

Nyilvános összefoglaló

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Stivarga 40 mg filmtabletta 84x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az L01EX05 (korábban L01XE21) ATC kódú regorafenib, mely **jelenleg támogatott**.

A Stivarga 40 mg filmtabletta 84x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

- **EÜ100 8/c.**: Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.

A Stivarga 40 mg filmtabletta 84x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Stivarga olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, akik:

- *áttétes colorectalis rákban (colorectal cancer, CRC) szenvednek, és akiket korábban már kezeltek a rendelkezésre álló terápiákkal, vagy nem alkalmasak a rendelkezésre álló terápiákra. Ezek közé tartozik a fluoropirimidin alapú kemoterápia, valamely antivaszkuláris endoteliális növekedési faktor- (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) terápia, illetve valamely antiepidermális növekedési faktor receptor- (anti-epidermal growth factor receptor, anti-EGFR) terápia,*
- *irreseccabilis vagy áttétes gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) szenvednek, és akik progressziót mutattak vagy intoleránsak bizonyultak az imatinibbel vagy szunitinibbel végzett korábbi kezelésre*
- *hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvednek, és akiket korábban már kezeltek szorafenibbel.*”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Stivarga 40 mg filmtabletta 84x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Bayer AG, 51368 Leverkusen, Németország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/13/858/002
Forgalomba hozatal dátuma:	Engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26. Engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 22.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	-
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.02.06-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.03.28-i véleményezési határidővel, mely 2023.03.21-re módosult. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Előrehaladott CRC-ben a korábbi rendelkezésre álló terápiás lehetőségek (beleértve a fluoropirimidin alapú kemoterápiát, anti-VEGF vagy anti-EGFR terápiákat) sikertelensége vagy intoleranciája esetén regorafenib, trifluridin/tipiracil, illetve magas mikroszatellit-instabilitású betegség esetén pembrolizumabbal vagy nivolumabbal ± ipilimumabbal végzett immunterápia, ezeken túlmenően BSC alkalmazható.

Előrehaladott GIST-ben harmadvonali kezelésként (imatinibet és sunitinibet követően) regorafenib alkalmazható.

Előrehaladott HCC-ben az másodvonali kezelésként (sorafenibet követően) regorafenib (Child-Pugh A, ECOG 0-1), kabozantinib (Child-Pugh A, ECOG 0-1), vagy ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/ml, Child-Pugh A, ECOG 0-1) alkalmazható.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az előző fejezetben felsorolt készítmények közül a regorafenib, trifluridin/tipiracil EÜ 100 8/c. pont szerint támogatottak. A nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, ramucirumab és kabozantinib az adott indikációkban rendszerszinten nem támogatottak.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

A regorafenib egy orális daganat-inaktíváló gyógyszer, amely erőteljesen gátol több protein-kinázt, ideértve a tumor angiogenezisben (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenezisben (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metasztázis képzésben (VEGFR3, PDGFR, FGFR) és tumor immunitásban (CSF1R) résztvevő kinázokat is. A regorafenib különösen a mutálódott KIT-et gátolja - ami egy jelentős onkogén hajtóerő a gastrointestinalis stromalis tumoroknál -, és ezáltal gátolja a daganatsejtek proliferációját. A preklinikai vizsgálatok során a regorafenib az antiangiogén és az antiproliferatív tulajdonságai révén erős daganatellenes hatást mutatott a daganatmodellek széles skáláján, beleértve a colorectalis gastrointestinalis stromalis és hepatocellularis daganatmodelleket is. Ezenfelül csökkentette a tumorokkal összefüggésbe hozható makrofágok számát is, és *in vivo* körülmények között a regorafenib áttétképződést gátló hatást is mutatott. A regorafenibbel összehasonlítva, annak fő (M-2 és M-5) humán metabolitjai *in vitro* és *in vivo* modellekben hasonló hatásosságot mutattak.

Alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra.

A Stivarga-t minden nap ugyanabban az időben kell bevenni. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni kevesebb, mint 30% zsírtartalmú, könnyű étkezést követően.

Adagolás

A regorafenib javasolt adagja 160 mg (4 db 40 mg-os tablettát), naponta egyszer bevéve 3 hétig, majd ezután 1 hét terápiamentesség következik. Ez a 4 hetes időszak egy kezelési ciklusnak minősül.

Hatásosság

Áttétes colorectalis rák (CRC)

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (CORRECT) értékelték, olyan áttétes colorectalis rákban szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a hagyományos kezelés sikertelensége után progrediált. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS), az objektív daganat-válaszarány (objective tumour response rate, ORR) és a betegségkontroll-ráta (disease control rate, DCR) voltak. Összesen 760 beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek (N = 505) napi egyszer, szájon át 160 mg regorafenibet kaptak legjobb szupportív kezeléssel együtt (best supportive care, BSC), vagy a megfelelő placebót és BSC-t kapták (N = 255) 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiamentesség követett. A regorafenib átlagos napi adagja 147 mg volt. A betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták a kezelést. A PS $\geq$ 2 betegek többségénél a betegség előrehaladása miatt hagyták abba a terápiát. KRAS mutációról a vizsgálatba történő belépéskor a betegek 57%-ánál számoltak be. A betegek többsége (52%) 3 vagy kevesebb korábbi kezelést kapott áttétes betegségére. A kezelések közé tartozott a fluoropirimidin alapú kemoterápia, az anti-VEGF-terápia, és vad típusú KRAS esetén az anti-EGFR-terápia. A legjobb szupportív kezelés (BSC) mellett alkalmazott Stivarga szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott placebohoz képest (HR: 0,744, 95%-os CI: 0,636-0,942, p=0,005178), míg a medián teljes túlélés 6,4 hónap volt az 5,0 hónappal szemben. A progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Stivarga-t és legjobb szupportív kezelést kapott betegek körében (1,9 vs. 1,7 hónap, HR: 0,494, p<0,000001). A válaszarány (teljes válasz vagy részleges válasz) a Stivarga-val kezelt betegeknél 1%, a placebóval kezelt betegeknél pedig 0,4% volt (p=0,188432). A betegségkontroll-ráta (teljes válasz vagy részleges válasz vagy stabil betegség) szignifikánsan magasabb volt a Stivarga-val kezelt betegeknél (41,0% vs. 14,9%, p<0,000001).

1. táblázat: CORRECT vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Relatív hazard (95%-os CI)*	P-érték (egyoldalas)	Medián (95%-os CI)	
			Stivarga és BSC [§] (N = 505)	Placebo és BSC [§] (N = 255)
Teljes túlélés	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 hónap (5,9; 7,3)	5,0 hónap (4,4; 5,8)
Progressziómentes túlélés**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 hónap (1,9; 2,1)	1,7 hónap (1,7; 1,7)

[§] Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care - BSC)

* <1 relatív hazard a Stivargának kedvez

** a daganatválasz vizsgáló általi értékelése alapján

Forrás: Alkalmazási előírás

A III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, ázsiai betegeken végzett CONCUR vizsgálat során a Stivarga a túlélés szignifikáns meghosszabbodását eredményezte a BSC mellett alkalmazott placebohoz viszonyítva (HR: 0,550, p=0,000159), míg a medián OS rendre 8,8, illetve 6,3 hónap volt. A PFS szintén hosszabb volt a Stivarga plusz BSC-vel kezeltéknél (HR: 0,311; p<0,000001), így a medián PFS 3,2 hónap volt a Stivarga mellett, míg a placebóval 1,7 hónapnak adódott. a Stivarga biztonságossági profilja egyezett a CORRECT vizsgálatban tapasztalt biztonságossági profillal.

Gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST)

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (GRID) értékelték, olyan gastrointestinalis stromalis tumorokban (GIST) szenvedő betegeknél, akiket korábban 2 tirozinkináz-inhibitorral (imatinib és sunitinib) kezeltek. Az elsődleges hatásossági végpont, a progressziómentes túlélés (PFS) elemzését 144 PFS esemény után végezték el. A másodlagos végpontokat, ideértve a progresszióig eltelt időt (time to progression, TTP) és a teljes túlélést (OS) szintén értékelték. Összesen 199 GIST beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek (N = 133) naponta egyszer, szájon át, 160 mg regorafenibet kaptak legjobb szupportív kezeléssel együtt (BSC), vagy a megfelelő placebót és BSC-t kapták (N = 66) 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiamentesség követett. A regorafenib átlagos napi adagja 140 mg volt. A betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták a kezelést. Nyílt regorafenib-kezelést ajánlottak fel (keresztelési lehetőség) azoknak a betegeknél, akiknél a placebóval történő kezelés mellett a betegség progresszióját tapasztalták. Azok a regorafenibet kapó betegek, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták, és akiknél a vizsgálóorvos véleménye szerint a regorafenib-kezelés klinikai előnyt nyújtott, lehetőséget kaptak arra, hogy nyílt vizsgálati elrendezésben folytassák a regorafenibet. A 199 randomizált beteg átlagéletkora 58 év volt, 64%-uk férfi, 68%-uk fehérbőrű volt, továbbá az összes beteg ECOG szerinti teljesítményszintje a vizsgálat megkezdésekor 0 vagy 1 volt. A BSC mellett alkalmazott regorafenib szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést eredményezett a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott placebohoz képest (HR: 0,268, 95%-os CI: 0,185–

0,388), míg a progressziómentes túlélés mediánja 4,8 hónap volt a 0,9 hónappal szemben ($p < 0,000001$). A progresszióig eltelt idő (TTP) szignifikánsan hosszabb volt a regorafenibet plusz BSC-t kapott betegeknél, mint placebo plusz BSC-vel kezeltéknél (HR: 0,248, 95%-os CI: 0,170–0,364), míg a medián TTP 5,4 hónap volt, szemben a 0,9 hónappal ($p < 0,000001$). A teljes túlélés relatív házárda 0,772 (95%-os CI: 0,423–1,408; $p = 0,199$; a teljes túlélés mediánját egyik karon sem érték el) volt; a kezdetben placebo kezelési karra randomizált betegek 85%-a részesült progresszió utáni regorafenib-kezelésben.

2. táblázat: A GRID vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Relatív házárda* (95%-os CI)	P-érték (egyoldalas)	Medián (95%-os CI)	
			Stivarga és BSC [§] (N = 133)	Placebo és BSC [§] (N = 66)
Progressziómentes túlélés	0,268 (0,185–0,388)	<0,000001	4,8 hónap (4,0–5,7)	0,9 hónap (0,9–1,1)
A progresszióig eltelt idő	0,248 (0,170–0,364)	<0,000001	5,4 hónap (4,1–5,7)	0,9 hónap (0,9–1,1)
Teljes túlélés	0,772 (0,423–1,408)	0,199	NR**	NR**

Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care - BSC)

[§] Relatív házárda <1 a Stivargának kedvez

^{**} NR: nem érték el

Forrás: Alkalmazási előírás

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (RESORCE) értékelték, olyan hepatocellularis carcinómában szenvedő betegeknél, akiket korábban sorafenibbel kezeltek. Az elsődleges hatásossági végpont, a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (PFS) a progresszióig eltelt idő (TTP), az objektív daganatválaszarány (ORR) és a betegségkontroll-ráta (DCR) voltak. Összesen 573 HCC beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek naponta egyszer, szájon át, 160 mg regorafenibet (N = 379) kaptak legjobb szupportív kezeléssel együtt (Best Supportive Care, BSC), vagy a megfelelő placebót (N = 194) és legjobb szupportív kezelést kapták 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiás szünet követett. A regorafenib átlagos napi adagja 144 mg volt. Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknél a betegség a sorafenib-kezelés során a radiológiaiilag progrediált, és májfunkciójuk Child-Pugh A stádiumú volt. Azok a betegek, akik a sorafenib kezelést a sorafenibbel kapcsolatos toxicitás miatt hagyták abba véglegesen, vagy azok, akik az abbahagyás előtt napi 400 mg-nál kevesebb dózist toleráltak, kizárásra kerültek a vizsgálatból. A randomizációt az utolsó sorafenib kezelést követő 10 héten belül végezték el. A betegek kezelését klinikai vagy radiológiai betegség progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. Azonban a betegek a Stivarga-kezelést a progressziót követően is folytathatták, a vizsgáló megítélésétől függően. A BSC mellett alkalmazott Stivarga a teljes túlélés szignifikáns javulását eredményezte a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott

placebóhoz képest (HR: 0,624, 95%-os CI: 0,498–0,782, $p=0,000017$). A medián teljes túlélés 10,6 hónap volt a 7,8 hónappal szemben.

3. táblázat: A RESORCE vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Relatív hazard* (95%-os CI)	P-érték (egyoldalas)	Medián (95%-os CI)	
			Stivarga és BSC [§] (N = 379)	Placebo és BSC [§] (N = 194)
Teljes túlélés	0,624 (0,498–0,782)	0,000017	10,6 hónap (9,1–12,1)	7,8 hónap (6,3–8,8)
Progressziómentes túlélés **	0,453 (0,369–0,555)	<0,000001	3,1 hónap (2,8–4,2)	1,5 hónap (1,4–1,6)
Progresszióig eltelt idő **	0,439 (0,355–0,542)	<0,000001	3,2 hónap (2,9–4,2)	1,5 hónap (1,4–1,6)
			Százalék	
Objektív daganat-válaszarány***	NA	<0,003650	11%	4%
Betegségkontroll ráta***	NA	<0,000001	65%	36%

[§] Legjobb szupportív kezelés (best supportive care – BSC)

* 1 relatív hazard a Stivarga-nak kedvez

** a daganatválaszt a vizsgálok értékelték a módosított RECIST kritériumok alapján

Válaszarány (teljes vagy részleges válasz), Betegségkontroll ráta (teljes vagy részleges válasz és 6 hétig fenntartották a betegség stabilitását)

Forrás: Alkalmazási előírás

Biztonságosság

A Stivarga átfogó biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatokban részt vevő több mint 4800 kezelt beteg adatain alapul. Ezekbe olyan placebokontrollos, III. fázisú adatok is beletartoznak, amelyek 636 áttétes CRC-ben, 132 GIST-ben, és 374 HCC-ben szenvedő betegről származnak. A Stivarga-t szedő betegeknek előforduló legsúlyosabb gyógyszer mellékhatások a súlyos májkárosodás, a vérzés, a gastrointestinalis perforatio és fertőzés voltak. A Stivarga-t szedő betegeknek a leggyakrabban ($\geq 30\%$) megfigyelt mellékhatások a fájdalom, a kéz-láb bőrreakció, asthenia/kimerültség, a hasmenés, a csökkent étvágy és táplálékbevitel, a hypertonia és a fertőzés voltak.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

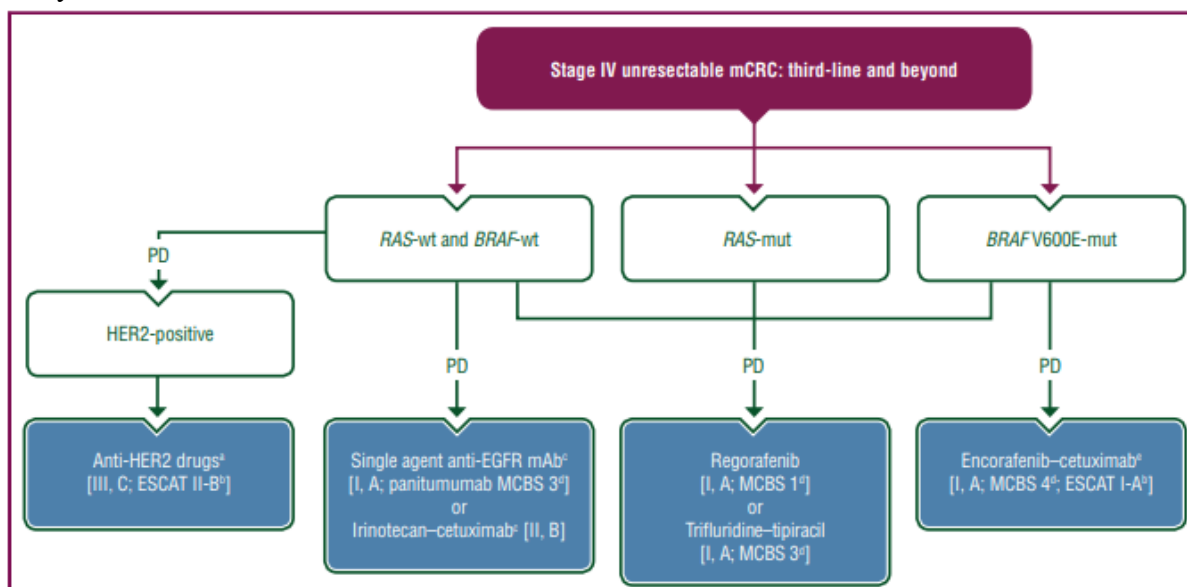
Áttétes colorectalis rák (CRC)

Az ESMO 2023-as irányelvében előrehaladott CRC harmad- vagy többedvonalas kezelésekként az alábbi terápiákat javasolja:

- *regorafenib*: korábban fluoropirimidinnel, oxaliplatinnal és irinotecannal vagy (amennyiben elérhető) biológiai terápiával kezelt betegek, vagy korábbi vonali kezelésben részesültek, amit irinotecan és oxaliplatin követett – ezen kezelési sémák sikertelensége esetén [I, A, ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 1]

- trifluridine-tipiracil: korábban fluoropirimidinnel, oxaliplatinnal és irinotecannal vagy (amennyiben elérhető) biológiai terápiával kezelt betegek, vagy korábbi vonali kezelésben részesültek, amit irinotecan és oxaliplatin követett – ezen kezelési sémák sikertelensége esetén [I, A, ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3]
- encorafenib-cetuximab: BRAF V600E-mutációval rendelkező betegek esetén [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4]
- cetuximab vagy panitumumab monoterápia: korábban EGFR antitesttel nem kezelt betegeknek RAS-wt és BRAF-wt esetén [I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3]
- HER2-pozitív betegeknél a HER2 kettős blokádja opcionálisan ajánlott, különösen RAS-wt daganatokban [III, C]
- A kezdeti indukciós terápia újbóli bevezetése szóba jöhet a második vonalbeli terápia után, ha a beteg nem progrediált az indukciós kúra során első vonalban [III, B]

1. ábra: Az előrehaladott CRC harmad- vagy többedvonalas kezelési algoritmus az ESMO irányelve szerint



Forrás: Cervantes et al.

Az **NCCN** 2022-es irányelvében harmadvonalban az alábbi terápiákat javasolja:

- irinotecan + (cetuximab vagy panitumumab): KRAS/NRAS/BRAF wt és bal oldali tumor esetén
- *regorafenib*
- trifluridine+tipiracil±bevacizumab
- nivolumab±ipilimumab (fluoropirimidinnel, oxaliplatinnal és irinotekánnal végzett kezelést követő progresszió esetén) vagy pembrolizumab vagy dostarlimab-gxly (dMMR/MSI-H esetén)

- transtuzumab + (pertuzumab vagy lapatinib vagy tucatinib) vagy fam-transtuzumab deruxtecan-nxki (HER2-amplifikáció, RAS és BRAF wt esetén)
- FOLFOX vagy CAPEOX kezelési sémák, ha korábban még nem alkalmazták

Az egyes kezeléseknél bekövetkezett progresszió után alkalmazható terápiák nagyban függenek a korábban alkalmazott kezelésektől. A terápiás algoritmusok ábráit a Mellékletek fejezet tartalmazza. Utolsó vonalban regorafenib, trifluridine+tipiracil±bevacizumab, illetve BSC jöhet szóba. A regorafenib vagy trifluridine+tipiracil±bevacizumab kezelési lehetőség azon betegek számára, akiknél az összes rendelkezésre álló kezelési sémán keresztül haladtak.

Gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST)

Az NCCN 2022-es irányelvében előrehaladott GIST terápiájaként első vonalban imatinibet (érzékeny mutációk vagy PDGFRA exon 18 mutációk esetén, kivéve a D842V) vagy avapritinibet (PDGFRA exon 18 mutációk esetén, amelyek érzéketlenek az imatinibre, beleértve a PDGFRA D842V-t), NTRK génfúzió esetén larotrectinibet vagy entrectinibet javasol. Másodvonalban a sunitinib vagy dasatinib (PDGFRA exon 18 mutációk esetén, melyek imatinibre érzéketlenek, beleértve a PDGFRA D842V-t) alkalmazását javasolja. Harmadvonali kezelésként *regorafenib* (category 1), negyedvonalban ripretinib jöhet szóba.

4. táblázat: Nem rezekábilis, progresszív vagy metasztatikus GIST-ben alkalmazható terápiák az NCCN irányelve alapján

First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy	Fourth-line therapy	Additional options after progression on approved therapies ^{d,e}
Preferred Regimen • Imatinib ^{f,1,2} (category 1) for sensitive mutations or for PDGFRA exon 18 mutations (excluding the D842V mutation)	Preferred Regimen • Sunitinib ^{f,6} (category 1) • Dasatinib ⁷ for patients with PDGFRA exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including the PDGFRA D842V mutation)	Preferred Regimen • Regorafenib ^{f,8} (category 1)	Preferred Regimen • Ripretinib 150 mg daily ^{f,9} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Avapritinib ^{f,3} • Cabozantinib ¹⁰ • Everolimus + TKI ^{9,11} • Nilotinib ^{12,13} • Pazopanib ¹⁴ • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) ^{f,h,15} • Sorafenib ¹⁶⁻¹⁸
Preferred Regimen • Avapritinib ^{f,3} for GIST with PDGFRA exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including the PDGFRA D842V mutation)	• Dasatinib			Useful in Certain Circumstances • Ripretinib 150 mg daily • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) ^{f,h,15}
Useful in Certain Circumstances • NTRK gene-fusion positive GISTs only ▶ Larotrectinib ⁴ ▶ Entrectinib ⁵				

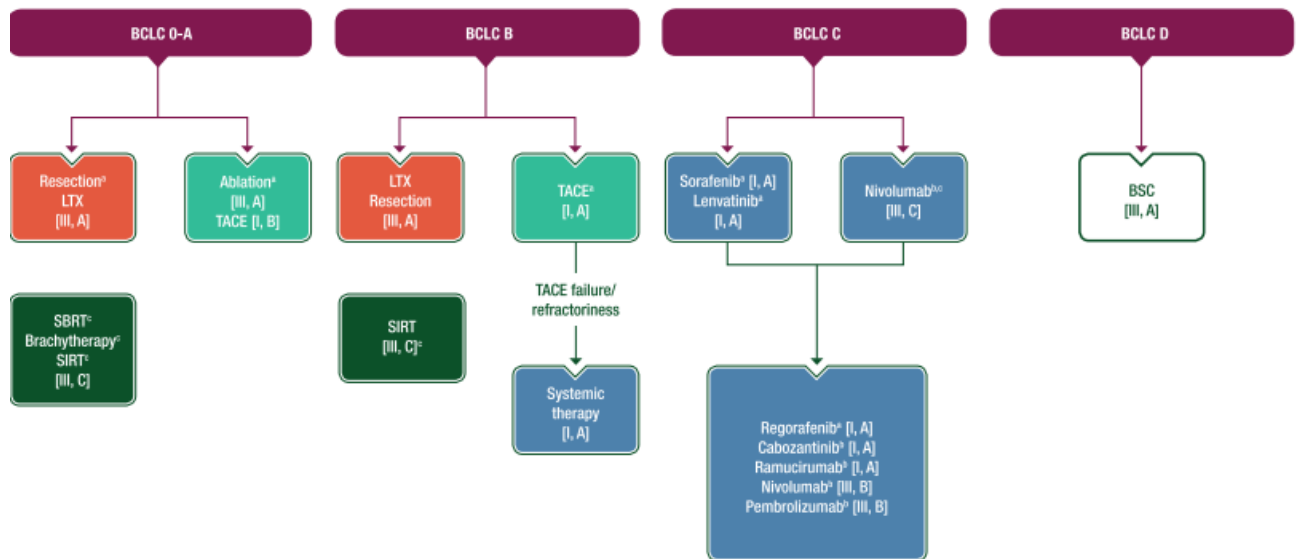
Forrás: NCCN

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Az ESMO 2018-as irányelvében az előrehaladott HCC első vonalas terápiájaként sorafenibet javasol standard terápiaként, a levatinib szintén alkalmazható első vonalban ECOG 0-1 performance státusz esetén és portális véna invázió hiányában. Másodvonalban *regorafenib* javasol azon betegek részére, akik tolerálták a sorafenibet, de mellette progrediáltak, ECOG 0-1 performance státusz esetén [I, A]. A kabozantinib fontolóra vehető olyan betegeknél, akik egy vagy két szisztémás terápiát kaptak, jól megőrzött májfunkció és ECOG 0-1 performance státusz esetén [I, A]. A ramucirumab szintén szóba jöhet második vonalbeli kezelésként, ha a

kiindulási AFP ≥ 400 ng/ml, jól megőrzött májfunkció és ECOG 0-1 performance státusz esetén [I, A]. A nivolumabbal vagy pembrolizumabbal végzett immunterápia szóba jöhet olyan betegeknél, akik nem tolerálták vagy progrediáltak a jóváhagyott tirozin-kináz inhibitorok mellett [III, B].

2. ábra: A HCC kezelési algoritmus az ESMO irányelve szerint



Forrás: Vogel et al.

Az irányelv 2021-ben frissült, melyben kiemelték az atezolizumab és a bevacizumab szignifikáns OS előnyeit a sorafenibhez képest, így az első vonalbeli ellátás standardjává váltak. Hangsúlyozták továbbá, hogy a másodvonalas kezeléseket csak sorafenibbel történő kezelést követően vagy intolerancia esetén vizsgálták.

Az NCCN 2022-es irányelvében azon betegek számára, akik nem alkalmas lokoregionális terápiára vagy transzplantációra, szisztémás terápiát vagy BSC-t vagy klinikai vizsgálatban való részvételt javasol. Szisztémás terápiák közül első vonalban atezolizumab+bevacizumab vagy tremelimumab-actl + durvalumab terápiákat, ezek alternatívájaként a sorafenib, lenvatinib, durvalumab, pembrolizumab vagy nivolumab terápiák valamelyikét javasolja. Későbbi vonali kezelésként az alábbiak jöhetnek szóba:

- *regorafenib* (Child-Pugh A, category 1)
- *cabozantinib* (Child-Pugh A, category 1)
- *ramucirumab* (AFP ≥ 400 ng/ml, Child-Pugh A, category 1)
- *lenvatinib* (Child-Pugh A, category 1)
- *sorafenib* (Child-Pugh A-B, category 1)
- *nivolumab+ipilimumab* (Child-Pugh A)
- *pembrolizumab* (Child-Pugh A, category 2B)
- *nivolumab* (Child-Pugh B, category 2B)
- *dostarlimab-gxly* (dMMR/MSI-H, category 2B)

- selpecatinib (RET fúziós gén, category 2B)

5. táblázat: Kezelési lehetőségek előrehaladott HCC-ben az NCCN irányelve alapján

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{a,b,c,1} • Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{b,2}	• Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)^{d,e,3,4} • Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)^{5,6} (category 1) • Durvalumab^{b,7} • Pembrolizumab^{b,8} (category 2B)	• Nivolumab^{b,9} (if ineligible for tyrosine kinase inhibitors [TKIs] or other anti-angiogenic agents) (Child-Pugh Class A or B) (category 2B)

Subsequent-Line Therapy^f if Disease Progression^g

Options	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{h,10} • Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{i,11} • Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL and Child-Pugh Class A only) (category 1)^{j,12} • Lenvatinib (Child-Pugh Class A only) • Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7)^{d,e}	• Nivolumab + ipilimumab (Child-Pugh Class A only)^{b,i,13} • Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only) (category 2B)^{b,j,k,14-16}	• Nivolumab (Child-Pugh Class B only)^{b,j,17-20} (category 2B) • Dostarlimab-gxly^{b,j,i,21,22} for MSI-H/dMMR tumors (category 2B) • For <i>RET</i> gene fusion-positive tumors: ▶ Selpercatinib (category 2B)²³

Forrás: NCCN

Finanszírozási eljárásrend

A hazai közfinanszírozott ellátás rendjét CRC indikációban a 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet 32. és 33. melléklete, gyomordaganatok esetén a 23. melléklete szabályozza.

A gyomordaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje alapján, inoperábilis vagy áttétes betegségben szenvedő betegek kemoterápiában vagy BSC-ben részesülhetnek. A rendelet szövettani altípusok szerinti csoportosítást nem tartalmaz, így GIST szempontjából (ahol elsődlegesen TKI-k alkalmazandók) kevésbé releváns.

A sigma és colon daganatok, illetve a rectum daganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje alapján irrezekábilis betegségben kemoterápiás rezsimek, végül BSC alkalmazható. A biológiai terápiák harmad vonalban alkalmazhatók, de negyed és többed vonalban nem. Az eljárásrend folyamatábráit a Mellékletek fejezet tartalmazza.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A jelen támogatási kérelem a *Stivarga 40 mg filmtabletta, 84x*, EÜ100 kiemelt, indikációhoz kötött készítmény áremelésére irányul. A benyújtott kérelem részeként a Kérelmező egy korábbi (reg. szám: 108/19) egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit csatolta colorectalis carcinoma (CRC) indikációban, melyben a regorafenib + best supportive care (BSC) költséghatékonyságának vizsgálták a klinikai gyakorlatban alkalmazott legjobb tüneti kezeléssel (BSC) hasonlította össze. Az értékelés bemeneti költségparaméterét a jelenleg kérelmezett termelői árnak megfelelően módosította a benyújtott elemzésben.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy áremelési kérelem esetén a készítmény komparátora a kérelmezett készítmény jelenleg támogatásban elérhető ára, az elemzést ennek megfelelően minden indikációs körben a költségvetési hatás alakulásával kiegészítve szükséges bemutatni.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, emellett a korábbi értékelésből származó egészség-gazdaságtani eredményeit tartalmazza. A Kérelmező a CRC indikációhoz tartozó költséghatékonysági elemzés bemeneti adatait a CORRECT klinikai vizsgálatból, valamint *Grothey és mtsai., 2012* és *Mayer és mtsai., 2015* a gyógyszer- és erőforrás felhasználási mintázatok költségeit finanszírozói adatbázisokból, valamint a *Stivarga* készítmény alkalmazási előírásából származtatta.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a költséghatékonysági eredményeket a Kérelmező kizárólag a CRC indikációban mutatta be, ezekhez tartozó hasznossági súlyokat és dekrementeket nem számolt el.

6. táblázat: A *Stivarga* készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Stivarga 40 mg filmtabletta, 84x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: *Stivarga* társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelemző a Stivarga készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

Az áremelést a Kérelemző az Euro-Forint árfolyam volatilitásával, valamint az árképzés során referált országok változásával indokolta. Bemutatta a makrogazdasági mutatók romlására vonatkozóan háttérszámításait: A 2020.01.01.-ei állapothoz képest képest az MNB 6-havi (2022. július 31. – 2022. december 31.) középárfolyamai alapján XXX %-os emelkedést mutattak be, ami a kérelmezett áremeléshez képest XXX %-kal alacsonyabb.

A hazai fizetőeszköz leértékelődésének eredményeképp a nemzetközi árreferencia-rendszerben használt hazai publikus árszint a jelenlegi három legalacsonyabb árral rendelkező EGT-tagállam árának átlagánál a készítmény jelenlegi termelői ára XXX %-kal alacsonyabb.

A Kérelemző előre vetíti, hogy az áremelési kérelem negatív elbírálása esetén termékhiány várható a Stivarga készítményből, valamint a termék támogatásból történő törlését is fontolóra veszik.

Az áremelés eredményeképp a Stivarga készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Stivarga készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 2014-2022. évi forgalmi adatok alapján becsülte a Stivarga készítmény várható forgalmát, mely az utolsó 4 évre összesen 4 407 db doboz.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Kérelmező számításaiban megjelennek az Egyedi jogcímen kiváltásra került Stivarga készítmények is, ezek azonban szabadáras terméknek minősülnek. Az áremelési kérelem hatása a gyógyszerkasszában kizárólag a Kiemelt jogcímen realizálódik, a Közgyógyellátás keretében kiváltott dobozforgalom a Pénzügyminisztérium „Különféle jogcímen adott térítések” kategóriában kerül elszámolásra.

7. táblázat: A Stivarga készítmény éves dobozforgalmi adatai jogcím szerinti bontásban

	Kiemelt	Egyedi	Kiemelt-Közgyógy
2019		571	
2020	1 155	125	12
2021	1 111	114	15
2022	1 159	124	21

Forrás: Téf saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A beadványban a Kérelmező kiemeli, hogy az áremelés hatására nem várható a kezelt betegszám növekedése, az éves prevalens betegszámot továbbra is 475-500 főben határozzák meg. Megjegyzi, hogy havonta hozzávetőlegesen havi 100 beteget kezelnek Magyarországon, ez a betegszám 2020 óta stabilnak tekinthető.

8. táblázat: A regorafenib hatóanyagú készítmény betegszám adatai forgalma, 2019-2022. január-december (MAT)

	2019. január- december	2020. január- december	2021. január- december	2022. január- december
Betegszám	126	472	476	497

Forrás: Téf saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a kérelemben benyújtott evidenciák alapján a betegszámok stabilnak tekinthetők, ugyanakkor az új betegek számának esetleges növekedésével a kasszasemlegesség nem feltétlenül garantálható.

A 230131/2 NEAK reg. számú adatkérés eredménye alapján a C18 - *A vastagbél rosszindulatú daganata (215 fő)*, a C20 - *A végbél rosszindulatú daganata (124 fő)* és a C22 - *A máj és intrahepaticus epeutak rosszindulatú daganata (49 fő)* indikációkhoz köthetők leggyakrabban a Stivarga kiváltások.

9. táblázat: A Stivarga készítményhez tartozó legfőbb releváns BNO kódok betegszámadatai

ÉV	BNO	BNO megnevezése	Betegszám
----	-----	-----------------	-----------

2022	C1890	Vastagbél k.m.n	122
2022	C20H0	A végbél rosszindulatú daganata	103
2022	C1870	Colon sigmoideum	40
2022	C2290	Máj, k.m.n.	34
2022	C2000	N.A.	29
2022	C7870	A máj másodlagos rosszindulatú daganata	22
2022	C1800	Vakbél (coecum) rosszindulatú daganata	21
2022	C4990	Kötőszövet és lágyszövet rosszindulatú daganata, k.m.n.	17
2022	C19H0	A sigmabél-végbél határ rosszindulatú daganata	16
2022	C2200	Májsejt rák	15
2022	C1820	Colon ascendens rosszindulatú daganata	10
2022	C1840	Colon transversum rosszindulatú daganata	10

Forrás: TEF saját szerkesztés a 230131/2 NEAK reg.számú adatkérés alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a regorafenib hatóanyagú készítmény piaca az elmúlt 2 évben viszonylag stabil forgalmú volt, ugyanakkor a betegszámok, valamint a dobozforgalmi adatok alapján lassú (kb. XXX %-os) éves piaci bővülés látható. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Stivarga készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

A Kérelmező megbecsülte a bruttó költségvetési hatás nagyságát a terápiahossz függvényében, ennek eredményeit a foglalja össze.

10. táblázat: Terápiás költségek alakulása az áremelés hatására

Indikáció		A kúra átlagos hossza	A kúra teljes költsége termelői áron	A kúra teljes költsége fogyasztói áron (Bruttó)
Diagnózis	Kor			
Metasztatikus colorectalis carcinoma (CRC)	Felnőtt betegek	mPFS=1,9 hónap	XXX Ft	XXX Ft
Irreseccabilis vagy metastatikus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST)	Felnőtt betegek	mPFS=4,8 hó	XXX Ft	XXX Ft
Hepatocellularis carcinomában (HCC)	Felnőtt betegek	mPFS=3,1 hó	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a Stivarga áremelési kérelme alapján

5.3 Költségvetési hatás

11. táblázat: A regorafenib hatóanyag éves támogatáskiáramlása jogcím szerinti bontásban

	Kiemelt	Egyedi	Kiemelt-Közgyógy
2019		XXX Ft	
2020	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
2021	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
2022	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: NEAK országos forgalmi adatok

A Kérelmező összegzett becslése alapján a Stivarga készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés nettó költségvetési hatása.

Mivel a készítmény kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban részesül, ezért a nettó költségvetési hatás döntő mértékben a kiemelt jogcímen koncentrálnodik. Ezért a TÉF újra számolta a Kiemelt jogcím dobozforgalmaival a költségvetési hatás nagyságát. Tekintettel arra, hogy ezen a jogcímen 3 éves historikus adatok érhetők csak el, a TÉF a kalkulációit 3 éves időtávon mutatja be. (12. táblázat) Ennek alapján az éves támogatáskiáramlás nagyságrendileg XXX Ft lenne az áremelést követően, míg a becsült nettó támogatáskiáramlás az áremelés előtti állapothoz képest XXX Ft.

12. táblázat: TÉF által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3
Stivarga teljes éves kezelési költség (regorafenib) - jelenleg	XXX Ft		
Stivarga teljes éves kezelési költség (regorafenib) - áremelést követően	XXX Ft		
Dobozforgalom Kiemelt jogcímen	1 155 db	1 111 db	1 159 db

Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Áremelés támogató döntést követően)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy határértékhez kötött támogatásvolumen szerződés volt érvényben (2022. december 31-ig) a Stivarga 40 mg-os filmtablettára, a szerződés feltételeiről és esetleges meghosszabbításáról publikusan nem érhető el információ.

A Kérelmező emellett nyilatkozott arról, hogy vállalja a többlettámogatás-kiáramlás visszafizetését, vagyis kész biztosítani a neutrális nettó kasszahatást.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A kérelem típusának szempontjából (áremelés) érdemi orvosszakmai limitáció nem merült fel.

A kérelemben csak az előrehaladott CRC-re vonatkozó evidenciák és irányelvek kerültek bemutatásra, ugyanakkor az EÜ100 8/c. indikációs pont általánossága miatt az összes, alkalmazási előírásban szereplő indikáció releváns az áremelési kérelem szempontjából.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy 2020-22-ben 20-13-21 alkalommal adtak ki off-label engedélyt regorafenib alkalmazására, többnyire sarcoma indikációban.

Az OGYÉI honlapján szereplő információk szerint a 2020 óta a regorafenibet érintő hiányjelenség nem volt, kontingens engedély nem került kiadásra. Forgalomba hozatali engedéllyel bíró generikus készítmény nem érhető el.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az áremelési kérelem esetén a készítmény költséghatékonysága az áremelés nélküli állapotban determinált árral szemben értelmezhető azon terápiás területek költségvetési hatásának bemutatásával, ahol a vizsgált technológia alkalmazásra kerül. A kérelem legfontosabb limitációja, hogy a költségvetési hatás elemzés nem tér ki a kérelemben megfogalmazott új ár miatti változás mértékére a napi gyakorlatban alkalmazott kezelésekkel szemben. A költségvetési hatás elemzés hiányában a terápiás területen történő változások nehezen előrejelezhetők, kasszahatás szempontjából az áremelés hatása nem ítélt meg teljes bizonyossággal.

Kiegészítő elemzések tehetők annak bemutatására, hogy a jelenleg a piacon lévő termékhez viszonyítva a készítmény költséghatékonysága milyen mértékben változik. Stivarga-hoz benyújtott összehasonlító elemzés egy korábbi értékelés alapján került bemutatásra kizárólag colorectalis carcinoma indikációban. Ez a költséghatékonysági elemzés a készítmény a hazai finanszírozási környezetet nem megfelelően modellező komparátorbemutatás miatt önmagában nem tekinthető kiindulás alapnak a jelen kérelem értékelésében.

Nem ismert a különböző indikációkban befogadott betegszámok pontos létszáma, emellett az sem, hogy a jövőben hogyan alakul az incidens betegek száma.

7 Nemzetközi kitekintés

A **NICE** korábban már kezelt, *metasztatikus CRC*-ben javasolta a készítmény támogatását patient access scheme keretén belül, fluoropirimidin alapú kemoterápia, anti-VEGF terápia és anti-EGFR terápia sikertelensége esetén. *Nem rezekábilis GIST*-ben szintén javasolja a készítmény támogatását, előzetes imatinib és sunitinib kezelést követően, ECOG 0-1 státusz esetén, illetve pozitív javaslatot fogalmaz meg korábban kezelt, *előrehaladott HCC* esetén is, korábbi sorafenib kezelést követően, Child–Pugh grade A és ECOG 0-1 státusz esetén.

Az **IQWiG** *metasztatikus CRC*-ben javasolta a készítmény támogatását az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban.

A **HAS** *metasztatikus CRC*-ben, az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban a készítmény nyújtotta előnyöket ECOG 0-1 státusz esetén gyengének (*Faible*), ECOG >1 esetén elégtelennek (*Insuffisant*) jellemezte, hozzáadott értéket nem állapított meg (*V, Abscence*). Tekintettel a biztonságossági profilra és a hatás csekély mértékére, az iroda véli, hogy a Stivarga nem javítja a tényleges előnyöket. *Nem rezekábilis GIST*-ben, harmadvonalban imatinib és sunitinib kezelést követően a készítményt klinikailag jelentősnek (*Important*), a hozzáadott értékét kismértékűnek (*IV, mineur*) véleményezte. *Előrehaladott HCC*-ben sorafenib melletti progresszió (de nem intolerancia), továbbá Child-Pugh A és ECOG 0-1 esetén a készítményt klinikailag jelentősnek (*Important*), a hozzáadott értékét kismértékűnek (*IV, mineur*) véleményezte.

Az **NCPE** *metasztatikus CRC* indikációban 2013-ban gyors áttekintést követően teljes értékelés elvégzését javasolta, 2014-ben a költséghatékonyság hiányában nem javasolta a készítmény támogatásba vételét. *Nem rezekábilis GIST*-ben szintén teljes értékelés elvégzését javasolta.

A **CADTH** *metasztatikus CRC*-ben nem javasolta a készítmény támogatásba vételét tekintettel az általa nyújtott csekély PFS és OS előnyre, hasonló életminőségre, nem szignifikáns, de nagyobb mértékű toxicitásra (regorafenib+BSC vs. placebo+BSC) és a költséghatékonyság hiányára. *Nem rezekábilis GIST*-ben az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban a készítményt szintén nem találták költséghatékonnak, ennek biztosítása esetén javasolták a készítmény támogatását. *Előrehaladott HCC*-ben korábban sorafenibvel kezelt, Child-Pugh A és ECOG 0-1 státuszú betegek esetében szintén a költséghatékonyság elérésének feltételével javasolta a készítmény támogatását.

Az **SMC** *metasztatikus CRC*-ben nem javasolta a készítmény támogatásba vételét, mivel a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be beadványt ebben az indikációban. *Nem rezekábilis GIST*-ben és *előrehaladott HCC*-ben javasolja a készítmény támogatását az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban.

8 Konklúzió

A rendelkezésre álló orvosszakmai evidenciák, irányelvek és az alkalmazással kapcsolatos több éves tapasztalat alapján a Stivarga 40 mg filmtabletta hatásosan alkalmazható az alkalmazási előíratban felsorolt indikációkban.

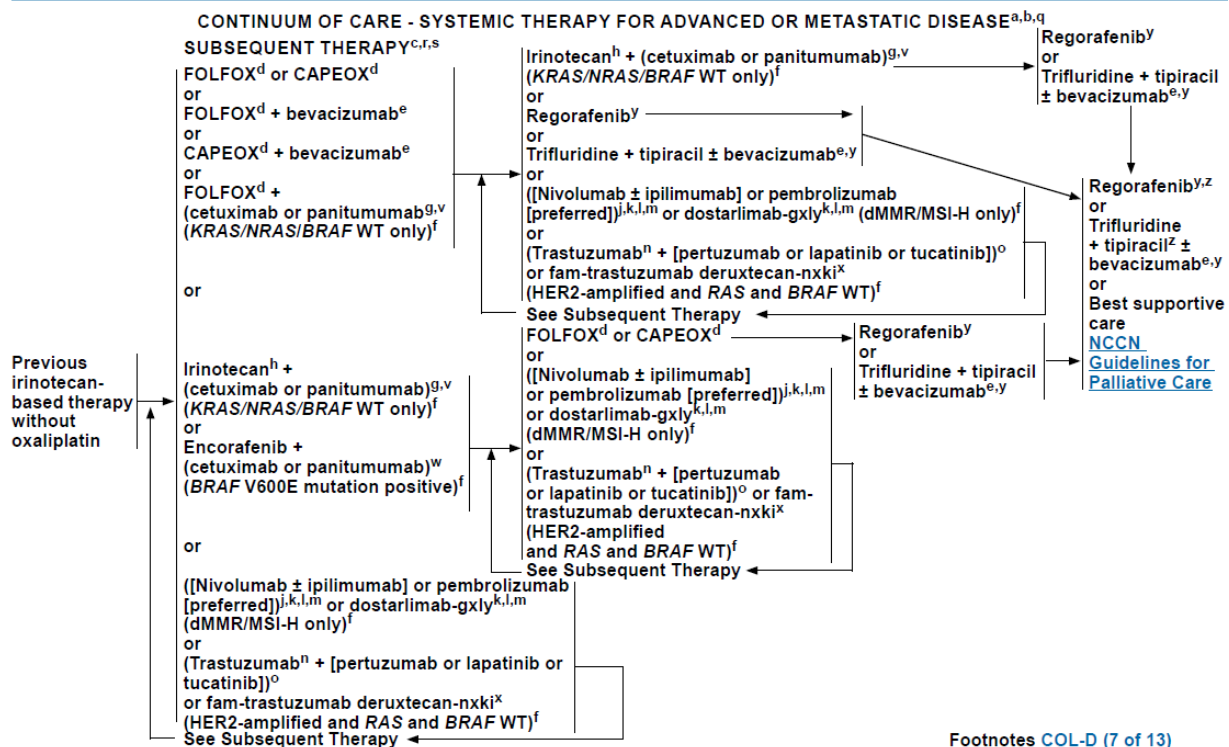
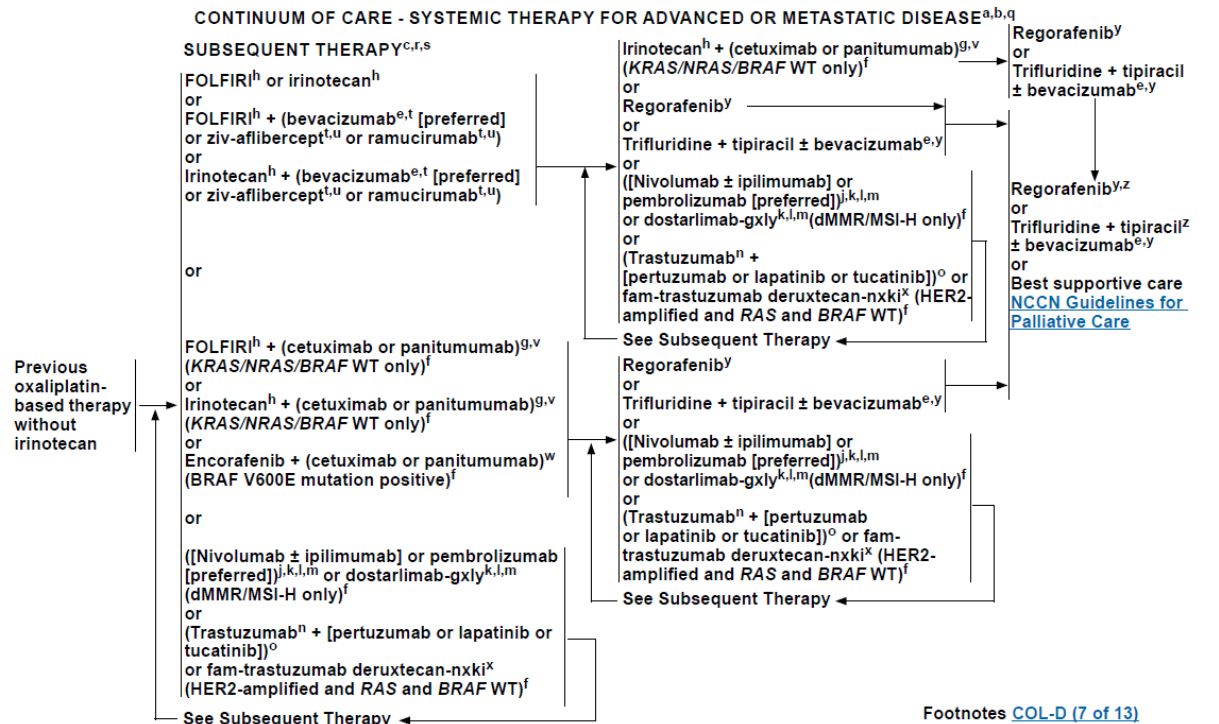
A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A termék piacról történő kivonulása esetén *CRC* indikációban a betegek további terápiás lehetősége a trifluridin/tipiracil (ha még nem kapott), illetve *BSC*, *GIST* indikációban *BSC*, *HCC* indikációban ramucirumab, kabozantinib és *BSC*, ugyanakkor a ramucirumab és a kabozantinib az adott indikációkban rendszerszinten nem támogatottak.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Stivarga 40 mg filmtabletta 84x készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. Az áremelés befogadó döntés esetén a Kérelmező nyilatkozata alapján a semleges kasszahatás visszafizetéssel biztosítja, azonban a készítmény árának emelkedése többlet támogatáskiáramlással jár. A Stivarga készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

Mellékletek

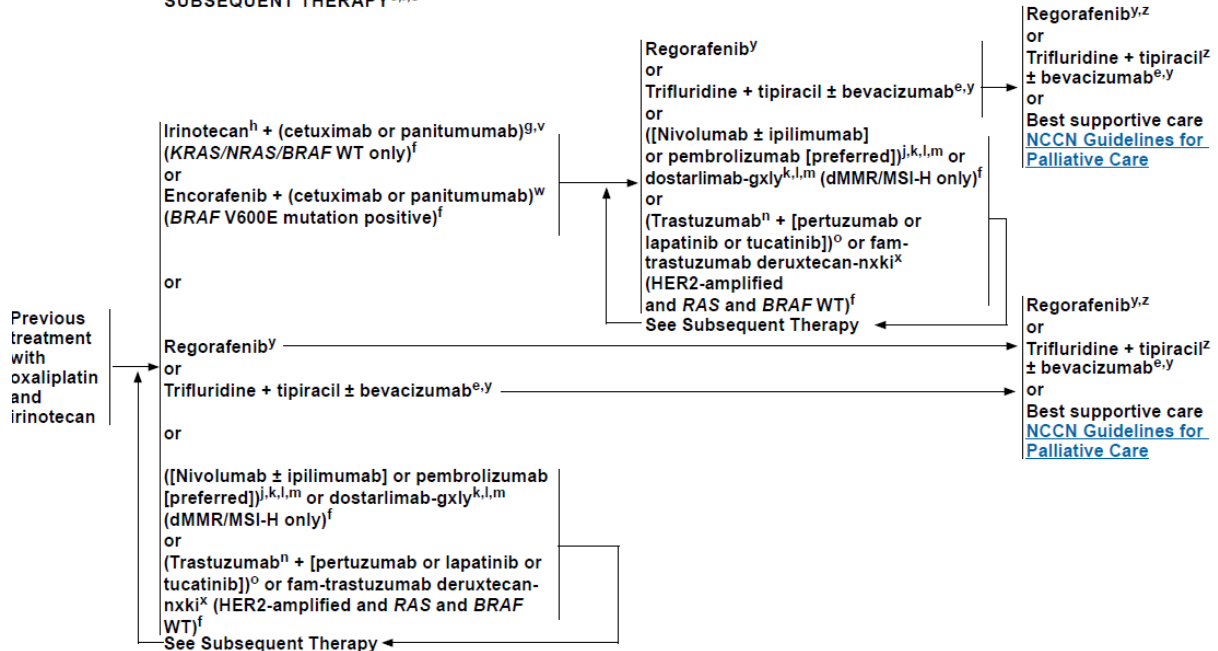
Az előrehaladott CRC kezelési algoritmus az NCCN iránve alapján





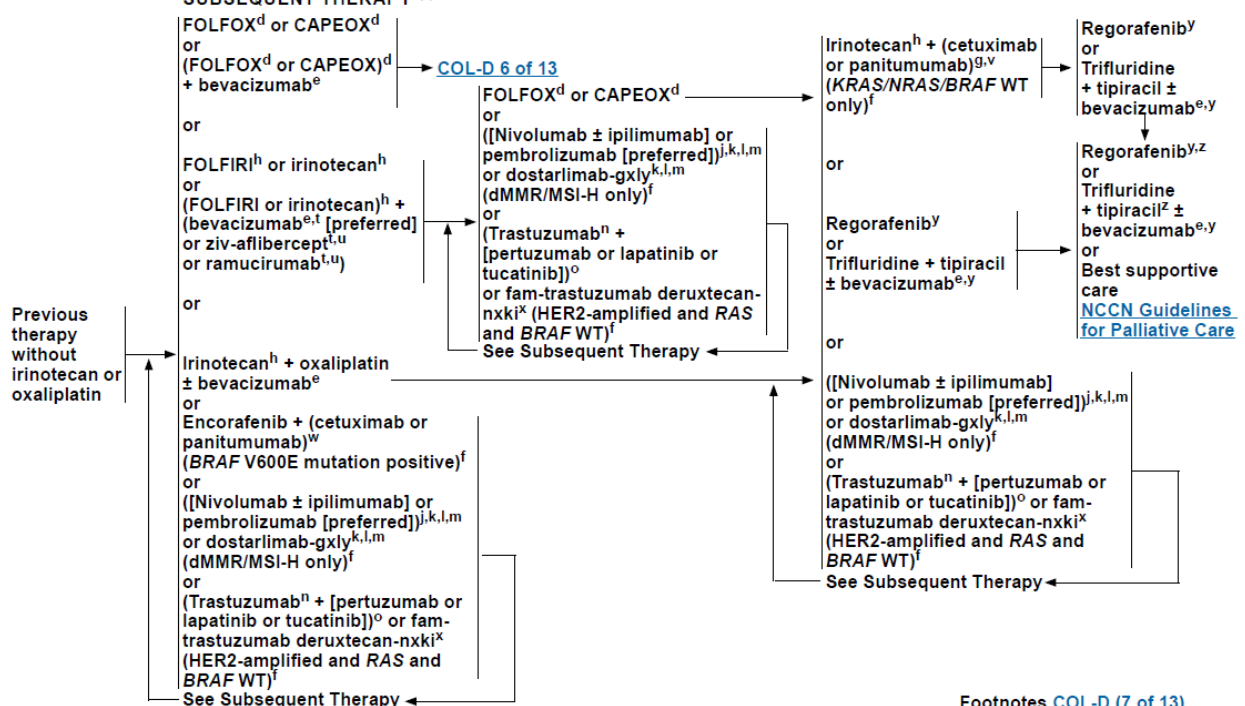
CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,q}

SUBSEQUENT THERAPY^{c,r,s}



CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,q}

SUBSEQUENT THERAPY^{c,r,s}



Footnotes [COL-D \(7 of 13\)](#)



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

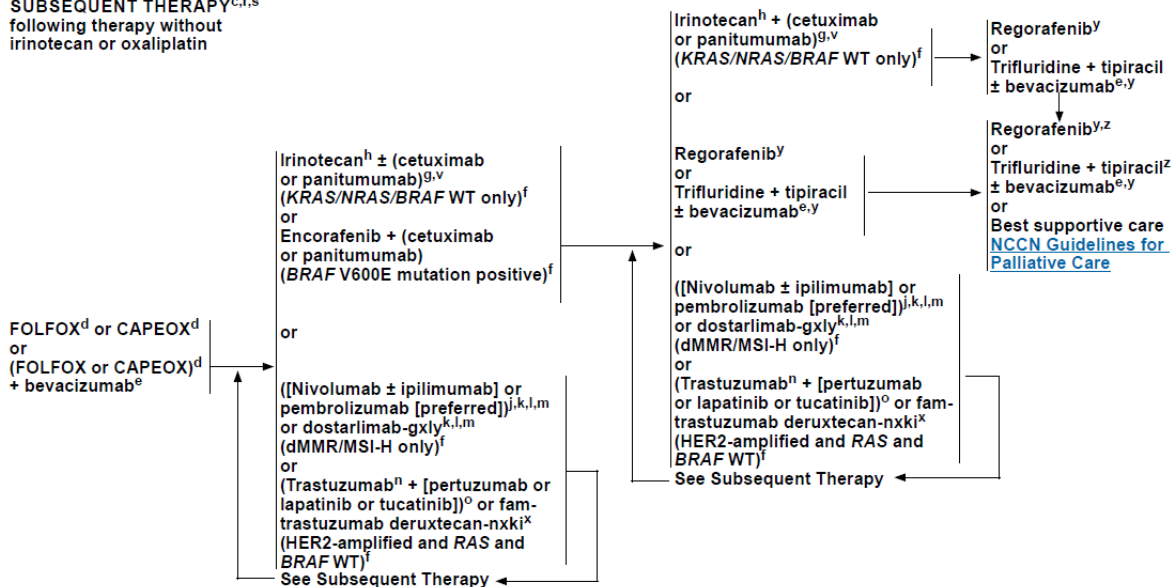
Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,q}

SUBSEQUENT THERAPY^{c,f,s}
following therapy without
irinotecan or oxaliplatin

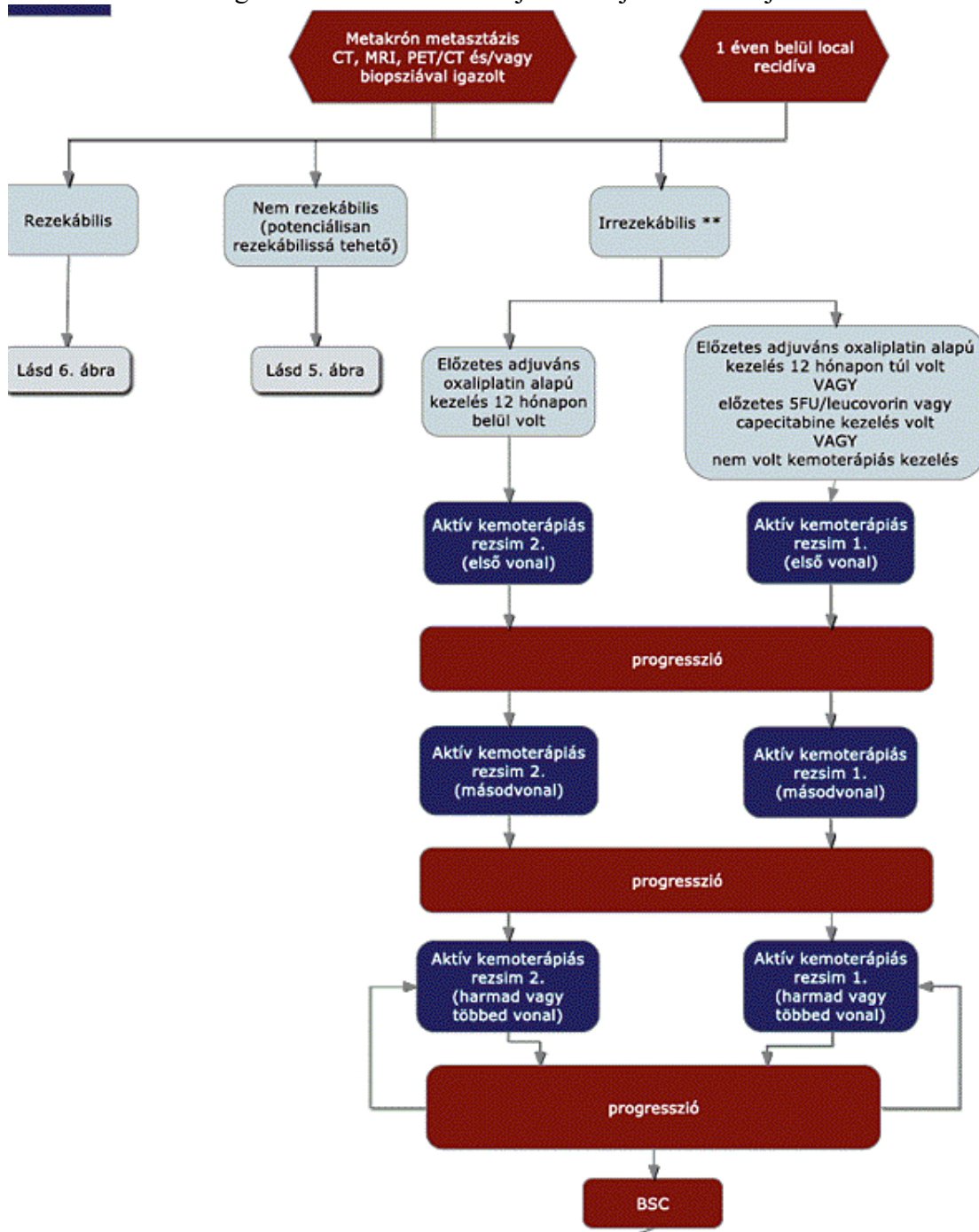


2023. március 28.

Regisztrációs szám: Téf/23/23

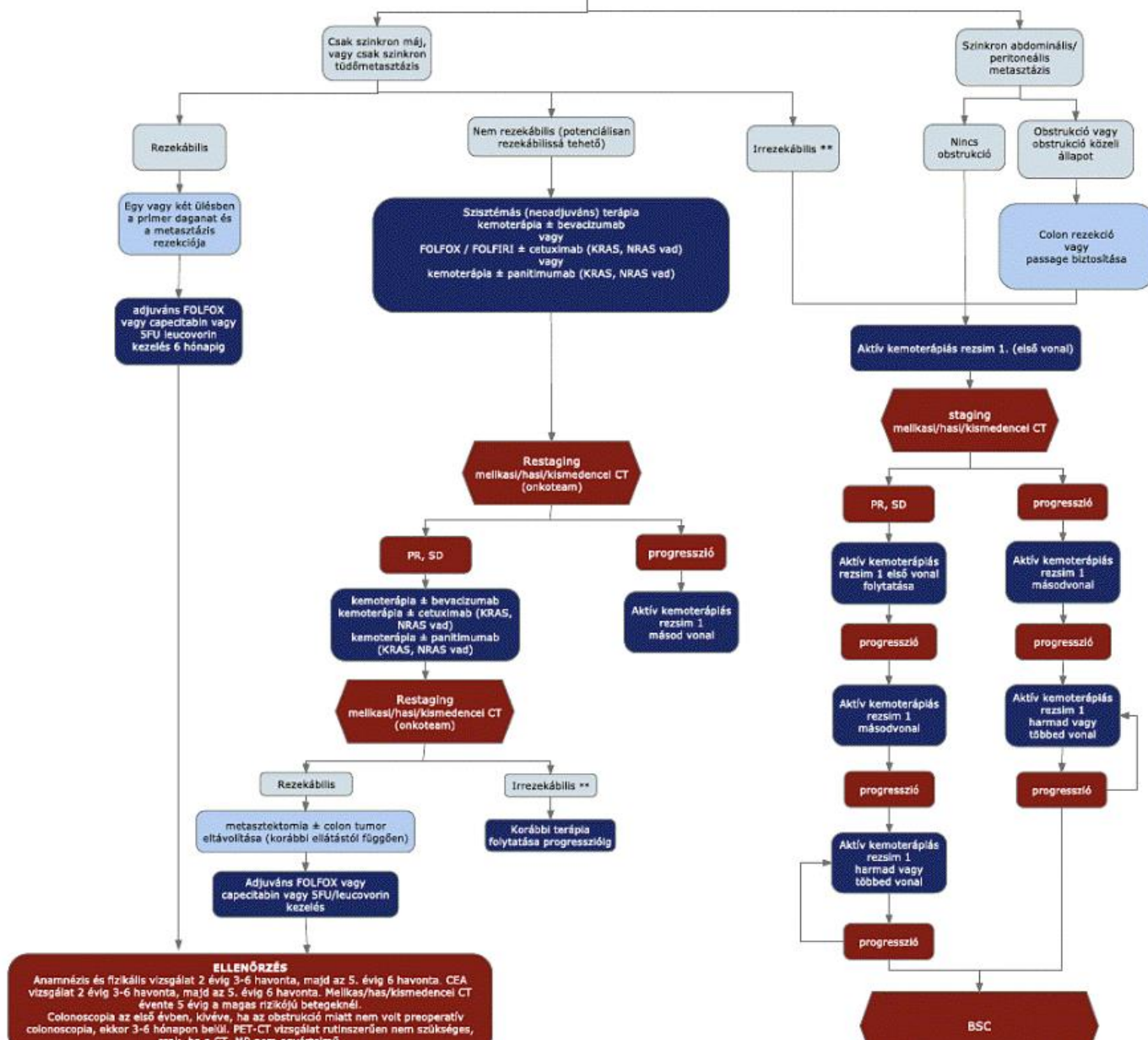
A sigma és colon daganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

3. ábra: A colon daganatok finanszírozási eljárásrendjének 7. ábrája – metakron metasztázis



Forrás: 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet

4. ábra: A colon daganatok finanszírozási eljárásrendjének 8. ábrája – szinkron metasztázis

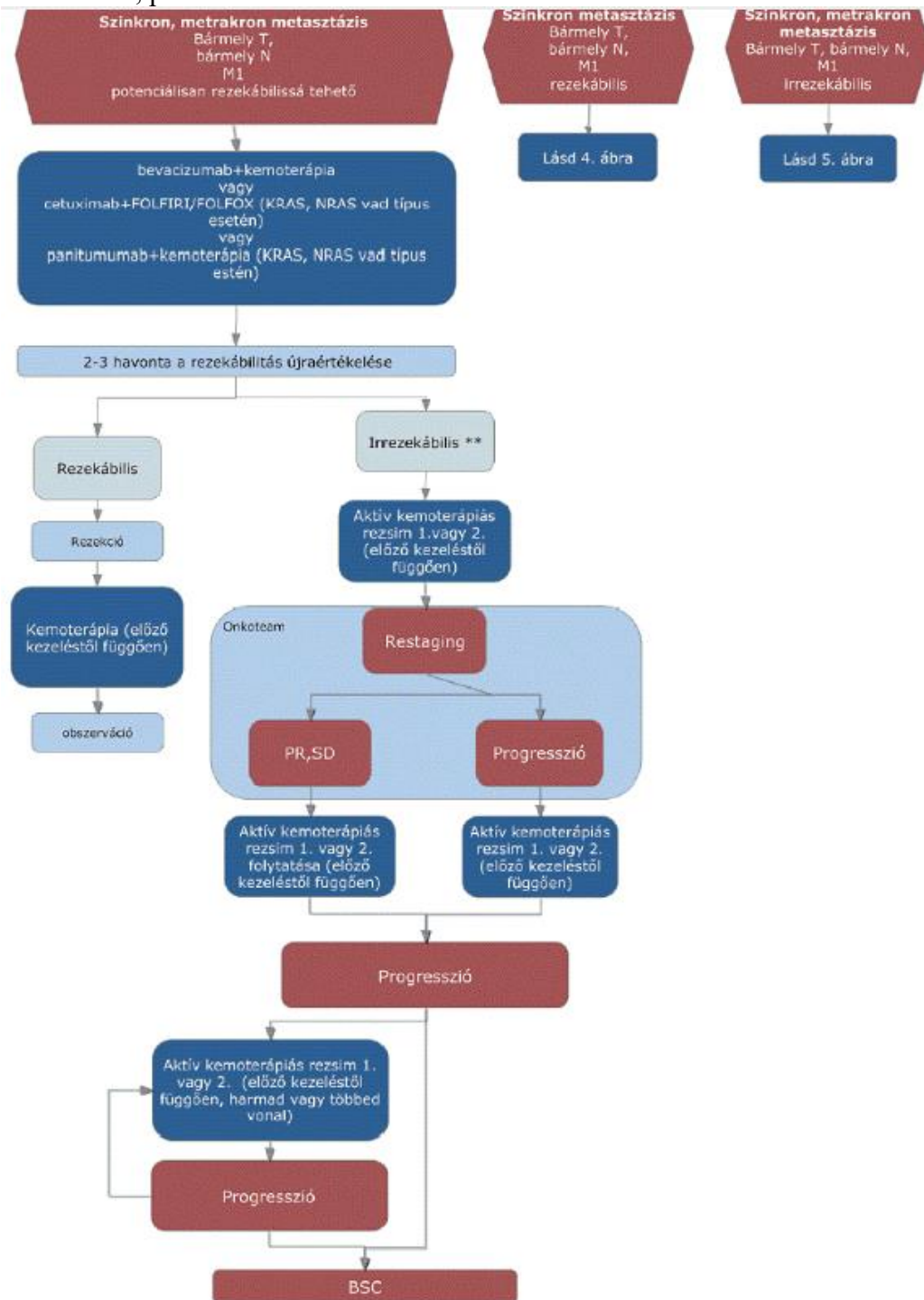


Forrás: 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet



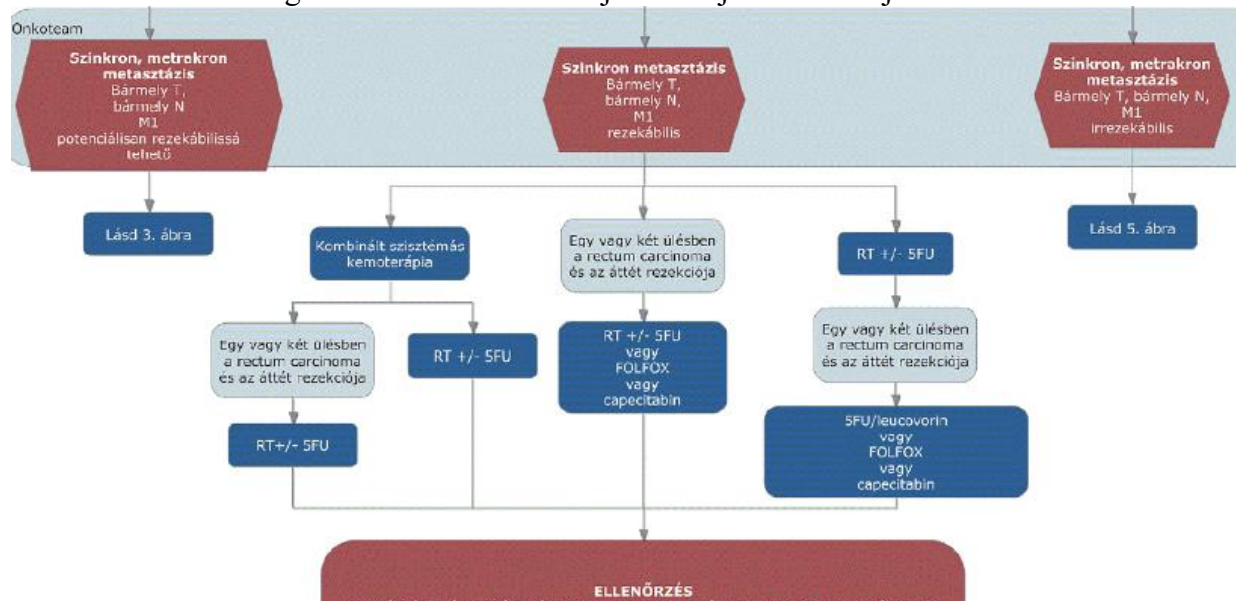
A rectum daganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

5. ábra: A rectum daganatok finanszírozási eljárásrendjének 3. ábrája – szinkron, metakron metasztázis, potenciálisan rezekálissá tehető



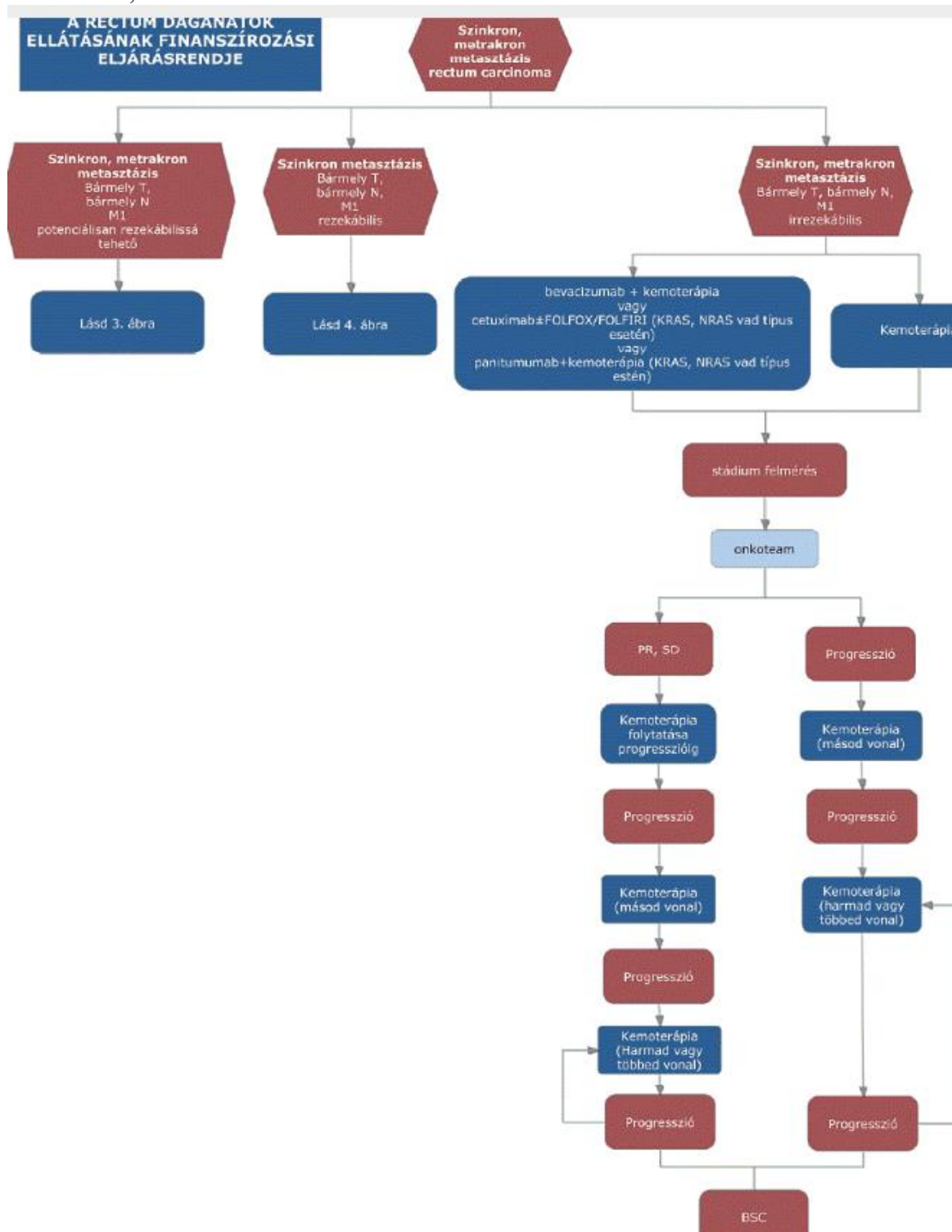
Forrás: 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet

6. ábra: A rectum daganatok finanszírozási eljárásrendjének 4. ábrája – szinkron metasztázis



Forrás: 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet

7. ábra: A rectum daganatok finanszírozási eljárásrendjének 3. ábrája – szinkron, metakron metasztázis, irrezekábilis



Forrás: 31/2010 (V.13.) EüM. rendelet