

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2024

Sarilumab (Kevzara®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Kevzara® (hoofdstuk 12.3.2.2.4.1. Sarilumab) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor **matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis**. Het is volgens de SKP in combinatie met methotrexaat geïndiceerd na falen van of intolerantie op eerdere *disease-modifying antirheumatic drugs*. Voor een overzicht van de behandeling van reumatoïde artritis: zie Folia oktober 2020. Er zijn geen nieuwe goedgekeurde indicaties (situatie 26/06/2024) voor deze IL-6 inhibitor. In dit artikel geven we een update.

Sarilumab werd voor reumatoïde artritis goedgekeurd op basis van 2 placebogecontroleerde RCT's en één RCT versus de TNF-remmer adalimumab¹⁻³. Follow-up gegevens na 5 jaar behandeling bevestigden de resultaten zonder nieuwe majeure ongewenste effecten^{4,5}.

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA voert ook tussentijdse evaluaties uit en kwam tot de conclusie dat er een **oorzakelijk verband** bestaat tussen sarilumab en de volgende ongewenste effecten vermeld in de SKP: leukopenie, diverticulitis en gastro-intestinale perforaties. Gastro-intestinale perforaties werden gemeld bij patiënten met en zonder diverticulitis.

Risico op infecties en kanker

Het verhoogd risico op infecties en mogelijk ook kanker is een aandachtspunt bij het gebruik van IL-inhibitoren. In de Folia van september 2021 bespraken we een systematische review en meta-analyse uit 2019 van RCT's met verschillende IL-inhibitoren bij reumatologische aandoeningen. De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 250 voor 1 extra geval van kanker versus placebo over een mediane opvolgperiode van 28 weken. Meer gegevens van langere termijn zijn nodig waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende IL-inhibitoren.

Indicaties (nog) niet vergund door EMA

Sarilumab wordt onderzocht voor meerdere indicaties, we vermelden hier diegene met de meeste gegevens.

- Sarilumab werd in juni goedgekeurd door de FDA voor **juvenile idiopatische artritis**⁶.
- Fase-III studies voor polymyalgia rheumatica en reuscelarthritis werden vroegtijdig gestopt door de impact van de COVID-19 pandemie^{7,8}. Met de reeds verzamelde data werd sarilumab recent toch goedgekeurd door de FDA als eerste biologisch geneesmiddel voor de indicatie **polymyalgia rheumatica**⁹.
- De IL-6 inhibitor tocilizumab en in mindere mate sarilumab werden onderzocht voor ernstige COVID-19^{10,11}. Tocilizumab heeft ondertussen volgens de SKP deze indicatie. Dit is niet het geval voor sarilumab.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Er waren in opvolgstudies geen nieuwe veiligheidssignalen na een langdurige behandeling met sarilumab. Het verband tussen sarilumab en de zeldzame ongewenste effecten diverticulitis en gastro-intestinale perforaties wordt op basis van de huidige beschikbare gegevens beschouwd als oorzakelijk.

Referenties

- 1 Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1424-37.
- 2 Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):277-290.

- 3 Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847.
- 4 Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019 Aug 1;5(2):e000887.
- 5 Fleischmann R, Genovese MC, Maslova K, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):4991-5001.
- 6 The Medical letter. Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77-8. doi:10.58347/tml.2024.1702c
- 7 Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272.
- 8 Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Oct 16;25(1):199.
- 9 Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77-8. doi:10.58347/tml.2024.1702c
- 10 REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.
- 11 Mastroianni I, Gagliardini R, Segala FV, et al. Sarilumab plus standard of care vs standard of care for the treatment of severe COVID-19: a phase 3, randomized, open-labeled, multi-center study (ESCAPE study). *EClinicalMedicine*. 2023 Mar 10;57:101895.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.