

Б.А. Ван Тайн, Дж. Трент, США

Пазопаніб у лікуванні сарком м'яких тканин: досвід мультидисциплінарних центрів

Саркоми м'яких тканин (СМТ) – це дуже неоднорідна група рідкісних злоякісних пухлин, що походять з мезенхімальних тканин – м'язів, сухожилів, жирової тканини, кровеносних і лімфатичних судин, нервів і навколосуглобових тканин. Гістологічний підтип СМТ визначається тканиною походження; загалом ідентифіковано понад 50 гістологічних підтипів цих пухлин (табл. 1). Найчастіше локалізаціями первинної пухлини є кінцівки (43%), внутрішні органи (19%), заочеревинний простір (15%), тулуб (10%), голова та шия (9%). СМТ становлять близько 1% усіх злоякісних пухлин у дорослих. У США у 2015 р. було діагностовано 11 930 випадків СМТ. Проте справжня захворюваність на СМТ, імовірно, точно не визначена, частково через те, що пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (GIST) до 2001 р. не включали в онкологічні реєстри, а також через відсутність відповідного коду в Міжнародній класифікації хвороб 9-го перегляду, який дозволив би точно визначити всі випадки.

Локалізовані резектабельні СМТ лікують шляхом хірургічного втручання, часто в поєднанні з променевою терапією та хімотерапією (ХТ), при цьому 5-річна виживаність становить 83%. Водночас рецидивні СМТ часто є неоперабельними або метастатичними і характеризуються поганим прогнозом. Приблизно в 50% пацієнтів, у яких на момент встановлення діагнозу наявна лише первинна пухлина, згодом розвиваються віддалені метастази і зрештою дисеміноване захворювання. Медіана виживаності після виявлення метастазів становить 12-14 міс, 5-річна виживаність при СМТ з метастазами – 16-18%. Деякі дослідники вказують на певне покращення виживаності пацієнтів з метастатичними СМТ (за винятком GIST) протягом останніх 20 років, проте загальний прогноз у таких хворих залишається поганим.

Традиційно стандартною першою лінією лікування пацієнтів з пізніми стадіями СМТ була системна цитотоксична ХТ. Перші схеми ХТ склалися з антрацикліну (доксорубіцин, епірубіцин) та алкілуючого агента (іфосфамід або циклофосфамід і/або дакарбазин). Лікування при СМТ пізніх стадій має бути індивідуалізованим. Пацієнти, які не є кандидатами на проведення комбінованої ХТ, зазвичай отримують монотерапію антрацикліном (доксорубіцином). Нещодавно у ретроспективному дослідженні підходив до лікування СМТ у Північній Америці та Європі було встановлено, що найчастіше застосовувані схеми першої лінії терапії при рецидивних і метастатичних СМТ включають антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин) у комбінації з іфосфамідом ± дакарбазин (37%)

та доксорубіцин як монотерапію (34%). Монотерапія доксорубіцином є прийнятною, якщо метою лікування є контроль хвороби, проте в разі необхідності зменшення розмірів пухлини більш ефективна комбінована терапія. Ще донедавна доксорубіцин залишався єдиним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для застосування при більшості підтипів СМТ пізніх стадій; докази ефективності інших часто застосовуваних агентів були отримані переважно у дослідженнях II фази.

Частота відповіді на лікування за різними схемами варіює у широких межах – від 25 до 66% для комбінованої ХТ та від 4 до 45% для монотерапії. Імовірно, це пов'язано з неоднорідністю підтипів СМТ, а також застосовуваними препаратами, інтенсивністю їх дози та досвідом купірування токсичності. Інші хімотерапевтичні агенти зазвичай використовують у наступних лініях лікування і, за даними досліджень II фази, забезпечують частоту відповіді 25-49%. Трабектидин – алкілуючий агент, схвалений для лікування дорослих пацієнтів з СМТ пізніх стадій у разі прогресування захворювання після терапії антрациклінами й іфосфамідом, а також пацієнтів, які не є кандидатами на призначення цих препаратів. У більшості пацієнтів з СМТ ефективні наступні лінії терапії зрештою вичерпуються, що свідчить про необхідність впровадження більш ефективних методів лікування.

Часто обмежувальним фактором ХТ є токсичність, особливо при застосуванні високодозових схем. Проявами токсичності можуть бути нудота

і блювання, алопеція, нейро- та нефротоксичність, мієлосупресія й анемія, при якій необхідне проведення гемотрансфузії. Застосування комбінації доксорубіцину й іфосфаміду асоціюється з високою частотою відповіді, але частіше порівняно з монотерапією викликає тромбоцитопенію, анемію та нейтропенію. Введення доксорубіцину в кумулятивних дозах вище 700 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді 72-годинної інфузії чи болюсно може призводити до кардіоміопатії. Додавання дексразоксану знижує цей ризик, але не усуває його повністю і, крім того, сприяє мієлосупресії.

Саркома м'яких тканин є порівняно рідкісним захворюванням, тож у клінічних дослідженнях зазвичай включали пацієнтів із різними гістологічними підтипами СМТ та лікували їх однаково. Утім з'являється все більше даних про те, що відповідь на ХТ різних гістологічних підтипів відрізняється. Зокрема краща відповідь на ХТ досягається у пацієнтів з рабдіоміосаркомою, мікофібросаркомою, міксоїдною/круглоклітинною ліпосаркомою, синовіальною саркомою, ангіосаркомою та лейоміосаркомою, натомість у пацієнтів з альвеолярною м'якотканінною саркомою (АМС), світлоклітинною саркомою (меланою м'яких тканин) та GIST зазвичай наявна резистентність до стандартної цитотоксичної ХТ. У випадку GIST, які частіше розвиваються внаслідок мутацій генів *KIT* або *PDGFR* (кодують рецептор фактора росту мастоцитів/стовбурових клітин і поліпептид PDGFR-(α) відповідно), ефективність демонструють інгібітори цих сигнальних шляхів (імаїніб, сунітініб, регорафеніб). При АМС перспективним є застосування мультитаргетного інгібітора тирозинкінази цедиранібу. Іншим типом СМТ також властиві певні генетичні зміни, проте таргетні препарати в цих випадках рутинно не застосовуються.

У 2012 р. схвалення FDA пазопанібу для лікування пацієнтів з СМТ пізніх стадій, які раніше отримували ХТ (за винятком пацієнтів з адипоцитарною СМТ та GIST) істотно розширило можливості терапії цієї тяжкої хвороби. Пазопаніб, який є мультитаргетним низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази, продемонстрував ефективність при багатьох гістологічних підтипах СМТ у разі прогресування після ХТ.

Коли інноваційний препарат впроваджують у клінічну практику, постають питання про відбір пацієнтів, які найімовірніше отримають користь від

терапії, та про купірування побічних ефектів. У цій статті ми ділимося власним досвідом застосування пазопанібу в пацієнтів з СМТ пізніх стадій і даємо рекомендації для досягнення найкращих результатів лікування.

Огляд дослідження PALETTE

Схвалення FDA пазопанібу ґрунтувалося на доказах, отриманих у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази PALETTE у пацієнтів з СМТ пізніх стадій і прогресуванням хвороби після попередньої ХТ. Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування (ВБП); вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність (ЗВ), частоту відповіді, безпеку та якість життя.

До включення у дослідження пацієнти могли отримати до 4 ліній системної терапії, але не більше 2 ліній з комбінованими схемами; крім того, не дозволялася попередня терапія інгібіторами ангіогенезу чи модуляторами VEGF. Спектр гістологічних підтипів охоплював більшість типів СМТ, за винятком адипоцитарної саркоми (на підставі результатів дослідження II фази, які вказували на недостатню ефективність препарату при цьому підтипі).

Пазопаніб значно покращив ВБП порівняно з плацебо (медіана 4,6 vs 1,6 міс; відносний ризик – ВР – 0,31; $p < 0,0001$; рис. А). У групі пазопанібу також подовжувалася ЗВ, хоча різниця не досягла статистичної значимості (медіана 12,5 vs 10,7 міс; ВР 0,86; $p = 0,2514$; рис. Б). При лікуванні пазопанібом у 6% пацієнтів було отримано часткову відповідь, у 67% – стабілізацію хвороби. Прогностичними факторами більшої ВБП були висока або проміжна диференціація пухлини, менша кількість попередніх ліній системної терапії та хороший функціональний стан пацієнта.

Характеристики пазопанібу

Пазопаніб є мультитаргетним низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує рецептори судинного фактора росту (VEGFR1-3), рецептори тромбоцитарного фактора росту (PDGFR)- α і - β , KIT, рецептори фактора росту фібробластів (FGFR-1, 3), лейкоцитспецифічну тирозинкіназу (Lck), IL-2R-індуцибельну кіназу T-клітин (Itk) та ін. Ріст і метастазування СМТ залежать від ангіогенезу, а експресія ангіогенних маркерів, як-от VEGF та PDGFR, асоціюється з нижчою диференціацією, більш пізньою стадією пухлини і вищим ризиком розвитку рецидиву. Отже, інгібування цих сигнальних шляхів є раціональною стратегією лікування СМТ.

Пазопаніб має більш сприятливий профіль токсичності щодо мієлосупресії, ніж часто застосовувані хіміопрепарати, зокрема доксорубіцин, іфосфамід, дакарбазин, гемцитабін і трабектидин;

Продовження на стор. 15.

Таблиця 1. Гістологічні підтипи СМТ, які зустрічаються найчастіше

Підтип	Локалізація
Недиференційована плеоморфна саркома/саркома, не визначена іншим чином	Походження невідоме
Гастроінтестинальні стромальні пухлини	Шлунково-кишковий тракт (інтерстиційні клітини Каджала)
Ліпосаркома	Адипоцити
Лейоміосаркома	Гладенькі м'язи
Рабдіоміосаркома	Скелетні м'язи
Синовіальна саркома	Походження невідоме
Злоякісні пухлини з оболонки периферичних нервів	Периферичні нерви (шваннівські клітини)
Ангіосаркома	Кровеносні судини
Фібросаркома	Стромальні фібробласти

Б.А. Ван Тайн, Дж. Трент, США

Пазопаніб у лікуванні сарком м'яких тканин: досвід мультидисциплінарних центрів

Продовження. Початок на стор. 13.

тяжка міелосупресія при лікуванні пазопанібом розвивається дуже рідко. Ще одна рідкісна небажана подія при застосуванні пазопанібому – дисфункція міокарда – зазвичай є безсимптомною і зворотною.

Наш клінічний досвід свідчить, що пазопаніб переноситься краще, ніж будь-які інші препарати чи схеми для системного лікування пацієнтів із саркомами, включно з доксорубіцином, іфосфамідом, дакарбазином/темозоллідом, гемцитабіном і доцетакселом. Загалом профіль переносимості пазопанібому схожий на такий трабектидину.

Більшість низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази не є селективними щодо своїх мішеней; це викликає позацильові ефекти, які можуть спричинити розвиток небажаних реакцій. Порівняно із сунітинібом пазопаніб інгібує меншу кількість кіназ, що може пояснювати відмінності у профілях безпеки цих препаратів. Із власного досвіду відомо: у пацієнтів, які

отримували пазопаніб з приводу СМТ, виникало менше побічних ефектів, ніж у хворих, що приймали сунітиніб для лікування з приводу GIST.

Власний клінічний досвід застосування пазопанібому при СМТ

Наш досвід свідчить, що пазопаніб є ефективним і добре переноситься. Основні побічні ефекти препарату – нудоту, діарею і гіпертензію – можна порівняно легко й ефективно контролювати. Побічним ефектом, що найбільше турбує пацієнтів, є втома, але її також можна контролювати за допомогою фармакологічних і нефармакологічних підходів.

Хоча пазопаніб є ефективним при більшості підтипів СМТ, певні гістологічні підтипи є більш чутливими до препарату. Ми спостерігали вражаючу відповідь у пацієнтів із синовіальною саркомою, солітарною фіброзною пухлиною, лейоміосаркомою, АМС, позаскелетною міксоїдною хондросаркомою та міксофібросаркомою.

Таблиця 2. Пропоновані схеми системної терапії при СМТ різних підтипів, що ґрунтуються на клінічному досвіді

Гістологія	Лінії терапії			
	Перша	Друга	Третя	Четверта
Лейоміосаркома	ADIC	GD	Pazo або Trab	Trab або Pazo
Лейоміосаркома матки	AI або A	GD	Pazo або Trab	Trab або Pazo
Фібросаркома	AI або A	GD	Pazo	HDI
Дедиференційована ліпосаркома	AI або A	GD	Pazo або Trab	Ерибулін
Міксоїдна/круглоклітинна ліпосаркома	AI або A	Trab	Pazo	Ерибулін
Синовіальна саркома	AI	HDI	Pazo	Тем/DTIC
Ангіосаркома	AI	GD	Pazo	Тем/DTIC або паклітаксел
Ангіосаркома серця	AI	GD або паклітаксел	Pazo	Gem
ЗПОПН	GD або HDI	ADIC	Pazo	Тем/DTIC
Позаскелетна остеосаркома	AI	GD	Pazo	Тем/DTIC
Солітарна фіброзна пухлина	Тем/Beva	Pazo	Су/ADIC	GD
Альвеолярна м'якотканнна саркома	Pazo	Sunitinib	Клінічне дослідження	
Рабдоміосаркома	VAI	HDI	Тем/Irino	GD

Дозування: AI – доксорубіцин (75-90 мг/м² 72-годинна інфузія або болусно з дексразаксаном) + іфосфамід (10 г/м²); A – доксорубіцин; ADIC – доксорубіцин + дакарбазин; AI – доксорубіцин + іфосфамід; Beva – бевацизумаб; Су – циклофосфамід; DTIC – дакарбазин; GD – гемцитабін + доцетаксел; Gem – гемцитабін; HDI – іфосфамід у високій дозі; Irino – іринотекан; ЗПОПН – злоскісна пухлина з оболонки периферичних нервів; Pazo – пазопаніб; Тем – темозололід; Trab – трабектидин; VAI – вінкрисин + доксорубіцин + іфосфамід.

Більшість із цих пацієнтів раніше отримували цитотоксичну ХТ, попри це у них не спостерігалася дозолімітуюча міелосупресія при лікуванні пазопанібом. У нашій практиці пазопаніб є стандартною першою лінією терапії для пацієнтів з АМС.

У таблиці 2 наведені варіанти системної терапії, які ми використовуємо при різних підтипах СМТ. Стосовно злоскісної пухлини з оболонок периферичних нервів, наш досвід лікування пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу свідчить про вищу активність іфосфаміду у високій дозі (14 мг/м²) та комбінації гемцитабін + доцетаксел порівняно з іншими варіантами лікування, зазначеними в рекомендаціях. Позаскелетна остеосаркома клінічно поводить як СМТ, є відносно резистентною до платиновмісної ХТ і відповідає на лікування комбінацією доксорубіцин (75 мг/м²) + іфосфамід (10 г/м²); як другу лінію терапії доцільно призначити пазопаніб. АМС є хіміо-резистентною, проте може відповідати на лікування сунітинібом та іншими інгібіторами MEK та VEGFR. Пазопаніб також може пригнічувати проліферативні сигнали при АМС; загалом він розглядається як препарат третьої лінії терапії, проте існують докази про доцільність його застосування у другій лінії. У дослідженні PALETTE пацієнти групи пазопаніб, які отримували цей препарат у першій або другій лінії, мали кращий прогноз порівняно з хворими, яким пазопаніб призначали у третій або наступних лініях терапії (BP 0,72; p=0,0404).

Обговорення

Накопичений клінічний досвід свідчить, що пазопаніб загалом переноситься краще, ніж інші препарати чи схеми лікування СМТ. При застосуванні пазопанібому можливий розвиток побічних ефектів, але їх легко контролювати. Стратегії ведення пацієнтів з проявами токсичності включають

профілактичні заходи, зменшення дози, вчасне лікування з приводу небажаної події, навчання пацієнтів і належне спостереження.

У клінічній практиці ми застосовуємо пазопаніб переважно у другій і третій ліній терапії у пацієнтів з різними підтипами СМТ, які раніше отримували ХТ. Ми віддаємо перевагу інтенсивному веденню побічних ефектів замість зменшення дози. У пацієнтів похилого віку іноді застосовуємо ескалацію дози з 200 до 800 мг протягом декількох тижнів, що допомагає мінімізувати побічні ефекти. Решта пацієнтів, за нашими спостереженнями, дозу 400 мг 2 р/добу переносять краще, ніж 800 мг 1 р/добу.

Можливості пазопанібому в лікуванні хворих з СМТ вивчають у поточних дослідженнях, зокрема в рандомізованому дослідженні II фази, в якому порівнюють ефективність введення пазопанібому і доксорубіцину у першій лінії терапії у пацієнтів віком старше 60 років з СМТ пізніх стадій. Сьогодні доксорубіцин є основним препаратом для паліативного лікування цієї категорії хворих. Припускають, що застосування пазопанібому дозволить зменшити частоту гематологічної токсичності, нейтропенічної лихоманки й інфекцій. В інших дослідженнях, що тривають, оцінюють ефективність пазопанібому в першій лінії терапії у пацієнтів з СМТ, які не переносять ХТ, в ад'ювантній та неoad'ювантній терапії при резектабельних СМТ пізніх стадій, а також у складі комбінованих схем з іншими препаратами для системної терапії.

Van Tine B.A., Trent J.C. How we use pazopanib in treating soft-tissue sarcoma: experience at our multidisciplinary sarcoma centers. Curr Med Res Opin. 2019 Apr; 35 (4): 623-629.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

Більше матеріалів тут:

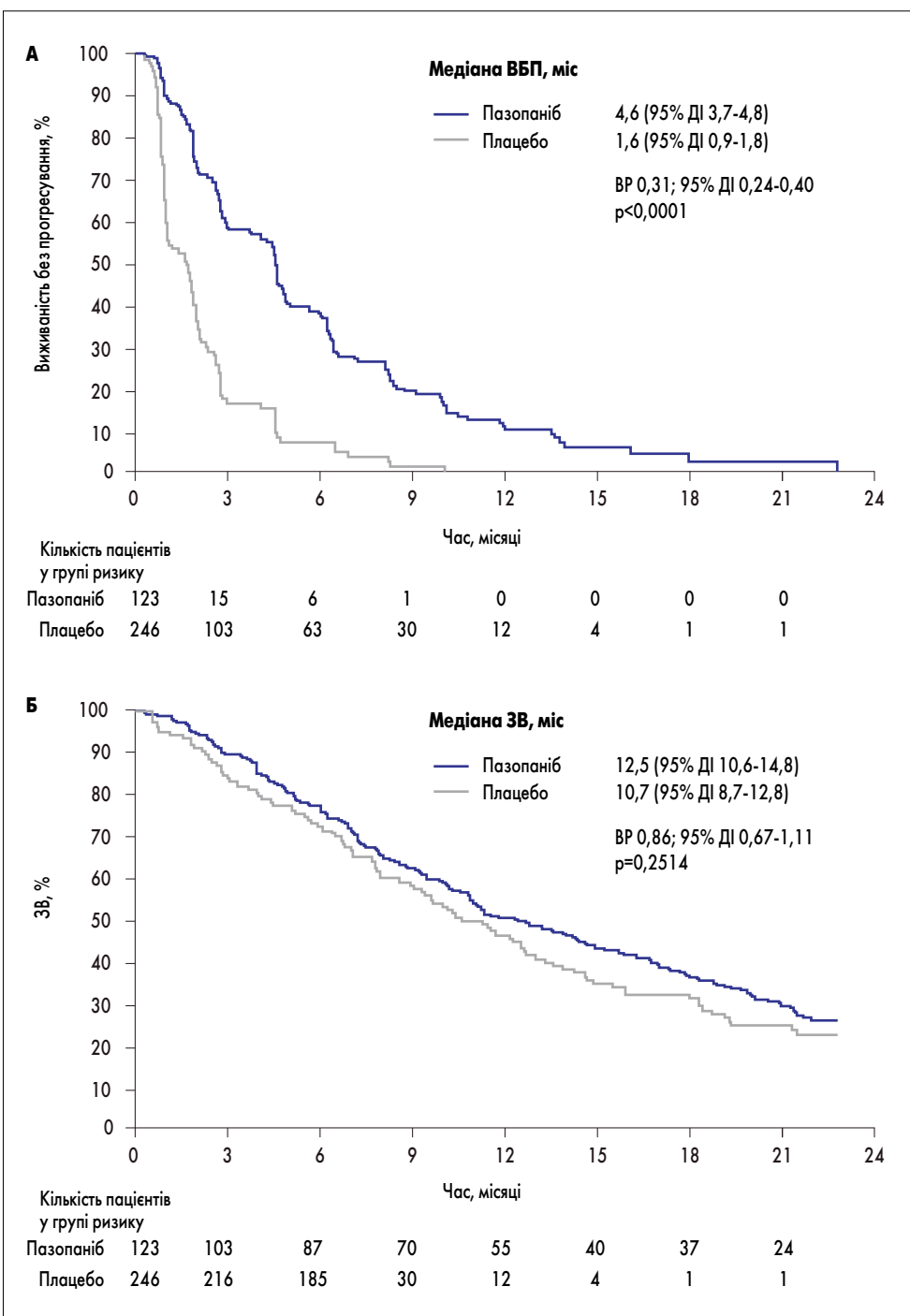


Рис. ВБП та ЗВ у дослідженні PALETTE. ДІ – довірчий інтервал

Після попередньої хіміотерапії саркоми
М'яких тканин пізньої стадії

ВОТРИЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™

пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою¹⁻⁶

Про лікарський засіб Вотрієнт™.

Склад: діюча речовина – пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази.

Код АТС – L01X E11.

Показання. Лікування пацієнтів з поширеною саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

Дозування. Рекомендована доза для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози. З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як збільшення, так і зменшення дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Особливості застосування: можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легенів/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреоїдизм, протеїнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії, протеїнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреоїдизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпопигментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, міалгії, м'язові спазми, артралгії, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубину крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомагніємія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, екзfolіативні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечових шляхів, менорагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести цитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонене.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом МОЗ № 907 від 11.05.2018.

1. van der Graaf W.T. et al. // Lancet. 2012; 379(9829): 1879-86. 2. Lee A.T.J., Jones R.L., Huang P.H. // Signal Transduct Target Ther. 2019; 4: 16. 3. Samuels B.L. et al. Cancer. 2017; 123(23): 4640-4647. 4. Wilky B.A., Meyer C.F., Trent J.C. // Curr Opin Oncol. 2013; 25(4):373-8. 5. Coens C., van der Graaf W.T., Blay J.Y. et al. Cancer. 2015 Sep 1; 121(17): 2933-41. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. 7. www.votrient.com.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г)
Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33

