



## (20662) CINQAERO, Teva Pharma AG

### Definitive Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

CINQAERO wurde von Swissmedic per 9. November 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist:

- Mindestens eine Exazerbation in den vorausgegangenen 12 Monaten unter hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden plus einem weiteren Antiasthmatikum.
- Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.4 \text{ GIL}$  (entspricht  $\geq 400 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ ) vor Behandlungsbeginn oder  $\geq 0.4 \text{ G/L}$  bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4, kappa), der gegen das humane Interleukin-5 (IL-5) gerichtet ist. Reslizumab bindet spezifisch an IL-5 und stört die Bindung von IL-5 an dessen Zelloberflächenrezeptor. IL-5 ist ein wichtiges Zytokin für die Differenzierung, Reifung, Rekrutierung und Aktivierung von humanen Eosinophilen.

Reslizumab bindet mit pikomolarer Affinität an humanes IL-5 und hemmt dadurch dessen biologische Funktion; somit werden die Überlebensrate und Aktivität der Eosinophilen verringert.

Die Wirksamkeit von Reslizumab bei eosinophilem Asthma (Eosinophile im Blut  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studien 1 bis 3) über 16 bis 52 Wochen untersucht, an denen 1'268 Patienten teilnahmen, deren mittelschweres bis schweres Asthma mit mittleren bis hohen Dosen ICS (mindestens  $440 \mu\text{g}$  Fluticasonpropionat oder gleichwertige Behandlung) mit oder ohne andere Antiasthmatica nur unzureichend zu kontrollieren war. Eine vorherige Immuntherapie mit Allergenen war erlaubt.

#### Studie 1 & 2

##### Castro et al. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355-66

Studien 1 und 2 waren 52-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Patienten, die in den vorausgegangenen zwölf Monaten mindestens eine Asthma-Exazerbation hatten, die einer systemischen Kortikosteroid-Anwendung bedurfte.

Orale Kortikosteroide (OCS)-Erhaltungstherapien (Prednison-Äquivalenzdosis von bis zu 10 mg pro Tag) waren erlaubt. Die Patienten erhielten 13 Dosen mit Placebo oder mit 3 mg/kg Reslizumab, die einmal alle 4 Wochen verabreicht wurden (Reslizumab n=477 [245 in Studie 1 und 232 in Studie 2] / Placebo n=476 [244 und 232]).

In den Studien 1 und 2 bestand der primäre Wirksamkeitsparameter in der Häufigkeit der Asthma-Exazerbationen bei jedem Patienten während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums. In beiden Studien war eine Asthma-Exazerbation definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die der folgenden medizinischen Intervention bedurfte:

- Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder erhöhter Bedarf an ICS-Behandlungen über drei oder mehr Tage und/oder
- Asthmabedingte Notfallbehandlung, die mindestens zu einer der folgenden Situationen führte: ungeplanter Besuch beim jeweiligen Facharzt zur Behandlung mit Inhalativa oder einer anderen dringenden Behandlung, um eine Verschlechterung von Asthma-Symptomen zu verhindern; ein Besuch in der Notaufnahme zur Behandlung des Asthmas; oder Asthma-bedingte Krankenhauseinweisung.

In den Studien 1 und 2 kam es bei Patienten, die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, zu signifikanten Verringerungen bei den Asthma-Exazerbationen im Vergleich zu Placebo:

Patienten mit  $\geq 1$  klinischer Asthma Exacerbation, clinical asthma exacerbation (CAE), Placebo vs. Reslizumab:

Studie 1: 132 (54%) vs. 92 (38%)

Studie 2: 105 (45%) vs. 59 (25%)

CAE-Rate (Vorfälle pro Patient pro Jahr)

Studie 1: 1.80 vs. 0.90 ( $p < 0.0001$ )

Studie 2: 2.11 vs. 0.86 ( $p < 0.0001$ )

Episoden, welche Kortikosteroide für  $\geq 3$  Tage benötigten

Studie 1: 1.60 vs. 0.72 ( $p < 0.0001$ )

Studie 2: 1.66 vs. 0.65 ( $p < 0.0001$ )

Episoden, welche zu Hospitalisationen oder Notfallbehandlungen führten:

Studie 1: 0.21 vs. 0.14 ( $p=0.257$ )

Studie 2: 0.05 vs. 0.03 ( $p=0.402$ )

Der Anteil der Patienten, bei denen es während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums in den Studien 1 und 2 zu keiner Asthma-Exazerbation kam, war in der 3 mg/kg-Reslizumab-Gruppe höher (62% bzw. 75%) als in der Placebogruppe (46% bzw. 55%).

#### Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma

In den Studien 1 und 2 wurde von einem schweren eosinophilen Asthma ausgegangen, wenn ein Patient in die GINA-Stufen 4 und 5 eingeordnet werden kann (mittlere bis hochdosierte ICS, z.B.  $\geq 440$   $\mu\text{g}$  Fluticasonpropionat, plus ein weiteres Antiasthmikum, mit oder ohne OCS-Erhaltungstherapie) und zu Behandlungsbeginn eine Eosinophilenzahl von  $\geq 400$   $\mu\text{l}^{-1}$  im Blut aufweist. Eine Kohorte von 763 Patienten erfüllte in den Studien 1 und 2 dieses Kriterium. In den integrierten Studien 1 und 2 kam es bei Patienten, die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, im Vergleich zu Placebo zu signifikanten Verringerungen der Asthma-Exazerbationen (56% in der Untergruppe GINA 4 und 5).

Die Auswirkung von einmal alle 4 Wochen verabreichtem 3 mg/kg Reslizumab hinsichtlich der sekundären Endpunkte, wie die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), der Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), der Asthma Control Questionnaire (ACQ) und der Asthma Symptom Utility Index (ASUI), sprechen ebenfalls für die Wirksamkeit von 3 mg/kg Reslizumab im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen in FEV<sub>1</sub> und ACQ wurden 4 Wochen nach der ersten Verabreichung von Reslizumab beobachtet (AQLQ nach 16 Wochen) und hielten bis Woche 52 an.

#### Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma

Im Vergleich zu Placebo wurde mit Reslizumab eine bedeutende Reduktion der Asthma-Exazerbationen in der refraktären Population (59%) und in der nicht-refraktären Population (49%) erreicht. Die Ergebnisse wurden durch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte bestätigt.

### **Studie 2**

**Bjermer et al. CHEST 2016; 150(4):789-798**

Studie 3 war eine 16-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 315 Patienten. Eine vorherige Asthma-Exazerbation war für diese Studie nicht erforderlich.

OCS-Erhaltungstherapien waren nicht erlaubt. Die Patienten erhielten 4 Dosen mit Placebo oder mit 0.3 mg/kg bzw. 3 mg/kg Reslizumab, die einmal alle 4 Wochen verabreicht wurden. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der FEV1 nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei Patienten, die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, kam es im Vergleich zum Ausgangswert zu signifikant höheren Zunahmen bei der FEV1 als unter Placebo (Behandlungsunterschied bei 3 mg/kg: 160 ml,  $p=0.0018$ ).

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war ein Anstieg der Creatin-Phosphokinase im Blut bei etwa 2% der Patienten. Anaphylaktische Reaktionen traten bei weniger als 1% der Patienten auf. Während kontrollierten klinischen Studien, lag der Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund unerwünschter Wirkungen abgebrochen haben sowohl in der Reslizumab-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe bei 5%.

### **Medizinische Leitlinien**

CINQAERO wird in national und international anerkannten Therapie-Leitlinien als Zusatztherapie bei unkontrolliertem eosinophilem Asthma empfohlen.

Gemäss den aktuellen GINA-Guidelines ist eine anti-IL5- bzw. anti-IL5R Therapie für Erwachsene ab 18 Jahren mit schwerwiegendem Asthma der GINA Stufe 5 angezeigt.

In den 2018 veröffentlichten Schweizer Guidelines zur Diagnose und Management von Asthma werden zusätzliche anti-IL5 bzw. anti-IL5R Behandlungen für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma empfohlen.

CINQAERO wird in der deutsch/österreichischen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma als Zusatztherapie in der Therapiestufe 5 empfohlen. In der neuen Leitlinie zur medikamentösen Asthmatherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wird CINQAERO ebenfalls in Therapiestufe 5 bei Patienten mit teilweise kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma als Zusatztherapie empfohlen.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In zwei multizentrischen Parallelgruppenstudien mit 953 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren, deren Asthma trotz inhalativer Glukokortikoiddosen schlecht kontrolliert war, zeigte die Reslizumab-Gruppe eine signifikante Verringerung der Häufigkeit von Exazerbationen (Studie 1: Rate Ratio [RR] 0.50, 95% CI 0.37-0.67; Studie 2: RR 0.41, 95% CI 0.28-0.59).

Bei zwei Patienten in der Reslizumab-Gruppe trat eine Anaphylaxie auf, ansonsten waren die unerwünschten Ereignisse zwischen den Gruppen ähnlich.

Das FEV1 verbesserte sich signifikant mit Reslizumab im Vergleich zu Placebo in der Woche 4, und die Verbesserung hielt bis in die Woche 52 an (0.22 l gegenüber 0.12 l).

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

CINQAERO wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 3 mg/kg einmal alle vier Wochen.

Nach spätestens 8 Gaben CINQAERO sollte der Therapieerfolg beurteilt und über die Fortführung der Behandlung entschieden werden.

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Zusatz-Therapie sind eine sorgfältige Erfassung der Asthmakontrolle, des Bedarfs an systemischen Kortikosteroiden und der Exazerbationshäufigkeit vor und unter der Behandlung notwendig.

Im Falle eines Ansprechens ist CINQAERO für die Langzeitbehandlung vorgesehen.

Der Nutzen und die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie sollte mindestens jährlich überprüft werden, basierend auf der ärztlichen Beurteilung des Krankheitsschweregrads und der Exazerbationskontrolle.

Es werden Durchstechflaschen zu 2.5 ml mit 25 mg und zu 10 ml mit 100 mg auf dem Schweizer Markt angeboten. Basierend auf den Studien 1 und 2 (Castor et al.) ergebe der gewichtete Durch-

schnitt des Körpergewichtes der Studienpopulation gemäss Zulassungsinhaberin 75 kg, was in einer durchschnittlichen Dosierung von 225 mg alle 4 Wochen resultiere.

### Medizinischer Bedarf

Die Therapie von Asthma umfasst die Bedarfs-, die Langzeit- und die Notfalltherapie. Reslizumab zählt zu den Langzeittherapeutika. Die Langzeittherapie bei persistierendem Asthma zielt auf Symptomlinderung, Vermeidung von Asthmaanfällen und Verbesserung der Lungenfunktion bei möglichst geringen Nebenwirkungen ab. Zu den Langzeittherapeutika bei Asthma zählen die systemischen und die inhalativen Kortikosteroide, die langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, die inhalativen Anticholinergika, die Xanthine sowie die monoklonalen Antikörper.

Patienten mit schwerem Asthma, welches mit den Standardtherapien nicht genügend behandelt werden können, sind auf wirksame und gut verträgliche Therapien angewiesen. CINQAERO bietet für diese Patientengruppe eine Zusatztherapie, die sich individuell nach dem Körpergewicht dosieren lässt. Durch die i.v. Infusion ist die Bioverfügbarkeit und Dosierung im Vergleich zu subkutanen Anwendungen von therapeutischen Alternativen individualisiert.

Nebst CINQAERO stehen noch Mepolizumab (NUCALA) und Benralizumabum (FASENRA) mit dem gleichem Wirkmechanismus zur Verfügung.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit Mepolizumab (NUCALA) und Benralizumab (FASENRA):

TQV-Arzneimittel	Packung	Dosis [mg]	FAP [Fr.]	Kosten 4 Wochen [Fr.]
Fasenra	Fertspr 1 ml, 30 mg	30	2'550.45	1'275.23
Nucala	Durchstf 1 Stk, 100 mg	100	1'229.29	1'229.29
TQV-Niveau		200	<b>626.13</b>	1'252.26

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 20. März 2020, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.1490/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Durchstechflasche 25 mg, 2.5 ml	Fr. 136.76
Durchstechflasche 100 mg, 10 ml	Fr. 542.68

- APV (542.68) und TQV (626.13) werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Durchstechflasche 25 mg, 2.5 ml	Fr. 145.68	Fr. 183.65
Durchstechflasche 100 mg, 10 ml	Fr. 582.70	Fr. 685.35

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.

Als Zusatztherapie mit einer Dosierung von maximal 3 mg/kg einmal alle vier Wochen bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

Eine Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.4/G/L$  und mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten.

ODER

*Eine Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.4\text{G/L}$  bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war und mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten/ -Innen, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) eine Krankheitskontrolle erreichen.*

*Spätestens nach 8 Gaben und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.*

*Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:*

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-4: eine Reduktion von mindesten 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate*  
*ODER*
- bei Behandlung auf Gina-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide*  
*ODER*
- Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate*  
*ODER*
- Wechsel auf Gina-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.*

*Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas. ”*