

## NIEUW REGISTRATIEBELEID VOOR DIABETESMIDDELEN

### Het rosiglitazondossier

9 juni 2021

Frans M. Helmerhorst, Anton J.F.A. Kerst,  
Marielle A.E. Nieuwhof

#### Samenvatting

Het orale bloedglucoseverlagende middel rosiglitazon kent een woelige geschiedenis. Na registratie bleek het risico op myocardinfarct bij rosiglitazon groter dan bij andere orale bloedglucoseverlagende middelen. Dit was een aanleiding voor wijzigingen in het registratiebeleid voor deze middelen. Vanaf 2020 eist de Amerikaanse FDA dat preregistratiestudies van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen meer gericht zijn op een representatieve en voldoende grote populatie van potentiële gebruikers waarbij zowel de werking als de bijwerkingen kunnen worden gedetecteerd. Ook de Europese registratieautoriteit heeft in 2012 het registratiebeleid ten aanzien van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen aangepast. Op dit moment wordt gewerkt aan een aanvulling waarin staat dat de effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen moet worden aangetoond met gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek en gerandomiseerd dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek waarbij het nieuwe middel wordt vergeleken met een bestaand alternatief. Er blijven echter nog veel onduidelijkheden bestaan onder meer over de methodologie van de onderzoeken. Ook is het niet duidelijk in hoeverre de registratieautoriteiten dit beleid gaan doortrekken naar andere geneesmiddelgroepen.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Hoewel rosiglitazon met de nieuwe eisen van de FDA en EMA waarschijnlijk niet zou zijn geregistreerd, is het de vraag of problemen in de toekomst voldoende worden voorkomen.**
- **Met name het ontbreken van eisen ten aanzien van harde eindpunten, de onduidelijke beschrijving van de vereiste methodologie voor het onderzoek naar bijwerkingen en het ontbreken van postregistratie-eisen roepen vragen op over de effectiviteit van de maatregelen.**
- **Voor alle nieuwe geneesmiddelen zou moeten gelden dat effectiviteit indien mogelijk moet worden bewezen met gerandomiseerde en gecontroleerde**

**onderzoeken en gecontroleerde observationele studies voor het detecteren van bijwerkingen.**

- **Voor zowel effectiviteit als bijwerkingen zou indien mogelijk de superioriteit op harde eindpunten moeten worden aangetoond ten opzichte van de bestaande geneesmiddelen.**

#### Beleidsverandering FDA en EMA

In respectievelijk 2020 en 2012 hebben de Amerikaanse registratieautoriteit FDA en het Europese Medicijnagentschap (EMA) het beleid voor de registratie van nieuwe bloedglucoseverlagende geneesmiddelen aangepast. Eén van de aanleidingen voor dit gewijzigde beleid waren de problemen rondom het diabetesmiddel rosiglitazon. Na registratie door zowel de FDA als het EMA, bleek uit onderzoek dat rosiglitazon mogelijk het aantal cardiovasculaire complicaties niet verlaagde maar juist verhoogde.<sup>1</sup> Onder het nieuwe beleid worden strengere eisen gesteld aan onderzoek naar de werking en bijwerkingen van deze geneesmiddelen.

Ondanks de recente aanpassingen blijft de vraag of alle problemen hiermee zijn opgelost. Het is bovendien onduidelijk of dit beleid slechts is veranderd voor de bloedglucoseverlagende middelen, en of vergelijkbare problemen nog steeds kunnen ontstaan bij andere nieuwe geneesmiddelen.

Een in 2020 in de New England Journal of Medicine gepubliceerd artikel bespreekt wat de wijziging van het FDA-beleid behelst en gebruikt de registratie van rosiglitazon als voorbeeld.<sup>2</sup> Het Ge-Bu vat de hoofdpunten hiervan samen en gaat na welk beleid het EMA heeft ten aanzien van preregistratieonderzoek.

## I · N · H · O · U · D

**Nieuw registratiebeleid voor  
diabetesmiddelen**

57

**Geneesmiddelen bij COVID-19: tocilizumab** 63

## Ontwikkeling en registratie van rosiglitazon

De firma die rosiglitazon ontwikkelde stelde vooraf twee doelstellingen vast voor het nieuwe bloedglucoseverlagende middel. Als eerste zou rosiglitazon een betere bloedglucoseverlagende effectiviteit moeten hebben ten opzichte van de op dat moment (eind jaren negentig) bestaande orale bloedglucoseverlagende middelen voor patiënten met diabetes mellitus type 2. Ten tweede moest het nieuwe geneesmiddel het door diabetes type 2 verhoogde risico op arteriële ziekten en gebeurtenissen, en met name op myocardinfarct, verminderen.

Beide doelstellingen werden niet bereikt. Er werd geen klinisch relevant verschil gezien in het surrogaateindpunt HbA<sub>1c</sub> tussen rosiglitazon en andere orale bloedglucoseverlagende middelen. Later bleek uit onderzoek dat het risico op myocardinfarct tijdens het gebruik van rosiglitazon mogelijk verhoogd was ten opzichte van het risico van de andere orale bloedglucoseverlagende middelen.

In respectievelijk 1999 en 2000 keurden zowel de FDA als het EMA de registratie van rosiglitazon goed als monotherapie bij diabetes type 2. De meerwaarde ervan ten opzichte van de op dat moment op de markt zijnde geneesmiddelen was niet aangetoond, maar kennelijk geen voorwaarde voor registratie.<sup>2</sup>

## FDA-registratieprocedure toen en nu

### Het oorspronkelijke beleid

Vóór 2008 beoordeelde de FDA de veiligheid van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen op grond van studies van enkele duizenden gebruiksjaren, waarbij patiënten met cardiovasculaire ziekten dikwijls werden uitgesloten. Een meta-analyse in 2007 bracht een ommekeer. Uit deze meta-analyse van 42 kleine gerandomiseerde placebocontroleerde en door de industrie gesponsorde onderzoeken bleek dat rosiglitazon niet een kleiner maar een groter risico op myocardinfarcten gaf, zelfs al na kortdurend gebruik.<sup>1</sup> De FDA kwam daarop met een waarschuwing. Het EMA waarschuwde voor een mogelijk verhoogde kans op myocardinfarct bij bestaande coronaire ziekte. Beide registratieautoriteiten zagen echter geen aanleiding om de registratie van rosiglitazon te schrappen.

### Aanleiding voor verandering

#### Meta-analyse naar cardiovasculaire problemen

De genoemde systematische review en meta-analyse van 42 gerandomiseerde onderzoeken probeerde de vraag te beantwoorden of rosiglitazon cardiovasculaire ziekten bij diabetes type 2 voorkomt. De auteurs van de meta-analyse includeerden studies met een follow-up van meer dan 24 weken, 10 onderzoeken vergeleken rosiglitazon met placebo, 25 met andere orale bloedglucoseverlagende middelen, 5 met insuline, en 2 met de 'usual care'. De kwaliteit van de onderzoeken en het risico op bias werd in de meta-analyse niet onderzocht. De primaire uitkomstmaten waren het aantal myocardinfarcten en de sterfte door cardiovasculaire oorzaken. In de meta-analyse werd voor het aantal myocardinfarcten voor rosiglitazon een odds ratio gevonden van 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,03 tot 1,98) ten opzichte van de gecombineerde

controlegroepen. Voor het aantal sterfgevallen door cardiovasculaire oorzaken werd een odds ratio gevonden van 1,64 (0,98 tot 2,74).<sup>1</sup>

### Geconstateerde problemen bij postmarketingonderzoek

In een editorial bij deze meta-analyse werd opgemerkt dat het FDA-rapportagesysteem niet geschikt is om zeldzame bijwerkingen zoals myocardinfarct bij rosiglitazon te identificeren.<sup>3</sup> De FDA vraagt om postmarketingonderzoek (fase 4-studies), maar de fabrikant is vrij in het maken van het ontwerp. Zo worden geneesmiddelen vaak vergeleken met een inferieure behandeling, een vergelijkbaar geneesmiddel met een inferieure dosis, een niet-gangbaar geneesmiddel, worden de resultaten beïnvloed door in- of exclusie van specifieke patiënten of ontstaat bias door de gebruikte methodologie.

Bovendien bleek dat in de periode van 1998-2003 slechts 25% van de gevraagde fase 4-studies waren afgesloten, en dat in 2006 van 899 fase 4-studies nog steeds geen resultaten bekend waren. De auteurs van de editorial vroegen daarom om groot opgezette gerandomiseerde onderzoeken, specifiek gericht op de potentiële gebruikers. Wanneer een geneesmiddel is toegelaten op basis van surrogaateindpunten is het uitvoeren van goed postmarketingonderzoek nog belangrijker. De daadwerkelijke effectiviteit op harde eindpunten, zoals bij bloedglucoseverlagende middelen, blijkt dan pas als het geneesmiddel al langer op de markt is. Ook kan een geneesmiddel bijwerkingen hebben die pas na langdurig gebruik optreden.<sup>3</sup>

### De resultaten van het RECORD-onderzoek

In 2009 werd de door de fabrikant opgezette 'RECORD'-studie gepubliceerd.<sup>4</sup> Dit onderzoek, geïnitieerd sinds FDA-goedkeuring in 1999 en speciaal gericht op de relatie tussen rosiglitazon en myocardinfarct, laat geen verschil in risico zien tussen rosiglitazon en metformine/sulfonylureumderivaten.

Dit langlopende gerandomiseerde open-label non-inferioriteitsonderzoek onderzocht de cardiovasculaire bijwerkingen van rosiglitazon.<sup>4</sup> Er werd met name gekeken naar het aantal myocardinfarcten. Patiënten met diabetes type 2 die metformine of sulfonylureumderivaten als monotherapie gebruikten, werden geïncludeerd en gerandomiseerd naar een rosiglitazongroep en een metformine-sulfonylureumgroep. Rosiglitazon werd gecombineerd met metformine of een sulfonylureumderivaat. De patiënten hadden een basis HbA<sub>1c</sub>-waarde van gemiddeld 63 mmol/mol (7,9%). De uitkomstmaat was het aantal patiënten met een opname vanwege een cardiovasculaire ziekte of overlijden. Na gemiddeld 5,5 jaar follow-up waren er 64 hartinfarcten opgetreden in de rosiglitazongroep (n=2.220) tegenover 56 in de metformine-sulfonylureumgroep (n=2.227), met een hazard ratio van 1,14 (95%BI 0,80 tot 1,63). In de rosiglitazongroep overleden 154 van de 2.220 patiënten aan een myocardinfarct of een beroerte ten opzichte van 165 van de 2.227 patiënten in de metformine-sulfonylureumgroep (HR 0,93 [0,74 tot 1,15]). Het initiale uitgangspunt van de fabrikant dat rosiglitazon het

risico op hart- en vaatziekten zou moeten verkleinen ten opzichte van de bestaande middelen werd hiermee dus niet gehaald.

### **Maatregelen registratieautoriteiten na het RECORD-onderzoek**

De FDA neemt nog geen besluit op basis van het RECORD-onderzoek maar geeft opdracht voor een herbeoordeling en -analyse van de resultaten door een Amerikaans bureau.<sup>2</sup> Het EMA besluit de registratie van rosiglitazon op te schorten op grond van het eerder aangetoonde grotere risico op myocardinfarcten en vanwege methodologische problemen in de RECORD-studie.

### **Tussentijdse aanpassingen registratiebeleid FDA (2008 tot 2020)**

Mede door de rosiglitazonaffaire (tijdlijn in de Achtergrondinformatie) stelde de FDA in 2008 strengere eisen aan onderzoeken van mogelijke nieuwe bloedglucoseverlagende middelen. De FDA eiste gerandomiseerde onderzoeken met een groter aantal deelnemers, met grotere diversiteit in co-morbiditeit, leeftijd en geslacht. Ook zou, mede door een langere follow-up, het aantal gebruikersjaren moeten toenemen. In deze onderzoeken moest een met de praktijk overeenkomend percentage patiënten met cardiovasculaire problemen en nierziekten worden geïncludeerd. Ook moesten zich in de onderzoekspopulatie voldoende harde eindpunten, zoals myocardinfarcten, hebben voorgedaan om een verhoging van het relatieve risico te kunnen berekenen. De bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico op een belangrijke bijwerking moest lager dan 1,3 zijn om een toename van het risico van ten minste 30% ten opzichte van de controlebehandeling uit te kunnen sluiten. Sinds de nieuwe eis liet geen enkel nieuw bloedglucoseverlagend middel meer een toegenomen risico op cardiovasculaire incidenten zien, zo stellen de FDA-auteurs in 2020. In een aantal onderzoeken vond men zelfs een verlaagd risico.<sup>2</sup>

### **FDA stelt restricties in voor verstrekking rosiglitazon**

In 2011 waarschuwde de FDA voor de cardiovasculaire risico's van rosiglitazon en stelde restricties op waardoor het alleen door bepaalde apotheken kon worden verstrekt. In datzelfde jaar werden in een onderzoek 15 observatoire studies samengevat: rosiglitazon bij 360.688 patiënten met diabetes type 2 werd vergeleken met pioglitazon (218.815 patiënten) met als uitkomst verschillende cardiovasculaire eindpunten waaronder myocardinfarct. Deze review vond een odds ratio voor het eindpunt myocardinfarct van 1,16 (95%BI 1,07 tot 1,24), een significant verschil in het nadeel van rosiglitazon.<sup>5</sup>

### **Herevaluatie van het RECORD-onderzoek**

In 2013 werden de resultaten gepubliceerd van de door de FDA aangevraagde herevaluatie van het RECORD-onderzoek.<sup>6,7</sup> Het verzoek van de FDA was ingegeven door de methodologische beperkingen van dit onderzoek waaronder het lage aantal myocardinfarcten dat tijdens de

studie was opgetreden.<sup>8</sup> De resultaten werden nagelopen op niet-opgenomen gebeurtenissen en de originele gegevens werden opnieuw beoordeeld. Met deze nieuwe criteria werden 68 versus 60 myocardinfarcten gevonden (HR 1,13 [95%BI 0,80 tot 1,59]). Wanneer de FDA-definities werden toegepast op de uitkomstmaten werd een hazard ratio gevonden van 1,14 (0,80 tot 1,63). Hoewel er in de herevaluatie hogere hazard ratio's werden gevonden bleven de verschillen niet significant.<sup>7</sup>

### **Reactie FDA op de herevaluatie**

Op grond van deze resultaten besluit de FDA een eerdere restrictie dat rosiglitazon slechts door speciale apotheken mag worden verstrekt op te heffen. Rosiglitazon is vanaf dat moment zonder beperkingen in elke apotheek te verstrekken. In Europa geldt nog steeds opschorting van de registratie van rosiglitazon.

### **Systematische review op basis van individuele patiëntgegevens**

In 2020 werd een systematische review gepubliceerd op basis van individuele patiëntgegevens (IPD) uit gerandomiseerde onderzoeken (waaronder het RECORD-onderzoek). Dit onderzoek vond een statistisch significant verschil in aantal myocardinfarcten en hartfalen, maar niet in sterfgevallen, ten nadele van rosiglitazon ten opzichte van een controlegroep (zie Achtergrondinformatie).<sup>9</sup>

### **Vanaf 2020 geldt in de Verenigde Staten een nieuw beleid**

In het licht van de herziene resultaten uit het RECORD-onderzoek werden in oktober 2018 binnen de FDA nieuwe conceptrichtlijnen besproken met verschillende beroepsvertegenwoordigers. Bij de ontwikkeling van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen moet aan de nieuw opgestelde eisen worden voldaan om de veiligheid zo breed mogelijk te garanderen.<sup>10</sup> Naast het belang van de cardiovasculaire veiligheid kwamen talrijke andere aandachtspunten naar voren, onder meer comorbiditeit en diabetische complicaties. De controle van het veiligheidsprofiel van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen werd daardoor noodzakelijkerwijs ruimer en er werd extra nadruk gelegd op voldoende gegevens van jarenlange gebruikers.<sup>11</sup>

### **Nieuwe eisen aan bloedglucoseverlagende middelen**

Er werd vastgesteld dat de resultaten van het fase 3-onderzoek ten minste 4.000 patiëntjaren zouden moeten omvatten. Bovendien moeten 1.500 patiënten het geneesmiddel minstens 1 jaar en 500 minstens 2 jaar hebben gebruikt.

De onderzoeksgroepen zouden daarnaast voldoende representatief moeten zijn wat betreft cardiovasculaire voorgeschiedenis, chronische nierziekten en leeftijd, in verband met de evaluatie van de veiligheid voor de toekomstige gebruikers. Er werd vastgesteld dat ten minste 500 patiënten met gevorderde chronische nierziekte, ten minste 600 patiënten met cardiovasculaire ziekten zoals myocardinfarct, CVA, perifere vaatziekte en ten minste

600 patiënten ouder dan 65 jaar zouden moeten worden ingesloten. In totaal zouden minstens 1.200 verschillende personen vallend in één van genoemde categorieën in het onderzoek moeten zijn opgenomen. Het is onduidelijk op welke rationale de door de FDA geëiste aantallen exact zijn gebaseerd.

In sommige gevallen, waarbij in de preregistratiefase bezorgdheid is ontstaan over een bepaalde zeldzame onverwachte bijwerking dient, volgens de FDA, die bijwerking ook in het te beoordelen bestand voldoende vaak voor te komen om een betrouwbare berekening van een potentieel risico te kunnen uitvoeren. Verder kan de FDA ook postregistratiemaatregelen opleggen aan de fabrikant.

De FDA meent met deze, volgens henzelf, 'holistische' maatregelen de veiligheid van bloedglucoseverlagende middelen beter te garanderen zonder voor de ontwikkeling van nieuwe middelen een te hoge barrière op te werpen.<sup>2,10</sup>

### EMA-registratieprocedure voor diabetesmiddelen

In september 2010 schortte het EMA de registratie van rosiglitazon op vanwege het verhoogde cardiovasculaire risico.<sup>12</sup> Sindsdien is het middel in Europa niet meer op de markt.

#### Nieuwe eisen voor diabetesmiddelen

Specifiek gericht op registratie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes heeft het EMA in 2012 een richtlijn gepubliceerd.<sup>13</sup> In deze richtlijn staan de voorwaarden waaraan onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen van bloedglucoseverlagende middelen zou moeten voldoen.

#### Effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen

Vanaf 2012 moet de werkzaamheid van diabetesmiddelen worden getest met gerandomiseerd onderzoek met de volgende eigenschappen:

- indeling in parallelgroepen (elk van de onderzoeksgroepen krijgt slechts één van de onderzochte behandelingen)
- waar mogelijk is de opzet dubbelblind
- gecontroleerde opzet met een placebo en met een alternatief geneesmiddel
- superioriteit van het nieuwe geneesmiddel ten opzichte van een placebo wordt aangetoond in tenminste 1 monotherapie studie, bijvoorbeeld in een fase 2-onderzoek met HbA<sub>1c</sub> als primair eindpunt
- superioriteit van het nieuwe geneesmiddel ten opzichte van een placebo in een onderzoek waarbij in beide groepen tevens standaardzorg wordt geleverd
- non-inferioriteit van het nieuwe geneesmiddel wordt aangetoond tegen een actief en bekend alternatief geneesmiddel
- de duur van één van de studies moet tenminste 12 maanden zijn, de anderen zijn bij voorkeur tenminste 6 maanden
- bij voorkeur wordt in de studies rekening gehouden met speciale groepen patiënten in de verschillende Europese staten, met name jongeren en ouderen.

Op dit moment wordt gewerkt aan een nieuwe versie waarin de richtlijn wordt aangevuld met de eis dat genoemde superioriteits- en non-inferioriteitsonderzoeken alle drie moeten worden aangeleverd voor registratie.<sup>14</sup> Nog steeds wordt het HbA<sub>1c</sub> als primair eindpunt geëist, en cardiovasculaire risico's als secundair eindpunt, ondanks dat in onafhankelijk onderzoek is aangetoond dat verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bij patiënten met cardiovasculaire problemen het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen niet verkleinde en de kans op overlijden zelfs vergrootte.<sup>15,16</sup>

#### Bijwerkingen

Om bijwerkingen beter te kunnen detecteren vraagt het EMA om vanaf fase 2-studies bij het ontwerp te bepalen hoe bekende en ernstige bijwerkingen kunnen worden gedetecteerd en geadresseerd. Dit geldt met name voor de grootte en duur van het onderzoek. Niet duidelijk is of het gecontroleerde studies moeten zijn. Wanneer in database-onderzoek bijzondere bijwerkingen worden gedetecteerd (met name cardiovasculair gebied), moeten daarvoor nieuwe studievoorstellen worden aangeleverd waarbij ook de studieduur wordt genoemd. De studieduur moet tenminste 18 tot 24 maanden zijn.<sup>13</sup>

#### Wat betekenen de nieuwe regels van FDA en EMA?

##### Bewijzen van klinisch relevante effectiviteit

Wat de regels precies betekenen voor de praktijk is onduidelijk. Zijn de strengere eisen ten aanzien van controlegroepen, te includeren patiënten en onderzoeksduur voldoende om klinische relevante effectiviteit van een geneesmiddel aan te kunnen tonen? Voor rosiglitazon zouden de nieuwe regels hebben betekend dat vooraf de primaire doelstellingen van de fabrikant bewezen hadden moeten worden. In de oorspronkelijke procedure werd de doelstelling verlaging van HbA<sub>1c</sub> ten opzichte van de bestaande bloedglucoseverlagende middelen niet gehaald, en daarmee zou het geneesmiddel waarschijnlijk niet zijn geregistreerd. Bewijzen van een klinisch relevante effectiviteit op cardiovasculaire uitkomsten was voor registratie waarschijnlijk niet haalbaar gebleken. De vraag rijst of het EMA en de FDA ook in hadden moeten zetten op strengere en meer dwingende postregistratie-eisen om het ontbreken van klinisch relevante effectiviteit sneller te kunnen ontdekken.

Het EMA laat zich uit over superioriteitsonderzoeken tegen placebo, maar niet tegen een alternatief gangbaar geneesmiddel. Zowel de FDA als het EMA houden vast aan het HbA<sub>1c</sub> als primair eindpunt, terwijl juist in de discussie over cardiovasculair risico bij diabetes type 2 patiënten et maar de vraag is of dat een terecht eindpunt is.<sup>16,15</sup> In dit bulletin is de waarde van een superioriteitsonderzoek al eerder onderstreept.<sup>17</sup>

##### Het opsporen van bijwerkingen

Hoe de bijwerkingen zouden moeten worden onderzocht wordt door zowel de FDA als het EMA niet expliciet benoemd. Het woord 'gecontroleerd' is niet te vinden,



maar is wel essentieel. Na de registratie zouden goed gecontroleerde en onafhankelijke observationele studies moeten worden uitgevoerd om bijwerkingen te identificeren die minder vaak voorkomen of die pas na langdurig gebruik optreden.<sup>18</sup> Vanzelfsprekend zullen deze onderzoeken een adequate grootte en duur moeten hebben en uit moeten gaan van een gebruikerspopulatie met representatieve kenmerken. Zoals eerder werd geconcludeerd in het Ge-Bu-artikel 'Bewijskracht: gerandomiseerd of observationeel onderzoek?', hebben gecontroleerde observationele maar ook gerandomiseerde onderzoeken methodologische problemen. Ondanks deze problemen zijn beide nodig om een goed beeld te krijgen van werking en bijwerking(en) van een geneesmiddel.<sup>19</sup>

## Achtergrondinformatie

### Thiazolidinedionderivaten

Rosiglitazon behoort tot de thiazolidinedionderivaten. Deze groep geneesmiddelen is in het begin van deze eeuw op de markt geïntroduceerd met de claim dat zij een preventieve werking op cardiovasculaire complicaties van diabetes zou hebben. Deze groep wordt ook wel PPAR- $\gamma$ -agonisten (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  agonists) genoemd. De PPA-receptoren bevinden zich in de celkern, en activatie leidt tot expressie van eiwitten die een rol hebben in het glucose- en lipidenmetabolisme. Er worden meer vrije vetzuren opgenomen in het vetweefsel, het versterkt de lipogenese en het transport van glucose neemt toe. De insulinegevoeligheid in de lever en het vet- en spierweefsel neemt toe. Het is alleen effectief in aanwezigheid van voldoende insuline.<sup>20</sup>

### Resultaten meta-analyse individuele patiëntgegevens

Voor myocardinfarct werden drie datasets met verschillende rekenmethodes geanalyseerd (Peto-methode, houdt rekening met kleine getallen, het 'fixed effects'-model en 'random effects'-model). Voor het aantal myocardinfarcten werd uitsluitend in de dataset met de individuele patiëntgegevens, geanalyseerd met de Peto-methode, een statistisch significant verschil gevonden ten nadele van rosiglitazon (tabel 1). Voor de uitkomstmaat hartfalen werd wel een statistisch significant verschil gevonden in alle datasets en bij alle analysemethoden (OR 1,80 [95%BI 1,46 tot 2,22]) Peto-methode, IPD gecombineerd met het RECORD-onderzoek (tabel 2). Er werd geen verschil gevonden in het aantal sterfgevallen.<sup>9</sup>

### Onderzoeksdetails

#### meta-analyse Nissen et al 2007<sup>1</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):** aantal deelnemers met een myocardinfarct, aantal sterfgevallen door cardiovasculaire oorzaken

**Insluutingscriteria:** gerandomiseerde controle-groepen, onderzoeksduur > 24 weken geneesmiddelgebruik, gegevens over aantal myocardinfarcten of overlijden door cardiovasculaire oorzaken

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 42 voldeden aan de inclusiecriteria (geen nadere specificatie)

**Aantal patiënten:** 15.565 in de rosiglitazongroep, 12.282 in de controlegroep

**Financiering:** niet vermeld

**Belangenverstrengeling:** gemeld door een van de twee auteurs

### Tijdslijn gebeurtenissen vanaf registratie van rosiglitazon

Jaar	Gebeurtenis <sup>21,9</sup>
1999	De FDA keurt rosiglitazon goed als monotherapie in de eerste lijn of in combinatie met metformine, het EMA wijst rosiglitazon als eerstelijnsmonotherapie af.
2000	Het EMA keurt rosiglitazon goed als tweedelijnsbehandeling.
2001	De FDA keurt de combinatietherapie van rosiglitazon en insuline af, omdat in onderzoek een te geringe verbetering op surrogaat-eindpunten werd gevonden in relatie tot de verhoogde kans op cardiovasculaire bijwerkingen. De firma begint een gerandomiseerd onderzoek naar de cardiovasculaire uitkomsten van rosiglitazon, de zogenoemde RECORD-studie.
2003	De FDA keurt de combinatietherapie van rosiglitazon en insuline goed.
2005	Het Ge-Bu concludeert dat rosiglitazon (en pioglitazon) met name geschikt lijken voor patiënten met overgewicht. Het zijn echter geen eerstekeuzemiddelen voor monotherapie. Wat betreft het bloedglucoseverlagende effect zijn ze vergelijkbaar met sulfonyleureumderivaten en met metformine. Er zijn nog geen langetermijngegevens bekend wat betreft effectiviteit en bijwerkingen. <sup>22</sup>
2007	Een meta-analyse gebaseerd op 42 studies van GlaxoSmithKline suggereert een 43% verhoogde kans op myocardinfarct. <sup>1</sup> Het EMA waarschuwt voor het gebruik bij patiënten met ischemische hartziekte en verwijdt de contra-indicatie voor de combinatietherapie van rosiglitazon en insuline. De FDA raadt deze combinatietherapie af. Een Cochrane-review van 18 gerandomiseerde studies waarin 3.888 patiënten met diabetes type 2 waren gerandomiseerd voor rosiglitazon gedurende ten minste 24 weken liet op de eindpunten morbiditeit en mortaliteit geen effect zien. Er werd geen klinisch relevant verschil gezien in het surrogaat-eindpunt HbA <sub>1c</sub> tussen rosiglitazon en andere orale bloedglucoseverlagende middelen. <sup>11</sup>
2009	De eerste resultaten van het RECORD-onderzoek tonen geen verschil in cardiovasculair risico voor rosiglitazon ten opzichte van een combinatie van een sulfonyleureumderivaat met metformine.
2010	Het EMA schort de goedkeuring van rosiglitazon op, omdat naar hun mening de voordelen niet meer opwegen tegen de nadelen. Rosiglitazon is vanaf 2010 niet meer op de markt in Europa. Deze opschorting is tot op heden niet meer teruggedraaid.
2011	De FDA waarschuwt voor de cardiovasculaire risico's van rosiglitazon en stelt restricties op waardoor het alleen door bepaalde apotheken kan worden verstrekt. In een onderzoek worden 15 observationele studies samengevat. In deze studies werd rosiglitazon vergeleken met pioglitazon met als uitkomst onder meer myocardinfarct. Deze review vond een significant verschil in het nadeel van rosiglitazon. <sup>5</sup>
2013	De studieresultaten van het RECORD-onderzoek zijn op verzoek van de FDA opnieuw geanalyseerd en op basis daarvan worden de in 2011 door de FDA vastgestelde restricties weer ingetrokken. <sup>6,7</sup>
2020	De auteurs van een studie op basis van individuele patiëntgegevens (individual patient data, IPD), concluderen dat rosiglitazon is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico, met name op hartfalen. IPD-gegevens zijn hypothesegenererend en niet doorslaggevend in het leggen van een causaal verband. <sup>23,9</sup> Rosiglitazon is in de Verenigde Staten nog steeds verkrijgbaar.

**Tabel 1. Myocardinfarcten in de rosiglitazongroep versus de controlegroep**

Datasets	Peto-methode (OR [95%BI])	Fixed-effects model (OR [95%BI])	Random effects model (OR [95%BI])
IPD	1,30 (1,02 – 1,67)*	1,25 (0,99 – 1,60)	1,17 (0,92 – 1,51)
IPD + RECORD**	1,17 (0,99 – 1,38)	1,15 (0,98 – 1,36)	1,11 (0,94 – 1,32)
IPD + overige**	1,19 (0,96 – 1,48)	1,13 (0,92 – 1,39)	1,09 (0,88 – 1,35)
IPD + RECORD + overige	1,13 (0,97 – 1,32)	1,10 (0,95 – 1,28)	1,08 (0,92 – 1,26)

IPD: dataset met alle individuele patiëntgegevens, RECORD: resultaten van het RECORD-onderzoek, overige: resultaten van de overige onderzoeken, OR: Odds ratio,

BI: betrouwbaarheidsinterval

\* statistisch significant verschil, \*\* geen individuele patiëntgegevens beschikbaar

**Tabel 2. Hartfalen in de rosiglitazongroep versus de controlegroep**

Datasets	Peto-methode (OR [95%BI])	Fixed-effects model (OR [95%BI])	Random effects model (OR [95%BI])
IPD	1,66 (1,24 – 2,22)*	1,60 (1,20 – 2,14)*	1,54 (1,14 – 2,09)*
IPD + RECORD**	1,80 (1,46 – 2,22)*	1,78 (1,44 – 2,20)*	1,75 (1,41 – 2,18)*

IPD: dataset met alle individuele patiëntgegevens, RECORD: resultaten van het RECORD-onderzoek, OR: Odds ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval

\* statistisch significant verschil, \*\* geen individuele patiëntgegevens beschikbaar

### RECORD-onderzoek en herevaluatie 2009 en 2013<sup>4,6,7</sup>

**Onderzoeksnaam:** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD)

**Opzet:** internationaal gerandomiseerd open-label non-inferioriteitsonderzoek uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

**Insluitlescriteria:** type-2 diabetespatiënten (40-75 jaar) die een sulfonylureumderivaat of metformine in monotherapie gebruikten, met niet goed gereguleerde diabetes ( $HbA_{1c}$  53-75 mmol/mol [7,0-9,0%]). BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** opname voor ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen in de voorafgaande 3 maanden, hartfalen

**Interventie:** rosiglitazon in combinatie met een sulfonylureumderivaat of metformine versus een sulfonylureumderivaat in combinatie met metformine (1:1)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** tijd tot de eerste opname vanwege een cardiovasculaire gebeurtenis of dood door cardiovasculaire oorzaken. De looptijd was 7 jaar en 9 maanden

**Beoogd patiëntenaantal en power:** uitgaande van een mediane onderzoeksduur van 6 jaar, 99% power, 11% gebeurtenissen per jaar in de actievecontrolegroep en 2% jaarlijkse lost-to-follow-up moesten 4.000 patiënten worden ingesloten om non-inferioriteit te kunnen bewijzen

**Randomisatie:** niet vermeld

**Blinding:** de behandeling was niet geblindeerd

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten:** 4.447 patiënten, ongeveer 50% man, gemiddelde leeftijd 58 jaar, uitgangswaarde  $HbA_{1c}$  63 mmol/mol (7,9%)

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT00379769

**Financiering:** door GSK, de fabrikant van rosiglitazon

**Belangenverstrengeling:** 9 van de 9 auteurs

### Studie op basis van individuele patiëntgegevens 2020<sup>9</sup>

**Opzet:** meta-analyse van individuele patiëntgegevens uit verschillende gerandomiseerde onderzoeken

**Primair(e) eindpunt(en):** samengestelde uitkomstmaat was myocardinfarct, hartfalen, overlijden door cardiovasculaire oorzaken en overlijden door niet- cardiovasculaire oorzaken

**Insluitlescriteria:** gerandomiseerde onderzoeken die rosiglitazon vergelijken met een actieve controle of placebo bij volwassenen. Onderzoeksduur > 24 weken. Samengestelde uitkomstmaat van myocardinfarct, hartfalen, overlijden door cardiovasculaire oorzaken en overlijden door niet-cardiovasculaire oorzaken

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 33 onderzoeken met IPD, 103 onderzoeken voor de uitkomstmaat myocardinfarct en 103 onderzoeken voor de uitkomstmaat overlijden door hartfalen

**Aantal patiënten:** 21.156 patiënten in de set met individuele patiëntgegevens, 23.683 patiënten in onderzoeken met uitkomstmaat myocardinfarct, 22.772 patiënten in onderzoeken met uitkomstmaat overlijden door cardiovasculaire oorzaken

**Financiering:** Laura and John Arnold Foundation (Collaboration for Research Integrity and Transparency at Yale)

**Belangenverstrengeling:** 3 van de 10 auteurs

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# GENEESMIDDELEN BIJ COVID-19: TOCILIZUMAB

14 juni 2021

Erik P. Schwarz, Lisanne L. Krens,  
Maja Bulatović-Ćalasan

## Samenvatting

De onderzoeksopzet en uitvoering van de tot op heden gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van tocilizumab bij COVID-19 vertonen onderling grote verschillen. Verschillen in onder andere de ernst van de covidpneumonie en gelijktijdig gebruik van andere ontstekingsremmende en immunosuppressieve middelen zoals corticosteroiden maakt onderlinge vergelijking moeilijk. Twee grote gerandomiseerde onderzoeken vonden een significante verlaging van de mortaliteit na 28 dagen bij met tocilizumab behandelde patiënten ten opzichte van placebo. Een recent uitgevoerde Cochrane-systematische review en meta-analyse bevestigde dit resultaat en vond een 'number needed to treat' van 31. Op basis hiervan is het voorlopige advies om bij covidpatiënten met respiratoir falen en toenemende longontsteking eenmalig tocilizumab toe te dienen, in combinatie met dexamethason, binnen 24 uur na starten van zuurstoftherapie met meer dan 6 liter zuurstof per minuut.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- Een systematische review en meta-analyse van acht gerandomiseerde onderzoeken naar tocilizumab tonen een kleine, maar significante daling van de mortaliteit aan op dag 28 bij patiënten met (matig) ernstige COVID-19 (NNT is 31).
- Voorsnog kan tocilizumab, in combinatie met dexamethason, worden toegepast bij (matig) ernstig zieke covidpatiënten binnen 24 uur na respiratoire verslechtering.
- Vragen over de groep patiënten die het meeste baat hebben bij de behandeling met tocilizumab, het mogelijk gebruik van biomarkers om deze groep patiënten op te sporen, het optimale tijdstip van toediening en het precieze werkingsmechanisme staan nog open.

## COVID-19 en tocilizumab

Sinds de uitbraak van het SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) in december 2019 zijn wereldwijd al meer dan 3,5 miljoen mensen overleden aan COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) en dit aantal loopt nog steeds op.<sup>1</sup> Naast de ontwikkeling van nieuwe vaccins wordt er daarom ook veel onderzoek verricht naar geneesmiddelen die mogelijk een goede effectiviteit

hebben bij COVID-19. Eén van deze geneesmiddelen is tocilizumab, een monoklonaal antilichaam en interleukine (IL)-6-antagonist dat een rol zou kunnen spelen bij het tegengaan van de overreactie van het immuunsysteem bij COVID-19. In deze aanvulling op een eerder Ge-Bu-artikel over geneesmiddelen bij COVID-19 worden de gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van tocilizumab besproken.<sup>2</sup>

## Theoretisch werkingsmechanisme bij COVID-19

Na de virale respons in stadium 1 van COVID-19, waarin het virus binnendringt en zich vermenigvuldigt, worden in stadium 2/3 onder andere interleukine (IL)-1 en IL-6 uitgescheiden.<sup>2</sup> Deze interleukines trekken vervolgens T-cellen en neutrofielen aan om het virus te klaren. De IL-6-concentratie in het bloed kan bij COVID-19 toenemen, waardoor een hyperinflammatoire reactie op gang komt. Deze reactie kan leiden tot een verslechterde zuurstofuitwisseling, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), multiorgaanfalen en uiteindelijk overlijden. Van de patiënten ontwikkelt 15% een ernstige pneumonie waarvoor ziekenhuisopname vereist is. 5% ontwikkelt een zeer ernstige vorm met ARDS, waaraan 40-50% overlijdt.<sup>3</sup> De hypothese dat verlaging van de IL-6-concentratie in het bloed door de IL-6-antagonist tocilizumab leidt tot een verminderde hyperinflammatie en mortaliteit wordt nu wereldwijd onderzocht.

## Onderzoeken met tocilizumab

Er zijn veel publicaties van retrospectieve observationele onderzoeken en casussen naar het effect van tocilizumab bij de behandeling van milde tot ernstige pneumonie bij COVID-19. In twee systematische reviews werden respectievelijk 34 en 19 van deze studies ingesloten. In deze twee reviews wordt geconcludeerd dat er alleen bewijs is voor mogelijke werkzaamheid en verlaagde mortaliteit van tocilizumab bij de behandeling van ernstige COVID-19.<sup>3,4</sup>

Tot op heden zijn er acht gerandomiseerde studies gepubliceerd.<sup>5,6,7,8,9,10,11,12</sup> Deze studies vergeleken tocilizumab toegevoegd aan de standaardzorg, met standaardzorg al dan niet gecombineerd met een placebo. Drie gerandomiseerde studies werden dubbelblind uitgevoerd<sup>10,5,8</sup>, de andere vijf zijn open-label.<sup>6,7,9,11,12</sup>

## Cochrane-review en meta-analyse

In maart 2021 is een Cochrane-systematische review en meta-analyse gepubliceerd van de acht bovengenoemde studies.<sup>13</sup> Alleen de mortaliteit na 28 dagen was significant lager bij tocilizumab vergeleken met standaardzorg of placebo (8 onderzoeken, 6.363 patiënten), en dit resultaat

Dit artikel speelt zo veel mogelijk in op de actualiteit rondom geneesmiddelen bij COVID-19 en is tot vlak voor verschijnen bijgewerkt. Onderzoeken en berichten die na 5 juni 2021 zijn gepubliceerd konden echter niet meer worden meegenomen.

kon met een hoge mate van zekerheid worden vastgesteld. Het relatieve risico op mortaliteit na 28 dagen van tocilizumab in vergelijking met standaardzorg of placebo was 0,89 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,82 tot 0,97). Het 'number needed to treat' (NNT) is 31. Voor klinische verbetering op dag 28 (gedefinieerd als (aanstaand) ziekenhuisontslag of ten minste twee punten verbetering op een 7-puntsschaal, zie Achtergrondinformatie) werd geen significante verbetering aangetoond (RR 1,06 [1,00 tot 1,13], 5.585 patiënten, bewijs matig zeker), maar het is mogelijk dat bij subgroepen van patiënten wel een klinische verbetering wordt bereikt.

In tabel 1 en 2 zijn de parameters en uitkomsten van zeven van de acht gerandomiseerde onderzoeken weergegeven. Eén van de zes kleinere onderzoeken, TOCIBRAS, is voortijdig gestaakt en niet in de tabellen opgenomen. De REMAP-CAP en RECOVERY-studies zijn het meest recent en groter van opzet en worden als eerste besproken (tabel 1). De kleinere onderzoeken volgen daarna (tabel 2).

### Gerandomiseerde onderzoeken REMAP-CAP

Dit gerandomiseerde open-labelonderzoek met 778 patiënten opgenomen op de intensive care met ernstige tot kritieke covidpneumonie, is in februari 2021 gepubliceerd. De primaire uitkomstmaat, het aantal dagen zonder respiratoire of cardiovasculaire orgaanondersteuning op dag 21, was 10 dagen in de met tocilizumab behandelde groep en 0 dagen in de standaardzorggroep (OR 1,64, 95%BI 1,25 tot 2,14), een significant verschil. Ook de mortaliteit op dag 28 was significant lager in de tocilizumabgroep (28,0% vs. 35,8%, OR voor overleving 1,64 [1,14 tot 2,35], NNT is 13).<sup>11</sup>

### RECOVERY

Recent zijn de resultaten van deze grote gerandomiseerde studie met in totaal 21.550 patiënten in verschillende onderzoeksarmen gepubliceerd. Er werden 4.116 patiënten met een lage zuurstofsaturatie (< 92%) of met beademing en duidelijke inflammatie (CRP ≥ 75 mg/ml) gerandomiseerd over twee groepen. De eerste groep

kreeg een behandeling met tocilizumab (84% kreeg ten minste één dosis) en standaardzorg, de tweede groep kreeg alleen standaardzorg (4% kreeg toch tocilizumab). In de tocilizumabgroep overleden tot dag 28 significant minder patiënten dan in de standaardzorggroep (31% vs. 35%, RR 0,85 [95%BI 0,76 tot 0,94], NNT is 24). Ook de secundaire uitkomstmaten, kans op ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen (57% vs. 50%, RR 1,22 [1,12 tot 1,33]) en overgang van niet-invasieve beademing naar invasieve mechanische beademing of overlijden (35% vs. 42%, RR 0,84 [0,77 tot 0,92]) waren significant gunstiger voor de patiënten in de tocilizumabgroep. Het effect van een corticosteroid als comedicaatie werd nader onderzocht. Indien geen corticosteroid werd gegeven, was de kans op ziekenhuisontslag in de tocilizumabgroep versus de standaardzorggroep respectievelijk 45% en 46% (RR 0,98 [0,79 tot 1,12]) en indien wel corticosteroid werd gegeven 59% en 51% (RR 1,27 [1,16 tot 1,40]).<sup>12</sup>

### COVACTA

Dit is de eerste gerandomiseerde studie waarin de werking van tocilizumab werd onderzocht bij 438 patiënten opgenomen in het ziekenhuis met een ernstige covidpneumonie. In deze gerandomiseerde studie was het nog niet gebruikelijk om corticosteroiden in te zetten bij de behandeling. In de tocilizumabgroep liep het percentage corticosteroiden op van 19,4% voor randomisatie naar 33,7% tijdens de studie en in de placebogroep van 28,5% naar 52,1%. Het primaire eindpunt, verbetering van de klinische status (zie Achtergrondinformatie), was niet significant verschillend. Het verschil tussen de groepen was 1,0 (95%BI 0 tot 2,5). Ook het belangrijkste secundaire eindpunt, mortaliteit na 28 dagen, verschilde niet significant, 19,7% versus 19,4%, verschil 0,3% (-7,6% tot 8,2%).<sup>10</sup> Mogelijke oorzaken daarvoor zijn de brede inclusie van patiënten, variërend van patiënten met een milde infectie tot patiënten met ernstig respiratoir falen, en de uiteenlopende tijd van de eerste covidsymptomen tot aan de aanvang van het onderzoek (1 tot 50 dagen). Bovendien had deze studie niet genoeg power om een mortaliteitsverschil tussen de twee groepen aan te tonen.<sup>10,14</sup>

Tabel 1. Details onderzoeken met tocilizumab: REMAP-CAP en RECOVERY

Onderzoek	REMAP-CAP <sup>11</sup>	RECOVERY <sup>12</sup>
Onderzoeksopzet	open-label niet-placebogecontroleerd	open-label niet-placebogecontroleerd
Aantal patiënten (tocilizumab/controle)	366/412	2.022/2.094
Ernst COVID-19	kritiek, op IC	ernstig
Tijdstip toediening	< 24 uur, 29% kreeg 2e dosis na 12-24 uur	1e dosis, 29% kreeg 2e dosis na 12-24 uur
Comedicaatie met corticosteroiden (tocilizumab/controle)	93/94%	74/77%
Comedicaatie met antivirale middelen (tocilizumab/controle)	33%	29/31%
Primaire uitkomstmaat	aantal dagen zonder orgaanondersteuning op dag 21	overlijden op dag 28
Resultaat (tocilizumab/controle) (95%BI)	10/0 dagen OR 1,64 (1,25 tot 2,14)	31/35% RR 0,85 (0,76 tot 0,94)
Ernstige infecties (tocilizumab/controle)	1/0 patiënten	geen extra sterfgevallen door 2e infectie
Mortaliteit d28 of 30 (tocilizumab/controle) (95%BI)	28,0/35,8% OR (survival) 1,64 (1,14 tot 2,35)	31/35% RR 0,85 (0,76 tot 0,94)
Eindconclusie	bij kritiek zieke patiënten is tocilizumab effectiever in alle uitkomsten, inclusief overleving	bij ernstig zieke patiënten verlaagt tocilizumab de mortaliteit op dag 28, vergroot de kans op ontslag en vermindert de kans op MV

MV: mechanische ventilatie



**BACC-Bay**

In deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie is bij patiënten met matig ernstige covid-pneumonie geen significant verschil gevonden in mortaliteit of noodzaak tot intubatie op dag 28. In de met tocilizumab behandelde groep overleed 10,6% van de patiënten ten opzichte van 12,5% van de patiënten in de met placebo behandelde groep (HR 0,83 [95%BI 0,38 tot 1,81]).<sup>5</sup>

**CORIMUNO-TOCO-1**

In deze gerandomiseerde open-labelstudie werd tocilizumab in combinatie met standaardzorg vergeleken met alleen standaardzorg. De toediening van tocilizumab bij patiënten met matige tot ernstige covidpneumonie gaf geen significante verbetering op de primaire uitkomstmaat, de WHO-CPS (World Health Organization Clinical Progression Scale, zie Achtergrondinformatie)-score op dag 4, maar wel op overlijden en non-invasieve of mechanische ventilatie op dag 14. Op dag 28 was er echter geen verschil meer in mortaliteit (10,9% vs. 11,9%, HR 0,92 [0,3 tot 2,53]). In dit onderzoek kreeg 33% van de patiënten in de tocilizumabgroep een corticosteroid en 61% in de standaardzorggroep. Dit kan van grote invloed op de resultaten zijn geweest.<sup>6</sup>

**RCT-TCZ-C19**

In deze gerandomiseerde open-labelstudie met patiënten met matig ernstige covidpneumonie werd geen significant verschil aangetoond tussen de tocilizumabgroep en de standaardzorggroep. Het verschil voor de primaire

uitkomstmaat overlijden, opname op de intensive care of een PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> kleiner dan 150 mmHg op dag 14 was 28,3% versus 27,0% (RR 1,05 [95%BI 0,59 tot 1,86]). Ook de mortaliteit op dag 28 verschilde niet significant (3,3% vs. 1,6%, RR 2,1 [0,20 tot 22,6]). De mortaliteit was zeer laag door exclusie van patiënten die niet naar de intensive care konden door comorbiditeit of doordat de intensive care overvol was. Opvallend is dat 14 van de 63 patiënten in de standaardzorggroep ook tocilizumab kregen toegediend.<sup>7</sup>

**EMPACKTA**

In deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie met patiënten met matig ernstige covidpneumonie was de gecombineerde uitkomstmaat van overlijden of mechanische ventilatie op dag 28 significant lager in de met tocilizumab behandelde groep (12,0% vs. 19,3%, HR 0,56 [95%BI 0,33 tot 0,97]). De mortaliteit op dag 28 was echter niet significant verschillend (10,4% vs. 8,6%, verschil 2,0% [-5,2 tot 7,8]).<sup>8</sup>

**TOCIBRAS**

Dit Braziliaanse onderzoek is voortijdig gestaakt nadat 129 patiënten waren ingesloten, omdat het aantal overleden patiënten in de tocilizumabgroep in de eerste 15 dagen significant hoger bleek dan in de groep die alleen standaardzorg kreeg. Op dag 15 was 17% van de patiënten in de tocilizumabgroep overleden ten opzichte van 3% in de standaardzorggroep (OR 6,42 [95%BI 1,59 tot 43,2]). Op dag 28 was het verschil echter niet meer statistisch significant, 21% versus 9% (OR 2,70 [0,97 tot

**Tabel 2. Details kleinere onderzoeken naar tocilizumab**

Onderzoek	COVACTA <sup>10</sup>	BACC-Bay <sup>5</sup>	CORIMUNO-TOCI-1 <sup>6</sup>	RCT-TCZ-C19 <sup>7</sup>	EMPACKTA <sup>8</sup>
Onderzoeksopzet	dubbelblind placebogecontroleerd	dubbelblind placebogecontroleerd	open-label niet-placebogecontroleerd	open-label niet-placebogecontroleerd	dubbelblind placebogecontroleerd
Aantal patiënten (tocilizumab/controle)	294/144	161/81	64/67	60/63	249/128
Ernst COVID-19	ernstig	matig	matig/ernstig	matig	matig
Tijdstip toediening	dag 1, 22% kreeg een 2e dosis na 8-24 uur	< 3 uur, eenmalig	op dag 1, 47% kreeg nogmaals 400 mg op dag 3	< 8 uur, 2e dosis na 12 uur.	< 24 uur, 27% kreeg een 2e dosis na 8-24 uur
Comedicatie met corticosteroiden (tocilizumab/controle)	34/52%	11/6%	33/61%	–	80/88%
Comedicatie met antivirale middelen (tocilizumab/controle)	23/24%	33/29%	11/24%	–	79/79%
Primaire uitkomstmaat	klinische status (7-puntsschaal) op dag 28	intubatie/overlijden op dag 28	WHO-CPS > 5 op dag 4	overlijden/naar IC met MV/PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 op dag 14	overlijden/MV op dag 28
Resultaat (tocilizumab/controle) (95%BI)	1,0/2,0, verschil -1,0 (-2,5 tot 0) NS	10,6/12,5% HR 0,83 (0,38 tot 1,81) NS	19/28% tocilizumab beter dan standaardzorg 89%, NS	28,3/27,0% RR 1,05 (0,59 tot 1,86) NS	12,0/19,3% HR 0,56 (0,33 tot 0,97)
Ernstige infecties (tocilizumab/controle)	21/26%	8,1/17,1%	3,1/16,4%	1,7/6,3%	5,2/7,1%
Mortaliteit d28 of 30 (tocilizumab/controle) (95% BI)	19,7/19,4% verschil -0,3 (-7,6 tot 8,2) NS	5,6/4,9% OR 1,51 (0,44 tot 5,13) NS	10,9/11,9% HR 0,92 (0,3 tot 2,53) NS	3,3/1,6% RR 2,1 (0,20 tot 22,6) NS	10,4/8,6% OR 1,23 (0,60 tot 2,52) NS
Eindconclusie	geen verschil in klinische status en mortaliteit op dag 28	niet effectief bij matig zieke patiënt in ziekenhuis, maar de power was mogelijk onvoldoende om een verschil aan te tonen	geen reductie WHO-CPS op dag 4, geen verschil in mortaliteit op dag 28, mogelijk minder hfo/niv/mv/overlijden dag 14	geen risicoreductie voor klinische verslechtering bij patiënten met P/F-ratio 200-300 mmHg	tocilizumab effectiever bij overgang naar mv of overlijden, maar mortaliteit op dag 28 niet verschillend

NS: niet significant, HFO: high flow O<sub>2</sub>, NIV: non-invasieve ventilatie, MV: mechanische ventilatie, WHO-CPS: World Health Organization Clinical Progression Scale (zie Achtergrondinformatie)

8,35]). Het is mogelijk dat het lage aantal geïncludeerde patiënten er de oorzaak van was dat de resultaten niet significant zijn.<sup>9,15,16</sup>

### Openstaande vragen

Ook na de publicatie van de laatste onderzoeken blijven er nog veel openstaande vragen:<sup>17</sup>

- Welke specifieke patiëntenpopulatie komt in aanmerking voor behandeling met immunomodulantia en heeft er het meeste voordeel van?
- Zijn de systemische en niet-specifieke ontstekingsmarkers (CRP, ferritine, IL-6) betrouwbaar genoeg voor de selectie van de juiste patiënten?
- Impliceert de neutralisatie van de verhoogde IL-6-activiteit ook werkelijk een klinische respons?
- Welke mate van immunosuppressie wordt nagestreefd bij de behandeling van COVID-19?
- Is er een moment ('golden hour') waarop toediening van tocilizumab het meest effectief is?
- Hoe is het verdere beloop van de ziekte na overleving van de eerste 28 dagen na verergering van COVID-19?

### Veel verschillen in opzet en uitvoering onderzoek

#### Onderzoeksofzet

Drie van de acht hier genoemde studies zijn gerandomiseerd, dubbelblind en placebocontroleerd uitgevoerd. De andere vijf zijn ook gerandomiseerd, maar open-label en niet placebocontroleerd uitgevoerd. Volgens de auteurs is de kans op bias echter klein, het is onwaarschijnlijk dat onderzoekers hun therapeutische beslissing om bijvoorbeeld zuurstoftoediening te starten, nemen op basis van de wetenschap tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoort. Ook het toedienen van een placebo verhindert niet dat de onderzoeker weet tot welke groep de patiënt behoort, omdat bekend is dat tocilizumab de CRP-spiegel snel verlaagt.<sup>6</sup> De Cochrane-review concludeert dat de dubbelblinde onderzoeken een laag risico op bias hebben voor de gebruikte primaire uitkomstmaat. Dat geldt ook voor de uitkomstmaten overlijden en WHO-CPS-score van zeven en hoger in open-labelonderzoeken, maar bij de uitkomstmaten klinische verbetering en bijwerkingen geven de auteurs van de Cochrane-review aan dat er enige zorg is over risico op bias.<sup>13</sup>

De twee grote onderzoeken, REMAP-CAP en RECOVERY, zijn opgezet als platform- of multigroep gerandomiseerde studies ('adaptive platform trials'). In deze studies worden verschillende behandelingen vergeleken met telkens min of meer dezelfde standaardzorggroep. In een gerandomiseerd onderzoek wordt de randomisatie van de patiënten over de behandelgroep en de placebogroep normaliter gelijktijdig uitgevoerd, zodat beide patiëntengroepen zo gelijkwaardig mogelijk zijn. De randomisatie van patiënten over de tocilizumab- en standaardzorggroep in deze platformstudies is niet volledig gelijktijdig verlopen. Deze vorm van bias kan de interpretatie van de resultaten beïnvloeden.<sup>18</sup>

#### Verschillen in vergeleken standaardzorg

Het gebruik van dexamethason is halverwege 2020 toegevoegd aan de standaardzorg van patiënten met covid-

pneumonie die ook zuurstof krijgen toegediend, vanwege de significant lagere mortaliteit op dag 28.<sup>19</sup> In de CORIMUNO-TOCI-1-studie kreeg 33% van de met tocilizumab behandelde patiënten een corticosteroid en in de met standaardzorg behandelde groep kregen bijna twee keer zoveel patiënten een corticosteroid, namelijk 61%. In de meest recente studies, REMAP-CAP en RECOVERY, is 93% respectievelijk 82% van de patiënten standaard met corticosteroiden behandeld. Door de toevoeging van corticosteroiden aan de standaardbehandeling, zijn de resultaten van latere onderzoeken beter dan eerdere onderzoeken.

Ook andere comedicaatie in de standaardzorg, zoals antivirale middelen (remdesivir, lopinavir/ritonavir) en hydroxychloroquine, kan van invloed zijn op de verkregen resultaten. Bovendien kan de standaardzorg in de diverse ziekenhuizen binnen één onderzoek onderling verschillen, wat de interpretatie van de gevonden resultaten verder bemoeilijkt.

In twee studies, RCT-TCZ-C19 en RECOVERY, zijn respectievelijk 22% en 4% van de patiënten in de standaardzorggroep toch behandeld met tocilizumab. Dit kan geleid hebben tot gunstigere resultaten in de standaardzorggroep.

#### Stadium van de ziekte

De patiënten met COVID-19 vormen een zeer heterogene groep. Het stadium van de ziekte waarin zij zich in de onderzoeken bevinden varieert van matig, via ernstig tot kritiek. Bij de opzet van een studie moeten de inclusiecriteria, zoals al of geen beademing, wel of niet opname op de intensive care en de ernst van de covidpneumonie en de inflammatie, dan ook helder zijn.

#### Aantal patiënten

In veel studies zijn kleine aantallen patiënten geïncludeerd. Zo is de power van de BACC-BayTT-studie erg laag. De powerberekening was gebaseerd op een hogere incidentie van de primaire uitkomstmaat in beide groepen. De RECOVERY-studie, de grootste studie wat betreft het aantal patiënten, heeft een hoge power van 90% omdat meer dan 4.000 patiënten werden ingesloten.

#### Dosering en tijdstip van toediening

De meest toegepaste dosering in de onderzoeken is 8 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 800 mg). Alleen in de RECOVERY-studie zijn vaste doseringen van 400, 600 of 800 mg gebruikt, afhankelijk van het lichaamsgewicht. Zoals hiervoor is besproken, is het tijdstip van toediening van tocilizumab belangrijk voor het slagen van de therapie. In alle genoemde studies is tocilizumab binnen 24 (3 tot 24) uur na inclusie toegediend aan de patiënt, soms gevolgd door een tweede injectie na 8 tot 48 uur. De criteria voor het geven van een tweede dosis zijn onduidelijk. Ook is onbekend hoelang de ziekteduur was voordat besloten werd tocilizumab toe te dienen. Dit vereist nader onderzoek.

### Achtergrondinformatie

#### Eigenschappen van tocilizumab

Tocilizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam en een selectieve en competitieve

IL-6-antagonist. Het bindt aan oplosbare en membraan-gebonden IL-6-receptoren (sIL-6R en mL-6R).

Het is geregistreerd voor de behandeling van ernstige vormen van reumatoïde artritis en ernstige of levensbedreigende 'cytokine-release syndrome' (CRS) geïnduceerd door chimerische antigeenreceptor (CAR) T-cellen.<sup>20</sup> De toepassing bij de behandeling van COVID-19 is off-label.

De dosering bedraagt 8 mg/kg, maximaal 800 mg per infusie gedurende 60 minuten. Bij CRS mogen er maximaal drie extra doseringen met een interval van minimaal acht uur worden toegediend. Een eenmalige infusie met 800 mg tocilizumab kost € 1.370. Er is ook een subcutane toedieningsvorm, met een standaarddosering van 162 mg.

De farmacokinetiek van tocilizumab is onderzocht bij chronisch gebruik. De eliminatiehalfwaardetijd is concentratieafhankelijk en neemt bij chronisch gebruik af van 18 naar 6 dagen.

De bijwerkingen vastgesteld bij chronisch gebruik van tocilizumab zijn infectie van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, hoofdpijn, hypertensie en een verhoogde ALAT-spiegel (bij meer dan 5% van de patiënten).<sup>20</sup> In geen van de hier beschreven onderzoeken zijn bijzondere, nieuwe of ernstige bijwerkingen gevonden. Op theoretische gronden kan bij onderdrukking van IL-6 een secundaire infectie optreden, maar deze kwam niet vaker voor bij de met tocilizumab behandelde covidpatiënten.

### Rol van interleukine-6 nog niet duidelijk

In het begin van de covidpandemie viel op dat de IL-6-spiegel verhoogd was bij covidpatiënten.<sup>21</sup> Later werd aangetoond dat een IL-6-spiegel van meer dan 80 pg/ml (normaal: < 10 pg/ml) een goede voorspeller is voor respiratoir falen en overlijden.<sup>22</sup> De gevonden IL-6-spiegels bij COVID-19 zijn echter van een veel lagere orde dan die gevonden bij sepsis (983 pg/ml), non-COVID hyperinflammatoire ARDS (1.558 pg/ml) en cytokine-release syndroom (CRS) geïnduceerd door chimerische antigeenreceptor T-cellen (ook gekend als CAR T-cellen) (3.110 pg/ml).<sup>21</sup> De term 'cytokine storm' die veel in de literatuur wordt gebruikt bij de argumentatie voor het gebruik van de IL-6-antagonist tocilizumab, is daarom discutabel.

Het antagoneeren van de IL-6-afgifte is complex. Wanneer de IL-6-afgifte te vroeg wordt geblokkeerd, kan dit leiden tot een verminderde klaring van het virus. Bij te laat ingrijpen is het hyperinflammatoire proces echter mogelijk niet meer te stoppen, met respiratoir falen en overlijden tot gevolg. Daarbij is de vraag of verlaging van de IL-6-spiegel ook daadwerkelijk een effect impliceert. Lokale inflammatie is mogelijk een betere indicatie dan een verhoogde IL-6-spiegel voor welke patiënt voordeel heeft van een behandeling met tocilizumab. Het identificeren van patiënten die een hyperinflammatoire reactie vertonen is essentieel om behandeling met het juiste immunomodulans op het juiste moment te starten. Dit vereist verder onderzoek.<sup>23</sup>

### Behandeladviezen voor tocilizumab

Vanaf oktober 2020 zijn de eerste resultaten van gerandomiseerde, al dan niet placebogecontroleerde onder-

zoeken bekend gemaakt. De tot en met december 2020 in gepeerreviewde tijdschriften gepubliceerde onderzoeken suggereren een klinische verbetering in de met tocilizumab behandelde groep ten opzichte van de met standaardzorg behandelde groep, maar geen verschil in mortaliteit na vier weken. In februari 2021 zijn de resultaten van REMAP-CAP in een tijdschrift met peerreview gepubliceerd<sup>11</sup> en die van RECOVERY in voorpublicatie. Op grond van deze twee onderzoeken zijn nieuwe adviezen over het gebruik van tocilizumab opgesteld. Nu de resultaten van RECOVERY per 1 mei 2021 in de Lancet zijn gepubliceerd<sup>12</sup>, worden de adviezen wellicht geüpdatet.

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft een voorlopig advies opgesteld. Tocilizumab kan als eenmalige gift, in een dosering van 8 mg/kg (maximaal 800mg), worden toegevoegd aan een behandeling met dexamethason. Dit gebeurt bij patiënten met een toenemende longinflammatie die meer dan 6 liter zuurstof per minuut krijgen toegediend via een venturi- of non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (Optiflow) en een CRP groter dan 75mg/l hebben. Tocilizumab wordt ook gegeven aan patiënten met respiratoire insufficiëntie die vanuit de spoedeisende hulp direct op de intensive care worden opgenomen, waarbij tocilizumab binnen 24 uur na opname op de IC moet worden toegediend.<sup>24</sup>

Het National Institutes of Health (NIH), het nationaal medisch onderzoeksinstituut van de Verenigde Staten, de Infectious Diseases Society of America (IDSA) en de National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Verenigd Koninkrijk) hebben vergelijkbare adviezen afgegeven.<sup>25,26,27</sup>

### Het meten van 'klinische verbetering'

Een veel gebruikte uitkomstmaat in onderzoek naar het effect van geneesmiddelen bij de behandeling van COVID-19 is het meten van klinische verbetering. De klinische status van de patiënt wordt met een ordinale schaal bepaald. Deze schaal loopt dan bijvoorbeeld van 1 tot 7, waarbij 1 een patiënt aanduidt die ontslagen is uit het ziekenhuis en 7 een patiënt die is overleden. Verschillende onderzoeken gebruiken verschillende schalen van 0-1 tot 7-10. In het algemeen wordt een verbetering van twee punten op deze schaal als een klinische verbetering beschouwd. Een door de WHO geïntroduceerde schaal is de WHO-Clinical Progression Scale (CPS), die van 0 tot 10 loopt en waarin verlaging naar een score van 3 of minder een klinische verbetering is (tabel 3).<sup>28</sup>

### Onderzoeksdetails

#### REMAP-CAP<sup>11</sup>

**Onderzoeksnaam:** Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)

**Opzet:** gerandomiseerd open-label niet-placebogecontroleerd onderzoek

**Insluitingscriteria:** vermoedelijke of bevestigde covidpatiënten ouder dan 18 jaar op de intensive care met respiratoire of cardiovasculaire ondersteuning

Tabel 3. WHO-Clinical Progression Scale

Status patiënt	Omschrijving	Score
Niet geïnfecteerd	geen infectie met virus aangetoond	0
Ambulant, milde klachten	asymptotisch, virus aangetoond	1
	symptomatisch, onafhankelijk	2
	symptomatisch, hulpbehoevend	3
In ziekenhuis, matig ziek	in ziekenhuis, geen zuurstof	4
	in ziekenhuis, zuurstof via masker/neus	5
In ziekenhuis, ernstig ziek	In ziekenhuis, zuurstof via high flow of NIV	6
	Intubatie en MV, $pO_2/FIO_2 \geq 150$ of $SpO_2/FIO_2 \geq 200$	7
	MV, $pO_2/FIO_2 < 150$ of $SpO_2/FIO_2 < 200$ of vasopressors	8
	MV, $pO_2/FIO_2 < 150$ en vasopressors, dialyse of ECMO	9
Dood	Dood	10

NIV: non-invasieve ventilatie, MV: mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie,  $pO_2$ : partiële zuurstofdruk,  $FIO_2$ : zuurstoffractie ingeademde lucht,  $SpO_2$ : zuurstofsaturatie

**Belangrijkste uitsluitingscriterium:** patiënten langer dan 24 uur opgenomen op de intensive care

**Interventie:** patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met tocilizumab, sarilumab of standaardzorg

**Primair(e) eindpunten(en) en looptijd:** het aantal dagen zonder respiratoire of cardiovasculaire ondersteuning tot dag 21 looptijd 90 dagen

**Randomisatie:** via een gecentraliseerd computerprogramma

**Beoogd patiëntenaantal en power:** niet vermeld

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 353 in de tocilizumabgroep, 402 in de standaardzorggroep, gemiddeld 61 jaar, 73% man

**Trialregistratie:** NCT02735707

**Financiering:** Roche, Sanofi, vele regionale sponsors

## RECOVERY<sup>12</sup>

**Onderzoeksnaam:** Randomized evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY)

**Opzet:** gerandomiseerd open-label niet-placebogecontroleerd onderzoek, met meerdere onderzoeksarmen

**Insluitingscriteria:** verblijf in ziekenhuis, laboratorium bevestigde of klinisch verdachte SARS-CoV-2-infectie met progressieve COVID-19 (zuurstofsaturatie  $< 92\%$  met of zonder extra zuurstof en CRP  $\geq 75$  mg/L)

**Belangrijkste uitsluitingscriteria:** actieve secundaire infectie, naar de mening van de arts risico op schade door medische achtergrond

**Interventie:** Tocilizumab vergeleken met standaardzorg

**Primaire eindpunt(en) en looptijd:** mortaliteit na 28 dagen, met follow-up

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 4.000 patiënten geven tenminste 90% power om een klinisch relevante reductie van 20% (absoluut: 4%) met een tweezijdige P-waarde van 0,01 aan te tonen, bij een geschatte mortaliteit  $> 25\%$  in de standaardzorggroep

**Randomisatie:** binnen 21 dagen na de eerste randomisatie: via een web-based systeem, 1:1 verdeeld

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 2.022 in de tocilizumabgroep, 2.094 in de standaardzorggroep, gemiddeld 64 jaar, 67% man

**Trialregistratie:** NCT04381936

**Financiering:** Medical Research Council of United Kingdom Research and Innovation, National Institute for Health Research, Universiteit van Oxford, en anderen

## Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 - 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629