

**Sarilumab (KEVZARA™)**

Ditta	Sanofi S.p.A
Forma farmaceutica	Soluzione iniettabile (iniezione)
Composizione qualitativa e quantitativa	<p><u>Soluzione iniettabile da 150 mg</u> Ogni siringa monodose preriempita contiene 150 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (131,6 mg/ml). Ogni penna monodose preriempita contiene 150 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (131,6 mg/ml).</p> <p><u>Soluzione iniettabile da 200 mg</u> Ogni siringa monodose preriempita contiene 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg/ml). Ogni penna monodose preriempita contiene 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg/ml).</p> <p>Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano selettivo per il recettore dell'interleuchina 6 (IL-6), prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.</p>
Indicazioni terapeutiche come da scheda tecnica	<p>Kevzara in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs).</p> <p>Kevzara può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.</p>
Posologia	<p>La dose raccomandata di Kevzara è 200 mg una volta ogni 2 settimane somministrata mediante iniezione sottocutanea.</p> <p>La riduzione della dose da 200 mg una volta ogni 2 settimane a 150 mg una volta ogni 2 settimane è raccomandata per la gestione di neutropenia, trombocitopenia ed aumento degli enzimi epatici.</p> <p><i>Modifica della dose:</i></p> <p>Il trattamento con Kevzara deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un'infezione seria finché questa non è sotto controllo. L'avvio del trattamento con Kevzara non è raccomandato per i pazienti con neutropenia, ossia una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/L$. L'avvio del trattamento con Kevzara non è raccomandato per i pazienti con una conta piastrinica inferiore a $150 \times 10^3/mcL$.</p>
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	<ul style="list-style-type: none">- 150 mg - 2 siringhe preriempite: € 1.723,30;- 200 mg - 2 siringhe preriempite: € 1.723,30;- 150 mg - 2 penne preriempite: € 1.723,30;- 200 mg - 2 penne preriempite: € 1.723,30. <p>Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 163 del 16 Luglio 2018 (Determina n. 1041/2018).</p>



Prezzo ex-factory (IVA esclusa)	<ul style="list-style-type: none">- 150 mg - 2 siringhe preriempite: € 1.044,17;- 200 mg - 2 siringhe preriempite: € 1.044,17;- 150 mg - 2 penne preriempite: € 1.044,17;- 200 mg - 2 penne preriempite: € 1.044,17. <p>Il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni di legge (-5% e -5%) è di € 942,36 (Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 163 del 16 Luglio 2018 (Determina n. 1041/2018).</p> <p>Il prezzo massimo di cessione per le strutture del SSN è di € 659,65 (Fonte: Apicella Marilena, Ufficio Gare Sanofi, comunicazione del 10/05/2019).</p>
ATC	L04AC14
Regime di rimborsabilità	Classe H, con scheda di prescrizione cartacea (da compilare solo nel caso della prima prescrizione). (link: http://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=18A0476000100010110001&dgu=2018-07-16&art.dataPubblicazioneGazzetta=2018-07-16&art.codiceRedazionale=18A04760&art.num=1&art.tiposerie=SG).
Spesa per paziente trattato	Utilizzando il prezzo ex-factory al netto dello sconto -5% e -5%, la spesa annua per paziente trattato è di € 12.250,68. Utilizzando il prezzo massimo di cessione alle strutture del SSN, la spesa annua per paziente trattato è di € 8.575,45. L'uso del dosaggio da 150 mg (anziché da 200 mg) non determina una modifica della spesa dato che il prezzo delle due formulazioni è lo stesso (flat price).
Comparator	Vari farmaci appartenenti a classi diverse; fra questi citiamo il tocilizumab (inibitore dell'interleuchina 6 come sarilumab) e l'adalimumab che è stato usato come intervento di riferimento nello studio controllato randomizzato MONARCH (Burmester et al. 2017).
Dati di efficacia clinica	<p>Kevzara è stato valutato in tre studi controllati randomizzati multicentrici dei quali due in associazione a metotressato nel confronto verso placebo (MOBILITY E TARGET trial) e uno verso adalimumab in monoterapia (MONARCH trial). Si tratta degli studi registrativi i cui risultati sono riportati nel documento EPAR-EMA (EMA/243800/2017) nonché pubblicati nella letteratura scientifica internazionale (Genovese et al. 2015, Fleischmann et al. 2017, Burmester et al. 2018).</p> <p><u>Kevzara in associazione a metotressato</u></p> <p>Lo studio MOBILITY (Genovese et al. 2015) ha valutato 1.197 pazienti con AR con risposta inadeguata al MTX e randomizzati a ricevere Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg e placebo ogni 2 settimane in associazione a MTX (vedi Tabella 1). Il trial riporta che Kevzara ad entrambi i dosaggi è significativamente superiore al placebo rispetto all'ACR20 (end-point principale dello studio), all'ACR50 e all'ACR70 a 24 settimane e all'ACR20, all'ACR50 e all'ACR70 sia a 12 che a 52 settimane. Anche gli altri due end-point co-primari dello studio, ossia la variazione dal basale nel punteggio riportato nel questionario di valutazione dello stato di salute, Indice di disabilità (HAQ-DI) alla settimana 16 e la variazione dal basale del punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijede (mTSS) alla settimana 52, sono risultati significativamente migliori nei due gruppi di pazienti che avevano ricevuto Kevzara rispetto al braccio di controllo.</p> <p>I recenti risultati dello studio in aperto EXTEND che ha seguito i pazienti dello</p>



	<p>studio MOBILITY ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di sarilumab a 2 anni di follow-up (Genovese et al. 2018).</p> <p>Lo studio TARGET (Fleischmann et al. 2017) ha valutato 546 pazienti con AR che avevano una risposta clinica inadeguata o erano intolleranti a uno o a più antagonisti del TNF-α (vedi Tabella 1). Lo studio riporta che nei pazienti trattati con 200 mg o 150 mg di Kevzara + DMARD ogni due settimane, le percentuali di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 a 24 settimane erano significativamente più alte rispetto a quelle dei pazienti trattati con placebo. Queste risposte si sono mantenute per 3 anni come documentato da uno studio di estensione in aperto (EMA/243800/2017). Inoltre, anche la variazione del HAQ-DI dal baseline alla settimana 12 è risultata significativamente migliore nei due gruppi di pazienti trattati con sarilumab.</p> <p><u>Kevzara in monoterapia</u></p> <p>Lo studio MONARCH (Burmester et al. 2017) ha valutato 369 pazienti randomizzati a ricevere Kevzara 200 mg in monoterapia o adalimumab 40 mg (vedi Tabella 2). Kevzara è risultato più efficace rispetto al comparator nel migliorare segni e sintomi della malattia misurati con lo score DAS28-VES a 24 settimane. L'entità del beneficio incrementale, seppur significativa da un punto di vista statistico, è minima da un punto di vista clinico. I pazienti trattati con Kevzara avevano raggiunto una percentuale di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente più alta rispetto ad adalimumab (71,7%, 45,75 e 23,4% verso 58,45, 29,75 e 11,9%, rispettivamente) a 24 settimane così come un miglioramento nella funzione fisica misurata con il questionario HAQ-DI. L'incidenza di eventi avversi è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti.</p> <p>Sarilumab è stato valutato verso altri DMARDs biologici nell'ambito di due metanalisi a rete. La prima (Bae et al. 2018) ha confrontato sarilumab verso tocilizumab somministrato per via endovenosa, mentre la seconda, condotta nell'ambito del Technology Appraisal del NICE (NICE 2017, TA 485), ha confrontato sarilumab verso adalimumab, tocilizumab, etanercept, infliximab, certolizumb, golimumab e abatacept. Da questo confronto è emerso che sarilumab ha un profilo di efficacia sovrapponibile a quello degli altri DMARDs biologici.</p>
Sintesi dei dati di sicurezza	<p>Le reazioni avverse più comuni osservate con Kevzara negli studi clinici sono state neutropenia, aumento di ALT, eritema nel sito di iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni del tratto urinario. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni.</p> <p>La percentuale di pazienti che ha manifestato almeno una reazione avversa è stata la seguente:</p> <ul style="list-style-type: none">- MOBILITY trial: 78,1% con sarilumab + MTX versus 61,6% con placebo + MTX;- TARGET trial: 65,2% con sarilumab + DMARD verso 49,7% con placebo + DMARD;- MONARCH trial: 64,1% con sarilumab verso 63,6% con adalimumab;- ASCERTAIN trial (Emery et al. 2018): 70,6% con sarilumab + DMARD verso 66,7% con tocilizumab (endovena) + DMARD. <p>La percentuale di pazienti che ha manifestato almeno una reazione avversa grave è stata la seguente:</p> <ul style="list-style-type: none">- MOBILITY: 11,3% con sarilumab + MTX verso 5,4% con placebo + MTX;- TARGET: 5,4% con sarilumab + DMARD verso 3,3% con placebo + DMARD;



	<p>- MONARCH: 4,9% con sarilumab verso 6,5% con adalimumab; - ASCERTAIN: 5,9% con sarilumab + DMARD verso 6,9% con tocilizumab (endovena) + DMARD.</p> <p>La percentuale di pazienti che si è ritirata dagli studi a causa di reazioni avverse è stata:</p> <ul style="list-style-type: none">- MOBILITY trial: 13,9% con sarilumab + MTX verso 4,7% con placebo + MTX;- TARGET trial: 9,2% con sarilumab + DMARD verso 4,4% con placebo + DMARD;- MONARCH trial: 6,0% con sarilumab verso 7,1% con adalimumab;- ASCERTAIN trial: 15,7% con sarilumab + DMARD verso 3,9% con tocilizumab (endovena) + DMARD. <p>Il trial MOBILITY riporta una percentuale più alta di infezioni gravi e infestazioni con sarilumab + MTX rispetto a placebo + MTX (4,0% verso 2,3%, rispettivamente), mentre sia il trial TARGET che MONARCH riportano la stessa percentuale di infezioni nei due gruppi di pazienti (1,1%).</p> <p>La neutropenia si è manifestata in percentuale più alta con sarilumab rispetto al placebo (14,4% verso 0,2% nel trial MOBILITY e 12,5% verso 1,1% nel trial TARGET), ad adalimumab (13,6% verso 0.5%) e tocilizumab (15,7% verso 3,9%).</p>
Sperimentazioni in corso	<p>Sul sito ClinicalTrials.gov, consultato con la parola chiave “sarilumab” il 2 Maggio 2019, sono riportati 28 studi dei quali 16 riguardano l’impiego di sarilumab in pazienti con artrite reumatoide, mentre i restanti 12 valutano l’uso del sarilumab in altre popolazioni di pazienti.</p>



Tabella 1. Risultati degli studi MOBILITY e TARGET per gli end-point primari.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento			Outcome	Autore (anno)
Pazienti con AR da moderata a severa con risposta inadeguata al MTX	Sarilumab 150 mg + MTX ogni 2 settimane N=400	Sarilumab 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=399	Placebo + MTX N=398	<u>ACR20 a 24 settimane</u> Sarilumab 150 mg + MTX 58%* Sarilumab 200 mg + MTX 66,4%* Placebo + MTX 33,4% <u>HAQ-DI variazione dal baseline alla settimana 16</u> Sarilumab 150 mg + MTX -0,53* Sarilumab 200 mg + MTX -0,55* Placebo + MTX -0,29 <u>SHS variazione dal baseline alla settimana 52</u> Sarilumab 150 mg + MTX 48%**	Genovese et al. 2015 (MOBILITY trial)



				Sarilumab 200 mg + MTX 56%* Placebo + MTX 38,7%	
Pazienti con AR che avevano avuto una risposta clinica inadeguata o erano intolleranti a uno o più antagonisti del TNF- α	Sarilumab 150 mg + cDMARD ogni 2 settimane N=181	Sarilumab 200 mg + cDMARD ogni 2 settimane N=184	Placebo + cDMARD§ N=181	<u>ACR20 a 24 settimane</u> Sarilumab 150 + cDMARD 55,8%* Sarilumab 200 + cDMARD 60,9%* Placebo + cDMARD 33,7% <u>HAQ-DI variazione dal baseline alla settimana 12</u> Sarilumab 150 mg + MTX -0,46# Sarilumab 200 mg + MTX -0,47## Placebo + MTX -0,26	Fleischmann et al. 2017 (TARGET trial)
Abbreviazioni: AR, artrite reumatoide; MTX, metotressato; ACR, American College of Rheumatology; cDMARD, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SHS, Total Sharp Score.					



*p<0,0001 nel confronto con placebo.
**p<0,01 nel confronto con placebo.
#p=0,0007 nel confronto con placebo.
##p=0,0004 nel confronto con placebo.
§cDMARD comprendevano MTX, sulfasalazina, leflunomide e idrossiclorochina.

Tabella 2. Risultati dello studio MONARCH per l'end-point primario.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento		Outcome	Autore (anno)
Pazienti con AR da moderata a severa ritenuti inappropriati al trattamento con MTX compresi quelli intolleranti o caratterizzati da risposta inadeguata al MTX	Salirumab 200 mg ogni 2 settimane N=184	Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane N= 185	<u>DAS28-VES variazione dal baseline alla settimana 24</u> -3,28 verso -2,20, p<0,0001	Burmester et al. 2017 (MONARCH trial)

Abbreviazioni: AR, artrite reumatoide; MTX, metotressato; DAS28-ESR, velocità di sedimentazione degli eritrociti.

**CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (€)	PREZZO EX-FACTORY AL NETTO DELLO SCONTO -5% + -5% PER CONFEZIONE (€)	PREZZO MASSIMO DI CESSIONE SSN A CONFEZIONE (€)#	COSTO TERAPIA ANNUALE PER PAZIENTE (€)##
KEVZARA® 150 mg e 200 mg soluzione iniettabile (Sanofi S.p.A)	Sarilumab	2	1.044,17	942,36	659,65	8.575,45

NOTA: tutti i prezzi sono IVA esclusa.

#Apicella Marilena, Ufficio Gare Sanofi, comunicazione del 10/05/2019".

##calcolato considerando il prezzo massimo di cessione alle strutture del SSN e una dose di 200 mg ogni due settimane per un totale di 26 somministrazioni.

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO ESTAR PER CONFEZIONE (€) (IVA esclusa)	COSTO TERAPIA ANNUALE PER PAZIENTE (€)
HUMIRA 40 mg/0,4ml (Abbvie)	Adalimumab	2 siringhe	685	8.220*
IMRALDI 40 mg/0,8ml (Biogen)	Adalimumab	2 siringhe	179	2.148*
ROACTEMBRA 162 mg/0,9ml (Roche)	Tocilizumab	4 siringhe	799	9.588#

NOTA: la scelta del comparator si è limitata a tocilizumab, inibitore dell'interleuchina 6 come sarilumab, e ad adalimumab in quanto usato come trattamento di riferimento nello studio MONARCH.

*calcolato considerando la somministrazione di una dose di 40 mg in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea.

#calcolato considerando la somministrazione di una dose di 162 mg una volta alla settimana per via sottocutanea.



Uso potenziale nelle strutture della Regione Toscana	Sarilumab si propone come un'alternativa terapeutica a tocilizumab e ad adalimumab. Tuttavia, non sono stati identificati i criteri che dovrebbero indirizzare la scelta di tocilizumab piuttosto che quella dei farmaci già disponibili.
Rapporto costo-efficacia	<p>Si riportano di seguito i risultati delle analisi di costo-efficacia pubblicate nel Technology Appraisal del NICE (NICE 2017, TA 485). Va tuttavia ricordato che queste analisi farmacoeconomiche rilasciate dal NICE riguardano il contesto del Regno Unito e si basano sui valori inglesi di prezzo scontati rispetto al prezzo nominale i quali sono confidenziali.</p> <p>Sarilumab in associazione con il metotressato nel confronto con i DMARDs convenzionali non è costo-efficace per l'artrite reumatoide moderata dopo fallimento con i DMARDs. L'ICER (incremental costo-effectiveness ratio) è difatti £63.438.</p> <p>Sarilumab in associazione con il metotressato è costo-efficace per l'artrite reumatoide grave dopo fallimento con i DMARDs convenzionali. Nel confronto con tocilizumab, nella formulazione endovena e sottocutanea, sarilumab è cost-saving ossia più efficace e meno costoso. Invece, il confronto con un anti-TNF alfa più metotressato e con abatacept più metotressato produce un ICER superiore a £100.000 per QALY guadagnato. Sarilumab in associazione con il metotressato non è costo-efficace per l'artrite reumatoide grave fallimento con i DMARDs biologici se il rituximab può essere considerato un'alternativa terapeutica; il costo per QALY guadagnato è superiore a £100.000.</p> <p>Sarilumab in associazione con il metotressato è costo-efficace per l'artrite reumatoide grave se il rituximab non può essere considerato un'alternativa terapeutica.</p> <p>Sarilumab in monoterapia è costo-efficace per l'artrite reumatoide grave dopo i DMARDs convenzionali nel caso in cui il metotressato non sia adeguato. Il confronto tra sarilumab verso gli anti TNFalfa produce un costo di £34.422 per QALY guadagnato.</p>



Commenti dell'estensore della scheda	<p>Sarilumab è un inibitore dell'interleuchina 6 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a severa sia in associazione a metotressato (Genovese et al. 2015, Fleischmann et al. 2017) che in monoterapia (Burmester et al. 2017).</p> <p>Il profilo clinico di sarilumab verso i DMARDs biologici non è stato ben definito in quanto, a parte lo studio MONARCH controllato verso adalimumab, non sono disponibili studi di confronto diretto tra i vari farmaci. I risultati derivanti da due metanalisi a rete riportano tuttavia una sostanziale sovrapposibilità tra i vari DMARDs biologici (Bae et al. 2018, NICE 2017).</p> <p>Lo studio ASCERTAIN (Emery et al. 2018) ha trovato che sarilumab e tocilizumab hanno un profilo di sicurezza e di tollerabilità confrontabile.</p> <p>Il costo terapia per paziente con sarilumab supera del 75% circa quello della terapia con adalimumab biosimilare, mentre è inferiore del 10% circa a quello con tocilizumab.</p> <p>In conclusione, sarilumab è un nuovo DMARD biologico che va ad affiancarsi agli altri farmaci già disponibili nella pratica clinica, ma non determina un beneficio aggiuntivo nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide né copre un <i>unmet clinical need</i>; di conseguenza non si ravvisa la necessità di introdurre sarilumab nel prontuario terapeutico della regione Toscana.</p>
Data di redazione della scheda	15 maggio 2019

BIBLIOGRAFIA

- Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2018 Jun;37(6):1471-1479. doi: 10.1007/s10067-018-4006-5.
- 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
- EMA/243800/2017. Assessment report, Kevzara International non-proprietary name: sarilumab. Indirizzo web: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf. Ultimo accesso: 14 Febbraio 2019.
- Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key361.
- 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. doi: 10.1002/art.39944.
- 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. doi: 10.1002/art.39093.
- Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1423-1431. doi: 10.1093/rheumatology/key121.



- NICE (National Institute of Clinical Excellence). Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 485. Published: 1 November 2017. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta485>. Ultimo accesso: 22 Febbraio 2019.