



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Opdivo

10 mg/ml - 10 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

10 mg/ml - 4 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN Nivolumab

Терапевтично показание	Opdivo в комбинация с cisplatin и gemcitabine, показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином
Начало - край на процедурата	17.09.2025 – 23.12.2025
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Opdivo**

Здравен проблем

Уротелният карцином представлява най-честият хистологичен подтип на рака на пикочния мехур, като около 90% от всички случаи произхождат от пикочния мехур, а останалите – от горните пикочни пътища. Заболяването често прогресира, като приблизително 25% от пациентите развиват метастатично заболяване, а около 5% се диагностицират директно в метастатичен стадий. При немускулно-инвазивните форми около 10% прогресират, докато при мускулно-инвазивните това се наблюдава при около 50% от пациентите. Метастатичният уротелен карцином е свързан с изключително неблагоприятна прогноза, с 5-годишна преживяемост около 8%, което подчертава високата медицинска нужда от по-ефективни терапии. Стандартната първа линия при подходящи пациенти остава cisplatin-базираната химиотерапия, но тя осигурява ограничена дългосрочна ефективност и ниска вероятност за траен отговор. Заболяването е свързано със значителна клинична, хуманистична и икономическа тежест, а липсата на ефективни комбинирани режими в първа линия подчертава нуждата от иновативни терапии, които могат да удължат преживяемостта и да подобрят качеството на живот.

Епидемиологични данни

Ракът на пикочния мехур е сред десетте най-често диагностицирани ракови заболявания в света, като през последните години се регистрират над 600 000 нови случая годишно. Заболеваемостта е значително по-висока при мъжете – около 4 пъти спрямо жените. В Европа и САЩ честотата е по-висока в сравнение с азиатските популации. Смъртността също показва регионални различия, като около 2–3% от всички смъртни случаи от рак се дължат на уротелен карцином. В България ракът на пикочния мехур е сред водещите онкологични заболявания, като ежегодно се регистрират над хиляда нови случая, а делът на пациентите, диагностицирани в метастатичен стадий, е около 6%. Заболяването има висока болестност и значителен брой пациенти живеят с диагнозата в дългосрочен план.

По данни на Националния раков регистър уротелният карцином е сред най-често срещаните злокачествени заболявания на уринарния тракт в България, като преобладаващата част от случаите произхождат от пикочния мехур. Делът на пациентите, диагностицирани в метастатичен стадий, е около 6%. Заболяването се характеризира с висока болестност и значителен брой пациенти, живеещи с диагнозата. По-нови национални и международни оценки потвърждават, че ракът на пикочния мехур остава сред водещите онкологични заболявания в страната както по заболеваемост, така и по смъртност, с устойчиво висока 5-годишна болестност.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Ефикасността на комбинацията nivolumab + cisplatin + gemcitabine е оценена в клиничното изпитване CheckMate-901, фаза 3, рандомизирано и контролирано проучване при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином, подходящи за лечение с cisplatin. В рамките на изследването пациентите са разпределени в две терапевтични рамена – комбинираната имуно-химиотерапия с nivolumab, gemcitabine и cisplatin, и стандартната химиотерапия gemcitabine + cisplatin (GC). Проучването оценява ключови крайни точки, включително преживяемост без прогресия, обща преживяемост, честота и трайност на обективния отговор, както и качество на живот.

CM-901 постига своята първична крайна точка за статистически подобрена OS с Nivolumab + GC спрямо GC при окончателния анализ. Nivolumab + GC показва статистически значимо и клинично значимо подобрение на OS спрямо GC в популацията на всички рандомизирани пациенти с mOS от 21,7 месеца за Nivolumab + GC спрямо 18,9 месеца за GC (HR = 0,78 [95% CI: 0,63; 0,96]; $p = 0,0171$). Медианата на проследяване на проучването при окончателния анализ е 33,6 месеца, като минималното проследяване е 7,4 месеца. След 12 месеца и 24 месеца процентът на OS при пациентите, получаващи Nivolumab + GC, е съответно 70,2% и 46,9%, в сравнение с 62,7% и 40,7% от пациентите, получаващи само GC.

CM-901 постига своята първична крайна точка за статистически подобрена PFS с nivolumab + GC спрямо GC при окончателния анализ.

Лечението с nivolumab + GC води до значимо по-висока честота на общ отговор (ORR), в сравнение със самостоятелното лечение с GC, като медианната стойност на ORR е съответно 57,6% (95% CI: 51,8-63,2) и 43,1% (95% CI: 37,5-48,9). Освен това, nivolumab + GC почти удвоява процента на пълен отговор, в сравнение със самостоятелния GC (съответно 21,7% спрямо 11,8%).

Резултатите показват, че добавянето на nivolumab води до клинично значимо подобрение спрямо стандартната терапия, изразено в по-висока честота на обективен отговор и по-голям дял пациенти с дълготрайни отговори, удължаване на преживяемостта без прогресия и подобрение в общата преживяемост. Отговорите са по-устойчиви и продължителни, а клиничната полза се наблюдава в различни подгрупи, включително при пациенти с високорискови характеристики. Индиректните сравнения допълнително показват, че комбинираният режим се позиционира конкурентно спрямо други съвременни терапии, като в някои случаи демонстрира по-благоприятен баланс между ефективност и безопасност.

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Профилът на безопасност на комбинацията nivolumab + cisplatin + gemcitabine е в съответствие с известните характеристики на имунотерапията и химиотерапията. Нежеланите събития са предимно имунно-медиирани или свързани с химиотерапията, като честотата на реакции от степен 3–5 е в рамките на очакваното. Не са установени нови или неочаквани сигнали за безопасност. Оценката включва нежелани реакции с честота $\geq 2\%$.

Данни за сравнителни алтернативи

В анализа са включени следните терапевтични алтернативи:

- gemcitabine + cisplatin (с или без поддържаща терапия с avelumab),
- pembrolizumab + enfortumab vedotin.

Изборът е съобразен с актуалното Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология.

Фармако-икономически показатели

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

Представените международни оценки на здравната технология показват, че към момента няма издадени положителни решения от държавни институции относно включването на комбинацията nivolumab + cisplatin + gemcitabine за първа линия при нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. Проведени са оценки в Германия (IQWiG) и Шотландия (SMC), но и двете институции заключават, че липсват достатъчно подходящи данни, за да бъде направена окончателна оценка на терапията.

Приложен анализ

Приложени са анализи разход-ефективност и разход-ползност, проведени от гледна точка на НЗОК и с дългосрочен времеви хоризонт. Моделът оценява здравните ползи чрез добавени години живот и години живот с добро качество, а разходната ефективност – чрез инкрементални съотношения.

Приложените фармакоикономически анализи включват оценка разход-ефективност и разход-ползност, проведени с цел да се определи стойностната ефективност на Opdivo (nivolumab) в комбинация с cisplatin и gemcitabine като първа линия при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. Анализът е извършен от гледна точка на заплащащата институция (НЗОК) и използва доживотен времеви хоризонт. Здравните резултати са измерени чрез добавени години живот (LY) и години живот с добро качество (QALY), като разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Моделирането е базирано на кохортен модел на преживяемостта с три здравни състояния – без прогресия, прогресирало заболяване и смърт – като разпределението на пациентите между тях се основава на данните за преживяемост без прогресия и обща преживяемост. В



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



модела са включени възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином, като ефикасността е базирана на резултатите от проучването CheckMate-901 и наличните индиректни сравнения със съвременните терапевтични алтернативи. Допуснато е, че последващата линия лечение след прогресия е avelumab. Несигурността е оценена чрез вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността. Сравнителните алтернативи включват gemcitabine + cisplatin с или без avelumab, както и комбинацията pembrolizumab + enfortumab vedotin.

Въз основа на модела се установява, че комбинацията nivolumab + gemcitabine + cisplatin води до по-добри здравни резултати спрямо стандартната химиотерапия, включително по-дълго време без прогресия и по-висока обща преживяемост. При сравнение с други съвременни терапии се наблюдават различия в ползите, като в някои случаи комбинираният режим показва предимство, а в други – по-ниски здравни резултати, но при по-благоприятен разходен профил. Изчислените инкрементални съотношения на разходната ефективност отразяват тези тенденции, като позиционират терапията като разходно ефективна спрямо част от алтернативите. Анализите на чувствителността потвърждават устойчивостта на резултатите, като ключовите параметри, които влияят върху модела, са свързани с преживяемостта и честотата на отговор.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за приложение, разходи за амбулаторно наблюдение и диспансеризация, разходи за нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

Неприложим.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Прогнозният брой пациенти за лечение с оценяваната комбинация е 7 през първата година и 18 през петата година на анализа като са разработени два сценария – „свят с Opdivo” и „свят без Opdivo”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие демонстрира, че реимбурсирането на оценяваната технология ще генерира спестявания на НЗОК, 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



Комбинацията nivolumab + cisplatin + gemcitabine представлява клинично значима, ефективна и обоснована терапевтична опция за първа линия лечение на нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. Терапията осигурява по-висока честота на отговор, по-добър контрол на заболяването и удължена преживяемост спрямо стандартната химиотерапия. Профилът на безопасност е приемлив и съответства на очакваното за имуно-химиотерапевтични режими. Фармакоикономическата оценка показва благоприятен баланс между разходи и ползи, а бюджетното въздействие е предвидимо и съобразено с клиничната стойност на терапията. В контекста на значимата медицинска нужда при метастатичния уротелен карцином, комбинацията представлява важна и стойностно ефективна терапевтична алтернатива.