



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Tremfya

100 mg/ml – 1 ml solution for injection x1 pre-filled pen

INN guselkumab

Терапевтично показание	Показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение.
Начало – край на процедурата	05.06.2025 – 28.11.2025
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание 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 Tremfya**

Здравен проблем

Болестта на Крон (БК) и улцерозният колит (УК) са най-често срещаните форми на хронично възпалителните чревни заболявания (ХВЧЗ), като всяка от тях има различни клинични характеристики. Докато УК засяга главно дебелото черво и ректума, БК се характеризира с трансмурално възпаление, което може да се появи навсякъде в стомашно-чревния тракт, от устата до ануса. По-специално илеумът на тънките черва и дебелото черво са най-често засегнатите области при пациенти с БК. При БК възпалени зони са разположени между здрави сегменти по протежение на стомашно-чревния тракт.

Болестта на Крон най-често се диагностицира на възраст от 20 до 29 години. В хода на заболяването се редуват периоди на клиничен рецидив и ремисия. Рецидивът настъпва спорадично и в повечето случаи е непредсказуем, като продължителни периоди без симптоми се наблюдават само при 10% от пациентите. По време на активното заболяване пациентите с БК могат да изпитват симптоми като диария, коремна болка, ректално кървене и умора.

Във времето хроничното възпаление стимулира развитието на заболяването и може да доведе до по-сериозни усложнения, които влошават чревната функция като фиброза, стриктури, фистули, фисури и абсцеси. Нарушената функция на стомашно-чревния тракт може да доведе до нарушено храносмилане и малабсорбция, които са предпоставка за сериозни усложнения като недोхранване и екстраинтестинални прояви), включително анемия, жлъчни камъни и остеопороза.

Епидемиологични данни

Разпространението и заболяемостта на възпалителните чревни заболявания в световен мащаб се увеличават. В проучването „Global Burden of Disease“ от 2019 г. честотата на възпалителни чревни заболявания в световен мащаб се оценява на 5 милиона нови случая, което представлява увеличение с 47% спрямо 1990 г.

Епидемиологичните прогнози за БК в Съединените американски щати (САЩ), Франция, Германия, Италия, Испания, Обединеното кралство и Япония сочат, че преобладаващите случаи ще се увеличат от 1 621 866 през 2016 г. до 1 961 224 през 2026 г. с годишен темп на растеж от 2,09%.

Данни за ефикасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на guselkumab са анализирани в три клинични проучвания.

Клинична програма GALAXI (клиничните проучвания GALAXI 2 и GALAXI 3) за оценка на безопасността и ефикасността на guselkumab при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон (БК). Проучванията GALAXI 2 и GALAXI 3 са рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, активно контролирани (ustekinumab), многоцентрови проучвания с паралелни групи, оценяващи ефикасността и безопасността на guselkumab при пациенти с умерена до тежка активна БК, които показват неадекватен отговор или не понасят предходна конвенционална терапия (т.е. перорални кортикостероиди или имуномодулатори или биологична терапия). И в двете проучвания пациентите са рандомизирани към схеми на лечение на Седмица 0 и са останали на тази схема на лечение поне до Седмица 48, с изключение на групата с плацебо, или ако не е посочено друго. В рамките на всяка подгрупа пациенти, разпределени чрез стратификационните фактори, са рандомизирани в отношение 2:2:2:1, за да получат съответно един от двата дозови режима на guselkumab, ustekinumab или плацебо. Общо 1 048 пациенти са рандомизирани и лекувани в двете проучвания: 523 пациенти са рандомизирани и лекувани в 186 центъра в 36 държави или територии в GALAXI 2, а 525 пациенти са рандомизирани и лекувани в 198 центъра в 39 държави или територии в GALAXI 3. Повечето пациенти са от европейската раса (74,2% в GALAXI 2 и 74,5% в GALAXI 3) и са мъже (55% в GALAXI 2 и 59,8% в GALAXI 3). Медианата на възрастта е 34,0 години (диапазон: 18-83 години в GALAXI 2 и 18-76 години в GALAXI 3).

Проучванията GALAXI 2 и GALAXI 3 фаза 3 успешно демонстрират последователна и стабилна ефикасност при пациенти с умерено до тежко активна БК. Guselkumab постига съпътстващите първични крайни точки и основните вторични крайни точки в сравнение с плацебо, демонстрирайки статистически значими разлики спрямо плацебо в периода на индукция (Седмица 12) и поддържане (Седмица 48). Освен това обобщените резултати на Седмица 48 демонстрират превъзходство на guselkumab над ustekinumab по множество крайни точки, потвърждавайки безпрецедентните нива на ефикасност. Статистически значимо по-голям дял от пациентите и в двете групи с guselkumab 200 mg SC Q4W и 100 mg SC Q8W постигат ендоскопски отговор (52,7% и 47,9% спрямо 37,1%), ендоскопска ремисия (глобална дефиниция) (37,2% и 33,2% спрямо 24,7%), композитна крайна точка от клинична ремисия и ендоскопски отговор (47,3% и 41,6% спрямо 33,7%) и дълбока ремисия (глобална дефиниция) (33,8% и 29,7% спрямо 22,3%) на 48-ата седмица, отколкото в групата с ustekinumab ($P < 0,05$ за всички сравнения). Клинична ремисия на 48-ата седмица е постигната при 70,3% от пациентите, получаващи guselkumab 200 mg SC Q4W, 65,4%, получаващи guselkumab 100 mg SC Q8W, и при 62,9%, получаващи ustekinumab. Въпреки



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



че тези резултати не са статистически значими нито за обобщените данни, нито за отделните проучвания, 70%-ната честота на ремисия (за guselkumab 200 mg SC Q4W, обобщено) е най-високата степен на клинична ремисия, съобщавана някога в регистрационно проучване на БК.

Лечението с guselkumab демонстрира също така статистически значими резултати за дългосрочна ефикасност спрямо плацебо по отношение на основните вторични клинични и ендоскопски крайни точки. По-конкретно, значимо по-голяма част от пациентите в групите с guselkumab 200 mg SC Q4W и 100 mg SC Q8W постигат клинична ремисия без кортикостероиди на 48-ата седмица, отколкото в групите с плацебо (GALAXI 2: 51,4% и 45,5% спрямо 11,8%; GALAXI 3: 48,0% и 44,1% спрямо 13,9%; $P < 0,001$ за всички сравнения). Освен това значимо по-голяма част от пациентите, лекувани с guselkumab 200 mg SC Q4W и 100 mg SC Q8W, постигат ендоскопски отговор на 48-ата седмица в сравнение с плацебо (GALAXI 2: 38,4% и 38,5% спрямо 6,6%; GALAXI 3: 36,0% и 32,9% спрямо 5,6%; $P < 0,001$ за всички сравнения). По-голяма част от пациентите, лекувани с guselkumab 200 mg SC Q4W и 100 mg SC Q8W, постигат композитната крайна точка на клинична ремисия и ендоскопски отговор на 48-ата седмица, отколкото тези, лекувани с ustekinumab (GALAXI 2: 49,3% и 42,0% спрямо 39,2%; GALAXI 3: 45,3% и 41,3% спрямо 28,4%); въпреки това само сравненията в GALAXI 3 са статистически значими ($P < 0,05$ за двете сравнения при GALAXI 3).

Клинично проучване GRAVITI оценява безопасността и ефикасността на индукционната терапия с guselkumab подкожно (subcutaneous, SC) при възрастни пациенти с умерена до тежка активна БК. GRAVITI е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване с паралелни групи, оценяващо ефикасността и безопасността на индукционната терапия с guselkumab SC при възрастни пациенти с умерено до тежко активна БК, които са с непоносимост или неадекватен отговор към предходна конвенционална терапия (т.е. перорални кортикостероиди или имуномодулатори) или към биологична терапия (т.е. TNF антагонисти или vedolizumab) за БК.

Проучването се състои от 12-седмичен индукционен период, последван от 12-седмичен период на поддържащо дозиране. Пациентите са рандомизирани в отношение 1:1:1 към един от двата режима на guselkumab или плацебо. Общо 347 пациенти са рандомизирани и лекувани в 143 центъра в 23 държави/територии. Повечето пациенти са от Източна Европа (39,8%), а останалите пациенти са разпределени в Азиатско-тихоокеанския регион, Северна и Южна Америка, Близкия изток и Западна Европа (60,2%). Повечето пациенти са от бялата раса (66,0%) и мъже (58,5%). Общата средна възраст е 36,0 години (диапазон: 18-83 години). Общо 8,4% от пациентите прекратяват интервенцията в



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



проучването преди 24-та седмица, като повечето от тези прекратявания са от пациенти в групата на плацебо.

Проучването GRAVITI успешно отговаря на всички съпътстващи първични и вторични крайни точки. По-голяма част от пациентите в комбинираната група с guselkumab 400 mg SC постигат съпътстващите крайни точки – клинична ремисия на 12-та седмица (56,1% спрямо 21,4%; $P < 0,001$) и ендоскопски отговор на 12-та седмица (41,3% спрямо 21,4%; $P < 0,001$) в сравнение с групата с плацебо. Освен това значимо по-голяма част от пациентите във всяка група с guselkumab постигат клинична ремисия на 24-та седмица в сравнение с групата с плацебо (60,0% и 58,3% спрямо 21,4%; $P < 0,001$ и за двете сравнения). Процентът на клинична ремисия е по-висок и при двете дози guselkumab в сравнение с плацебо при всяко посещение от седмица 8 до седмица 24.

Данни за безопасност

Най-честата нежелана лекарствена реакция (НЛР) е инфекция на горните дихателни пътища.

Данни за сравнителни алтернативи

С цел да се отразят различията в терапевтичните подходи в зависимост от предходната им експозиция на лекарствена терапия, в анализа са разгледани две популации пациенти: пациенти с неуспех от предходно лечение с КТ и пациенти с неуспех от предходно лечение с биологична терапия. Изборът на сравнителни алтернативи на здравна технология Tremfya (guselkumab), при всяка една от оценяваните популации пациенти, включва:

- пациенти с неуспех от предходно лечение с КТ: infliximab, adalimumab, risankizumab, upadacitinib, ustekinumab и vedolizumab;
- пациенти с неуспех от предходно лечение с биологична терапия: risankizumab, upadacitinib, ustekinumab и vedolizumab.

Фармакоикономически показатели

Приложен анализ

Приложен е фармакоикономически анализ от типа анализ разход-ползност (cost-utility analysis, CUA), който разглежда стойността на терапията и лечението на усложнения



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



и полезността, измерена като година живот, съобразена с качество (quality adjusted life year, QALY). Цел на анализа е да се оцени разходната ефективност на здравната технология Tremfya (guselkumab), показана за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение. Анализът е проведен от гледната точка на заплащащата институция – Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт на анализа е до живот (60 години). Продължителността на един моделен цикъл е две седмици (14 дни). Разходите и резултатите са дисконтирани с годишен процент от 3,5%. С цел да се отразят различията в терапевтичните подходи в зависимост от предходната им експозиция на лекарствена терапия, в анализа са разгледани две популации пациенти: пациенти с неуспех от предходно лечение с КТ и пациенти с неуспех от предходно лечение с биологична терапия. Приложеното моделиране на съотношението разход-резултат е с двустепенен анализ – модел от типа „дърво на решенията“ (за моделиране на индукционната фаза от клиничните проучвания и за определяне на дела на пациентите във всяко здравно състояние в края на индукционната терапия) и модел на Марков (за моделиране на поддържащо лечение от клиничните изпитвания и необходимостта от потенциална последваща хирургична интервенция). На базата на инкременталните резултати за разходи и здравни ползи са изчислени инкременталните съотношения на разходната ефективност. От получените резултати от проведения анализа при популацията от пациенти с неуспех от предходно лечение с КТ може да се заключи, че оценяваната здравна технология Tremfya (guselkumab) е разходно ефективна терапия спрямо сравнителните алтернативи infliximab, risankizumab, vedolizumab и upadacitinib и е доминираща терапия спрямо сравнителната алтернатива ustekinumab. От получените резултати от проведения анализ при популацията от пациенти с неуспех от предходно лечение с биологична терапия може да се заключи, че оценяваната здравна технология Tremfya (guselkumab) е разходно ефективна терапия спрямо сравнителните алтернативи risankizumab, ustekinumab и vedolizumab и е доминираща терапия спрямо сравнителната алтернатива upadacitinib. Проведен е анализ на чувствителността, като и при двата сценария оценяваната технология е сравнена с всяка алтернатива по отделно.

Анализи на подгрупи

В анализа са включени възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон. Разглеждат се популация пациенти, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към КТ и популация пациенти, които не са се



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към биологична терапия.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са разгледани следните групи разходи: разход за лечение с оценяваната здравна технология Tremfya, разходи за терапия със сравнителните алтернативни разходи за тяхното приложение, разходи за медицински дейности при проследяване на заболяването, разходи за контрол на нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за медицински дейности при контрол на усложненията от заболяването (хирургично лечение).

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие (АБВ) е изготвен от гледна точка за заплащащата институция (НЗОК). Времевият хоризонт на анализа е 5 години. Целевата популация в анализ са възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение. Анализът използва традиционна структура, при която сценарий, отразяващ реалната клинична практика към момента („Свят без Tremfya”) се сравнява с алтернативен сценарий, включващ терапевтичното приложение на Tremfya („Свят с Tremfya). Прогнозния брой пациенти, които ще се лекуват с новата здравна технология Tremfya, са съответно 120 за първата година и 640 за петата година. Анализът на бюджетното въздействие прогнозира генериране на добавен разход за период от пет години, при реимбурсиране на Tremfya (guselkumab) от НЗОК за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Болестта на Крон е хронично, прогресиращо състояние, което може да причини значителна тежест за пациента. Състоянието е непредвидимо и повечето пациенти преживяват епизоди на ремисии и рецидиви. Тежестта е особено значителна при пациентите с неконтролирано заболяване. Guselkumab е човешко IgG1 λ моноклонално



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



антитяло (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлевкин 23 (IL 23) с висока специфичност и афинитет чрез мястото на свързване на антигена. IL-23 е цитокин, който участва във възпалението и имунния отговор. При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn лечението с guselkumab води до понижаване на възпалителните маркери, включително С-реактивния протеин (CRP) и фекалния калпротектин, през индукционната Седмица 12, което се запазва и след една година поддържащо лечение.

Резултатите от проведения анализ за оценка на разходната ефективност на Tremfya за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Крон, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение, показват, че оценяваната технология води до добавени здравни ползи под формата на години живот с добро качество (QALY). Анализът на бюджетното въздействие прогнозира генериране на добавен разход за НЗОК за пет-годишния период на анализа.