



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 ipilimumab за лечение на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност при следните условия: първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален 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

Колоректалният карцином (КРК) представлява едно от най-значимите онкологични заболявания в световен мащаб, като е третият най-разпространен рак и втора водеща причина за смъртност от онкологични заболявания. Заболяването често се диагностицира в напреднал стадий, тъй като симптомите му са неспецифични и могат да бъдат пренебрегнати или погрешно интерпретирани. При 20–25% от пациентите метастази се откриват още при поставяне на диагнозата, а около половината от останалите пациенти развиват метастази в хода на заболяването. Метастатичният КРК е до голяма степен нелечим, като 5-годишната обща преживяемост е под 15%.

Клиничната картина включва промени в перисталтиката, ректално кървене, коремна болка, анемия, загуба на тегло, умора и други неспецифични симптоми. Редица фактори повишават риска от развитие на КРК, включително затлъстяване, тютюнопушене, фамилна анамнеза, възпалителни заболявания на червата, диета, богата на червено месо, както и поведенчески и екологични фактори.

Особено значение има подтипът MSI-H/dMMR, който се характеризира с дефекти в системата за възстановяване на ДНК и води до натрупване на мутации в микросателитните участъци. MSI-H/dMMR се среща при до 15% от всички случаи на КРК, но само при 5–7% от метастатичните случаи. Този подтип е силно имуногенен и е свързан с повишена чувствителност към имунотерапия, включително инхибитори на PD-1 и CTLA-4. Патолофизиологично, активирането на PD-1 пътя води до имunosупресия в туморната микросреда, което позволява на туморите да избегнат имунния отговор. Блокирането на PD-1/PD-L1 и CTLA-4 възстановява Т-клетъчната активност и води до антитуморен имуноен отговор.

Хуманистичната тежест на заболяването е значителна. Пациентите с КРК имат по-ниско качество на живот спрямо общата популация, като най-често засегнати са чревната функция, уринарната функция, физическото и ролевото функциониране, както и психологическото благополучие. Данни от големи проучвания показват, че умората, безсънието и функционалните ограничения са сред най-честите проблеми. При MSI-H/dMMR mCRC стандартната химиотерапия води до влошаване на качеството на живот, включително понижаване на резултатите по EORTC QLQ-C30.

Епидемиологични данни

В световен мащаб през 2022 г. са регистрирани приблизително 1,93 милиона нови случая на КРК. Очаква се до 2040 г. броят им да достигне над 3 милиона, което представлява увеличение с 63%. Честотата на заболяването варира значително между различните



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



региони, като най-висока е в Европа, Северна Америка и Австралия. В Европа КРК е вторият най-често диагностициран рак с над 538 000 нови случая през 2022 г. Смъртността също е висока — през 2022 г. са отчетени над 903 000 смъртни случая, като най-висока смъртност е наблюдавана в Източна Европа.

Според данните на Българския национален раков регистър през 2017 г. са регистрирани 2 531 нови случая на рак на дебелото черво и 1 673 смъртни случая, което съответства на фактическа смъртност от 23,6 на 100 000 души. Общият брой засегнати пациенти е 19 026, като разпределението по пол е приблизително равномерно. През същата година са отчетени 326 нови случая на карцином на ректосигмоидалната област и 1 360 нови случая на рак на ректума, със съответно 272 и 494 смъртни случая. Смъртността от тези локализации е съответно 3,8 и 7,0 на 100 000 души. Данните показват значителна тежест на заболяването в страната, както по отношение на заболяемост, така и по отношение на смъртност.

Данни за ефикасност

Ефикасността на периперативното лечение с nivolumab е оценена в рандомизираното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване CheckMate-8HW (NCT04008030) с паралелно разпределение на монотерапия с nivolumab (рамо А), nivolumab в комбинация с ниска доза ipilimumab (рамо Б) или химиотерапия по избор на изследователя (рамо В) при пациенти с MSI-H метастазирал КРК.

Проучването включва възрастни пациенти, подходящи за първа линия лечение на нерезектабилен или метастатичен КРК. Пациентите са разпределени в три рамена: монотерапия с nivolumab, комбинация nivolumab + ниска доза ipilimumab и химиотерапия по избор на изследователя.

Резултатите показват ясно клинично предимство на комбинираната имунотерапия спрямо химиотерапия и спрямо pembrolizumab.

Nivolumab плюс ipilimumab осигурява статистически значимо и клинично значимо подобрение на PFS в сравнение с химиотерапия. Към момента на междинния анализ медианната стойност на PFS (mPFS) не е достигната за рамото с nivolumab плюс ipilimumab (95% CI, 38,44-NA), което отразява факта, че след 45 месеца при повече от половината пациенти в това рамо все още не е настъпила прогресия или летален изход. В рамото с химиотерапия mPFS е 5,85 (95% CI, 4,37-7,79) месеца. След 6 месеца процентът на PFS е 82,1% (95% CI, 75,4-87,1) при пациентите, лекувани с nivolumab плюс ipilimumab, спрямо 48,2% (95% CI 35,6-59,7) при пациентите, лекувани само с химиотерапия. След 12 месеца 78,7% (95% CI, 71,6-84,2) от 1L рандомизираните пациенти с централно потвърден MSI-H/dMMR мКРК в рамото с nivolumab плюс ipilimumab остават без прогресия спрямо 20,6% (95% CI, 11,2-32,1) за пациентите в рамото с химиотерапия. След 24 месеца процентът на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



PFS е 72% при пациентите, лекувани с nivolumab плюс ipilimumab, спрямо 14% при пациентите, лекувани само с химиотерапия.

Проведено е непряко сравнение между nivolumab плюс ipilimumab срещу pembrolizumab (данни от CheckMate 8HW и KEYNOTE-177). Резултатите показват по-висока ефикасност на nivolumab плюс ipilimumab спрямо pembrolizumab през изследвания времеви хоризонт и предоставят доказателства за клинична полза за PFS за nivolumab плюс ipilimumab при пациенти с 1L MSI-H/dMMR мКРК.

Данни за безопасност

Профилът на безопасност на комбинацията nivolumab + ipilimumab е в съответствие с известните характеристики на PD-1 и CTLA-4 инхибиторите. Нежеланите събития са предимно имунно-медиирани, като честотата им е приемлива и съответства на очакваното за този клас лекарствени продукти. В сравнение с химиотерапията, при nivolumab плюс ipilimumab се наблюдава приблизително два пъти по-ниска честота на TRAE от 3-4 степен, въпреки че средната продължителност на лечението (mDOT) е с почти 10 месеца по-висока (13,52 месеца спрямо 3,96 месеца). Профилът на безопасност на nivolumab плюс ipilimumab като цяло е благоприятен в сравнение с химиотерапията.

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи в анализа са включени следните терапевтични алтернативи: pembrolizumab, FOLFOX6, FOLFIRI и FOLFIRI + cetuximab. Изборът е съобразен с клиничната практика в България, наличните продукти в ПЛС и фармакотерапевтичното ръководство по медицинска онкология.

Фармако-икономически показатели

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

Не са установени извършени оценки на Opdivo (nivolumab) в комбинация с ipilimumab, показан за лечение на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност при първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином.

Приложен анализ

Приложен е фармакоикономически анализ разход-ползност, в който са оценени ключовите параметри, свързани с разходната ефективност на комбинацията nivolumab + ipilimumab при възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност, подходящи за първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен карцином. В анализа са включени като сравнителни алтернативи pembrolizumab, както и химиотерапевтичните режими FOLFOX6, FOLFIRI и FOLFIRI с добавен cetuximab. Оценката е проведена от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК, с избран времеви хоризонт от 40 години, позволяващ обхващане на доживотните клинични и икономически последици от лечението. Здравните ползи са измерени чрез добавени години живот с добро качество (QALY), а разходната ефективност е оценена чрез изчисляване на инкременталното съотношение на разходната ефективност (ICUR). Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Моделирането на развитието на заболяването е извършено чрез полу-Марков модел на преживяемостта, а несигурността в резултатите е оценена посредством вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността.

Резултатите от проведените анализи разход-ефективност и разход-ползност показват, че оценяваната здравна технология nivolumab+ipilimumab води до по-високи разходи и по-добри здравни ползи спрямо всички използвани сравнителни алтернативи. Лечението с оценяваната здравна технология nivolumab + ipilimumab се свързва със значително подобрене при годините добавен живот при пациентите спрямо оценяваните алтернативи. Стойностите на инкременталните съотношения остават под предварително дефинирания праг на рентабилност за всяко от проведените сравнения. Тези данни показват, че nivolumab+ipilimumab е разходно-ефективна алтернатива спрямо използваните сравнителни терапевтични режими.

Разходи, включени в анализа

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

Анализът оценява влиянието на ключови допускания върху резултатите от модела, включително алтернативни предположения за продължителността на лечение, екстраполацията на преживяемостта, честотата на нежеланите събития и разходните параметри. Всички разходи са остойностени съобразно структурата на финансиране в българската здравна система.

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, които ще се лекуват с оценяваната



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



комбинация е 17 през първата година и 48 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 оценяваното терапевтично показание на лекарствената терапия Opdivo генерира спестяване за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Комбинацията nivolumab + ipilimumab представлява иновативна, клинично значима и разходно ефективна терапевтична опция за възрастни пациенти с MSI-H/dMMR нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином в първа линия. Терапията осигурява значително удължаване на преживяемостта, по-дълго време без прогресия и по-добър контрол на заболяването спрямо стандартната химиотерапия и спрямо pembrolizumab. Профилът на безопасност е приемлив и съответства на известните характеристики на имунотерапията. Фармакоикономическата оценка демонстрира, че комбинацията представлява разходно ефективна терапевтична опция спрямо всички включени алтернативи, като при модела на бюджетно въздействие се отчита потенциал за намаляване на общите разходи за лечение. В този контекст новата технология не само не увеличава финансовата тежест за системата, но допринася за оптимизиране на разходите, като същевременно запазва значими и устойчиви клинични ползи за пациентите. В контекста на високата медицинска нужда и ограничените ефективни терапевтични опции за MSI-H/dMMR метастатичен КРК, комбинацията nivolumab + ipilimumab представлява важна, обоснована и стойностно ефективна терапевтична алтернатива.