

Sveikatos apsaugos ministerijoje	
G	A-40 T A
2018 m.	10 mėn.
Nr. 9-19075	



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

UAB „Roche Lietuva“
Info.vilnius@roche.com

2018-10-30
2018-10-30 30
Nr. (122)RR-3806

Kopija:

2018-06-21 Nr.(1.2.10.3-25)10-4878

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

GAZYVARO (*obinutuzumabas*) koncentratas infuziniam tirpalui, 25 mg/ml 40 ml (1000 mg).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

Gazyvaro derinant su chlorambuciliu skirtas gydyti lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančius suaugusius pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka visa fludarabino doze pagrįstas gydymas.

Folikulinė limfoma (FL)

Gazyvaro derinant su chemoterapija skirtas gydyti išplitusia folikuline limfoma sergančius pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atšakas.

Gazyvaro derinant su bendamustinu, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro, skirtas gydyti folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Folikulinė ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfoma (C82).

1.4. Siūlomi apribojimai

Derinant su chemoterapija skirtas gydyti išplitusia folikuline limfoma sergančius pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešvėžiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC15

Veikimo mechanizmas

Obinutuzumabas yra rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, biologinės inžinerijos būdu glikozilintas, II tipo, prieš CD20 antigeną nukreiptas, IgG1 izotipo antikūnas. Jis specifiskai jungiasi prie ekstraląstelinės CD20 transmembraninio antigeno kilpos; šį antigeną išreiškia nepiktybinių ir piktybinių pre-B ir subrendusių B limfocitų paviršiaus, tačiau jo nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalaus audinio ląstelių paviršiaus. Dėl biologinės inžinerijos būdu glikozilinto obinutuzumabo Fc domeno pasireiškia didesnis negu neglikozilintų antikūnų afinitetas ant imuninių efektorinių ląstelių (pvz., natūraliųjų kilerių [NK] ląstelių, makrofagų ir monocitų) esantiems FcγRIII receptoriams.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, obinutuzumabas sutelkia FcγRIII turinčias imunines efektorines ląsteles ir tokiu būdu sukelia tiesioginę ląstelių žūtį bei skatina nuo antikūnų priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (angl., *antibody dependent cellular phagocytosis* – ADCP). Be to, tyrimų *in vivo* duomenimis, obinutuzumabas skatina nedidelio laipsnio nuo komplemento priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *complement dependent cytotoxicity* – CDC). Gyvūnų modeliuose obinutuzumabas skatina ryškų B ląstelių skaičiaus mažėjimą ir priešvėžinį poveikį.

Dozavimas

Gydymo indukcija (derinyje su chemoterapija)

Gazyvaro reikia skirti kartu su chemoterapija, kaip nurodyta toliau:

šeši 28 parų trukmės ciklai derinyje su bendamustinu arba šeši 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu, prednizolonu (CHOP), vėliau skiriant 2 papildomus gydymo ciklus vien Gazyvaro, arba aštuoni 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidu, vinkristinu ir prednizonu/prednizolonu/metilprednizolonu (CVP).

Priklausomai nuo to, kuris kitas vaistas nuo vėžio yra skiriamas kartu su Gazyvaro:

- 1-oji para – visa dozė (1 000 mg);
- 8-oji para – visa dozė (1 000 mg);
- 15-oji para – visa dozė (1 000 mg).

2-6-asis arba 2-8-asis ciklai – juos sudarys tik viena Gazyvaro dozė per 28 dienas arba 21 dieną, priklausomai nuo to, kuris kitas vaistas nuo vėžio yra skiriamas kartu su Gazyvaro:

- 1-oji para – visa dozė (1 000 mg).

Palaikomasis gydymas

Pacientams, kuriems nustatomas visiškasis ar dalinis atsakas skiriant indukcinį gydymą Gazyvaro derinyje su chemoterapija (CHOP arba CVP, arba bendamustinu), reikia tęsti palaikomąjį gydymą skiriant Gazyvaro monoterapijos po 1 000 mg dozę kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Obinutuzumabas – nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) skirtas išplitusia folikuline limfoma sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas. Šiai ligai gydyti yra centralizuotai perkamas prieš CD20 nukreiptas monokloninis antikūnas rituksimabas, ATC L01XC02, ligos kodas C82.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-44. GALLIUM (BO21223).

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
GALLIUM	1					1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• GALLIUM

Tai III fazės, atviras, daugiacentris, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti obinutuzumabo ir rituksimabo efektyvumą ir saugumą gydant išplitusią folikulinę limfomą.

Tyrimė dalyvavo ≥ 18 metų pacientai (N=1 202), kurių ECOG statusas – 0,1,2, sergantys 1–3a laipsnio išplitusia (II stadijos, kai navikas buvo didelės apimties, arba III/IV stadijos) FL ir kurie anksčiau nebuvo gydyti. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sirgę 3b laipsnio FL.

Tiriamieji buvo randomizuoti į dvi grupes: obinutuzumabo (A grupė, n=601) ir rituksimabo (B grupė, n=601) grupes atsitiktine tvarka santykiu 1:1, kartu skirta chemoterapija (bendamustinu, CHOP ar CVP). Rituksimabo grupėje bendamustiną gavo 341 pacientas, CHOP – 203, CVP – 57 pacientai, obinutuzumabo grupėje 345 pacientams skirtas bendamustinas, CHOP – 195, CVP – 61 pacientas. Po 1 metų rituksimabo grupėje išgyveno 89 % pacientų, kurie gavo bendamustiną, CHOP – 93,8 %, CVP – 78,9 %. Obinutuzumabo grupėje vienerius metus išgyveno 93,9 % pacientų, kurie gavo bendamustiną, CHOP – 93,6 %, CVP – 95 %. Vėliau, tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas visiškas arba dalinis atsakas į gydymą, tęsta palaikomoji terapija vien obinutuzumabu arba rituksimabu.

A grupėje indukciniam limfomos gydymui buvo skiriama po 1000 mg obinutuzumabo intraveninės infuzijos būdu. Iš viso skirti šeši obinutuzumabo ciklai (kas 28 paras) kartu su šešiais bendamustinu gydymo ciklais arba iš viso aštuoni obinutuzumabo gydymo ciklai (kas 21 parą) kartu su aštuoniais CVP arba aštuoniais CHOP ciklais (jeigu pacientai CHOP gavo šešis 21 d ciklus, obinutuzumabas buvo skirtas tik 7-o ir 8-o ciklo metu).

B grupėje indukciniam limfomos gydymui buvo skiriama rituksimabo intraveninės infuzijos būdu šešis gydymo ciklus kartu su šešiais gydymo bendamustinu ciklais arba kartu su aštuoniais CHOP ciklais arba aštuoniais CVP ciklais (jeigu pacientai CHOP gavo šešis 21 d ciklus, obinutuzumabas monoterapija buvo skirtas tik 7-o ir 8-o ciklo metu).

Pacientams, kuriems po 6-8 ciklų buvo pasiektas atsakas, buvo skiriamas palaikomasis gydymas rituksimabu arba vienu obinutuzumabu (po 1000 mg kartą kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba iki dvejų metų).

Chemoterapinių vaistų dozės: CHOP – ciklofosfamidą 750 mg/m², doksorubicinas 50 mg/m² ir vinkristinas 1,4 mg/m² (maksimali dozė 2 mg dienai) i/v infuzija, plius prednizolonas 100 mg/d per burną 1–5 chemoterapijos dienomis per šešis 21 dienos ciklus; CVP – tos pačios dozės (C, V ir P), bendamustinas – 90 mg/m² intravenine infuzija per 1-2 dienas per šešis 28 d ciklus.

Iš 601 į obinutuzumabo grupės randomizuotų pacientų, 594 pradėjo indukcinį gydymą, 557 jį baigė ir 539 pradėjo palaikomąjį gydymą, kurį baigė 361 pacientas. Rituksimabo grupėje 598 tiriamieji pradėjo indukcinį gydymą, 551 jį baigė, 527 iš jų pradėjo palaikomąjį gydymą, baigė 341 pacientas. Pagrindinė vertinamoji baigtis – tyrėjo vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (*progression-free survival*). Tyrimo metu buvo siekiama įrodyti obinutuzumabos pranašumą prieš rituksimabą (*superiority*). Išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki anksčiausio progresavimo įvykio, atkryčio, ar mirties nuo bet kokios priežasties.

Antrinės efektyvumo vertinamosios baigtys: nepriklausomo komiteto vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo, laikas iki kito gydymo nuo limfomos paskyrimo, bendrasis išgyvenamumas, pacientų, kuriems indukcinio gydymo pabaigoje gautas atsakas, dalis (atsako dažnis), išgyvenamumas be ligos, išgyvenamumas be įvykių.

Rezultatai

Tyrėjų vertinimu 3 metų išgyvenamumas be ligos progresavimo, atkryčio ar mirties (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo nustatytas 80,0% obinutuzumabo grupės pacientų, skiriant gydymą su rituksimabu – 73,3% pacientų (rizikos santykis – 0,66; 95% PI 0,51–0,85; p=0,001). Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje. Atlikta atnaujinta 6,6 mėnesių

trukmės pacientų duomenų analizė (duomenys baigiasi 2016 rugsėjo 10 dieną), kuri parodo tyrėjo įvertintą laiką iki ligos progresavimo. Lyginant obinutuzumabo su rituksimabu grupes, tyrėjo įvertinto laiko iki ligos progresavimo rizikos santykis buvo 0,68 (95% PI: 0,54, – 0,87; $p=0,0016$). Rezultatai išliko nepakitę kaip ir pirminės analizės metu.

Nepriklausomo komiteto vertintas 3 metų išgyvenamumas be ligos progresavimo obinutuzumabo grupėje buvo 81,9 % pacientų, o rituksimabo grupėje 77,9 % pacientų (rizikos santykis 0,66; 95 % PI 0,54 – 0,93; $p=0,01$). Naujas limfomos gydymas per 3 metus buvo paskirtas 13,3% obinutuzumabo grupės pacientų, o 18,5% rituksimabo grupės pacientų.

Bendras išgyvenamumas obinutuzumabo ir rituksimabo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: obinutuzumabo grupėje 34,5 mėnesius išgyveno 94,0 %, rituksimabo grupėje 92,1% pacientų (rizikos santykis 0,75; 95 % PI 0,49-1,17; $p=0,21$). Bendrojo išgyvenamumo duomenys nebrandūs, galutiniai tyrimo rezultatai numatomi 2021 metais.

Bendrojo atsako dažnis gydymo indukcijos pabaigoje abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Skiriant gydymą obinutuzumabu, pacientų su ligos progresavimu, atkryčiu, mirtimi (išgyvenamumas be įvykių) buvo 18,6 % ir skiriant gydymą su rituksimabu tokių pacientų buvo 26,5 % (rizikos santykis 0,65; PI 0,51-0,83; $p<0,001$). Pagal atliktą pacientų pogrupių analizę tiek rituksimabo, tiek obinutuzumabo grupėse vertinant vienerių metų išgyvenamumą, blogesni duomenys stebėti Rytų Europoje negu kituose regionuose.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

• GALLIUM

Obinutuzumabo ir rituksimabo lyginamojo tyrimo metu nepageidaujamų įvykių, lėmusių tyrimo nutraukimą, daugiau buvo obinutuzumabo grupėje 12,6 % vs. 10,9 %. Per visą tyrimą mirė obinutuzumabo grupėje 35 pacientai, rituksimabo – 46. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo susijusios su preparato infuzija ir pasitaikė dažniau obinutuzumabo grupėje 59,3 % vs. 48,9 %. Sunki febrili neutropenija (3 – 5 laipsnio) pasireiškė dažniau obinutuzumabo grupėje nei rituksimabo: 6,9 % vs. 4,9 %. Su preparato infuzija susijusios reakcijos (3 – 5 laipsnio) taip pat dažniau pasireiškė obinutuzumabo grupėje lyginant su rituksimabo grupe: 6,7 % vs. 3,7 %. Sunkios trombocitopenijos dažniau pasireiškė obinutuzumabo grupėje: 6,1 % vs. 2,7 %. Sunkios infekcijos (3 – 5 laipsnio) dažniau stebėtos taip pat obinutuzumabo grupėje nei rituksimabo: 18,2 vs. 14,2 %.. 0

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie	10 □

gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	
--	--

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 (3+6) balai

Obinutuzumabas - yra rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, nukreiptas prieš CD20 antigeną, IgG1 izotipo antikūnas. Tai nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

Pareiškėjas siūlo obinutuzumabą kompensuoti išplitusia folikuline limfoma sergantiems negydytiems pacientams, ir skirti jį kartu su chemoterapija.

Vertinimui pateikto randomizuoto atviro klinikinio tyrimo pradiniai rezultatai parodė, kad skiriant obinutuzumabą statistiškai patikimai padaugėja pacientų, kurie išgyvena tris metus, lyginant su rituksimabu. Tačiau bendras išgyvenamumas statistiškai reikšmingai abiejose grupėse nesiskyrė. Tyrimo metu obinutuzumabo grupėje stebėta daugiau sunkių nepageidajamų reiškinių (dažniau pasireiškė sunki neutropenija, trombocitopenija, sunkūs kardiovaskuliniai įvykiai).

Pateikti pirminės analizės duomenys nebrandūs, galutinių rezultatų tikimasi tik 2021 m. pabaigoje, kurie turėtų atsakyti į klausimą, ar obinutuzumabas yra pranašesnis už rituksimabą. Dabartiniai duomenys rodo, kad obinutuzumabas pacientams, sergantiems išplitusia folikuline limfoma, suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtraukto preparato terapine nauda.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>Indication: Follicular Lymphoma (previously untreated) Funding Request: For the treatment of patients with previously untreated stage II bulky (>7cm), III or IV follicular lymphoma (FL) Review Status: Under Review pERC Meeting (target date): August 16, 2018</p> <p>https://www.cadth.ca/gazyva-follicular-lymphoma-previously-untreated-details</p>
SMC (Škotija)	<p>Following a full submission considered under the orphan process obinutuzumab (Gazyvaro®) is not recommended for use within NHS Scotland. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of obinutuzumab. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting. A patient and clinician engagement (PACE) meeting was held to consider the added value of obinutuzumab in the context of treatments currently available in NHS Scotland. At the PACE meeting, attention was drawn to the unmet need for effective treatment options in patients with very poor prognosis and a narrow range of</p>

	<p>treatment options, which can be associated with significant adverse events and/or limited benefits.</p> <p>Clinical experts consulted by SMC considered that there is unmet need in this therapeutic area, namely for effective therapies for certain rituximab-refractory patients with limited treatment options.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3115/obinutuzumab_gazyvaro_final_dec_2018_amended_141217_for_website.pdf</p>
HAS (Prancūzija)	<p>GAZYVARO in combination with bendamustine in induction, followed by a GAZYVARO maintenance treatment, is a supplemental second-line or later therapeutic strategy in patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment including rituximab. Šiuo metu rekomenduojama obinutuzumabą skirti kaip antros eilės vaistą folikulinei limfomai gydyti, jeigu gydymas rituksimabu buvo neefektyvus. No clinical benefit demonstrated in combination with bendamustine followed by Gazyvaro maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen. No improvement in overall survival has been demonstrated.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/gazyvaro_summary_ct15477.pdf</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Obinutuzumab is recommended as an option for untreated advanced follicular lymphoma in adults (that is, first as induction treatment with chemotherapy, then alone as maintenance therapy), only if: the person has a Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score of 2 or more the company provides obinutuzumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/resources/obinutuzumab-for-untreated-advanced-follicular-lymphoma-pdf-82606778328517</p>
TLV (Švedija)	<p>TLV's assessment based on current available documentation is that treatment with Gazyvaro means a cost per won QALY of approximately 600,000 kronor. The uncertainties in the health economics model are judged to be high and are predominantly in assumptions about the length of sustained effect on progression-free survival. There have also been identified uncertainties regarding divergence in mortality for early and late graduated patients as well as treatment duration. The results in TLV sensitivity analyzes also show that these parameters have a significant impact on the results.</p> <p>https://www.tlv.se/download/18.5df18da31634dd36ac4a662b/1526366772629/bes180503_halsoekonomisk_bedomning_gazyvaro.pdf</p>
iQwig (Vokietija)	<p>Gazyvaro priskirtas orfaniniams vaistams, terapinė nauda nevertinama.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys