



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 умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или 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. УК засяга главно дебелото черво и ректума. Въпреки това, то е системно заболяване, което може да обхване и други органи. Възпалителните патологични събития, които се проявяват извън стомашно-чревния тракт, обикновено се наричат екстраинтестинални прояви и могат да бъдат както зависими, така и независими от възпалението на стомашно-чревния тракт. Най-често срещаните екстраинтестинални прояви са артропатиите, а други засягат кожата, очите и черния дроб. В скорошен метаанализ 27% от пациентите с УК имат поне една проява на заболяването в ставите, очите или кожата.

Диагнозата УК обикновено се поставя на възраст между 20 и 40 години. В проучване на пациенти с УК от 10 държави с високи доходи средната възраст при поставяне на диагнозата е 32 години. Протичането на заболяването се влияе от тежестта, локализацията и разпространението, нивото на възпаление и възрастта на пациентите при появата му.

Точната етиология на УК все още не е напълно установена, но вероятно е многофакторна. 8-14% от пациентите с УК имат фамилна анамнеза за възпалително чревно заболяване, което я прави ключов рисков фактор за развитие на улцерозен колит. Рискът от УК е 4 пъти по-висок при хора с роднини от първа степен, засегнати от заболяването, в сравнение с лицата, които нямат роднина от първа степен с УК. Патогенезата на УК е комбинация от генетични фактори и фактори на околната среда, които допринасят за дисбиоза, нарушен чревен епител и нерегулирани реакции на вродената и придобитата имунна система.

Пациентите с УК имат влошено физическо и психическо благосъстояние в резултат на изтощителните симптоми, инконтиненцията, социалната стигма и предизвикателствата, свързани със сексуалната интимност. В сравнение с общата популация, пациентите с УК имат значимо по-лошо качество на живот (quality of life, QoL) през периодите на активно заболяване, но докато са в ремисия болелите имат подобно на общата популация QoL.

Терапевтичните възможности при болни с УК са различни и включват приложение на биологична/таргет синтетична терапия (advanced therapy) (например анти-TNF, JAK инхибитори, IL-23 инхибитори и др.), разработени за постигане на клинична и ендоскопска ремисия и за минимизиране на тежестта на заболяването. При пациенти с резистентен на лечение УК или остър тежък УК хирургичната намеса е опция за лечение, въпреки че



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



процентът на колектомията намалява през последните години с увеличаването на наличните на биологични терапии.

Епидемиологични данни

Очакваната годишна честота на УК в Европа е 0,6 до 24,3 на 100 000 човекогодини. Данните не предполагат разлика в зависимост от пола в честотата и разпространението на УК.

По данни НЗОК броят на пациентите с УК в България през 2024 г. е приблизително 3 340.

Данни за ефикасност

Клиничното проучване QUASAR е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза IIb/III при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които имат незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към лечение с кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP), биологична терапия (TNF блокери, vedolizumab) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK). То се състои от две индукционни проучвания (IS-1, индукционно проучване с промяна на дозата във фаза 2b, и IS-2, индукционно проучване във фаза 3) и поддържащо проучване във фаза 3.

След приключване на IS-1 и IS-2 846 пациенти демонстрират клиничен отговор и са включени в поддържащото проучване. Всички включени пациенти са получили поне една доза от проучваната интервенция. Общо 805 са лекувани и са имали mMayo резултат от 5-9, от които 568 са в рандомизирания набор за пълен анализ (т.е. групата за първичен анализ). От тях 190 пациенти получават guselkumab 200 mg SC Q4W (медиана на кумулативната доза: 2 200 mg), 186 пациенти получават guselkumab 100 mg SC Q8W (медиана на кумулативната доза: 500 mg), а 192 пациенти получават плацебо SC.

Първичната крайна точка за ефикасност е клинична ремисия на 44-та седмица. На Седмица М-44 значимо по-голям дял от пациентите в групите с guselkumab 100 mg Q8W (45,2%) и 200 mg Q4W (50,0%) са в клинична ремисия в сравнение с групата с плацебо (18,9%), с коригирани терапевтични разлики съответно от 25,2% (95% CI 16,4%-33,9%; $P < 0,001$) и 29,5% (95% CI 20,9%-38,1%; $P < 0,001$). Анализите на чувствителността показват, че резултатите за клиничната ремисия на седмица М-44 са устойчиви на промени в липсващите данни.

Основни вторични крайни точки за ефикасност на седмица М-44: постигнатата симптоматична ремисия е значимо по-високо както в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



(70,2%), така и в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W (68,9%), отколкото в групата на плацебо (37,4%); значимо по-голяма част от пациентите както в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W (49,5%), така и в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W (51,6%) постигат ендоскопско оздравяване (подобрене), отколкото в групата на плацебо (18,9%). Значимо по-голяма част от пациентите в двете групи с guselkumab (45,4% в 100 mg SC Q8W и 48,9% в 200 mg SC Q4W) постигат клинична ремисия без кортикостероиди, отколкото в групата с плацебо (18,4%). Поддържането на клиничен отговор е значимо по-високо както в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W (77,7%), така и в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W (74,7%), спрямо групата на плацебо (43,2%). Както в групата с guselkumab 100 mg SC Q8W (43,6%), така и групата с guselkumab 200 mg SC Q4W (47,9%) имат значимо по-висока степен на хистологично-ендоскопско оздравяване на лигавицата (подобрене) в сравнение с групата с плацебо (16,8%). Постигната е ремисия по IBDQ (въпросник за възпалителни чревни заболявания) - значимо по-висока е както в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W (64,4%), така и в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W (64,2%), в сравнение в групата на плацебо (37,4%). Значимо по-голям дял от пациентите в двете групи на guselkumab постигат отговор за умората в сравнение с групата на плацебо (50,5% в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W и 43,2% в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W спрямо 29,5% при плацебо). Както в групата на guselkumab 100 mg SC Q8W (60,6%), така и в групата на guselkumab 200 mg SC Q4W (72,2%) процентът на поддържане на клинична ремисия е значимо по-висок, отколкото в групата на плацебо (33,9%).

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, са разгледани две популации пациенти: пациенти с неуспех от предходно лечение с конвенционална терапия (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, golimumab, upadacitinib, tofacitinib, ustekinumab и vedolizumab;



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



- пациенти с неуспех от предходно лечение с биологична терапия: upadacitinib, tofacitinib, ustekinumab и vedolizumab.

Фармако-икономически 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 като разход, разделен на ползността, 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 умерен до тежък активен улцерозен колит (УК), 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 (58 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 adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, upadacitinib и tofacitinib. 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 сравнителната алтернатива vedolizumab, ustekinumab и upadacitinib. Проведен е анализ на чувствителността, чиито резултати потвърждават основния анализ.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализи на подгрупи

В анализа са включени възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит. 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 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 сравнителни алтернативи, разходи за медицински дейности при проследяване на заболяването, разходи за контрол на нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за хирургични интервенции.

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 умерен до тежък активен улцерозен колит, 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 70 за първата година и 470 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 умерен до тежък активен улцерозен колит, 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



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Улцерозният колит е хронично, прогресиращо състояние, асоциирано със значителна клинична тежест, особено при пациентите с по-тежко заболяване. Лечението на активния УК е в зависимост от тежестта на активността, разпространението, характера му (честота на релапсите, еволюция на болестта, терапевтичен отговор, нежелани лекарствени реакции, наличие на извънчревни прояви, възраст на диагностициране и продължителност на заболяването).

Guselkumab е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлевкин 23 (IL 23) с висока специфичност и афинитет чрез мястото на свързване на антигена. 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 показват, че оценяваната здравна технология е разходно ефективна спрямо сравнителните алтернативи adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib и upadacitinib при пациенти с неуспех от предходно лечение с КТ. Тези резултати определят Tremfya (guselkumab) като терапевтична опция за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение. 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.