



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 метастатичен колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин.
Начало - край на процедурата	23.06.2025 – 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 значим глобален здравен проблем и е третият най-често срещан вид рак, както и втората водеща причина за смъртност от онкологични заболявания в световен мащаб. Заболяването често се диагностицира в напреднал стадий, като приблизително 20–25% от пациентите имат метастази при поставяне на диагнозата, а около половината от пациентите с първоначално неметастатично заболяване впоследствие развиват метастази. Метастатичният КРК е свързан с ограничени терапевтични възможности и неблагоприятна прогноза, като петгодишната преживяемост е под 15%.

Подтипът dMMR/MSI-H възниква вследствие на герминативни или спорадични нарушения в системата за корекция на грешки при репликация на ДНК (MMR). Дефицитът в MMR води до натрупване на мутации в микросателитните участъци, което се проявява като микросателитна нестабилност (MSI). MSI е характерна за наследствения неполипозен колоректален карцином (синдром на Линч), но по-голямата част от MSI-H туморите са спорадични и се дължат на епигенетична инактивация на MLH1. Разпространението на dMMR/MSI-H варира според стадия на заболяването – от около 15% при стадии II–III до приблизително 4% при метастатичен КРК.

Хуманистичната тежест на заболяването е значителна. Симптомите и страничните ефекти от лечението оказват влияние върху физическото и психичното състояние на пациентите. Данни от проучвания показват, че при пациенти с dMMR/MSI-H метастатичен КРК първа линия химиотерапия води до влошаване на качеството на живот, включително по скалите на EORTC QLQ-C30.

Епидемиологични данни

Честотата на КРК варира значително между отделните региони. В някои африкански и азиатски държави заболяемостта е под 6,7 на 100 000 население, докато в Европа, Канада и Австралия достига над 26,9 на 100 000. Според GLOBOCAN през 2020 г. са регистрирани около 1,93 милиона нови случая на КРК, като се очаква броят им да надхвърли 3 милиона до 2040 г. Заболяването е по-често при мъжете, където е третото най-разпространено онкологично заболяване, докато при жените заема второ място.

В Европа КРК е вторият най-често диагностициран рак, с приблизително 519 820 нови случая през 2020 г. Тенденциите показват нарастване на заболяемостта в повечето европейски държави, като най-голям ръст се отчита в България.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Смъртността от КРК през 2020 г. достига 935 173 случая в световен мащаб. Най-високи нива се наблюдават в Централна и Източна Европа. Прогнозите сочат, че до 2030 г. смъртните случаи могат да достигнат 1,1 милиона годишно.

Петгодишната преживяемост варира значително според стадия на заболяването – от над 90% при локализирани форми до около 14% при пациенти с далечни метастази.

В България през 2022 г. се оценяват около 5 096 нови случая и приблизително 2 079 смъртни случая, което поставя КРК като втора водеща причина за смъртност от рак.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на nivolumab е анализиран в едно клинично проучване. Клинично проучване CheckMate 142 (NCT02060188) за оценка на безопасността и ефикасността на nivolumab при пациенти с рецидивиращ или метастатичен колоректален карцином. CheckMate 142 е фаза 2, отворено, многоцентрово, двуетапно проучване за оценка на ефикасността и безопасността на nivolumab плюс ipilimumab при пациенти с рецидивиращ или метастатичен КРК, оценен като имащ висока микросателитна нестабилност (MSI-H) и/или недостатъчност на отстраняването на несъответствия (dMMR). Пациентите в кохортата nivolumab плюс ipilimumab са лекувани в 28 центъра в осем държави. През октомври 2020 г., 15 (13%) пациенти от общата популация пациенти и 10 (12%) пациенти от подгрупата с предшестваш режим fluorouracil (5-FU)-oxaliplatin (Оха)-irinotecan (Iri) все още получават лечение. Прогресията на заболяването е най-честата причина за прекратяване на лечението.

Първичната крайна точка на CheckMate 142 е, оценената от изследователя, честота на обективен отговор (ORR) при пациенти с рецидивиращ и метастатичен dMMR или MSI-H мКРК, лекувани с nivolumab плюс ipilimumab. ORR се определя като пациенти с най-добър отговор CR или PR, разделен на броя на лекуваните пациенти по RECIST (версия 1.1). Ключови вторични крайни точки са оценените от заслепен независим централен преглед (BICR) – ORR и честота на контрол на заболяването (DCR; пациенти с най-добър отговор CR, PR или стабилно заболяване за >12 седмици, разделени на броя на лекуваните пациенти) в същата популация на проучването.

Медианата възраст на пациентите в проучването е 58 години, като стойностите са сходни между подгрупите. Почти половината от участниците са били в стадий IV при поставяне на диагнозата. Повечето пациенти са получили поне две предходни линии системна терапия. Най-често прилаганите предшествашки режими включват 5-FU (99%), oxaliplatin (93%), irinotecan (73%) и VEGF-инхибитори (57%), като честотата на приложение на отделните медикаменти е по-висока в подгрупата с предходен режим 5-FU-Оха-Iri.

В клиничното проучване CheckMate 142 комбинацията nivolumab плюс ipilimumab показва ефикасност при пациенти с рецидивиращ или метастатичен dMMR/MSI-H КРК, прогресирали след поне една предходна терапия. При минимално проследяване от 46,9



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



месеца ORR според BICR е 61,3% (24% CR и 41% PR). В подгрупите с и без предшестващ режим 5-FU-Оха-Iri ORR е съответно 58,5% и 67,6%. Медианата на време на отговора е 3,78 месеца, а медианата на продължителността на отговора не е достигната, като към крайната дата 42,5% от пациентите поддържат отговор. Подгруповият анализ показва сходни стойности на честотата на обективен отговор при пациенти със и без синдром на Линч (66,7%), по-високи стойности при BRAF-мутиралите (68,8%) и най-високи при KRAS-мутиралите пациенти без предшестващ режим 5-FU-Оха-Iri (83,3%).

Данни за безопасност

За данните за nivolumab 3 mg/kg като монотерапия (n=2578) най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора, обрив, пруритус, диария и гадене, като повечето са леки до умерени. При проследяване ≥ 24 месеца не са установени нови сигнали за безопасност. В данните за комбинацията nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg при меланом (n=448) най-честите реакции включват обрив, умора, диария, пруритус, гадене, пирексия, понижен апетит, хипотиреоидизъм и колит, също предимно степен 1–2. В проучването CA209067 49% от пациентите развиват нежелана реакция степен 3–4 по време на фазата на комбинирана терапия, а 32% – по време на последващата фаза на монотерапия.

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи в анализа са избрани CAPEOX $\pm$ bevacizumab, FOLFOX $\pm$ bevacizumab, FOLFIRI $\pm$ bevacizumab, FOLFIRI + panitumumab. 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

Налични са оценки на здравната технология, извършени от компетентни институции в няколко европейски държави, включително Великобритания, Франция, Германия и Шотландия. Тези оценки разглеждат приложението на комбинацията nivolumab и ipilimumab при възрастни пациенти с метастатичен dMMR/MSI-H колоректален карцином след предходна флуоропиримидин-базирана химиотерапия.

Приложен анализ



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В анализа са приложени фармакоикономически модели разход-полезност и разход-ефективност, проведени от гледна точка на НЗОК и с времеви хоризонт до живот (44 години). Сравнителните алтернативи включват CAPEOX ± bevacizumab, FOLFOX ± bevacizumab, FOLFIRI ± bevacizumab и FOLFIRI + panitumumab. В модела са отчетени разходите за лекарствена терапия и приложение, амбулаторно наблюдение, контрол на нежелани събития, последващо лечение и палиативни грижи. Здравните резултати са измерени чрез QALY и LY, а разходната ефективност – чрез ICUR и ICER. Приложено е дисконтиране от 3,5% годишно, използван е модел на преживяемостта и са проведени еднопосочен и вероятностен анализ на чувствителността.

Резултатите от проведените анализи разход-ефективност и разход-полезност 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 в 5-годишната преживяемост 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 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, които ще се лекуват с оценяваната комбинация е 9 през първата година и 30 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 допълнителни разходи за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Заклучение

Комбинацията nivolumab + ipilimumab е оценена като терапевтична опция за възрастни пациенти с метастатичен dMMR/MSI-H колоректален карцином след предходна флуоропиримидин-базирана химиотерапия. Клиничното проучване CheckMate 142 предоставя данни за висока честота на обективен отговор, дълготрайност на отговора и стабилен профил на безопасност. Международните ръководства (NCCN, ESMO) препоръчват комбинацията като стандартна терапия във втора линия. Фармакоикономическият анализ показва, че терапията може да бъде оценена в контекста на дългосрочните клинични ползи и разходи, като моделът включва всички релевантни компоненти на разходите и здравните резултати.