

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – reslizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5688734	Cinquaero	1 frasco para injetáveis, 10 ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml	Teva B.V.
5715024		1 frasco para injetáveis, 2.5 ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml	

**Data de autorização:** 14/12/2018

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 5.1.3.3 Outros anti-inflamatórios

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Cinquaero é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com asma eosinofílica grave inadequadamente controlada apesar dos corticosteroides inalados em alta dose associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (*vide* secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – terapêutica adjuvante em doentes adultos com asma reslizumab apresenta valor terapêutico acrescentado major como tratamento adjuvante em doentes adultos com asma eosinofílica refratária grave inadequadamente controlada com utilização combinada de glucocorticoides inalados em alta dose ( $\geq 1000$  mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente), um beta2-agonista de longa duração ou, se não houver resposta ao beta2-agonista de longa duração, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta, desde que sejam cumpridas cumulativamente as seguintes condições:

- Doentes com asma eosinofílica refratária grave;
- Doentes com exacerbações clinicamente significativas frequentes e que mostrem reversibilidade nos testes da função pulmonar (espirometria) [reversibilidade de mais de 12% no FEV1];
- Doentes tratados diariamente, ou em vias de o serem muito em breve, com glucocorticoides sistémicos de manutenção.

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [infomed](http://infomed.gov.pt).

Nota 2: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe indicação de que o reslizumab tem valor terapêutico acrescentado major como tratamento adjuvante em doentes adultos com asma eosinofílica refratária grave inadequadamente controlada com utilização combinada de glucocorticoides inalados em alta dose ( $\geq 1000$  mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente), um beta2-agonista de longa duração ou, se não houver resposta ao beta2-agonista de longa duração, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta, desde que sejam cumpridas cumulativamente as seguintes condições:

- Doentes com exacerbações clinicamente significativas frequentes e que mostrem reversibilidade nos testes da função pulmonar (espirometria) [reversibilidade de mais de 12% no FEV1];
- Doentes tratados diariamente, ou em vias de iniciar, glucocorticoides sistémicos de manutenção.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento reslizumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4, <math>\kappa</math>) contra a interleucina-5 (IL-5) humana. O reslizumab liga-se especificamente à IL-5 e interfere com a ligação da IL-5 ao seu recetor de superfície das células. A IL-5 é uma citocina fundamental responsável pela diferenciação, maturação, recrutamento e ativação dos eosinófilos humanos. O reslizumab liga-se à IL-5 com uma afinidade picomolar bloqueando a sua função biológica; consequentemente, há redução da sobrevivência e da atividade dos eosinófilos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>Terapêutica padrão otimizada isoladamente [glucocorticoides inalados em alta dose (<math>\geq 1000</math> mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente) e um beta2-agonista de longa duração ou, se não houver resposta ao beta2-agonista de longa duração, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta]</p> <p>O omalizumab, em combinação com terapêutica padrão otimizada, foi considerado como comparador em doentes com asma eosinofílica refratária grave com níveis elevados de IgE, contudo não foram apresentadas comparações com esta terapêutica.</p> <p>O mepolizumab (medicamento aprovado com a mesma indicação terapêutica) ainda não se encontrava financiado à data da presente avaliação pelo que não pôde ser considerado comparador.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Da avaliação efetuada concluiu-se que existe “indicação” de valor terapêutico acrescentado major do reslizumab como terapêutica adjuvante em doentes com asma eosinofílica refratária grave, tendo em conta os seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Um estudo randomizado, em dupla ocultação, em doentes com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados, e que apresentavam mais de 400 eosinófilos por <math>\mu\text{L}</math> no sangue periférico, mostrou que o reslizumab como terapêutica adjuvante de</li></ul>

terapêutica padrão otimizada é superior à terapêutica padrão otimizada isoladamente, em relação ao *outcome* “frequência de exacerbações clinicamente significativas”;

- ✓ Não existem quaisquer dados que demonstrem que o uso de reslizumab previne ou atrasa o uso de corticosteroides sistémicos;
- ✓ O benefício do reslizumab foi avaliado num período relativamente curto (22 semanas), não existindo dados de controlo dos sintomas a longo prazo;
- ✓ É incerto que os doentes incluídos no estudo correspondam à definição de asma eosinofílica refratária grave;
- ✓ O reslizumab não pareceu levantar preocupações particulares com a segurança.

Foi discutido o posicionamento do fármaco reslizumab no tratamento da asma eosinofílica grave. Muitos dos doentes com asma eosinofílica grave não controlada com corticosteróides inalados em altas doses ou com uso frequente ou contínuo de corticosteroides apresentam asma que responde a terapêutica padrão otimizada.

Assim, considera-se que o reslizumab deve ser utilizado apenas na asma eosinofílica refratária grave, ou seja, para doentes com asma, em que outros diagnósticos alternativos foram excluídos, as comorbilidades foram tratadas (refluxo gastroesofágico, obesidade, sinusite, ansiedade/depressão), os fatores desencadeantes foram removidos (se possível), e a adesão ao tratamento foi confirmada, mas ainda existe um controlo insuficiente da asma ou existem exacerbações graves frequentes ( $\geq 2$  por ano) apesar da prescrição de tratamento de alta intensidade [que inclui glucocorticoides inalados em alta dose ( $\geq 1000$  mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente) e um beta2-agonista de longa duração ou, se não houver resposta ao beta2-agonista de longa duração, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta] ou que só mantém um controlo adequado da asma sob terapêutica contínua com corticosteroides sistémicos.

Os candidatos à medicação com reslizumab seriam assim os doentes que, de acordo com a Norma nº16/2011 da DGS, se encontram no degrau 4 do tratamento sem controlo da asma ou se encontram no degrau 5, significando que iriam iniciar glucocorticoides sistémicos diários de manutenção (degrau 4) ou que já iniciaram (degrau 5).

Foi avaliada a evidência submetida pelo requerente que incluiu um conjunto de 4

estudos randomizados<sup>2,3 e 4</sup>.

O estudo Castro e colaboradores<sup>2</sup> foi um conjunto de 2 estudos randomizados (Estudos 3082 e 3083), realizados em duplicado, multicêntricos, em dupla ocultação, controlado por placebo. O Estudo 3082 incluiu 489 doentes com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados, e que apresentavam mais de 400 eosinófilos por  $\mu\text{L}$  no sangue periférico, foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber reslizumab intravenoso (3,0 mg/kg) ou placebo, administrados de 4 em 4 semanas durante um ano, e comparou a eficácia do reslizumab (n=245), com placebo (n=244). O Estudo 3083 incluiu 464 doentes com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados, e que apresentavam mais de 400 eosinófilos por  $\mu\text{L}$  no sangue periférico, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber reslizumab intravenoso (3,0 mg/kg) ou placebo, administrados de 4 em 4 semanas durante um ano, e comparou a eficácia do reslizumab (n=232), com placebo (n=232). O *outcome* primário dos dois estudos foi a frequência anualizada de exacerbações da asma clínica.

Nestes estudos, no *baseline*, estavam medicados com glucocorticoides sistémicos de manutenção 19% (Estudo 3082) e 12% (Estudos 3083) dos doentes.

No estudo 3082, a dose média de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona ou equivalente) no basal era de 847,7  $\mu\text{g}/\text{dia}$  no grupo placebo e 824,1  $\mu\text{g}/\text{dia}$  no grupo do reslizumab, e estavam medicados com beta-agonistas de longa duração 85% dos doentes no grupo placebo e 87% no grupo do reslizumab.

No estudo 3083, a dose média de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona ou equivalente) no basal era de 756,9  $\mu\text{g}/\text{dia}$  no grupo placebo, e 856,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$  no grupo do reslizumab e estavam medicados com beta-agonistas de longa duração 83% dos doentes no grupo placebo e 82% no grupo do reslizumab.

Os doentes incluídos nos estudos 3082 e 3083 não correspondem à definição de asma eosinofílica refratária grave, uma vez que a dose média de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona ou equivalente) foi inferior a 1000 mcg/dia, e que estavam medicados com beta-agonistas de longa duração cerca de 85% dos doentes, desconhecendo-se se esses doentes faziam outras medicações de suporte (por exemplo, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta). Assim, em sentido estrito, o comparador não pode ser considerado como terapêutica otimizada padrão. Este facto dificulta a interpretação dos resultados e aumenta a incerteza sobre o benefício da intervenção na indicação clínica em avaliação (asma eosinofílica refratária grave).

De notar que não existe um critério uniforme para o diagnóstico de asma eosinofílica grave na prática clínica. O diagnóstico é confirmado pela presença de eosinofilia (incluindo no sangue e expetoração e biópsia de pólipos nasais). Uma resposta rápida à medicação oral com corticosteroides é sugestiva de asma eosinofílica.

Na prática clínica, a presença de eosinofilia no sangue periférico é frequentemente utilizada para o diagnóstico, mas só pode ser valorizada se determinada previamente ao uso de corticoterapia, uma vez que este tratamento reduz o nível de eosinófilos. O método de diagnóstico geralmente considerado como mais rigoroso é a contagem de eosinófilos na expetoração, mas este método é raramente utilizado na prática clínica. A autorização de mercado do fármaco reslizumab não inclui um limiar específico de eosinofilia porque a Agência Europeia do Medicamento considerou que os níveis de eosinófilos do sangue não eram suficientemente preditivos de resposta para permitir incluir um limiar.

Os estudos 3082 e 3083 incluíram doentes que tiveram uma ou mais exacerbações da asma no último ano. Contudo, considera-se que o número de exacerbações num ano não é necessariamente indicativo de exacerbações futuras, uma vez que as exacerbações podem variar de ano para ano. Considera-se assim que o facto dos estudos 3082 e 3083 terem avaliado apenas o período de 1 ano é uma limitação importante dos estudos. Considera-se que quanto maior o número de exacerbações da asma maior será a necessidade clínica do reslizumab.

Foram ainda assim considerados os resultados dos estudos 3082 e 3083. No estudo 3082, a frequência de exacerbações clinicamente significativas foi de 0,90 por doente por ano no grupo do reslizumab intravenoso e 1,80 por doente por ano no grupo placebo (rate ratio 0,50; IC95% 0,37 a 0,67;  $p < 0,0001$ ). No estudo 3083, a frequência de exacerbações clinicamente significativas foi de 0,86 por doente por ano no grupo do reslizumab intravenoso e 2,11 por doente por ano no grupo placebo (rate ratio 0,41; IC95% 0,28 a 0,59;  $p < 0,0001$ ). Ou seja, o reslizumab em comparação com placebo esteve associado a um menor número de exacerbações da asma. Concluiu-se assim que, comparado com placebo, o reslizumab revelou-se eficaz a reduzir o número de exacerbações da asma clinicamente significativas.

Notou-se que na evidência submetida não existem quaisquer dados que demonstrem que o uso de reslizumab previne ou atrasa o uso de corticosteroides

sistémicos. Verificou-se ainda que os dados sobre a eficácia do reslizumab na população medicada com corticosteroides sistémicos de manutenção são muito limitados, uma vez que a percentagem destes doentes nos estudos 3082 e 3083 foi de apenas 19% e 12%. Contudo, concluiu-se que o reslizumab pode ser considerado em doentes que não estão medicados com corticosteroides sistémicos de manutenção, mas que estão prestes a iniciá-los.

Concluiu-se que os doentes com asma eosinofílica refratária grave, ou seja, para doentes com asma em que outros diagnósticos alternativos foram excluídos, as comorbilidades foram tratadas (refluxo gastroesofágico, obesidade, sinusite, ansiedade/depressão), os fatores desencadeantes foram removidos (se possível), e a adesão ao tratamento foi confirmada mas ainda existe um controlo insuficiente da asma ou existem exacerbações graves frequentes ( $\geq 2$  por ano), apesar da prescrição de tratamento de alta intensidade [que inclui glucocorticoides inalados em alta dose ( $\geq 1000$  mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente) e um beta2-agonista de longa duração ou, se não houver resposta ao beta2-agonista de longa duração, um antagonista dos recetores do leucotrieno ou uma teofilina de libertação lenta] ou que só mantém um controlo adequado da asma sob terapêutica contínua com corticosteroides sistémicos, são elegíveis para tratamento com reslizumab.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<b>Termos de comparação</b>	Reslizumab + TPO vs. TPO  As medidas de consequências principais foram os anos de vida ajustados pela qualidade.
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, e depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

---

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento Cinqero
2. Castro M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 23: 355-366
3. Castro M et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125-1132
4. Bjermer L et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016; 150: 789-798
5. Bel EH et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-917