



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Rinvoq

15 mg prolonged-release tablet x 28

INN upadacitinib

Терапевтично показание	За лечение на гигантоклетъчен артериит при възрастни пациенти.
Начало - край на процедурата	17.04.2025 – 12.12.2025
Окончателно решение	Добавяне на терапевтично показание на лекарствения продукт в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Rinvoq**

Здравен проблем

Гигантоклетъчният артериит (giant cell arteritis, GCA), познат още като темпорален артериит, е автоимунно заболяване, характеризиращо се с грануломатозно възпаление на трислойната стена на кръвоносните съдове. GCA засяга темпоралната артерия, някои краниални артерии, аортата и някои други големи екстракраниални съдове, което води до съдова оклузия, разкъсване на стената на съда и до формирането на аневризми.

Upadacitinib е селективен и обратим инхибитор на Янус киназата (JAK). JAK са вътреклетъчни ензими, които предават сигналите на цитокините или растежните фактори, участващи в широк спектър от клетъчни процеси, включително възпалителни реакции, хемопоеза и имунен отговор. Семейството JAK ензими включва четири члена JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, които действат по двойки, за да фосфорилират и активират сигналните трансдюсери и активатори на транскрипцията (STAT). Това фосфорилиране от своя страна модулира генната експресия и клетъчната функция. JAK1 е важен при сигналите на възпалителните цитокини, докато JAK2 е от значение за узряването на еритроцитите, а сигналите от JAK3 играят роля в имунния отговор и функцията на лимфоцитите.

Епидемиологични данни

GCA има глобална годишна честота от 10 нови случая (95% CI: 9.2–10.8) на 100 000 индивида на възраст над 50 години. Съобщава се, че общото разпространение на заболяването е 51.7 (95% CI: 42.0–61.4) на 100 000 души на възраст над 50 години, което представлява приблизително 0.05% от световното население. GCA рядко засяга хора под 50-годишна възраст, като 80% от пациентите са на възраст над 70 години.

По данни за разпространението на заболяването в Европейския съюз, може да се предположи че, като разположена в Южна Европа страна, в България честотата е близка до тази в Италия, Испания и Франция. В тези страни е отчетена средна честота от 10 случая на 100 000 души население на възраст над 50 г. По-скорошни публикувани данни за Европа представят честота на заболяемост от GCA от 7.3 на 100 000 души.

Данни за ефикасност

Upadacitinib е изследван за ефикасност и безопасност при лечението на GCA в едно клинично изпитване фаза III, SELECT-GCA.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Клинично проучване SELECT-GCA (NCT03725202) е Фаза III, глобално, многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано двойно-сляпо проучване до 52 седмици.

Значимо по-голям дял от пациентите, получаващи 15 mg upadacitinib, са постигнали трайна ремисия от Седмица 12 до Седмица 52 в сравнение с пациентите в рамото с плацебо (46,4% спрямо 29,0%, $p=0,0019$). По подобен начин по-голям дял от пациентите, получаващи upadacitinib 7,5 mg, са постигнали трайна ремисия от 12-та до 52-ра седмица в сравнение с пациентите в рамото с плацебо, но това не е статистически значимо (41,1% спрямо 29,0%, $p=0,0579$). Значимо по-голям дял от пациентите в рамото с upadacitinib 15 mg постигат трайна пълна ремисия от Седмица 12 до Седмица 52 в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (37,1% спрямо 16,1%, $p<0,0001$). Upadacitinib 7,5 mg не показва статистически значима разлика спрямо плацебо. На 24-ата седмица по-голяма част от пациентите, получаващи 15 mg и 7,5 mg upadacitinib, постигат пълна ремисия в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (57,2% и 39,3% спрямо 36,1%). Това е статистически значимо само при пациентите, получаващи 15 mg upadacitinib ($p=0,0002$;). Въпреки това на 52-ра седмица значимо по-голям дял от пациентите, получаващи 15 mg или 7,5 mg upadacitinib, постигат пълна ремисия в сравнение с пациентите в рамото с плацебо (съответно 50,2% и 43,0% спрямо 19,6%; $p<0,0001$ и за двете). И двете дози upadacitinib са показали, че значимо намаляват медианната кумулативна експозиция на кортикостероиди до 52-та седмица в сравнение с плацебо (15 mg: 1,615 mg [95% CI: 1,615-1,635] и 7,5 mg: 1,905 mg [95% CI: 1,615-2,265] спрямо плацебо: 2,882 mg [95% CI: 2,762-3,253], $p<0,0001$ и за двете дози upadacitinib спрямо плацебо. Освен това медианната кумулативна експозиция на кортикостероиди над определената в протокола кумулативна експозиция на кортикостероиди през 52-ра седмица е по-ниска при пациентите, лекувани с upadacitinib 15 mg, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (20 mg [95% CI: 0. 0-40,0] спрямо 512,5 mg [95% CI: 35,0-1,109,0]; $p=0,0206$). Тези данни предполагат, че upadacitinib има стероид-съхраняваща полза, което в крайна сметка ще намали риска от свързани с кортикостероиди странични ефекти и усложнения. Установено е, че upadacitinib намалява броя на обострянията на заболяването в сравнение с плацебо. От пациентите в рамото с плацебо 55,6% са имали ≥ 1 обостряне през 52-седмичния период в сравнение с 41,3% ($p=0,0633$) и 34,3% ($p=0,0014$) от пациентите, получаващи съответно 7,5 mg и 15 mg upadacitinib. Това впоследствие намалява и броя на обострянията на пациент за 52-седмичния период при получаващите upadacitinib. Пациентите, получаващи плацебо, са имали по 0,7 пристъпа, докато всеки пациент, получаващ 15 mg и 7,5 mg upadacitinib, е имал съответно 0,4 ($p=0,0010$) и 0,6 ($p=0,2722$) пристъпа. Времето до първия пристъп се е удължило при пациентите, получаващи upadacitinib, в сравнение с плацебо. Данните сочат, че upadacitinib 15 mg подобрява качеството на живот на пациентите с ГКА в сравнение със стандарта на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



лечение. Пациентът с upadacitinib 15 mg значително подобрява оценките по SF-36 PCS от изходното ниво до 52-ата седмица в сравнение с плацебо, въпреки че промените в оценките на upadacitinib 7,5 mg не отговарят на крайната точка, тъй като разликите не се различават значително от плацебо. По подобен начин подобрението на оценката на FACIT-Fatigue е статистически значимо само при пациентите, получаващи upadacitinib 15 mg, в сравнение с плацебо.

Данни за безопасност

При плацебо-контролирани клинични изпитвания за ревматоиден артрит, псориазичен артрит и аксиален спондилоартрит, в които здравната технология е проучена при голям брой пациенти, най-често съобщаваните нежелани реакции за доза 15 mg upadacitinib са инфекции на горните дихателни пътища (19,5%), повишена креатин фосфокиназа (creatine phosphokinase, СРК) в кръвта (8,6%), повишена аланин трансаминаза (4,3%), бронхит (3,9%), гадене (3,5%), неутропения (2,8%), кашлица (2,2%), повишена аспартат трансаминаза (2,2%) и хиперхолестеролемия (2,2%).

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителните алтернативи са Tocilizumab и лечение с глюкокортикоиди.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Към момента на извършване на оценката на здравни технологии няма публикувана оценка на Rinvoq за заявената индикация.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономическият анализ от типа разход – полезност (cost utility analysis – CUA), при който крайният резултат по отношение на здравните ползи е представен под формата на спечелена година живот с добро качество (QALY).

Перспективата на анализът е тази на заплащащата институция – Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Като сравнителна алтернатива са избрани Tocilizumab и лечение с глюкокортикоиди. Здравните ползи и разходи са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Избран е времеви хоризонт до живот. Приложен е кохортен модел на Марков за моделиране на здравните състояния.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Резултатите от проведените анализи показват, че изследваната терапия е алтернативата с по-ниски разходи при по-ниски здравни ползи в сравнение с tocilizumab, като разликите са изключително малки.

Разходи за оценяваната здравна технология

Включените разходи в модела са разходи за фармакотерапия, разходи за проследяване и контрол на заболяването, разходи за контрол на нежелани събития и разходи за контрол на усложненията на заболяването.

Анализ на подгрупи

Не са приложени.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от перспектива на заплащаща институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Целевата популация включва възрастни пациенти с гигантоклетъчен артериит. Прогнозният брой пациенти, които ще се лекуват с новата терапия през първата година е 8, а през петата – 23.

Разходите са изчислени, съгласно дозировката и начина на приложение по КХП и разглежда два стандартни сценария:

- *Сценарий 1:* Свят, в който здравна технология Rinvoq е въведена в специализираното здравно обслужване и заплащана от НЗОК („Свят с Rinvoq“).
- *Сценарий 2:* Свят, в който здравна технология Rinvoq не е въведена в специализираното здравно обслужване и заплащана от НЗОК („Свят без Rinvoq“).

Анализът прогнозира увеличаване на разходите за НЗОК за период от пет години, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Реимбурсирането на здравната технология Rinvoq (upadacitinib) за лечение на възрастни пациенти с гигантоклетъчен артериит, ще доведе до допълнителен разход за заплащащата институция - НЗОК, като това е съпроводено с допълнителни здравни ползи за пациентите – наличие на още една терапевтична възможност за лечение на целевата популация и потенциал за редукция в кумулативната доза глюкокортикоиди.