Folia Pharmacotherapeutica août 2024

Le point sur le sarilumab (Kevzara®), 5 ans après sa commercialisation

Kevzara® (chapitre 12.3.2.2.4.1 Sarilumab) a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère**. Selon le RCP, il est indiqué en association au méthotrexate chez les patients ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Pour en savoir plus sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, voir nos Folia d'octobre 2020. Il n'y a pas de nouvelles indications approuvées (situation au 26/06/2024) pour cet inhibiteur de l'IL-6.

Le sarilumab a été autorisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sur la base de 2 RCT contrôlées par placebo et de 1 RCT ayant comparé le sarilumab avec l'adalimumab, un inhibiteur du TNF[1-3]. Les données de suivi après cinq ans de traitement ont confirmé les résultats, sans détecter aucun nouvel effet indésirable majeur[4,5].
L'Agence européenne des médicaments (EMA), qui réalise également des évaluations intermédiaires, conclut à l'existence d'une **relation causale** entre le sarilumab et les effets indésirables suivants repris dans le RCP : leucopénie, diverticulite et perforations gastro-intestinales. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite.

Risque d'infections et de cancer
Les inhibiteurs des IL peuvent exposer à un risque accru d'infections et peut-être aussi de cancer. Dans les Folia de septembre 2021 était discutée une synthèse méthodique et méta-analyse de plusieurs RCT, publiée en 2019, qui avait évalué différents inhibiteurs d'IL dans les maladies rhumatismales. Le nombre nécessaire pour nuire (NNN) était de 250 pour 1 cas de cancer supplémentaire par rapport au placebo sur une période de suivi médiane de 28 semaines. Davantage de données à plus long terme sont nécessaires, évaluant les différents inhibiteurs d'IL de manière spécifique.

Indications non (encore) autorisées par l'EMA
Le sarilumab est à l'étude pour plusieurs indications. Voici les mieux documentées.

- Le sarilumab a été approuvé par la FDA en juin pour **l'arthrite juvénile idiopathique**[6].
- Les études de phase III pour la polymyalgie rhumatismale et l'artérite à cellules géantes ont été interrompues prématurément en raison de l'impact de la pandémie de COVID-19[7,8]. Malgré cette interruption prématurée et en se basant sur les données qui avaient déjà été recueillies, la FDA a récemment approuvé le sarilumab comme premier médicament biologique utilisé dans l'indication **polymyalgie rhumatismale**[9].
- Le tocilizumab, un inhibiteur de l'IL-6, et, dans une moindre mesure, le sarilumab ont été étudiés dans les formes sévères de COVID-19[10,11]. Le RCP du tocilizumab mentionne désormais cette indication. Ce n'est pas le cas du sarilumab.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :
Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans les études de suivi après un traitement prolongé au sarilumab. L'association entre le sarilumab et les effets indésirables rares que sont la diverticulite et les perforations gastro-intestinales est considérée comme causale sur la base des données actuellement disponibles.

Références

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 Mastrorosa 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.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.