Who Have Completed Study 205MS202 (NCT00870740) to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (SELECTED). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 08.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051349>. NLM Identifier: NCT01051349
21. Biogen. Long-Term Extension Study in Participants With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301 (NCT01064401) to Evaluate the Safety and Efficacy of BIIB019 (EXTEND). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 08.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01797965> NLM Identifier: NCT01797965

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹¹.

Dominios	Referencia: Gold <i>et al</i> ¹⁶ .
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹¹.</p> <p>*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por los laboratorios fabricantes del fármaco, y a que 5 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con alguno de los laboratorios.</p>	

Dominios	Referencia: Kappos <i>et al</i> ¹⁸ .
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹¹.</p> <p>*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por los laboratorios fabricantes del fármaco, y a que 5 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con alguno de los laboratorios.</p>	