

Порівняння бригаатинібу та кризотинібу у лікуванні поширеного ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені

Фінальні результати дослідження III фази ALTA-1L

Онкогенну мутацію гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) виявляють у 3-5% хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). Бригатиніб – пероральний інгібітор тирозинкінази (TKI), який проявляє високу активність проти злиття *EML4-ALK*. ALTA-1L – це дослідження III фази, у якому порівнювали ефективність бригаатинібу та кризотинібу у лікуванні пацієнтів з поширеним ALK-позитивним (ALK+) НДРЛ, котрі раніше не отримували терапії. У попередніх номерах ми висвітлювали проміжні результати дослідження ALTA-1L, у яких бригаатиніб забезпечував кращу ефективність, переносимість і якість життя пацієнтів з НДРЛ, ніж кризотиніб. У липні 2021 р. опубліковані фінальні результати дослідження III фази ALTA-1L, пропонуємо читачам їх огляд.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження та пацієнти. ALTA-1L – відкрите рандомізоване дослідження III фази (NCT02737501). Пацієнти віком від 18 років із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, які не отримували ALK-таргетну терапію, були рандомізовані (1:1) для перорального прийому бригаатинібу у дозі 180 мг 1 раз на день (з 7-денною підготовчою

фазою у дозі 90 мг 1 раз на день) або кризотинібу у дозі 250 мг 2 рази на день до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності або іншого критерію припинення. Пацієнти були стратифіковані за наявністю/відсутністю метастазів у мозку та завершенням не менш ніж одного повного циклу хіміотерапії з приводу місцево-поширеного/метастатичного

захворювання. Допускалися пацієнти з безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. Пацієнти групи кризотинібу могли переходити на прийом бригаатинібу після підтвердженого незалежним експертним комітетом у засліпленому режимі (BIRC) прогресування (після 10-денного вимивання кризотинібу).

Кінцеві точки. Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), оцінена BIRC за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST, версія 1.1). Вторинні кінцеві точки включали оцінені BIRC підтверджену частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), підтверджену внутрішньочерепну ЧОВ, внутрішньочерепну ВБП, загальну виживаність (ЗВ), тривалість відповіді (ТВ), безпеку та зміну загальної оцінки здоров'я (ЗОЗ)/якості життя (ЯЖ) порівняно з початковими (за Опитувальником якості життя – QLQ – Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, EORTC, C30, версія 3.0).

Результати

Пацієнти. Загалом 275 пацієнтів були рандомізовані для прийому бригаатинібу (n=137) та кризотинібу (n=138). На початку дослідження у 96 (38%) з них були внутрішньочерепні метастази за оцінкою BIRC (n=47 у групі бригаатинібу; n=49 у групі кризотинібу), а за оцінкою дослідника – у 81 (32%) пацієнта (n=40 у групі бригаатинібу; n=41 у групі кризотинібу). На завершення дослідження (останній контакт з останнім пацієнтом – січень 2021 р.), приблизно через 3,5 року після включення останнього пацієнта (серпень 2017 р.), медіана (діапазон) спостереження становила 40,4 (0-52,4) міс у групі бригаатинібу та 15,2 (0,1-51,7) міс у групі кризотинібу. Загалом 58 (42%) учасників групи бригаатинібу та 16 (12%) групи кризотинібу продовжували приймати досліджуваний препарат до завершення дослідження. Медіана (діапазон) тривалості призначеного лікування становила 34,9 (0,1-52,4) міс у групі бригаатинібу та 9,3 (0,1-51,5) міс у групі кризотинібу.

65 пацієнтів із групи кризотинібу перейшли на лікування бригаатинібом після прогресування захворювання на тлі прийому кризотинібу; з них 23 (35%) пацієнти продовжували отримувати бригаатиніб до кінця дослідження. Перехід відбувся

Продовження на стор. .

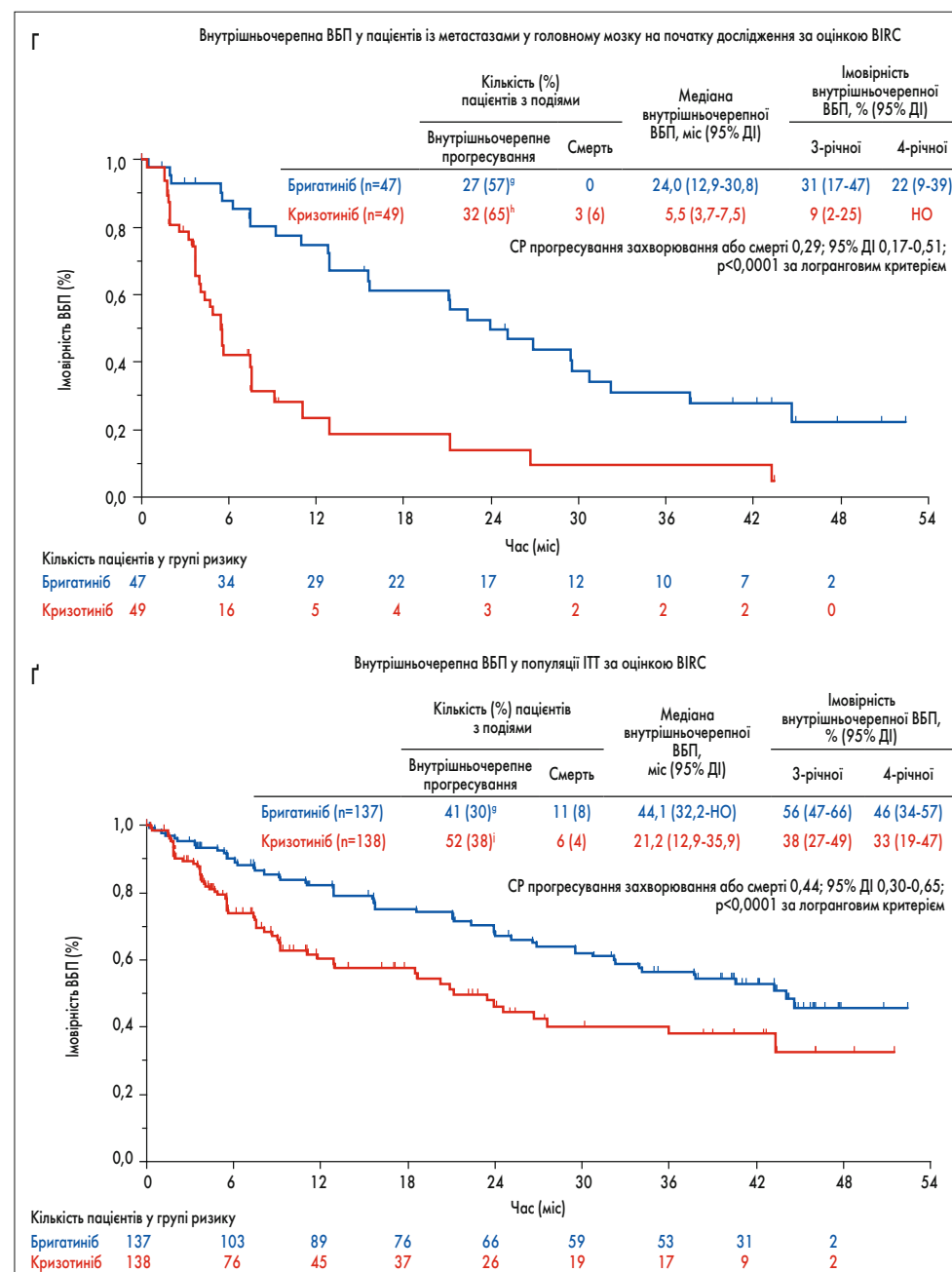
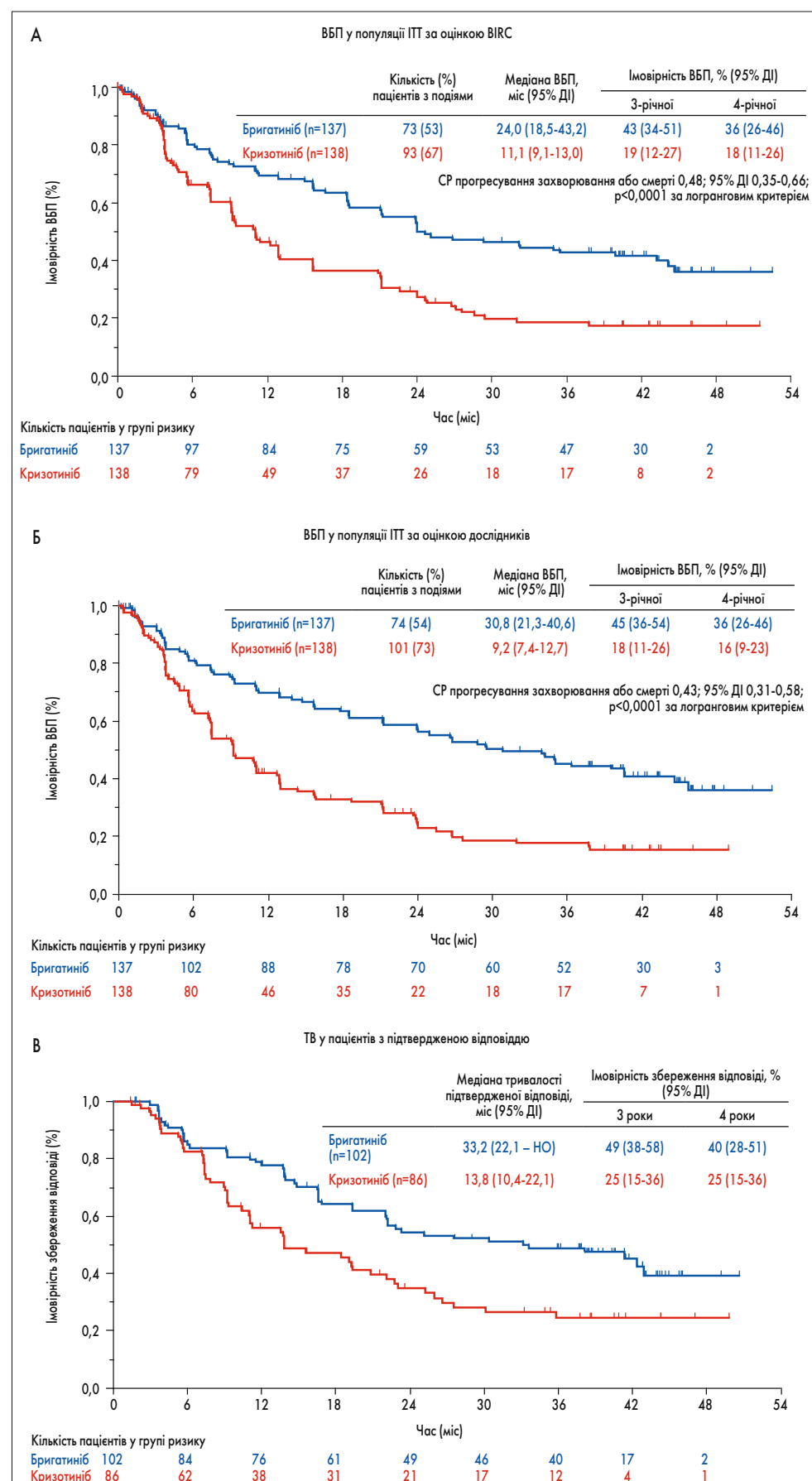


Рис. 1. Ефективність бригаатинібу та кризотинібу при не лікованому TKI НДРЛ

Графіки часу до події ілюструють оцінки Каплана – Меєра. Внутрішньочерепні та системні ефекти оцінювали різні незалежні експерти. Розглядалися лише ураження мозку. Пацієнти вважалися такими, що мали подію, якщо відбувалися радіологічне прогресування, променева терапія мозку або смерть. *Включає 1 пацієнта з променевою терапією головного мозку. *Включає 3 пацієнтів з променевою терапією головного мозку. *Включає 6 пацієнтів з променевою терапією головного мозку.

Порівняння бригаатинібу та кризотинібу у лікуванні поширеного ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені

Продовження. Початок на стор. .

у 46% (19 з 41) пацієнтів із метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою дослідників. Медіана тривалості лікування бригаатинібом у 65 пацієнтів, які перейшли з кризотинібу, склала 17,3 (діапазон 0,1-37,5) міс.

Ефективність

Оновлені дані про ВБП. На час остаточного аналізу у 166 пацієнтів були події, пов'язані з ВБП (прогресування захворювання або смерть у групі бригаатинібу – у 73 (53%) із 137; кризотинібу – у 93 (67%) із 138). Бригатиніб продовжував забезпечувати вищу ВБП за оцінкою BIRC порівняно з кризотинібом: оцінена за допомогою методу Каплана – Меєра 3-річна ВБП становила 43% (95% довірчий інтервал – ДІ – 34-51) у групі бригаатинібу та 19% (95% ДІ 12-27) у групі кризотинібу; медіана ВБП 24,0 міс (95% ДІ 18,4-43,2) проти 11,1 міс (95% ДІ 9,1-13,0); співвідношення ризиків (СР) 0,48; 95% ДІ 0,35-0,66; $p < 0,0001$ (рис. 1А). 4-річна ВБП за оцінкою BIRC становила 36% (95% ДІ 26-46) у групі бригаатинібу та 18% (95% ДІ 11-26) у групі кризотинібу, хоча 4-річні дані були обмежені високою частотою

цензурування та малим розміром вибірки (по 2 пацієнти у групі ризику в кожній групі; рис. 1А).

Оцінки дослідників узгоджувалися з оцінками BIRC. За оцінкою дослідників, частота 3-річної ВБП становила 45% (95% ДІ 36-54) для бригаатинібу та 18% (95% ДІ 11-26) для кризотинібу; медіана ВБП 30,8 міс (95% ДІ 21,3-40,6) проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,7); СР 0,43; 95% ДІ 0,31-0,58; $p < 0,0001$ (рис. 1Б). Збільшення ВБП за оцінкою BIRC було послідовним в усіх підгрупах.

Частота й тривалість відповіді на лікування. Підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC відповідала такій у попередніх звітах. Середня ТВ у пацієнтів з підтвердженою відповіддю становила 33,2 міс (95% ДІ 22,1 – не досягнуто) для бригаатинібу та 13,8 міс (95% ДІ 10,4-22,1) для кризотинібу (рис. 1В).

Внутрішньочерепна ефективність. Підтверджена внутрішньочерепна ЧОВ у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження відповідала такій у попередніх звітах. Медіана внутрішньочерепної ТВ у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою BIRC становила 27,9 міс (95% ДІ 5,7 – не оцінюється – НО)

у групі бригаатинібу та 9,2 міс (95% ДІ 3,9 – НО) у групі кризотинібу. У пацієнтів із будь-якими метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою BIRC 3-річна внутрішньочерепна ВБП дорівнювала 31% (95% ДІ 17-47) при застосуванні бригаатинібу та 9% (95% ДІ 2-25) – кризотинібу (СР 0,29; 95% ДІ 0,17-0,51; $p < 0,0001$), а 4-річна – 22% (95% ДІ 9-39; 2 пацієнти у групі ризику) при використанні бригаатинібу та не оцінювалася (нуль пацієнтів у групі ризику) для кризотинібу (рис. 1Г). У всіх учасників (популяція призначеного лікування) 3-річна внутрішньочерепна ВБП становила 57% (95% ДІ 47-66) при застосуванні бригаатинібу та 38% (95% ДІ 27-49) – кризотинібу (СР 0,44; 95% ДІ 0,30-0,65), а 4-річна – 46% (95% ДІ 34-57; 2 пацієнти у групі ризику) та 33% (95% ДІ 19-47; 2 пацієнти у групі ризику) відповідно (рис. 1Г).

Ефективність переходу на лікування бригаатинібом. У 65 пацієнтів, які перейшли на прийом бригаатинібу (47% від усієї групи кризотинібу, 65% пацієнтів після прогресування захворювання на тлі застосування кризотинібу), медіана ВБП за оцінкою BIRC становила 16,8 міс (95% ДІ 10,1-23,9) при медіані спостереження 22,7 міс (діапазон 0,20-37,6 міс). Підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC дорівнювала 57% (95% ДІ 44-69) при медіані ТВ у пацієнтів з підтвердженою відповіддю 19,1 міс (95% ДІ 10,9-23,5).

Нова подальша лінія терапії раку. У групі кризотинібу більша частка пацієнтів отримувала подальшу протипухлинну терапію після припинення прийому досліджуваного препарату, ніж у групі бригаатинібу. Із 121 пацієнта, які припинили прийом кризотинібу до закінчення дослідження, 103 (85%) отримували подальшу протипухлинну терапію;

99 (82%) – подальше лікування ALK TKI, найчастіше бригаатинібом (80 (66%)) та алектинібом (28 (23%)). Із 78 пацієнтів, які припинили лікування бригаатинібом, 46 (59%) отримували подальшу системну протипухлинну терапію, а 42 (54%) – подальше лікування ALK TKI, найчастіше лорлатинібом (22 (28%)) і алектинібом (16 (21%)). Із 27 пацієнтів, які припинили лікування бригаатинібом і мали метастази у головному мозку на початку дослідження, 19 (70%) отримували подальше системне лікування, найчастіше лорлатиніб та алектиніб (по 10 (37%)). Серед 39 пацієнтів, які припинили лікування кризотинібом і мали метастази у головному мозку на початку дослідження, 32 (82%) отримували подальше системне лікування, найчастіше бригаатиніб (24 (62%)), алектиніб і лорлатиніб (по 9 (23%)).

ЗВ. На час завершення дослідження померли 92 пацієнти (41 (30%) із групи бригаатинібу; 51 (37%) із групи кризотинібу). Оцінена за методом Каплана – Меєра 3-річна ЗВ становила 71% (95% ДІ 62-78) у групі бригаатинібу та 68% (95% ДІ 59-75) у групі кризотинібу без коригування для пацієнтів, які перейшли з прийому кризотинібу на лікування бригаатинібом (СР 0,81; 95% ДІ 0,53-1,22; $p = 0,331$; рис. 2А). Оцінена методом Каплана – Меєра 4-річна ЗВ становила 66% (95% ДІ 56-74; 7 пацієнтів у групі ризику) у групі бригаатинібу та 60% (95% ДІ 51-68; 5 пацієнтів у групі ризику) у групі кризотинібу.

Серед пацієнтів з метастазами у головному мозку на початку дослідження за оцінкою дослідника померли 33 особи (11 (28%) із 40 у групі бригаатинібу; 22 (54%) з 41 у групі кризотинібу). СР смерті становив 0,43 (95% ДІ 0,21-0,89; логранговий $p = 0,020$; рис. 2Б). Оцінена методом Каплана – Меєра 3-річна ЗВ дорівнювала 74% (95% ДІ 57-85) у групі бригаатинібу і 55% (95% ДІ 38-69) – кризотинібу, 4-річна ЗВ – 71% (95% ДІ 53-83; 4 пацієнти в групі ризику) і 44% (95% ДІ 28-59; нуль пацієнтів у групі ризику) відповідно. Перевага бригаатинібу щодо виживаності порівняно з кризотинібом у цій підгрупі

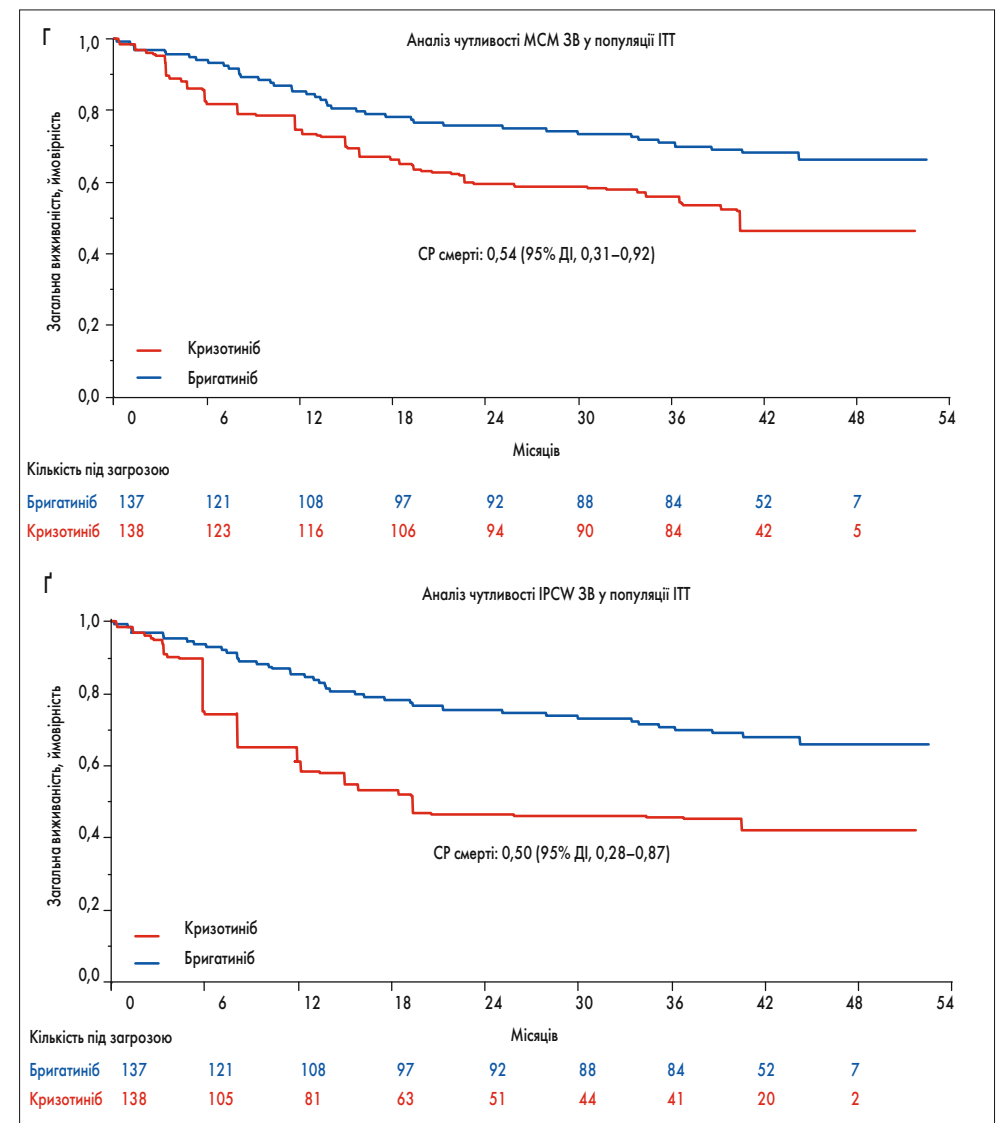
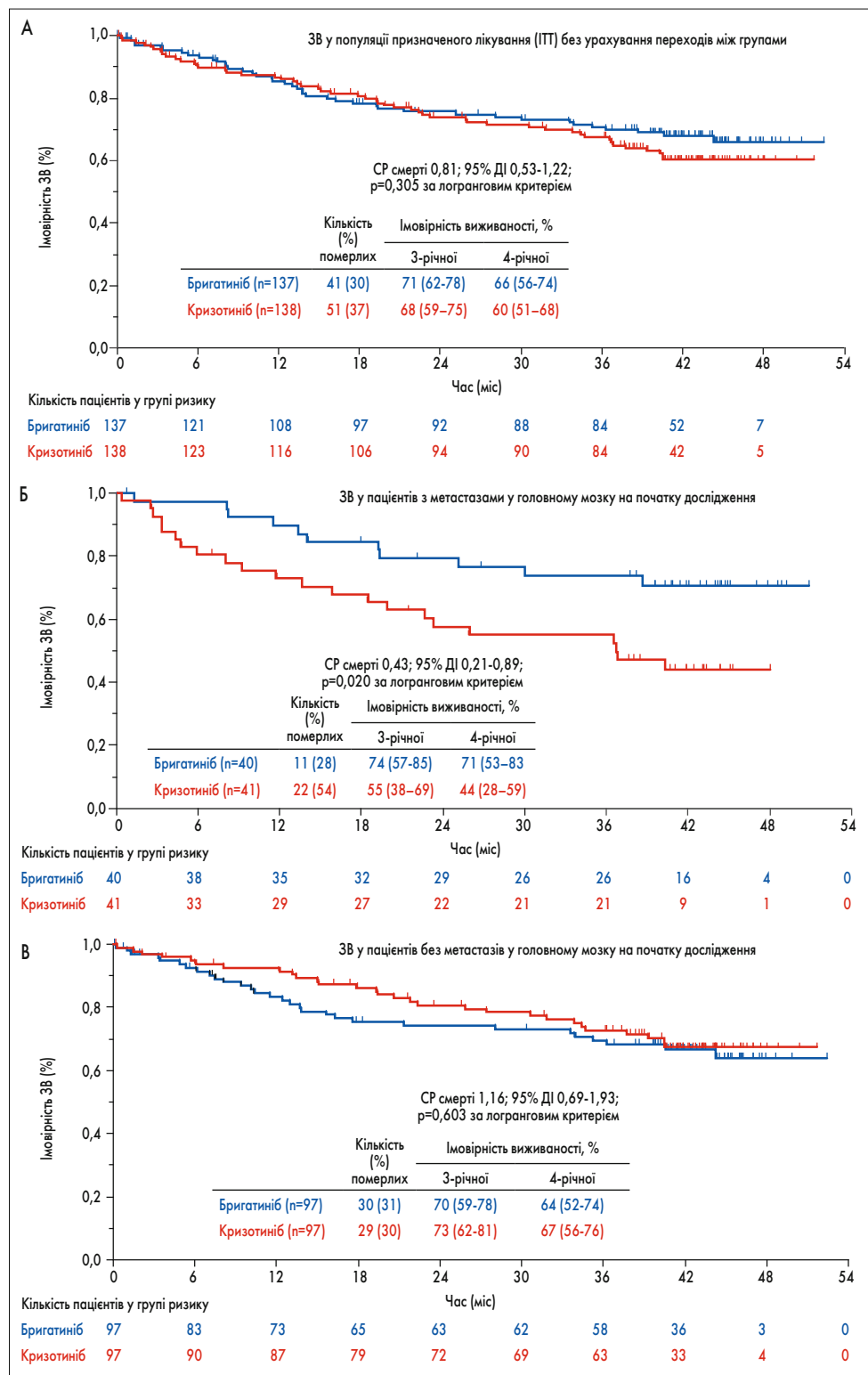


Рис. 2. ЗВ: А – у популяції призначеного лікування (ІТТ) без урахування переходів між групами; Б, В – в аналізах чутливості, які враховували перехід між групами за допомогою моделей (Б) МСМ та (В) ІРСВ Кокса, та у пацієнтів із метастазами (Г) й без (Д) метастазів у головному мозку на початку дослідження. ІРСВ – вага обернених імовірностей цензурування; МСМ – маргінальна структурна модель

Для коригування потенційного часозалежного спотворюючого впливу зміни груп після припинення пацієнтами прийому кризотинібу було створено маргінальну структурну модель і модель Кокса з вагою обернених імовірностей цензурування.

учасників дослідження була більшою у пацієнтів без попередньої променевої терапії головного мозку (СР 0,25; 95% ДІ 0,08-0,75; логранговий $p=0,008$), ніж в осіб, які раніше отримували променеву терапію головного мозку (СР 0,76; 95% ДІ 0,27-2,12; логранговий $p=0,637$).

Серед пацієнтів без метастазів у мозку на початку дослідження за оцінкою дослідників ($n=97$ у групі бригадинібу; $n=97$ у групі кризотинібу) 59 осіб померли (30 (31%) із групи бригадинібу; 29 (30%) – кризотинібу; СР 1,16; 95% ДІ 0,69-1,93; логранговий $p=0,603$; рис. 2В). При цьому 3-річна ЗВ оцінювалася в 70% (95% ДІ 59-78) у групі бригадинібу і 73% (95% ДІ 62-81) – кризотинібу, а 4-річна ЗВ – 64% (95% ДІ 52-74; 3 пацієнти в групі ризику) і 67% (95% ДІ 56-76; 4 пацієнти в групі ризику) відповідно.

Безпека

Найпоширенішими (>25% усіх пацієнтів) пов'язаними з лікуванням небажаними явищами (НЯ) будь-якого ступеня тяжкості були шлунково-кишкові розлади, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, кашель і підвищення рівня амінотрансфераз. НЯ 3-5 ступеня спостерігалися у 78% пацієнтів у групі бригадинібу та у 64% – кризотинібу. Зниження дози внаслідок НЯ мало місце у 44 та 25% пацієнтів груп бригадинібу та кризотинібу відповідно. Лікування було перервано через НЯ у 72 проти 47% і припинено через НЯ у 13 проти 9% пацієнтів, які отримували бригадиніб і кризотиніб відповідно.

Оновлені дані про якість життя, пов'язану зі здоров'ям

Медіана часу до погіршення ЗОЗ/ЯЖ для бригадинібу становила 26,7 міс, а для кризотинібу – 8,3 міс (СР 0,69; 95% ДІ 0,49-0,98; логранговий $p=0,047$; рис. 3).

Порівняно з кризотинібом використання бригадинібу сприяло значному відтермінуванню погіршення емоційного та соціального функціонування, виникнення втоми, нудоти та блювання, втрати апетиту та запору (логранговий $p<0,05$). У жодному розділі істотної переваги кризотинібу не спостерігалося.

Обговорення

Фінальні результати дослідження ALTA-1L, присвяченого порівнянню ефективності застосування бригадинібу та кризотинібу у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ALK ТКІ, узгоджувалися з результатами перших двох проміжних аналізів. Бригадиніб забезпечував вищу порівняно з кризотинібом ВБП за оцінкою BIRC зі зниженням ризику прогресування або смерті на 52% (СР 0,48). Дані про ТВ були доповнені після попереднього аналізу: продемонстрована довша відповідь при застосуванні бригадинібу (медіана 33,2 міс), ніж кризотинібу (13,8 міс). Дані щодо ЗВ все ще доповнювалися під час заключного аналізу (частота подій 30%) і вказували на зіставну ЗВ в обох групах (СР 0,81). На ЗВ може вплинути дисбаланс протипухлинних методів подальшого лікування, включаючи високу частоту переходу на бригадиніб і вищу частоту подальшої протипухлинної терапії після припинення досліджуваного лікування в групі кризотинібу.

Бригадиніб продовжував демонструвати переконливу ефективність щодо впливу на внутрішньочерепні метастази. Ризик внутрішньочерепного прогресування був знижений на 56% у всіх пацієнтів (СР 0,44) і на 71% у хворих із будь-якими метастазами у головному мозку на початку дослідження (СР 0,29) при застосуванні бригадинібу порівняно з кризотинібом. Внутрішньочерепна відповідь була тривалою, з медіаною 27,9 міс в групі бригадинібу та 9,2 міс в групі кризотинібу

у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження. СР для ЗВ при застосуванні бригадинібу порівняно з кризотинібом у пацієнтів із метастазами у головному мозку на початку дослідження становило 0,43 (логранговий $p=0,020$), незважаючи на високу частоту переходу з групи кризотинібу. Це свідчить про користь використання бригадинібу у пацієнтів із метастазами у мозку. Отримані дані щодо відповіді внутрішньочерепних метастазів на лікування дають підстави для подальшого вивчення оптимальної послідовності застосування препаратів при ALK+ НДРЛ у майбутніх дослідженнях.

Профіль безпеки бригадинібу у першій лінії терапії відповідав раніше відомому. Підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові часто спостерігалося у пацієнтів, які отримували бригадиніб (50%), але

не повідомлялося про випадки клінічно діагностованого рабдоміолізу. Відповідно до первинних клінічних результатів, бригадиніб також продовжував демонструвати переваги, пов'язані з ЯЖ (HRQoL), такі як відтермінування погіршення ЗОЗ/ЯЖ та багатьох інших показників HRQoL, порівняно з кризотинібом.

Таким чином, фінальні результати ALTA-1L свідчать про ефективність і безпеку, що узгоджуються з такими у двох проміжних аналізах. Бригадиніб продовжує демонструвати вищу ефективність і переносимість, а також кращу HRQoL, ніж кризотиніб. Вища ефективність бригадинібу порівняно з кризотинібом була послідовною для всіх варіантів злиття *EML4-ALK*, а також у пацієнтів з мутацією *TP53* і без неї. Хоча дані про ЗВ залишилися

неповними, припущення про перевагу щодо виживаності у пацієнтів із метастазами у головному мозку, які починають лікування з бригадинібу, дає змогу визначити вектор майбутнього вивчення оптимальної послідовності використання препаратів і обґрунтувати застосування бригадинібу як стандартного варіанта терапії раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ.

За матеріалами Camidge D.R. et al. Brigatinib in ALK TKI-naïve ALK NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035>.

Підготувала Ілона Цюпа

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Такеда Україна».

C-APROM/UA/ALUN/0013



БАЧУ ДУМАЮ ОБИРАЮ АЛУНБРИГ

ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ*



ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.

Діюча речовина: brigatinib; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригадинібу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Протипухлинні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригадиніб. Код АТХ L01XE43.

ПОКАЗАННЯ: Алунобриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунобриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунобриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 25\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунобриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомилюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($\geq 2\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунобриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунобриг® у дозі 180 мг ($N = 274$): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпофосфатемія, гіпомієліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцевиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомилюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунобриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-gos онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував аутофосфорилиювання ALK і ALK-опосередковане фосфорилиювання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях in vitro бригадиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. **Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.



ONCOLOGY

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua