

Реальна ефективність бригаатинібу у пацієнтів з ALK+ метастатичним недрібноклітинним раком легені, які раніше вже отримували лікування

Результати дослідження UVEA-Brig

Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) становить приблизно 85% усіх випадків діагностованого раку легені [1]. Це одне із найпоширеніших онкологічних захворювань, основним фактором ризику розвитку якого, як відомо, є куріння. НДРЛ включає такі основні гістологічні форми, як аденокарцинома, плоскоклітинний рак і великоклітинний (недиференційований) рак. Підходи до лікування НДРЛ залежать від його стадії, гістологічного типу та загального стану пацієнта. Протягом останнього десятиріччя у хворих на метастатичний НДРЛ все ширше застосовують інноваційні засоби таргетної терапії, які дозволяють прицільно впливати на пухлини з певними молекулярно-генетичними характеристиками. Саме використання таргетної терапії наразі вважається найбільш персоналізованим і перспективним напрямом онкології.

Приблизно у 3–5% пацієнтів з НДРЛ спостерігаються перебудови гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) [2, 3]. Незважаючи на те що цей відсоток на перший погляд видається відносно невеликим, визначення наявності транслокації гена ALK насправді є надзвичайно важливим, оскільки у пацієнтів із цією мутацією найефективнішим буде саме застосування таких таргетних препаратів, як інгібітори ALK. Слід зазначити, що прогноз у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ традиційно вважається несприятливим: наприклад, у дослідженні III фази частота об'єктивної відповіді у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, котрі отримували хіміотерапію, складала 45% (95% довірчий інтервал – ДІ – 37–53), а медіана виживаності без прогресування (ВБП) – лише 7,0 міс (95% ДІ 6,8–8,2) [4]. Більше того, пацієнти з ALK+ НДРЛ становлять групу високого ризику метастазування у центральну нервову систему (ЦНС): повідомляється, що частота виявлення у них метастазів у ЦНС протягом перебігу захворювання складає 60–90% [5, 6].

Проте нові підходи до лікування ALK+ НДРЛ продовжують швидко розвиватися, і на цьому шляху вже є вагомі досягнення. Кризотиніб – інгібітор ALK першого покоління – став першим препаратом, який був схвалений саме для лікування цієї популяції пацієнтів і продемонстрував здатність достовірно покращувати частоту досягнення відповіді та ВБП порівняно із хіміотерапією [7, 8]. Однак у більшості пацієнтів, які отримують кризотиніб, на жаль, розвивається резистентність до нього, а його обмежена здатність проникати в головний мозок означає, що у багатьох пацієнтів відзначається прогресування захворювання з формуванням метастазів у головному мозку [9–12].

Тому згодом було розроблено та схвалено низку більш потужних інгібіторів ALK другого покоління, які характеризуються кращим проникненням у ЦНС, до них належать церитиніб, алектиніб і бригаатиніб [10, 13–16]. При ALK+ НДРЛ ці препарати рекомендовані для застосування у першій та/або другій лінії [17]. П'ятий за рахунком інгібітор ALK – лорлатиніб – показаний для використання у пацієнтів, у яких відзначається прогресування захворювання після лікування інгібіторами ALK другого покоління [17]. Також повідомляється про його вищу ефективність порівняно із кризотинібом у разі застосування у першій лінії терапії [18]. Однак профіль переносимості лорлатинібу відрізняється від такого інших інгібіторів ALK [19, 20]. Шостий інгібітор ALK – енсартиніб – також нещодавно засвідчив свою вищу ефективність порівняно з кризотинібом у пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували лікування інгібіторами ALK [21].

Послідовне призначення інгібіторів ALK істотно вплинуло на результати лікування пацієнтів з ALK+ метастатичним НДРЛ: у ретроспективних дослідженнях із застосуванням спочатку кризотинібу як препарату першої лінії, а потім щонайменше ще одного іншого інгібітору ALK було зафіксовано досягнення медіани загальної виживаності (ЗВ) до 89 міс [22–24].

Інгібітор ALK другого покоління бригаатиніб є високоселективним потужним

лікарським засобом, який проявляє активність проти пухлин із широким спектром мутацій ALK та онкогенними мутаціями (злиттями) гена ROS1 [25]. Він також продемонстрував активність проти ширшого спектра мутацій резистентності, ніж кризотиніб та деякі інші інгібітори ALK [25]. У дослідженні II фази ALTA, котре стало основою для схвалення застосування бригаатинібу після кризотинібу, у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, у яких відзначалося прогресування захворювання на тлі попереднього лікування кризотинібом, частота відповіді становила 56%, медіана ВБП – 16,7 міс, а медіана ЗВ – 34,1 міс [26, 27]. У пацієнтів із метастазами у ЦНС частота відповіді з боку внутрішньочерепних метастазів (інтракраніальної відповіді) на лікування бригаатинібом дорівнювала 67%, а медіана ВБП на тлі початкового метастатичного ураження ЦНС («інтракраніальної» ВБП) – 18,4 міс [27]. Подальше дослідження III фази ALTA-1 продемонструвало, що бригаатиніб достовірно покращував результати лікування порівняно з кризотинібом у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які не отримували попередню терапію інгібітором ALK: згідно з висновком комітету з незалежної оцінки у сліпому режимі (BIRC), медіана ВБП складала 24,0 порівняно з 11,0 міс (відношення ризиків – BP – 0,49; 95% ДІ 0,35–0,68; логрангове значення $p < 0,0001$) [14, 28]. У цьому дослідженні частота інтракраніальної відповіді складала 78% [28]. Сьогодні застосування бригаатинібу у режимі монотерапії схвалено для лікування пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували інгібіторів ALK, а також для тих хворих, яким раніше призначали кризотиніб [26, 29].

У 2016 р. за участі 9 країн Європи була ініційована Глобальна програма розширеного доступу (EAP) до лікування бригаатинібом ще до його схвалення Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) [29]. Однак аналіз ефективності бригаатинібу не входив у сферу уваги EAP, оскільки збір даних у рамках цієї програми охоплював лише тривалість лікування бригаатинібом, про яку повідомлялося як про непрямий показник переносимості й ефективності. Тому для збору детальної інформації про реальну ефективність терапії бригаатинібом у пацієнтів, які отримували лікування ним у рамках глобальної програми EAP у Європі, було сплановане спеціальне дослідження UVEA-Brig (Use Via Expanded Access to Brigatinib). За дизайном воно було ретроспективним аналізом відомостей із медичних карт (без препарату порівняння), розробленим для збору клінічних даних про пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним та/або метастатичним НДРЛ, які раніше отримували щонайменше один інгібітор ALK і надалі лікувалися бригаатинібом. Результати дослідження UVEA-Brig були вперше надруковані міжнародною групою дослідників (S. Porat et al.) на сторінках авторитетного спеціалізованого видання Lung Cancer у липні цього року, і вони, безумовно, становлять значний інтерес для лікарів-онкологів, які займаються веденням пацієнтів з раком легені.

Загалом до дослідження UVEA-Brig було включено 104 дорослі пацієнти з гістологічно або цитологічно підтвердженим

місцево-поширеним чи метастатичним НДРЛ з мутацією ALK (у тому числі пацієнти з ураженням головного мозку), що отримували бригаатиніб у рамках програми EAP на базі клінічних центрів Італії (n=56; 13 центрів), Норвегії (n=13; 2 центри), Іспанії (n=14; 5 центрів) та Великої Британії (n=21; 4 центри). Додатковими критеріями включення стали непереносимість або резистентність як мінімум до одного попередньо застосовуваного інгібітору ALK та оцінка функціонального статусу ≤ 3 бали за критеріями Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Клінічні центри вважалися придатними для участі у дослідженні UVEA-Brig, якщо у них щонайменше два пацієнти отримували лікування бригаатинібом у рамках EAP і при цьому не проводилося жодне конкуруюче дослідження. Збір даних розпочато у січні 2018 р., а припинено у вересні 2019 р. Медіана тривалості періоду подальшого спостереження за включеними у дослідження пацієнтами склала 16,5 міс.

Первинна мета дослідження UVEA-Brig полягала в описі клінічної картини захворювання, застосовуваних режимів лікування та клінічних результатів у пацієнтів, які отримували лікування бригаатинібом з приводу ALK+ місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ у рамках EAP. Вторинні цілі включали опис характеристик пацієнтів, клінічної картини захворювання, застосовуваних режимів лікування та клінічних результатів залежно від того, у якій саме лінії лікування призначали терапію бригаатинібом. Були оцінені початкові характеристики пацієнтів, а також схеми лікування до терапії бригаатинібом та після її припинення. Оцінки пухлини та клінічних показників лікуючі лікарі здійснювали під час лікування бригаатинібом, а також після застосування кожної лінії терапії до та після лікування цим препаратом. Оцінювали такі результати лікування:

- ЗВ (час від початку лікування бригаатинібом до настання смерті пацієнта);
- ВБП (час від початку лікування бригаатинібом до першої констатації факту прогресування захворювання/рецидиву або смерті; дані пацієнтів, у яких не відзначалося прогресування захворювання, або тих пацієнтів, які залишалися живими, були цензуровані на дату останньої оцінки/сканування);
- тривалість відповіді (ТВ; час від найкращої відповіді на лікування бригаатинібом

до прогресування захворювання, переривання лікування або смерті);

- час до припинення лікування (ЧДП; час від початку терапії бригаатинібом до її припинення, останнього візиту у рамках періоду подальшого спостереження або смерті, без цензурування даних);
- тривалість лікування бригаатинібом (ТЛ; час від початку терапії бригаатинібом до її припинення, останнього візиту у рамках періоду подальшого спостереження або смерті, без цензурування даних);
- частота переривання лікування через розвиток небажаних явищ (НЯ).

Для відображення характеристик пацієнтів та схем лікування використовували описову статистику. ЗВ, ВБП, ТВ, ЧДП і ТЛ визначали за допомогою аналізу методом Каплана – Меєра для кожної лінії терапії бригаатинібом. Показники частоти повної відповіді, часткової відповіді, стабілізації перебігу захворювання та прогресування захворювання були розраховані залежно від лінії терапії, у рамках якої було розпочато застосування бригаатинібу. Відповідь на терапію визначали як зменшення розмірів пухлини або її зникнення (за можливості здійснювали оцінку із використанням Критеріїв оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах – RECIST v1.1).

Про дослідження UVEA-Brig

Медіана віку пацієнтів на момент встановлення діагнозу дорівнювала 53 роки (діапазон 29–80 років); 57% становили жінки. Частка пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG, рівною 1, 2 та 3 бали, складала 41; 10 та 5% відповідно; 63% пацієнтів мали метастази у головному мозку/ЦНС.

До призначення бригаатинібу пацієнти отримали до 6 ліній системної терапії (медіана – 2 лінії). Загалом 41 (39,4%) пацієнт отримав ≥ 3 попередніх ліній терапії (табл. 1).

Пацієнти отримали до 5 попередніх ліній терапії інгібіторами ALK (медіана – 1 лінія); у 87 (83,6%) пацієнтів застосували попередню терапію кризотинібом в одній із цих ліній, у 52 (50,0%) – церитинібом, у 7 (6,7%) – алектинібом, у 5 (4,8%) – лорлатинібом та в 1 (1,0%) – ентректинібом.

Зі 104 включених до дослідження пацієнтів, всі з яких отримували попередню терапію першої лінії, 34 (33%) пацієнти

Продовження на стор. 56.

Таблиця 1. Попередня терапія

Лінія	n	ХТ	Інгібітор ALK						
			Тип отриманої терапії (n)						
			Кризотиніб	Церитиніб	Алектиніб	Лорлатиніб	Ентректиніб	ІТ	Таргетні препарати*
Перша	104	70	21	11	1	0	1	1	1
Друга	81	8	57	11	0	1	0	2	3
Третя	41	6	6	21	4	2	0	2	2
Четверта	17	4	3	8	0	1	0	1	0
П'ята	5	1	0	1	1	1	0	2	0
Шоста	3	1	1	0	1	1	0	0	0

ХТ – хіміотерапія; ІТ – імунотерапія. *Таргетна терапія включала бевацизумаб (у поєднанні з ХТ) – перша лінія; ерлотиніб, гефітиніб та нітведаніб (у поєднанні з ХТ) – друга лінія; ерлотиніб та нітведаніб – третя лінія.

Реальна ефективність брігатинібу у пацієнтів з ALK+ метастатичним недрібноклітинним раком легені, які раніше вже отримували лікування

Результати дослідження UVEA-Brig

Продовження. Початок на стор. 55.

приймали як препарат першої лінії інгібітор ALK (кризотиніб – 21, церитиніб – 11, алектиніб – 1, ентректиніб – 1). Більшість тих пацієнтів, які не використовували інгібітор ALK у першій лінії, як першу лінію отримували ХТ (табл. 1). Загалом 102 зі 104 пацієнтів мали доступні дані оцінки відповіді на терапію першої лінії, при цьому 1 (1,0%), 35 (34,3%) та 34 (33,3%) пацієнти досягли повної відповіді (ПВ), часткової відповіді (ЧВ) та стабілізації перебігу захворювання (СПЗ) відповідно (частота контролю захворювання – 67,3%).

З тих пацієнтів, які отримали щонайменше 2 лінії системної терапії перед призначенням брігатинібу (n=81), 69 (85%) хворих отримували у другій лінії інгібітор ALK (кризотиніб – 57, церитиніб – 11, лорлатиніб – 1; табл. 1). Із 77 осіб, які мали доступні дані про оцінку відповіді на терапію другої лінії, в 1 (1,3%), 33 (42,9%) та 21 (27,3%) пацієнта було досягнуто ПВ, ЧВ та СПЗ відповідно (частота контролю захворювання – 71,4%). Крім того, 74 (71%) зі 104 пацієнтів отримували попередню променеву терапію. Найчастіше зоною опромінення був головний мозок/ЦНС (59% усіх призначених курсів променевої терапії).

Зі 104 включених у дослідження пацієнтів 93 (89,4%) отримували брігатиніб у стандартній дозі 180 мг 1 раз на добу після 7-денного вступного прийому у дозі 90 мг 1 раз на добу. З інших 11 пацієнтів 8 (7,7%) осіб застосовували брігатиніб у дозі 90 мг 1 раз на добу протягом усього періоду лікування, 1 пацієнт – у дозі 180 мг на добу протягом усього періоду лікування та ще 1 пацієнт – у дозі 90 мг 1 раз на добу протягом 2 днів, після чого доза була знижена до 30 мг 1 раз на добу протягом 5 днів, 90 мг 1 раз на добу протягом 12 днів, а потім – 180 мг 1 раз на добу. Інформація щодо одного пацієнта була втрачена.

Загальна медіана тривалості терапії брігатинібом складала 16,5 міс (95% ДІ 12,9–18,5); 27 пацієнтів продовжували отримувати брігатиніб на момент припинення збору даних. Тривалість терапії брігатинібом залежно від лінії лікування відображена у таблиці 2.

Дані про оцінку найкращої відповіді на терапію брігатинібом були доступні у 93 пацієнтів; частота відповіді складала 39,8%, а частота контролю захворювання – 55,9% (табл. 3).

Ці оцінки були зроблені на підставі критеріїв RECIST у версії 1.1 (42% оцінок), оцінки дослідника (33%) та клінічної оцінки (20%). Загальна медіана тривалості відповіді не була досягнута (n=37; табл. 2). Медіана

Таблиця 3. Найкраща відповідь на терапію брігатинібом (n=93)

Характеристика	Кількість пацієнтів, n (%)
ПВ	2 (2,2%)
ЧВ	35 (37,6%)
СПЗ	15 (16,1%)
ПЗ	39 (41,9%)
Не піддається оцінці	2 (2,2%)
ПВ + ЧВ	37 (39,8%)
ПВ + ЧВ + СПЗ	52 (55,9%)

ПЗ – прогресування захворювання.

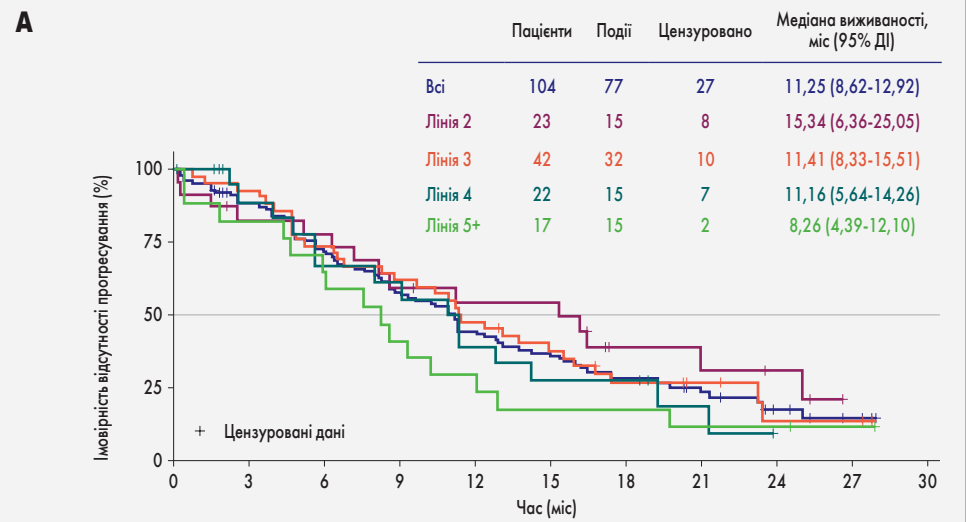
ВБП у 104 включених у дослідження пацієнтів складала 11,3 міс (95% ДІ 8,6–12,9), а медіана ЗВ – 23,3 міс (95% ДІ 16,0 – НД; табл. 2; рис.).

Явища, пов'язані з ПЗ, спостерігали у 77 пацієнтів (17 випадків смерті та 60 випадків прогресування захворювання). З 60 пацієнтів, у яких було зафіксовано ПЗ, у 46 (76,7%) відзначали прогресування наявних уражень, у 3 (5,0%) – лише розвиток нових уражень, у 11 (18,3%) – як прогресування наявних вогнищ ураження, так і появу нових уражень. Прогресування наявних уражень було виявлено переважно у головному мозку/ЦНС (25,9% з 85 уражень), легенях (18,8%), печінці (12,9%), лімфатичних вузлах (12,9%) і кістках (10,6%). Медіана ВБП та ЗВ загалом зменшувалася з лінією терапії, у котрій застосовувався брігатиніб (рис.).

Дані про відповідь на лікування були доступні у 57 з 65 пацієнтів з метастазами у головному мозку/ЦНС. Із цих 57 пацієнтів 23 (40,4%) мали найкращу ЧВ, а 8 (14,0%) – СПЗ. Медіана ВБП і ЗВ у цих пацієнтів складала 10,4 (95% ДІ 6,6–12,4) та 21,3 міс (95% ДІ 13,1 – НД) відповідно. Найкращими відповідями у пацієнтів без метастазів у головному мозку/ЦНС (n=39) були ЧВ (33,3%) та СПЗ (19,4%), у той час як медіана ВБП та ЗВ складала 11,4 (95% ДІ 8,3–16,5) та 23,4 міс (95% ДІ 14,5 – НД) відповідно.

Також виконано окремий аналіз даних 15 пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 2 або 3 бали. З 10 осіб із наявними оцінками відповіді 4 (40%) та 2 (20%) пацієнти мали найкращу відповідь у вигляді ЧВ і СПЗ відповідно. Медіана ВБП і ЗВ у цих пацієнтів складала по 5,6 міс (95% ДІ 0,5–6,4 та 0,8–7,6 відповідно). Найкращими відповідями у пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 0/1 бал (n=86) були ПВ (2,5%), ЧВ (37,5%) та СПЗ (16,3%); медіана ВБП складала 12,4 міс (95% ДІ 11,0–15,5), а медіана ЗВ не була досягнута (95% ДІ 19,3 – НД).

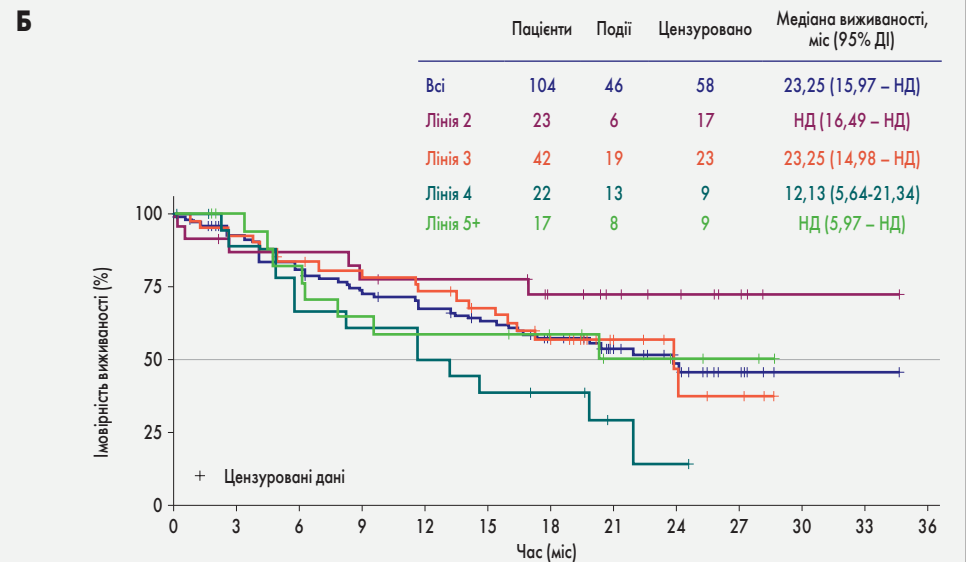
А



Кількість пацієнтів у групі ризику

Всі	104	87	71	57	43	34	23	13	7	3
Лінія 2	23	18	17	13	11	11	5	4	3	0
Лінія 3	42	39	31	26	20	15	10	5	2	2
Лінія 4	22	16	12	11	7	5	5	2	0	0
Лінія 5+	17	14	11	7	5	3	3	2	2	1

Б



Кількість пацієнтів у групі ризику

Всі	104	91	78	70	64	57	45	23	14	6	1	1
Лінія 2	23	19	19	17	16	16	12	8	6	2	1	1
Лінія 3	42	39	34	31	29	24	19	8	4	2		
Лінія 4	22	16	12	11	9	7	6	2	0			
Лінія 5+	17	17	13	11	10	10	8	5	4	2		

НД – не досягнуто.

Рис. Криві Каплана – Меєра залежно від лінії початку терапії брігатинібом: А – ВБП, Б – ЗВ

Профіль безпеки брігатинібу у дослідженні UVEA-Brig

На момент проведення цього аналізу терапія брігатинібом була припинена у 77 пацієнтів, медіана часу до переривання лікування складала 8,9 міс (95% ДІ 6,4–12,6) (табл. 2). У 4 пацієнтів (5,2%) лікування було припинено через НЯ, у той час як більшість учасників припинили лікування через прогресування захворювання або відсутність відповіді (n=55; 71,4%) та інші причини (n=18; 23,4%). До припинення терапії брігатинібом призвели такі НЯ:

- один випадок пневмоніту 2 ступеня тяжкості, який розвинувся через 7,7 міс після початку застосування брігатинібу у другій лінії терапії;
- один випадок пневмоніту 3 ступеня тяжкості, який розвинувся через 4 дні після прийому першої дози брігатинібу у рамках четвертої лінії терапії через 5 міс після завершення попереднього лікування;
- один випадок астєнії/стомлюваності 2 ступеня тяжкості, що виникла через 0,7 міс після початку четвертої лінії терапії;
- один випадок підвищення рівня амілази та креатинінази 3 ступеня тяжкості, який був зафіксований через 10,4 міс від початку третьої лінії терапії.

Результати оцінки безпеки були аналогічними у пацієнтів з наявністю метастазів у головному мозку/ЦНС та у хворих без них, хоча серед учасників з метастазами у головному мозку/ЦНС було менше пацієнтів, які припинили терапію через прогресування захворювання/відсутність відповіді (67,3 порівняно з 78,6%). Два пацієнти з метастазами у головному мозку/ЦНС вибули з дослідження через НЯ (пневмоніт 2 ступеня тяжкості та астєнія/стомлюваність 2 ступеня тяжкості).

З 15 пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 2/3 бали один хворий припинив терапію через НЯ (пневмоніт 2 ступеня тяжкості), а 7 – через ПЗ або відсутність відповіді.

Висновки

Таким чином, дослідження UVEA-Brig надає дуже важливі для клініцистів дані щодо ефективності та безпеки використання терапії брігатинібом у клінічній практиці у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ, які раніше вже отримували як мінімум одну лінію лікування на основі інгібіторів ALK у рамках програми EAP у Європі. Ці дані свідчать про значну активність та хорошу переносимість цього препарату при його застосуванні у повсякденній клінічній практиці для лікування пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, які отримували навіть інтенсивнішу попередню терапію, ніж хворі, включені у клінічні дослідження. Ці результати також цілком узгоджуються з іншими наявними на сьогодні даними щодо застосування брігатинібу у клінічній практиці та підтверджують дані клінічних досліджень, що демонструють ефективність цього інноваційного препарату у пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ [14, 27, 28, 31].

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами Popat S., Brustugun O.T., Cadranet J., Filip E., Garassino M.C., Griesinger F., Helland A., Hochmair M., Peral M., Bent-Ennakhil N., Kruhl C., Novello S. Real-world treatment outcomes with brigatinib in patients with pretreated ALK+ metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2021 Jul; 157: 9-16. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.017. Epub 2021 May 24. PMID: 34051652.

Підготувала Вікторія Новікова





TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРИОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРИОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

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



C-ANPROM/UA/TAK/0003