
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő **új létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„A teljes reszekciót (R0) és platinabázisú kemoterápiát követően olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezeléseként monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01FF05** (korábban L01XC32) ATC-kódú **atezolizumab**, mely jelenleg támogatott a **8/a7**. tételes ponton:

„Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőttknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A **Tecentriq** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Korai stádiumú nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

A Tecentriq – teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.

A **Tecentriq** alkalmazási előírásában szereplő további terápiás javallatok: urothelialis carcinoma (UC), metasztatikus NSCLC, kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC), tripla-negatív emlőcarcinoma (TNBC), hepatocellularis carcinoma (HCC). A javallatokat részletesen a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.** fejezet tartalmazza.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Korai stádiumú (TNM7. St. IIA-IIIa), teljes reszekciót (R0) és platina-bázisú kemoterápiát követően, olyan, magas kiújulási kockázatú nem-kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.	Atezolizumab 3-hetente 1x 1200 mg iv, maximum 16 ciklusig vagy egy évig	Legjobb szupportív kezelés (BSC)	Betegség- mentes túlélés (DFS); Teljes túlélés (OS)

Forrás: Kérelem

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban (TNM7. szerinti IIA-IIIa stádiumú, NSCLC-s felnőtt betegek teljes tumorreszekciót követően) platina bázisú, kettős kemoterápia az első választandó adjuváns kezelés. Posztoperatív radioterápia involvált rezekciós szélek vagy N2 nyirokcsomó stádium esetén jöhet szóba. Pozitív EGFR mutációs státusz esetén javasolható az adjuváns ozimertinib alkalmazása. Driver mutáció hiányában, pozitív PD-L1 expresszió esetén adjuváns atezolizumab adása jöhet szóba a posztoperatív kemoterápiát követően. Az atezolizumabot adjuváns indikációban az FDA $\geq 1\%$, az EMA $\geq 50\%$ PD-L1 expressziós státusz esetén engedélyezte.

A nemzetközi irányelvek alapján nem áll rendelkezésre más alkalmazható, immunoterápiás alternatíva. Az egyéb immune checkpoint inhibitorok ebben az indikációban (adjuváns terápia) nincsenek engedélyezve.

Az adott indikációban hatályos **hazai irányelv** nem áll rendelkezésre. Az aktuális **finanszírozási eljárásrendben** immunterápia adjuváns kezelésként nem szerepel. Az **ESMO** 2021-ben frissített irányelvében az adjuváns atezolizumab még nem szerepel. Az **NCCN** (2022) a II-IIIa stádiumú NSCLC-s betegek körében R0 rezekciót és adjuváns kemoterápiát követően atezolizumab alkalmazását javasolja PD-L1 $\geq 1\%$ expressziós státusz esetén. Az **ASCO** 2022-ben frissített, adjuváns terápiairól szóló irányelvében ugyanebben a betegkörben javasolja az adjuváns atezolizumab adását ciszplatin alapú kemoterápiát követően, negatív EGFR mutációs státusz esetén.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott immunoterápia nem érhető el. A platina bázisú adjuváns kezelést követően nem érhető el támogatott formában további adjuváns terápia EGFR mutációt nem hordozó betegek részére. EGFR mutációt hordozók részére az adjuváns ozimertinib befogadási kérelme folyamatban van (iktatási szám: AT011/73-74/2022).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a legjobb szupportív kezelés (BSC) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az adjuváns atezolizumab hatásosságát és biztonságosságát R0 rezekciót és adjuváns kemoterápiát követően az **IMpower010** vizsgálat során elemezték, mely egy multicentrikus, fázis III, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat, n=1005, IB (magas rizikójú) – IIIA stádiumú NSCLC-ben szenvedő beteg részvételével. A betegek 1:1 arányban kerültek az atezolizumab (1200 mg 21 naponta 16 ciklusig vagy legfeljebb egy évig) és a legjobb szupportív kezelés (BSC) karokra. A vizsgálat rétegzése a nem, a hisztológia, a stádium és a PD-L1 expressziós státusz alapján történt. A *primer végpont* a betegségmentes túlélés (DFS, a randomizációtól az első rekurrenciáig, új NSCLC megjelenéséig, vagy bármilyen okból bekövetkező halál eltelte idő), melyet hierarchikusan teszteltek először a II-IIIa stádiumú PD-L1 $\geq 1\%$ expressziós státuszú, ezt követően az egész II-IIIa csoportban, végül az ITT populációban (IB-IIIa stádium). A vizsgálat **másodlagos végpontjai** a következők voltak: OS az ITT populációban, **DFS a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ csoportban**, 3 és 5 éves DFS a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$, II-IIIa és ITT csoportokban.

A DFS *első adatvágása* 32,2 hónap (II-IIIa), 32,8 hónap (II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$) és 32,2 hónap (ITT) medián követési időt követően történt, ekkor az OS adatok 19%-os érettségi szintet értek el.

- A II-IIIa **PD-L1 $\geq 1\%$** csoportban a medián DFS-t még nem érték el az atezolizumab karon (95% CI: 36,1 hónap – NR), a BSC karon 35,3 hónapnak bizonyult (95% CI: 29,0 hónap – NR). A DFS szignifikánsan javult az atezolizumab karon a BSC-hez képest (a betegek 35% vs. 46%-ánál regisztráltak eseményt, DFS HR: 0,66; 95% CI: 0,50–0,88; p=0,0039).
- A PD-L1 expressziós státusz szerinti alcsoportelemzés alapján **a kérelmezett indikációnak megfelelő PD-L1 $\geq 50\%$** expressziót mutatók körében volt az atezolizumab hatása a legjelentősebb (**DFS HR: 0,43** (95% CI: 0,27–0,68)).

Az atezolizumabbal összefüggő 3. és 4. fokozatú nemkívánatos esemény a betegek 11%-ánál jelentkezett, melyek közül a leggyakoribbak a megemelkedett az alanin- aminoszferáz szint (2%), pneumonitis és megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz szint (1-1%) voltak.

Az OS adatvágása további 13 hónap elteltével, összesen 45,3 hónap medián követési időt követően történt. Az OS adatok ekkor 25%-os érettségi szintűek voltak. A medián OS-t továbbra sem érték el, az atezolizumab karon 52 haláleset (21,0%) történt, a BSC karon 64 (28,1%) a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoportban (HR: 0,71; 95% CI: 0,49-1,03). A PD-L1 expressziós státusz szerinti alcsoportelemzés alapján a **PD-L1 $\geq 50\%$** expressziót mutatók körében volt az atezolizumab hatása a legjelentősebb (**OS HR: 0,43**; 95% CI: 0,24–0,78).

A DFS adatgyűjtés vége 2023. decemberére, a vizsgálat lezárása 2027-re tervezett.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények az IMpower010 klinikai vizsgálatból származnak.

A TéF számításai szerint az IMpower010 vizsgálatban megfigyelt átlagosan 10,4 hónapos kezelési idővel számolva **4,7 beteg kezelésével kerülhető el egy esemény** (relapszus, új NSCLC megjelenése, vagy bármilyen okból bekövetkező halál).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani modell az IMpower010 klinikai vizsgálat adataira épült a **PD-L1 $\geq 50\%$** expressziót mutató betegek alcsoportját modellezve.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az atezolizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	1 ciklus költsége (1 hónap)	Éves terápiás költség
Tecentriq 1200 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az atezolizumab terápia alapesetben a BSC-vel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 havi ciklusokban, fél-ciklus korrekciót alkalmazva számol, az alapeseti beállítás szerint a terápia jellegéhez igazítva 25 éves időtávval.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, IMpower010 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a PD-L1 $\geq 50\%$, valamint nem EGFR/ALK-pozitív NSCLC betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az atezolizumabot és a BSC-t összevető IMpower010 vizsgálatból, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az atezolizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,86 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. Ennek megfelelően az atezolizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott, 8 515 887 Ft/QALY küszöbértéke.

Az atezolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a betegségmentes állapotban állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező az adjuváns atezolizumab monoterápia betegszám becslését szakirodalmi adatokra és szakértői véleményre támaszkodva, valamint saját becslés alapján határozta meg. A teljes kezelt betegszám a Kérelmező becslése alapján az atezolizumab terápia esetében 35% - 40% - 43% - 45%-os piaci felfutást előrejelezve az 1., 2., 3., és 4. év végére rendre 41 – 52 – 62 – 65 fő.

A célpopuláció szűkítései (betegség stádiuma, ECOG státusz, EGFR és ALK negativitás, PD-L1 expresszió) miatt a pontos betegszám nehezen becsülhető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a betegszám becslésének ellenőrzéséhez szükséges NEAK adatkérés adminisztratív okokból az értékelés lezárásának időpontjában még folyamatban van.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az atezolizumab listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. Az alkalmazási előírás szerinti adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható teljes költsége az első évben XXX Ft. A komparátor esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az atezolizumab terápia összegzett bruttó költségvetési XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, amely tisztán gyógyszerköltség. A terápiás területen a nettó költségvetési hatás XXX

Ft – XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft, amelyben az adjuváns atezolizumab terápia és az egyes egészségi állapotok költségeit összesítik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az IMpower010 vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó adatai még éretlenek, így jelenleg még nem meghatározható, hogy a hosszabb betegségmentes periódus milyen mértékben nyilvánul meg tényleges túlélési előnyként. A CHMP véleménye alapján a DFS elfogadható, mint elsődleges végpont, ugyanakkor kellően érett OS adatok (legalább 60%) szükségesek ennek támogatására.

Az adjuváns atezolizumab legjelentősebb hatása a DFS-re a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ alcsoportban jelentkezett (és a készítmény forgalomba hozatali engedélye is erre a betegkörre terjed ki), mely a vizsgálatnak csupán másodlagos végpontja volt, a PD-L1 expresszió szerinti alcsoportelemzést *post hoc* analízis keretein belül végezték. Ezen alcsoport betegsége (n=209; 106 és 103 az atezolizumab és BSC karon) jelentősen kisebb az IMpower010 vizsgálatba beválogatott ITT populáció elemszámánál (n=1005). Megjegyzendő, hogy az ESMO honlapján feltüntetett ESMO-MCBS pontozás a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoport eredményeire épült.

Az IMpower010 vizsgálat során a betegség stádiumbeosztása a tüdődaganatok American Joint Committee of Cancer (AJCC) által kiadott TNM klasszifikációjának 7. kiadása szerint történt, ugyanakkor az azóta megjelent a 8. kiadásban több átrendeződés is megfigyelhető, mely érinti az IMpower010-es vizsgálatba beválogatott betegek jellemzőit is.

Az EGFR és ALK negatív betegekre való szűkítés az alcsoport elemzés további alcsoport-elemzése alapján történt, azonban a betegek közel fele (99/229) esetében a mutációs státusz nem volt ismert.

A hazai finanszírozási eljárásrendben, rezekábilis IIIa stádiumú betegségben posztoperatív kemoradioterápia javasolt, és IIB- IIIa stádiumokban szóba jöhet neoadjuváns kemoterápia is radioterápiával vagy nélküle. Megjegyzendő, hogy a klinikai vizsgálatban résztvevő betegek nem részesültek neoadjuváns kezelésben, sem posztoperatív radioterápiában.

Az adjuváns atezolizumab alkalmazást követő esetleges betegségprogresszió esetén az atezolizumab ismételt, későbbi vonalban történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok, így a terápiás szekvenciák pontosítása szükséges.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az IMpower010 elsősorban a PD-L1 $\geq 1\%$ populációra lett tervezve, a DFS eredmények másodlagos végpontként lettek rögzítve a PD-L1 $\geq 50\%$ betegcsoportban. A kérelmezett nem EGFR/ALK-pozitív NSCLC alcsoport vizsgálata *post-hoc* analízis keretein belül lett vizsgálva. Az atezolizumab karon a medián DFS-t nem érték el a betegek az IMpower010 vizsgálatban, az OS adatok pedig

értelenek voltak. Az limitáltan elérhető adatok miatt a Kérelmező heterogén forrásokkal egészítette ki az elemzését, amely potenciális limitációkat jelenthet, ennek mértéke nem számszerűsíthető, de vélhetően jelentős mértékű.

Az elemzés időtávja jelentős bizonytalansági faktor az egészség-gazdaságtani konklúziót tekintve, mivel az adjuváns atezolizumab terápia nem tekinthető költséghatékonyak 5 és 10 éves időtávokon.

Az alapeseti eredményeket érintő limitáció az egyes karokon alkalmazott 1L és 2L metasztatikus rekurrenciára vonatkozó követő terápiák megoszlása. Magyarországon az adatok limitáltan elérhetőek a többed vonalas metasztatikus terápiák megoszlására, a kérelmezett indikációban pedig ezek lekérdezése definitív kódok hiányában az elemzés keretei között nem lehetséges. Jelenleg nem elérhető arra vonatkozóan sem klinikai adat, hogy re-challenge módszerrel alkalmaznak-e adjuváns atezolizumab kezelést követően atezolizumab terápiát. A Kérelmező elemzésében azzal a feltételezéssel élt, hogy atezolizumab karon nem valószínűsíthető a re-challenge az immunterápiáknál, ami túlzottan optimista lehet a kérelmezett terápiára nézve. A bemutatott limitáció az elemzés keretei között az elérhető adatok hiányában nem számszerűsíthető, azonban hatása jelentős, mely főként a BSC kar költségeit növeli meg. A limitációra vonatkozóan a Kérelmező kiegészítő elemzést végzett, azonban ennek módszertanát nem ismertetette.

A kezelési hatás vizsgálatára vonatkozóan a bemutatott IMpower010 klinikai vizsgálatból nem áll rendelkezésre megfelelő minőségű adat a kezelés hatásának (TE) csökkentésére, valamint megszűnésére vonatkozóan. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a terápia hatása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely a költséghatékonysági konklúziót is megváltoztathatja egy alternatív scenárió bekövetkeztével, ezért hatása jelentős.

A hasznossági adatok forrása heterogén adatokból származnak, mivel az IMpower010 vizsgálatból nem álltak rendelkezésre, az inkrementális egészségnyereséget érintő limitáció ezért nem számszerűsíthető, hatása vélhetően nem jelentős.

A modell egy lehetséges limitációja a valós életből származtatott a TToT adatainak hatása a görbe lefutására. Mivel a vizsgálat nem a PD-L1 $\geq 50\%$, II-IIIa stádiumú, nem EGFR/ALK-pozitív betegkörre lett tervezve, így ez limitációt jelenthet, ugyanakkor, mivel feltételezhetően nem marad a teljes betegkör a kezelésen a 16 cikluson keresztül, ezért a TToT görbe változása nem fogja megváltoztatni az inkrementális költséghatékonysági ráta eredményeit.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE az atezolizumab alkalmazását adjuváns kezelésként azon II-IIIa stádiumú, teljes tumorrezekción átesett, nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek esetében javasolja, akik:

- tumorsejtjeinek PD-L1 biomarker expressziója legalább 50%

- betegsége adjuváns, platina alapú kemoterápiát követően nem progrediált

A készítmény a Cancer Drugs Fund keretein belül elérhető, ameddig több evidencia nem áll rendelkezésre.

Az **IQWiG** állásfoglalása szerint az atezolizumab BSC-hez képesti hozzáadott értéke nem bizonyított az adott indikációban. A **CADTH** javasolja a készítmény támogatását a fent részletezett indikációban az alábbi megkötésekkel:

- kizárólag sebészi rezekciót és kemoterápiát követően alkalmazható
- csak szakorvos által elrendelhető
- jó performance státuszú betegnél alkalmazható
- árcsökkentés szükséges (24%)

Az **SMC** szintén javasolja a készítmény alkalmazását a fenti indikációban. Az **NCPE** gyorsított eljárás keretein belül teljes értékelés elvégzését javasolta. A **HAS** és **ICER** irodák honlapján az adott indikációban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a BSC komparátorral szemben, ugyanakkor az éretlen OS adatok miatt ennek mértéke bizonytalan.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **adjuváns atezolizumab nagy mértékű** (ESMO MCBS: A) klinikai többletelőnyt nyújt a **BSC komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **DFS** végponton. Ezt **magas** evidencia szintű, **nem meghatározható** torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. Az ESMO MCBS pontozás a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoport eredményeire épült, a konklúzió a **TéF** számítása alapján a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ alcsoportban változatlan, ugyanakkor ezen alcsoport eredményei a vizsgálatnak csupán másodlagos végpontja volt, így az eredmények nagyobb mértékű bizonytalanságot hordozhatnak.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. Műtétet és standard adjuváns kemoterápiát követően jelenleg nem áll rendelkezésre jóváhagyott adjuváns immunoterápiás lehetőség. A platina bázisú adjuváns kezelést követően nem érhető el támogatott formában további adjuváns terápia EGFR mutációt nem hordozó betegek részére.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján az atezolizumab jelentős többletköltségek mellett a többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott BSC-hez képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 25 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték alatt van. A kérelem támogatása esetén többlet-támogatási áramlás várható.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

Az egészség-gazdaságtani elemzés döntés-előkészítési célú felhasználását pontatlanságok nehezítik, melyek főként az elemzés alapjául szolgáló klinikai vizsgálat adatainak éretlenségével, valamint az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott heterogén források validitásával kapcsolatosak.