



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

1. INDIKACIJA

Palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių progresavusiu (FIGO III ir IV stadijų) BRCA1/2 mutavusiu (germinacinių ir/arba somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškasis arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu.

2. DOZAVIMAS

Kiaušidžių, kiaušintakių ir pilvaplėvės ertmės vėžiui gydyti:

Lynparza 100 mg ir 150 mg tabletės

Rekomenduojama Lynparza dozė yra po 300 mg (dvi 150 mg tabletės) 2 kartus per parą (paros dozė – 600 mg). 100 mg tabletės yra skirtos dozei mažinti. Pacientėms, sergančioms platinai jautriam atsinaujinusiui (angl. platinum-sensitive relapsed, PSR) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms yra pasireiškęs atsakas (pilnutinis arba dalinis) į chemoterapiją platinos pagrindu, vartoti Lynparza reikia pradėti praėjus ne daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatų, kurso dozės.

Gydymo trukmė

BRCA mutavusio progresavusio kiaušidžių vėžio pirmos eilės palaikomasis gydymas

Gydymą galima tęsti tol, kol pasireikš radiologinis ligos progresavimas, nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 2 metų, jeigu po 2 gydymo metų nėra radiologinių ligos požymių. Jeigu, praėjus 2 metams, yra ligą rodančių duomenų, tačiau, gydančio gydytojo nuomone, tolesnis gydymas gali būti naudingas, tai jį galima tęsti. Platinai jautraus atsinaujinuso kiaušidžių vėžio palaikomasis gydymas Pacientes, sergančias platinai jautriam atsinaujinusiui didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. gBRCA1/2 mutavęs HER2 neigiamas metastazavęs krūties vėžys Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Svarbūs Lynparza kapsulių ir tablečių dozavimo skirtumai

Lynparza kapsulių (50 mg) negalima keisti Lynparza tabletėmis (100 mg ar 150 mg) pagal vienodą miligramų skaičių, nes šių farmacinių formų dozavimas ir biologinis įsisavinamumas skiriasi. Būtina laikytis specifinių kiekvienos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registravimo data: 2014-12-16

Tiekimo Lietuvos rinkai pradžios data nenurodyta.

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Kiaušidžių vėžys apibendrintai reiškia kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminį pilvaplėvės vėžį, siūlomoms kompensuotoms indikacijoms pagal TLK-10-AM klasifikaciją yra ***Kiaušidės piktybinis navikas (C56), kiaušintakio piktybinis navikas (C57.0) ir pilvaplėvės piktybinis navikas (C48)***.

Kiaušidžių vėžio gydymo taktika priklauso nuo vėžio stadijos, bendros sveikatos būklės. Kiaušidžių vėžio stadija nustatoma tik chirurgiškai. Po operacijos atliekamas pooperacinės medžiagos pataloginis ištyrimas. Per pataloginį tyrimą nustatomas naviko (tai leidžia įvertinti pirminį naviką – „T^c“), jo metastazių dydis, morfologinis naviko tipas ir jo diferenciacijos laipsnis. FIGO (angl. *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) patvirtinta chirurginė kiaušidžių vėžio klasifikacija.

2018 metais Lietuvoje nustatyti 589 nauji kiaušidžių vėžio (pateikiami Higienos instituto duomenys pagal ligos kodą C56) atvejai. Viso sirgo (ligotumas) 2.336 moterys 2018 m. ir 2.374 moterys 2019 m. 2018 metais Lietuvoje nuo kiaušidžių vėžio mirė 262 moterys ir 2019 m. mirė 222 moterys. [1,2] Lietuvos vėžio registro (LVR) duomenimis, lyginant su kitais moterų vėžiniais susirgimais, būtent kiaušidžių vėžys dažniausiai nustatomas III ir IV stadijos, kas yra blogas prognostinis faktorius. Beveik du trečdaliai kiaušidžių vėžio atvejų Lietuvoje diagnozuojama esant III ar IV stadijai [3,4]. Per 2017-2019 metus sergančių skaičius per metus augo mažiau kaip 2 proc.

Didelio piktybiškumo laipsnio kiaušidžių vėžys yra nustatomas apie 70% moterų. [5] Rizika susirgti kiaušidžių vėžiu yra susijusi su vėžį skatinančiomis BRCA1, BRCA2 genų mutacijomis [6]. Nustatyta, kad apskritai BRCA mutacijos didina tikimybę susirgti kiaušidžių vėžiu [7]. Moterims su BRCA mutacijomis kiaušidžių vėžys pasireiškia jaunesniame amžiuje, ypač esant BRCA1 mutacijai [7,8]. Iki 15% kiaušidžių vėžio (daugiausiai serozinio) atvejų nustatomos BRCA mutacijos [6]. Lietuvoje BRCA1 ir BRCA2 mutacijos nustatytos 22% sergančių kiaušidžių vėžiu pacientų [9]. Tai rodo, kad per metus gali būti apie 90 naujų pacientų su didelio piktybiškumo kiaušidžių vėžiu su BRCA1/2 mutacijomis bei 7 pacientės, kurioms bus diagnozuotas pilvaplėvės piktybinis navikas [4, 6, 9].

Standartinis išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas yra citoredukcinė operacija ir pooperacinė chemoterapija platinos pagrindu [8,10]. Chemoterapijos standartu laikomas gydymas karboplatina su paklitakseliu, nes derinys su cisplatina nors ir yra toks pat efektyvus, bet labiau toksiškas [8,11,12]. Pilnas atsakas pasiekiamas apie 75% atvejų, tačiau per maždaug 2 metus apie 75-80% pacientų su išplitusia liga patiria atkrytį. [12–14]. Recidyvavęs kiaušidžių vėžys klasifikuojamas pagal trukmę nuo paskutinės terapijos iki atkryčio. Jei nuo paskutinės terapijos iki atkryčio praėjo 6 mėn. ar mažiau, recidyvavęs kiaušidžių vėžys yra platinai atsparus, jei trukmė >6 mėn., recidyvavęs kiaušidžių vėžys yra platinai jautrus.

Pirmojo atkryčio metu apie 25% pacientų diagnozuojamas platinos preparatams atsparus vėžys, o laikui bėgant beveik visoms pacientėms recidyvavęs kiaušidžių vėžys tampa platinos preparatams atspariu [15]. Platinos preparatams atsparaus recidyvavusio kiaušidžių vėžio prognozė yra bloga, tikėtinas bendrasis išgyvenamumas paprastai yra mažesnis nei 12 mėn. [6,8,16]

Esant platinai jautriam recidyvavusiam kiaušidžių vėžiui, kartojamas gydymas terapinėmis schemomis su platinos preparatais. Nežiūrint to, kad liga jautri platinai, gydymo efektas standartinėmis schemomis yra gana trumpalaikis, liga vėl atsinaujina, ligai progresuojant vystosi ascitas. Atsakas į terapiją su platinos preparatais ženkliai mažėja po kiekvieno sekančio ligos recidyvo. Dažniausiai skiriama karboplatina su gemcitabinu, paklitakseliu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Žinoma, kad terapija dupletais duoda geresnius rezultatus už monoterapiją. Geresni rezultatai gaunami, kai yra ilgesnis laikotarpis nuo paskutinės terapijos. [6,8,16]

Moterims su naujai diagnozuotu išplitusiu kiaušidžių vėžiu siekiama išlaikyti kaip galima ilgesnę remisiją po pirmos eilės gydymo, nes ligos recidyvas siejamas su bloga prognoze [6,8,16]. Recidyvavęs kiaušidžių vėžys siejamas su didesniu mirtingumo dažniu, o antros eilės terapijos tikslas jau nėra ligos išgydymas [17].

Šiuo metu pacientėms, kurios pasiekė atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, taikoma Stebėjimo ir laukimo taktika, pacientės aktyvaus gydymo negauna iki ligos progresavimo. Progresavusiu BRCA1/2 mutavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms po atsako į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu turėtų būti skiriamas palaikomasis gydymas olaparibu.

Palaikomajam gydymui olaparibu, pasiekus atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, alternatyva yra stebėjimo ir laukimo taktika.

Standartinis išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas yra citoredukcinė operacija ir pooperacinė chemoterapija platinos pagrindu. Chemoterapijos standartu laikomas gydymas karboplatina su paklitakseliu. ESMO gairėse nurodoma, kad derinys su cisplatina nors ir yra toks pat efektyvus, bet labiau toksiškas. Paprastai skiriami 6 ciklai kas 3 savaites. Kiti galimi chemoterapijos deriniai: docetakselis ir karboplatina, doksorubicinas ir karboplatina.

Šiuo metu pacientėms, kurios pasiekė atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, taikoma stebėjimo ir laukimo taktika, pacientės aktyvaus gydymo negauna iki ligos progresavimo.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

SOLO-1

SOLO-1 – tai tarptautinis, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas. Į šį tyrimą buvo įtrauktos pacientės, kurioms buvo naujai diagnozuotas, histologiškai patvirtintas, progresavęs (III ar IV FIGO stadija), BRCA mutavęs didelio laipsnio serozinis ar endometrioidinis kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės ar kiaušintakių vėžys. Pacientėms turėjo būti skirta pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu ir turėjo būti pasiektas visiškas arba dalinis atsakas. Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į olaparibo ir placebo grupes. Olaparibo grupės (n=260) pacientėms buvo skiriamas olaparibas 300 mg 2 kartus per dieną, o placebo grupės (n=131) pacientėms – įprastinė stebėseną ir olaparibą atitinkančios placebo tabletės 2 kartus per dieną.

Tyrimo metu taikytas gydymas

Pacientės buvo randomizuotos 2:1 į olaparibo ir placebo grupes. Olaparibo grupės (n=260) pacientėms buvo skiriamas olaparibas tabletėmis 300 mg 2 kartus per dieną, o placebo grupės (n=131) pacientėms – įprastinė stebėseną ir olaparibą atitinkančios placebo tabletės 2 kartus per dieną. Gydymas buvo tęsiamas iki 2 metų arba objektyvaus radiologinio ligos progreso. Praėjus 2 metams, pacientės su visišku atsaku (nėra radiologinių ligos požymių) turėjo nutraukti gydymą. Pacientėms, kurioms buvo nustatyta stabili liga tyrėjo sprendimu galėjo tęsti gydymą išlaikant aklumą. Baigus gydymą, tolesnis gydymas buvo parenkamas tyrėjo sprendimu.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai

1. ≥ 18 metų amžius;
2. Naujai diagnozuotas, histologiškai patvirtintas, progresavęs (III ar IV FIGO stadija), BRCA mutavęs didelio laipsnio serozinis ar endometrioidinis kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės ar kiaušintakių vėžys;

3. Užbaigta pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu (intraveninė ar intraperitoninė, mažiausiai šeši ciklai, daugiausiai devyni ciklai; mažiausiai keturi tuo atveju, jei gydymas nutrauktas dėl toksiškumo);
4. Pacientėms, sergančioms III stadijos vėžiu, turėjo būti taikytas vienas bandymas atlikti optimalią citoredukcinę operaciją (*must have had one attempt at optimal debulking surgery*);
5. Pacientėms, sergančioms IV stadijos vėžiu, turėjo būti atlikta biopsija ir/ar citoredukcinė operacija;
6. Germinacinių ir (arba) somatinių ląstelių jautrumo krūties vėžiui geno (angl. breast cancer susceptibility gene, BRCA) Nr. 1 arba 2 kenksmingos arba įtariamai kenksmingos mutacijos buvimas;
7. Randomizuotos per 8 savaites nuo paskutinės chemoterapijos dozės;
8. CA-125 mažesnis ne viršutinė normos riba arba patenka į 15 proc. intervalą lyginant su pradiniu tyrimu, atliktu ≥ 7 dienos prieš antrąjį tyrimą;
9. Funkcinė būklė pagal ECOG 0 arba 1;
10. Numatoma gyvenimo trukmė ≥ 16 savaičių.

Pagrindiniai atmetimo kriterijai

1. Ne kenksmingos BRCA mutacijos (pvz., neaiškaus klinikinio reikšmingumo variantai);
2. Stadija pagal FIGO I, IIA, IIB, IIC;
3. Stabilī ar progresuojanti liga, t.y. nepasiektas atsakas chemoterapija platinos pagrindu;
4. Pacientėms, kurioms taikyta daugiau nei viena citoredukcinė operacija;
5. Pacientės, kurios buvo gydytos dėl ankstesnės stadijos kiaušidžių vėžio;
6. Ankstesnis gydymas PARP inhibitoriumi, įskaitant olaparibą;
7. Gydytos bevacizumabu ar bet koku tiriamuoju vaistu pirmos eilės gydymo metu (derinyje su chemoterapija ar kaip palaikomasis gydymas);
8. Ramybės EKG QTc > 470 ms bent dvejose EKG, atliktose su ne mažiau kaip 24 valandų pertrauka arba ilgo QT sindromas šeiminėje anamezėje;
9. Bet kokia sisteminė chemoterapija ar radioterapija (išskyrus paliatyvūs) trijų savaičių laikotarpiu iki tyrimo metu naudotų vaistų skyrimo;
10. Stiprių CYP3A4 inhibitorių naudojimas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) tyrėjų vertinimu, kuris buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki objektyvaus ligos progreso, remiantis radiologiniais tyrimais pagal RECIST v1.1 kriterijus arba mirties dėl bet kokios priežasties nesant ligos progreso. Pacientės, kurių liga neprogresavo ir kurios nemirė iki duomenų analizės buvo cenzūruojamos pagal paskutinių turimų duomenų, tinkamų įvertinti pagal RECIST kriterijus, datą. Jei progresas nustatomas po dviejų ar daugiau praleistų vizitų, duomenys cenzūruojami pagal paskutinius turimus RECIST duomenis. Jei pacientai neturi nei vieno vertinimui tinkamo vizito ar neturi radinių duomenų, tada cenzūravimas atliekamas pirmos dienos data, nebent pacientas numiršta pirmųjų dviejų vizitų laikotarpiu.

Navikas buvo vertinamas tyrimo pradžioje, kas 12 savaičių pirmus 3 metus, vėliau – kas 24 savaites skaičiuojant nuo randomizacijos dienos iki objektyvaus ligos progreso. IBLP buvo analizuojamas, naudojant *log-rank* testą, stratifikuotą pagal atsaką į pirmos eilės chemoterapiją. Jautrumo analizei IBLP buvo vertinamas ir užaklinto nepriklausomo centrinės peržiūros komiteto.

Statistinės analizės ypatumai

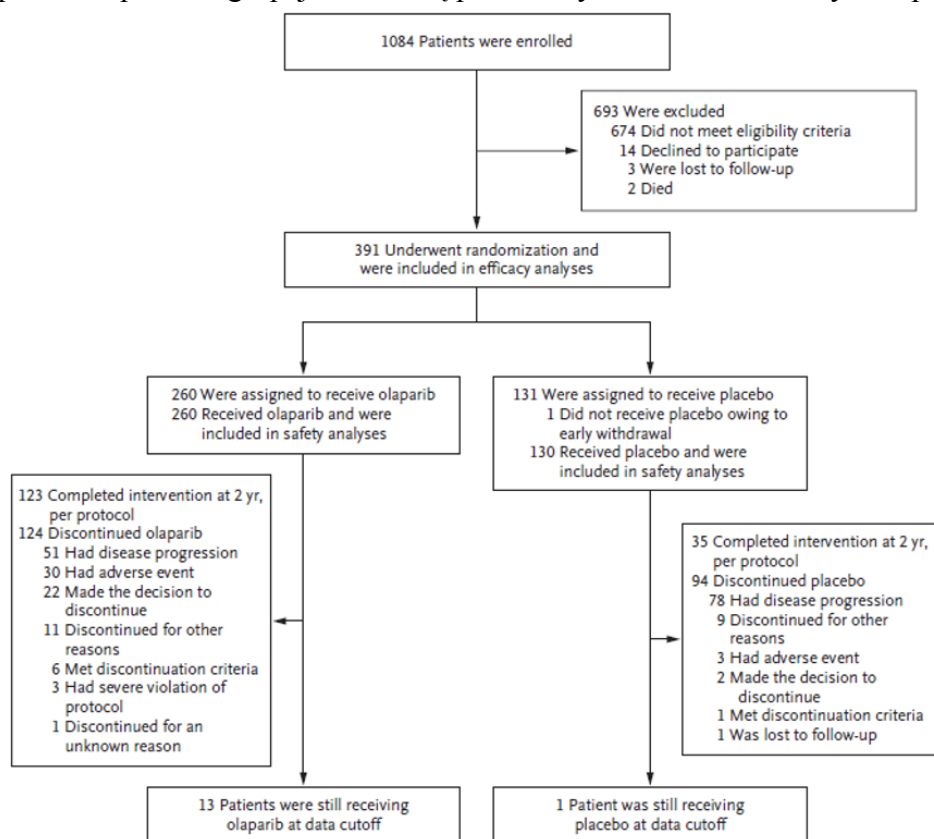
Veiksmingumo analizei buvo naudota visų randomizuotų pacientų populiacija (angl. *intention-to-treat population*). Saugumui vertinti buvo įtrauktos tos pacientėms, kurioms buvo skirta bent viena priskirto vaisto (olaparibo ar placebo) dozė.

Buvo apskaičiuota, kad norint pasiekti 90 proc. galią turi įvykti 206 pagrindinės vertinamosios baigties įvykiai, taikant dvipusį reikšmingumo lygmenį $\alpha=0,05$ ir darant prielaidą ligos progreso ar mirties rizikos santykis lyginant olaparibą ir placebo bus 0,62 (IBLP mediana placebo grupėje – 13 mėnesių). Kadangi pagrindinės vertinamosios baigtys vyko lėčiau nei tikėtasi, buvo pakoreguotas tyrimo protokolai, numatant pagrindinę duomenų analizę atlikti įvykius 196 įvykiams.

Laiko iki įvykių analizei buvo taikytas stratifikuotas *log-rank* testas, apskaičiuojant rizikos santykį, 95 proc. PI ir p reikšmes. I tipo klaidai kontroliuoti buvo naudojama dauginio testavimo procedūra – pirmiausiai buvo analizuojamas IBLP – jei nulinė hipotezė atmetama, tuomet testuojamas IBLP2, ir, atmetus nulinę hipotezę, atliekama BI analizė. Į dauginį testavimą nebuvo įtrauktos laiko iki paskesnio pirmojo ir antrojo sisteminio gydymo ligai progresavus.

Pacientų pasiskirstymas tyrime

Į klinikinį tyrimą SOLO1 buvo randomizuotas 391 pacientas: 260 pacientų buvo priskirti olaparibo grupei ir 131 placebo grupei (vienam pacientui nebuvo skirta nė viena placebo dozė dėl ankstyvo pasitraukimo iš klinikinio tyrimo). 2 metų gydymą užbaigė 123 pacientai olaparibo grupėje ir 35 pacientai placebo grupėje. Pacientų pasiskirstymas klinikiniame tyrime pavaizduotas grafiškai 1 pav.



1 pav. Pacientų pasiskirstymas klinikiniame tyrime SOLO1

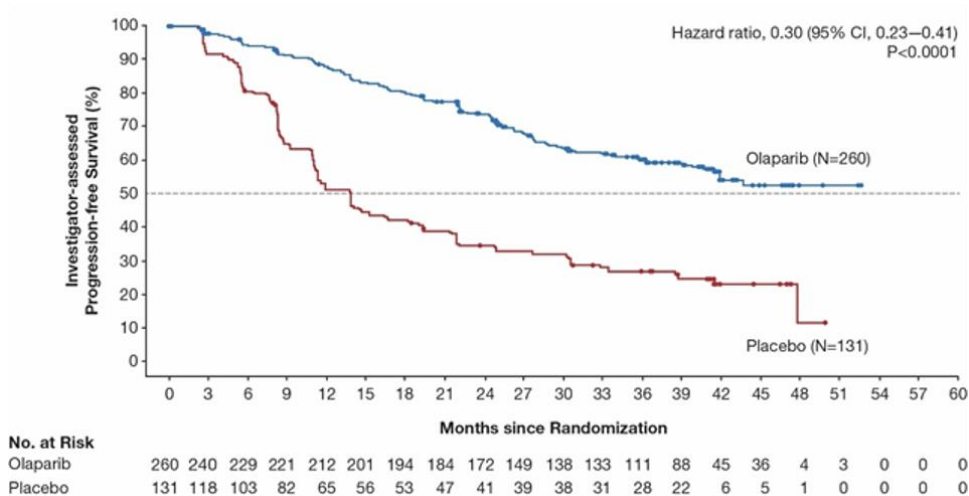
Rezultatai

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Pagrindinės vertinamosios baigties (IBLP) rezultatai buvo analizuojami įvykus 198 ligos progreso arba mirties įvykių (duomenų branda 51 proc.). Šios analizės metu IBLP mediana olaparibo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 13,8 mėn., ligos progreso ar mirties rizikos santykis 0,30 (95 proc. PI 0,23 – 0,41); $p < 0,0001$ (Lentelė 3.5.4.1; Pav. 3.5.1.1).

Lentelė 3.5.4.1. Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai

Vertinamoji baigtis	Olaparibas (N=260)	Placebas (N=131)
IBLP (tyrėjo vertinimu)		
Įvykiai, n (%)	102 (39,2)	96 (73,3)
Mediana, mėn.	NR	13,8
RS (95% CI)	0,30 (0,23; 0,41)	
P reikšmė	<0,0001	
NR = nepasiekta; RS = rizikos santykis; IBLP = išgyvenamumas be ligos progreso		



Pav. 3.5.4.1. IBLP tyrėjo vertinimu Kaplan Meier kreivė

Taip pat buvo atliktos šios jautrumo analizės:

1. Pasitraukimo iš tyrimo šališkumui (angl. *attrition bias*) įvertinti – IBLP mediana olaparibo grupėje 49,9 mėn., placebo grupėje – 13,8 mėn.;
2. Informacijos cenzūravimo šališkumui įvertinti – IBLP mediana olaparibo grupėje 46,9 mėn., placebo – 11,8 mėn.);
3. Laiko iki pirmos paskesnės terapijos ar mirties analizė – mediana olaparibo grupėje 51,8 mėn., placebo grupėje – 15,1 mėn.

Antrinės vertinamosios baigtys

- Išgyvenamumo be ligos progresavimo (laikas nuo randomizacijos iki nustatyto antro ligos progresavimo ar mirties) – nustatyta IBLP2 mediana placebo grupėje buvo 41,9 mėn., olaparibo grupėje – nepasiekta. Ligos progresavimo ir mirties rizikos santykis 0,50 (95 proc. PI 0,35 - 0,72); $p = 0,0002$. Duomenų branda 31 proc.;
- Laikas iki pirmos kitos terapijos (angl. *time to first subsequent therapy*) – nustatyta laiko iki kitos terapijos mediana olaparibo grupėje buvo 51,8 mėn., placebo grupėje 15,1 mėn., rizikos santykis 0,30 (95 proc. PI 0,22 - 0,40); $p < 0,0001$;
- Laikas iki antros kitos terapijos (angl. *time to second subsequent therapy*) – nustatyta laiko iki antros kitos terapijos mediana olaparibo grupėje buvo nepasiekta, placebo grupėje 40,7 mėn., rizikos santykis 0,45 (95 proc. PI 0,32 - 0,63); $p < 0,0001$;
- Bendras išgyvenamumas – duomenų vertinimo metu (po 41 mėn. nuo tyrimo pradžios) - Dauguma pacientų vis dar buvo gyvi ir dalyvavo tyrime atliekant pirminės PFS analizės duomenis, (2018 m. gegužės 17 d. 21,0 proc. bendrojo išgyvenamumo duomenų branda). BI mediana nepasiekta nė vienoje gydymo grupėje. Galutinės SOLO1 OS analizės bus

atliekamos maždaug 60 proc. BI duomenų brandos, o šiuo metu tikimasi gauti rezultatus **** m.

Pacientų praneštos baigtys

Pacientų praneštos tyrimo baigtys buvo vertinamos naudojant Vėžio gydymo funkcinio vertinimo – kiaušidžių klausimyną (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) questionnaire*). Pagrindinė gyvenimo kokybės analizės vertinamoji baigtis buvo FACT-O tyrimo išeičių indeksas (angl. *Trial Outcome index*), kuris yra paremtas fizine ir funkicine gerove bei specifiniais kiaušidžių vėžio simptomais. Tyrimo išeičių indekso įverčiai svyruoja nuo 0 iki 100, o FACT-O įverčiai nuo 0 iki 152, didesnis įvertis rodo geresnę gyvenimo kokybę. Pokytis 10 balų buvo laikomas kliniškai reikšmingu ar minimaliai reikšmingu skirtumu.

Pradinis vidutinis tyrimo išeičių indekso įvertis buvo *****

3.5.7.1. pav. Vidutinis FACT-O TOI įverčio pokytis lyginant su pradiniu nuo randomizacijos iki 97 tyrimo savaitės

Gyvenimo kokybės vertinimas, naudojant EQ-5D-5L klausimyną buvo žvalgomas. *****

Vertinant pagal EQ-5D-5L indeksą, ***** (3.5.7.2 pav.).

3.5.7.2. pav. Vidutiniai EQ-5D-5L įverčiai

Papildomai pateikti vidutiniai (+/- SN) EQ-5D-5L įverčių pokyčiai tyrimo eigoje vizualinėje analoginėje skalėje (3.5.7.3 pav.), kurie parodo, kad *****

3.5.7.3. pav. EQ-5D-5L pokyčiai tyrimo eigoje vizualinėje analoginėje skalėje

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Klinikiniame tyrime SOLO1 nepageidaujamus reiškinius (NR) patyrė 98,5 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 92,3 proc. pacientų placebo grupėje. 3 ir didesnio intensyvumo laipsnio NR patyrė 39,2 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 18,5 proc. pacientų placebo grupėje. Bent vieną sunkų NR patyrė 20,8 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 12,3 proc. pacientų placebo grupėje. Dėl pasireiškusių NR gydymą teko pertraukti 51,9 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 16,9 proc. pacientų placebo grupėje, dozę sumažinti – 28,5 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 3,1 proc. – placebo grupėje, gydymą apskritai nutraukti – 11,5 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 2,3 proc. pacientų placebo grupėje. Dažniausi NR, pasireiškę olaparibo grupėje, buvo pykinimas, nuovargis, vėmimas, anemija ir viduriavimas.

Po skirto gydymo pasireiškusių NR santrauka pateikta žemiau esančioje lentelėje (*Lentelė 3.7.2.1*).

Lentelė 3.7.2.1. NR santrauka klinikiniame tyrime SOLO1

Įvykis	Olaparibas (N=260)		Placebas (N=130)	
	Bet kokio laipsnio	3 ar didesnio laipsnio	Bet kokio laipsnio	3 ar didesnio laipsnio
Bet koks NR, n (%)	256 (98,5)	102 (39,2)	120 (92,3)	24 (18,5)
Pykinimas	201 (77,3)	2 (0,8)	49 (37,7)	0
Nuovargis/astenija	165 (63,5)	5 (1,9)	54 (41,5)	2 (1,5)

Vėmimas	104 (40,0)	1 (0,4)	19 (14,6)	1 (0,8)
Anemija	101 (38,8)	56 (21,5)	13 (10,0)	2 (1,5)
Viduriavimas	89 (34,2)	8 (3,1)	32 (24,6)	0
Vidurių užkietėjimas	72 (27,7)	0	25 (19,2)	0
Pakitęs skonis	68 (26,2)	0	5 (3,8)	0
Artralgija	66 (25,4)	0	35 (26,9)	0
Pilvo skausmas	64 (24,6)	4 (1,5)	25 (19,2)	1 (0,8)
Neutropenija	60 (23,1)	22 (8,5)	15 (11,5)	6 (4,6)
Galvos skausmas	59 (22,7)	1 (0,4)	31 (23,8)	3 (2,3)
Galvos svaigimas	51 (19,6)	0	20 (15,4)	1 (0,8)
Sumažėjęs apetitas	51 (19,6)	0	13 (10,0)	0
Viršutinės pilvo dalies skausmas	46 (17,7)	0	17 (13,1)	0
Dispepsija	43 (16,5)	0	16 (12,3)	0
Kosulys	42 (16,2)	0	28 (21,5)	0
Nugaros skausmas	40 (15,4)	0	16 (12,3)	0
Dusulys	39 (15,0)	0	7 (5,4)	0
Trombocitopenija	29 (11,2)	2 (0,8)	5 (3,8)	2 (1,5)
NR, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas	30 (11,5)	-	3 (2,3)	-
NR, dėl kurių teko sumažinti dozę	74 (28,5)	-	4 (3,1)	-
NR, dėl kurių teko pertraukti gydymą	135 (51,9)	-	22 (16,9)	-

Ilgalaikio saugumo duomenų rinkimo metu buvo užfiksuoti trys (1,2 proc.) ūminės mieloidinės leukemijos atvejai olaparibo grupėje ir nei vieno - placebo grupėje. Penkiems (1,9 proc.) pacientams olaparibo grupėje ir trims (2,3 proc.) pacientams placebo grupėje buvo nustatyti pirminiai navikai, penkiems pacientams (1,9 proc.) olaparibo grupėje ir nei vienam pacientui placebo grupėje – pneumonitas ar intersticinė plaučių liga.

Su gydymu susiję nepagėdajami reiškiniai

Su gydymu siejamus NP patyrė 94,2 proc. pacientų olaparibo grupėje ir 70,8 proc. pacientų placebo grupėje. Daugiausiai tai buvo virškinamojo trakto pažeidimai (80,0 proc. olaparibo grupėje ir 40,8 proc. placebo grupėje). Dažniausi su gydymu siejami reiškiniai olaparibo grupėje buvo:

- Pykinimas (70,4 proc.)
- Anemija (36,2 proc.)
- Nuovargis (33,1 proc.)
- Vėmimas (30,4 proc.)

Placebo grupėje dažniausi su gydymu siejami NR buvo pykinimas (31,5 proc.), nuovargis (16,9 proc.), viduriavimas (7,7 proc.) ir astenija (6,9 proc.)

Dažniausi su olaparibo vartojimu siejami 3 ir didesnio intensyvumo NR buvo anemija (20,0 proc.) ir neutropenija (5,0 proc.).

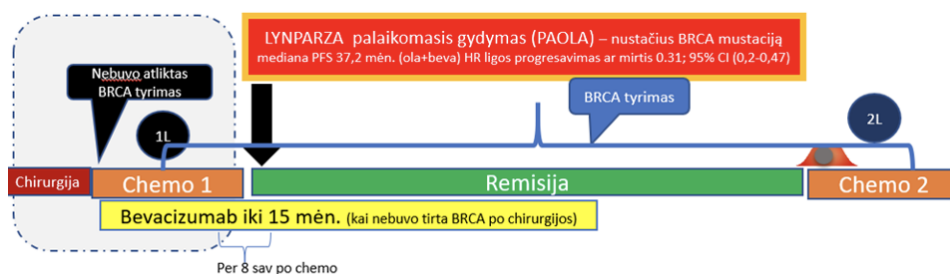
7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

7.1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Į klinikinį tyrimą SOLO1 nebuvo įtrauktos pacientės, kurioms kartu su pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu buvo skiriamas bevacizumabas. Lietuvoje bevacizumabas yra kompensuojamas ir

skiriamas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu progresavusio IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio pirmaeiliam gydymui. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos teigimu (standartizuotas klausimynas), bevacizumabas yra skiriamas kai kuriais IV stadijos kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, nedetalizuojant kokie tie atvejai.

Pareiškėjas paaiškino, kad gydymas bevacizumabu derinyje su karboplatina ir paklitakseliu gali būti paskirtas, kuomet prieš paskiriant pirmos eilės gydymą pacientei, nėra žinoma ar ji turi BRCA mutaciją. Tokiu atveju pirmos eilės gydymo seka atrodo kaip pavaizduota Pav. 3.2.4.1.

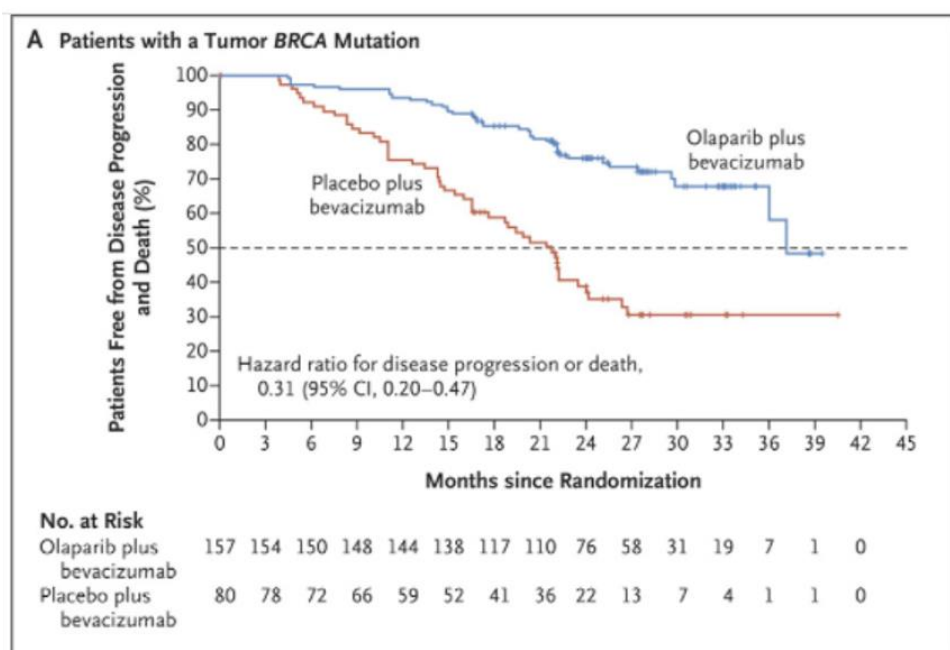


Pav. 3.2.4.1. 1 eilės gydymo seka, nustačius BRCA mutacijos po operacijos

Nors bevacizumabu gydytos pacientės nebuvo įtrauktos į klinikinį tyrimą SOLO-1, Pareiškėjas pateikė papildomo klinikinio tyrimo PAOLA duomenis, kuriame buvo lyginamas bevacizumabo ir bevacizumabo, kartu su olaparibu, vartojimo efektyvumas, siekiant pagrįsti, kad bevacizumabu gydytoms pacientėms palaikomajam gydymui galėtų būti skiriamas olaparibas.

Klinikinis tyrimas PAOLA – tai multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas. Į tyrimą buvo įtrauktos suaugusios pacientės, sergančios progresavusiu (FIGO III ir IV stadijų) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu derinyje su bevacizumabu. Tinkamos pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į gydymo olaparibu (300 mg du kartus dienoje) kartu su bevacizumabu (N=537) ir placebo kartu su bevacizumabu (N=269) grupes. Toks pacienčių gydymas truko 24 mėnesius arba iki ligos progresavimo, priklausomai nuo to, kuris įvykis pasireiškė anksčiau. Palaikomasis gydymas bevacizumabu, pabaigus pirmos eilės gydymą, vyko 15 mėnesių nuo randomizacijos pradžios (vaisto skyrimas vyko kas 3 savaites, dozuojant po 15 mg/kg kūno svorio).

Pagrindinė tyrimo PAOLA vertinamoji baigtis buvo IBLP. Pacienčių pogrupio, kurios turėjo BRCA1/2 mutacijas ir gavo palaikomąjį gydymą olaparibu, kombinacijoje su bevacizumabu, IBLP mediana buvo 37,2 mėnesio, o tuo tarpu, pacienčių, kurios gavo palaikomąjį gydymą placebo ir bevacizumabu, IBLP mediana buvo 21,7 mėnesio (RS 0,31; 95% PI, 0,20 iki 0,47). Stebėti skirtumai tarp gydymo grupių yra pateikti Pav. 3.2.4.2.



Pav. 3.2.4.2. PAOLA tyrime stebėtas IBLP skirtumas tarp gydymo grupių

Taip pat Pareiškėjas nurodė, kad šių metų rugsėjo 17 dieną CHMP praplėtė olaparibo (Lynparza) indikacijų sąrašą ir, remiantis PAOLA tyrimo duomenis, naujoji indikacija buvo apibrėžta taip: „Lynparza derinyje su bevacizumabu skirtas: palaikomajam gydymui suaugusių pacientų, sergančių pažengusių (FIGO III ar IV stadijos) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės gydymą, kurį sudarė chemoterapija platinos pagrindu ir bevacizumabas, kai vėžys yra homologinės rekombinacijos deficitui (angl. homologous recombination deficiency, HRD) teigiamos būklės, nulemtos BRCA1/2 mutacijos ir (arba) genomo nestabilumo“

Tarnyba pažymi, kad naujai indikacijai turi būti teikiama atskira Paraiška ir atliekamas išsamus jos vertinimas, todėl remiantis šiuo metu pateiktais duomenimis papildoma indikacija negali būti vertinama.

7.2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio, ATC kodas – L01XX46.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Olaparibas stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas slopina atrinktų navikinių ląstelių linijų augimą in vitro bei navikų augimą in vivo, veikdamas vienas arba kartu su iširta chemoterapija.

PARP yra būtinos veiksmingai vienos DNR grandinės pažeidimų reparacijai. Kad vyktų reparacija, po chromatino modifikavimosi PARP turi modifikuoti pačios save, disocijuoti nuo DNR ir taip palengvinti prieigą bazių išpjovimo ir reparacijos (angl. base excision repair, toliau – BER) fermentams. Olaparibas, prisijungęs prie su DNR susijusios PARP aktyviojo centro, neleidžia PARP disocijuoti ir pritvirtina jas prie DNR, todėl blokuoja reparaciją. Be to, tai sukelia dvigubos DNR grandinės nutrūkimų (angl. double strand breaks, toliau – DSB) susidarymą replikacijos šakutei pasiekus prie DNR prisijungusią PARP. Sveikose ląstelėse šie DNR DSB veiksmingai pataisomi vykstant homologinei rekombinacinei reparacijai (angl. homologous recombination repair, toliau – HRR). Vėžinėse ląstelėse, neturinčiose HRR funkcinių komponentų (pvz., BRCA 1 ir 2), DNR DSB

negali vykti tiksliai arba veiksmingai. Vietoje to aktyvinami kiti reparacijos būdai, linkę klaidoms, pvz., klasikinis nehomologinio galo prijungimas (angl. *non homologous end joining*, toliau – NHEJ), todėl genomas pasidaro nestabilus. Po daugelio replikacijos ciklų genomo nestabilumas gali pasiekti su ląstelės gyvavimu nesuderinamą lygį ir sukelti piktybinių ląstelių žuvimą, kadangi jose DNR pažeidimų jau būna daugiau negu sveikose. Kai BRCA1 ir BRCA2 mutacijų nėra, HRR reparacijos būdas gali sutrikti kitais mechanizmais, nors priežastinės aberancija ir penetrancija pilnai neiširtos. Pilnai funkcionuojančio HRR būdo nebuvimas yra vienas iš esminių kiaušidžių ir kitų vėžių jautrumo platinai faktorių.

Vartojimo būdas – per burną

Pateikto tyrimo rezultatų apibendrinimas

SOLO-1 – tai tarptautinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės kliniškas tyrimas, kuriame buvo lygintas olaparibo ir placebo veiksmingumas pacientams, sergančioms naujai diagnozuotu progresavusiu BRCA mutavusiu kiaušidžių vėžiu ir kurioms gydymas platinos pagrindo chemoterapija sukėlė visišką ar dalinį atsaką. Šiame tyrime pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) tyrėjų vertinimu (pakaitinė vertinamoji baigtis). IBLP mediana olaparibo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 13,8 mėn., rizikos santykis (RS) 95 proc. PI 0,30 (0,23 – 0,41), $p < 0,0001$. Taip pat, olaparibas buvo pranašesnis nei placebo ir pagal kai kurias antrines vertinamąsias baigtis (IBLP2, laiką iki kitos terapijos ar mirties, laiką iki antros terapijos arba mirties), bet ne bendrąjį išgyvenamumą. *****. Apibendrintai, olaparibo pranašumas pagal tiesiogines vertinamąsias baigtis lyginant su placebo įrodytas nebuvo. Galutinių BI rezultatų tikimasi ***** metais.

Kiti svarbūs aspektai

Prieš skiriant olaparibą kiaušidžių vėžio, kiaušintakių vėžio arba pirminio pilvaplėvės vėžio pirmos eilės palaikomajam gydymui, būtina patvirtinti germinacinių ir (arba) somatinių ląstelių jautrumo BRCA Nr. 1 arba 2 kenksmingos arba įtariamai kenksmingos mutacijos buvimą validuotu metodu.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, kas mėnesį pirmuosius 12 jo vartojimo mėnesių ir periodiškai vėliau rekomenduojama tirti pilną kraujo vaizdą siekiant pastebėti klinikai reikšmingus bet kurio rodiklio pokyčius gydymo metu.

Olaparibas vartojamas per burną, todėl nereikėtų papildomų apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigoje, susijusių su naudojimo užtikrinimu.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Žr. Priedas nr. 13.8

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Žr. Priedas nr. 13.9

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Rekomenduojame kompensuoti Lynparza su tam tikromis sąlygomis.

Pareiškėjo pateikto modelio struktūra gera: modelyje nagrinėjami tiesioginiai duomenys iš SOLO1 tyrimo. Vis dėlto, ekonominė analizė nėra patikima dėl tam tikrų prielaidų (vertinant vaisto efektyvumą ir su sveikata susijusius nepageidaujamus vaistų poveikius). Kitos kompensavimo agentūros taip pat turėjo panašių dvejonių (vertinant ilgalaikį vaisto veiksmingumą lyginant su placebo ar kitomis ekonomiškai efektyviomis alternatyvomis).

Nepaisant Tarnybos dvejonių, Pareiškėjas pateikė pakankamai svarią ekonominę analizę - būtų netikslinga atmesti siūlomą gydymą (nepaisant nepageidaujamų reiškinių į vaistą.). Taipogi, Lynparza laikoma pranašesniu vaistu už kitus PARP inhibitorius (net jei šioje situacijoje laikoma, jog vaisto veiksmingumas yra neaiškus, o absoliuti vaisto nauda nėra didelė).

Pareiškėjas siūlo vaistą, kuris iš pažiūros yra naudingas tam tikrose klinikinėse situacijose, tačiau negali pateikti reikalingų įrodymų (vaisto kompensavimo patvirtinimui), nes šio vaisto prieinamumas yra prastas (vaistas daug kur nėra kompensuojamas).

Šiuo metu pacientėms, kurios pasiekė atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu taikoma stebėjimo ir laukimo taktika (SirL). Būklė be ligos progresavimo, Pareiškėjo įvertina ***** , o progresuojančios ligos būklė įvertinta ***** verte. Tuo tarpu, pagal VVKT pateiktas HRQoL lentelės, sveikatos būklės įvertis bendrojoje populiacijoje (atitinkamas populiacijos amžius) laikomas 0,88. Ligos našta tarnybos buvo įvertinta - 0,***** patenka į žemiausią ligos naštai taikomą grupę (0-0,49), tai reiškia, jog referentinė kaštų naudingumo vertė yra lygi 1 BVP/vienam gyventojui (pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. vasario 12 d. įsakymas Nr. V-158 „Dėl referencinės kaštų naudingumo vertės dydžio patvirtinimo). Remiantis Lietuvos Respublikos statistikos departamento duomenimis, BVP/vienam gyventojui to meto kainomis 2020-aisiais metais buvo 17741 eur. Pagal Pareiškėjo pateiktą tikimybinę jautrumo analizę, taikant 30 metų laiko tarpą (tokia yra tikėtina pacienčių gyvenimo trukmė), gydymo metu QALY reikšmė svyruoja: ***** (95% patikimumu).

Rekomenduojame Lynparza kompensuoti su sąlygomis:

- Vaistas kompensuojamas tik tiksliai apibrėžtai pacientų grupei;
- Vaistą skiriantys gydytojai pasvertų naudos/žalos santykį, nes olaparibas sukelia daug nepageidaujamų poveikių;
- Gydymo kaina nusiderima ***** (vaisto kainą nusiderėti pavyksta iki *****/mėn (palyginus su pateikta vaisto kaina – €*****) arba sudaroma vaisto veiksmingumo sutartis - € *****/QALY .

11. IŠVADA

Pareiškėjas pateikė vieną klinikinį tyrimą SOLO1. SOLO-1 – tai tarptautinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas olaparibo ir placebo veiksmingumas pacientėms, sergančioms naujai diagnozuotu, histologiškai patvirtintu, progresavusiu (FIGO III ar IV stadija) BRCA mutavusiu aukšto laipsnio seroziniu ar aukšto laipsnio endometrioidiniu kiaušidžių vėžiu, pirminiu pilvaplėvės vėžiu ir (arba) kiaušintakių vėžiu, kurioms buvo atsakas (visiškas ar dalinis) į pirmosios eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Šiame tyrime pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) tyrėjų vertinimu. IBLP mediana olaparibo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 13,8 mėn., rizikos santykis (RS) 95 proc. PI 0,30 (0,23 – 0,41), $p < 0,0001$. Taip pat, olaparibas buvo pranašesnis nei placebo ir pagal kai kurias antrines vertinamąsias baigtis (IBLP2, laiką iki kitos terapijos ar mirties, laiką iki antros

terapijos arba mirties), bet ne bendrąjį išgyvenamumą. Taip pat nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingai gyvenimo kokybės skirtumo tarp grupių, bendrojo išgyvenamumo duomenys nebrandūs. Tačiau Tarnyba atkreipia dėmesį, jog šiuo metu pacientėms, kurios pasiekė atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, taikoma stebėjimo ir laukimo taktika, pacientės aktyvaus gydymo negauna iki ligos progresavimo. Palaikomosios terapijos poreikį šioms pacientėms rekomenduojama įvertinti Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos posėdžio metu.

Klinikinio vertinimo išvada

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“

- siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis;
- dėl pateiktų įrodymų trūkumo gydymo sukuriama nauda pacientų sveikatai įvertinta kaip nesiskirianti, lyginant su įprasta klinicine praktika.

Ekonominio vertinimo išvada

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“

- ekonominėje analizėje taikant didesnio klinikinio veiksmingumo prielaidas kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, ir dėl šio vaistinio preparato bus pateikiamas kaštų minimizavimas;

Tačiau atlikus klinikinį vertinimą paaiškėjo, kad nesant ilgalaikio stebėjimo BI domenu (duomenų brandumas 21 proc.) šiuo metu neįmanoma įvertinti gydymo olaparibu klinikinės naudos, todėl vaisto ekonominė vertė yra labai neaiški.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“; Lynparza galima kompensuoti pagal indikaciją (*palaikomajai terapijai suaugusiųjų pacienčių, sergančių (FIGO III ir IV stadijų) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškasis arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu; kurioms prieš skiriant olaparibą nustatyta BRCA ½ mutacija (germinacinių ir/arba somatinių ląstelių) ir kurios nebuvo gydomos bevasizumabu*), nes palyginamasis efektyvumas yra įvertintas kaip didesnis, tačiau dėl pateiktų įrodymų trūkumo gydymo sukuriama nauda pacientų sveikatai įvertinta kaip nesiskirianti, lyginant su įprasta klinicine praktika. Ekonominėje analizėje taikant didesnio klinikinio veiksmingumo prielaidas kaštų naudingumas atitinka referencinę kaštų naudingumo vertę ir dėl šio vaistinio preparato bus pateikiamas kaštų minimizavimas.

Papildomos pastabos

Pabrėžiame, jog kompensuoti vaistinį preparatą Lynparza rekomenduojama su didelėmis ekonominėmis ir klinikinėmis išlygomis, įvertinus farmakoterapijos poreikį tiriamajai populiacijai.

Sveikatos technologijų vertinimo skyriaus specialistų parašai:

Dr. med. Akvilė Ūsaitė

Vardas, pavardė

(pagrindinis klinikinis vertintojas)

Parašas

Gyd. Ričardas Kundelis

Vardas, pavardė

(klinikinis vertintojas, atsakingas už peržiūrą)

Parašas

Dr. sc. ETH Mark James Thompson

(pagrindinis ekonominis vertintojas, atsakingas už peržiūrą)

Vardas, pavardė

Parašas

Vaist. Brigita Venclovaite

(ekonominis vertintojas)

13. PRIEDAI

1. PRIEDAS. LIETUVOS AKUŠERIŲ GINEKOLOGŲ DRAUGIJOS FORMA - 2 LAPAI;
2. PRIEDAS. LIETUVOS ONKOLOGŲ CHEMOTERAPEUTŲ DRAUGIJA - 15 LAPŲ;
3. PRIEDAS. KLINIKIO IR EKONOMINIO VERTINIMO PROTOKOLAS - 68 LAPAI;
4. PRIEDAS - PROGNOZUOJAMŲ PSDF BIUDŽETO IŠLAIDŲ APSKAIČIAVIMO PROTOKOLAS – 4 LAPAI;
5. PRIEDAS – LITERATŪROS SĄRAŠAS – 5 LAPAI.

Viršininkas

Gytis Andrulionis