

Aktuality z odborného tisku

Association of Polymorphisms in *FCGR2A* and *FCGR3A* with Degree of Trastuzumab Benefit in the Adjuvant Treatment of ERBB2/HER2-positive Breast Cancer Analysis of the NSABP B-31 Trial

Gavin GP, Song N, Kim R et al.

JAMA Oncol 2016. Published online November 3, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4884. PubMed PMID: 27812689.



Z výsledků analýzy studie NSABP B-31, které se účastnilo 1 251 pacientek, vyplývá, že na základě polymorfismu *FCGR3A-158* můžeme predikovat efekt trastuzumabu v adjuvantní léčbě žen s ERBB2/HER2-pozitivním karcinomem prsu. V mechanismu účinku trastuzumabu hraje významnou úlohu protilátkami zprostředkovaná imunita (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), *in vitro* byl větší cytotoxický efektu trastuzumabu zprostředkovaný ADCC popsán v případě genotypu *FCGR3A-158 (V/V)* a *FCGR2A-131 (H/H)*. Výzkumný tým autorů se zaměřil právě na tyto dva genotypy ve všech dostupných vzorcích krve pacientek účastnících se studie z NSABP B-31, aby ověřil, zda ženy s karcinomem prsu s *FCGR3A-158 V/V* nebo *FCGR3A-158 V/F* mají vyšší efektivitu trastuzumabu než ženy s genotypem *FCGR3A-158 F/F*. *FCGR3A-158* single-nukleotidový polymorfismus nebyl spojen s postižením lymfatických uzlin, pozitivitou estrogenového nebo progesteronového receptoru, velikostí nádoru nebo rasou. Pacientky s *V/V* genotypem měly z podání trastuzumabu největší prospěch, heterozygotní pacienti *F/V* měli efektivitu střední (HR 0,31; 95% CI 0,22–0,43; $p < 0,001$), nejmenší prospěch pak měly pacientky s genotypem *F/F* (HR 0,71; 95% CI 0,51–1,01; $p = 0,05$). V léčebných ramenech, která nezahrnovala podání trastuzumabu, měli pacienti s *FCGR3A-158 V/F* nebo *V/V* horší prognózu než ti s genotypem *F/F*. Na rozdíl od těchto výsledků nebyl žádný rozdíl v účinnosti trastuzumabu v závislosti na genotypu *FCGR2A-131*. V komentáři ke studii autoři uvádějí, že Fc fragment monoklonálních protilátek, jako je trastuzumab, by mohl být znovu navržen tak, aby zvýšil afinitu pro různé inhibiční a aktivační *FCGR* allelotypy. Jednotlivé změny aminokyselin na vazebném místě protilátky tak mohou silně ovlivnit vazebnou sílu trastuzumabu. Tato studie podporuje hypotézu, že ADCC aktivita hraje důležitou roli v jeho efektivitě. V době, kdy imunoterapie ukazuje konkrétní přínosy pro jednotlivé pacienty se zhoubnými nádory, mohou spolehlivé imunogenetické biomarkery představovat užitečné nástroje pro přesnější přizpůsobení možností terapie.

PANCREOX: a Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin with or without Oxaliplatin for Second-line Advanced Pancreatic Cancer in Patients who Have Received Gemcitabine-based Chemotherapy

Gill S, Ko YJ, Cripps Ch et al.

J Clin Oncol 2016; 34(32): 3914–3920. doi: 10.1200/JCO.2016.68.5776. PubMed PMID: 27621395.



Standardní terapie 2. linie pro pacienty s pokročilým adenokarcinomem pankreatu zatím není jednoznačně definována. V roce 2014 byly publikovány výsledky studie fáze III CONKO-003, v níž bylo dokumentováno delší přežití při podání kombinace fluorouracilu (FU) a oxaliplatinu. Cílem multicentrické studie fáze III PANCREOX bylo zhodnotit efekt podání FU a oxaliplatinu v režimu modifikovaného FOLFOX6 (mFOLFOX6) vs. infuzní podání FU/leukovorin (LV). Hodnoceno bylo celkem 108 pacientů s verifikovaným karcinomem pankreatu, v předchozím období léčených gemcitabinem. Nebyl zaznamenán rozdíl v přežití bez progresu (medián 3,1 vs. 2,9 měsíce; $p = 0,99$). Celkové přežití pak bylo nižší u pacientů léčených mFOLFOX6 (medián 6,1 vs. 9,9 měsíce; $p = 0,02$). Naopak toxicita v rameni s oxaliplatinou byla větší, grade 3–4 byl pozorován u 63 % nemocných léčených mFOLFOX6 a u 11 % z těch, kteří dostávali FU/LV. Ze studie muselo být vyřazeno 20 % pacientů léčených mFOLFOX6 pro významné nežádoucí účinky (20 vs. 2 %). Dle závěru autorů nebyl pozorován přínos po přidání oxaliplatinu podávané v kombinaci s mFOLFOX6 proti infuzní terapii FU/LV u pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu dříve léčených v 1. linii gemcitabinem.

Cancer Drugs, Survival, and Ethics

Wise PH

BMJ 2016; 355: i57922016. doi: 10.1136/bmj.i5792.



Zajímavý komentář na téma systémové onkologické léčby, nákladů na ni a přežití pacientů uveřejnil časopis BMJ online na svých webových stránkách. Autor se zamýšlí nad efektivitou, finančními náklady a etickými aspekty léčby pacientů novými preparáty

v inkurabilních stadiích onemocnění. Mnohé z těchto nových léků jsou však velmi drahé, s náklady více než 100 000 \$ ročně. Autor se domnívá, že by tyto prostředky mohly směřovat spíše k intenzivnější prevenci, časné detekci a rychlejší a radikální léčbě lokalizovaného onemocnění a zahájení časnější a vysoce kvalifikované podpůrné léčby. Pacienti dle něj přeceňují potenciální benefit těchto preparátů. Podle studie publikované v roce 2012 téměř 75 % z 1 200 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem a karcinomem plic považovalo své onemocnění za vyléčitelné (N Eng J Med 2012; 367(17): 1616–1625). V jiné studii byla hodnocena informovanost pacientů o přínosu terapie, o přežití bylo řádně informováno pouze 30 % nemocných (BMJ 2008; 337: a752). Dle dalších literárních údajů je možnost podpůrné léčby zmíněna pouze v jedné čtvrtině onkologických konzultací (J Clin Oncol 2002; 20(2): 503–513; Eur J Cancer 2004; 40(2): 225–235), pravděpodobně z důvodu očekávání aktivní terapie jak pacientem, tak jeho rodinou. Autor se také zamýšlí i nad možným konfliktem zájmů ošetřujících onkologů. Tento text jistě stojí za přečtení, a to vč. rozsáhlé diskuze, která je pod ním uveřejněna. O tom, že se jedná o problematiku v současnosti velmi diskutovanou, svědčí i analýza uveřejněná v časopis JAMA Internal Medicine, zabývající se kvalitou života, cenou a přínosem pro celkové přežití protinádorových preparátů schválených FDA v letech 2008–2012 (Rupp T, Zuckerman D. Quality of Life, Overall Survival, and Costs of Cancer Drugs Approved Based on Surrogate Endpoints. JAMA Intern Med 2016; Nov 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7761).

Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: a Pooled Analysis of Patients with Advanced Melanoma

Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al.

J Clin Oncol 2016. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.



Autoři retrospektivní analýzy si dali za cíl zhodnotit význam nežádoucích účinků při léčbě nivolumabem u pacientů s pokročilým maligním melanomem a dopad aplikace imunosupresiv podávaných v rámci terapie imunitně podmíněných nežádoucích účinků na celkovou odpověď (objective response rate – ORR). Celkem byly zhodnoceny údaje 576 pacientů ze čtyř studií, z nichž dvě byly fáze III. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg každé dva týdny. Z těchto nemocných celkem 71 % prodělalo nějaký stupeň nežádoucího účinku (nejčastěji únava (25 %), svědění (17 %), průjem (13 %), vyrážka (13 %) a 10 % z nich mělo nežádoucí účinky stupně 3–4). Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí ve vztahu k této léčbě. Klinicky signifikantní imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly u 49 % pacientů. Jednalo se převážně o kožní, gastrointestinální, endokrinní nebo hepatální postižení, které se u 4 % pacientů vyvinulo do stupně 3–4. ORR na léčbu byla 48,6 % pro pacienty s imunitně vázanými nežádoucími účinky, 17,8 % pro ty, kteří žádné nežádoucí účinky tohoto typu neměli, 46,7 % pro pacienty s maximálně dvěma nežádoucími účinky a 84,6 % pro ty, kteří prodělali tři a více nežádoucích účinků léčby. ORR na léčbu byla signifikantně vyšší u těch nemocných, kteří prodělali některý z imunitně podmíněných nežádoucích účinků léčby, proti skupině nemocných bez nich, byla ale shodná u pacientů léčených imunosupresivní terapií proti těm, kteří imunosupresiva nedostávali (ORR 29,8 vs. 31,2 %; p = 0,736). Závěrem autoři uvádějí, že s léčbou spojené nežádoucí účinky nivolumabu byly primárně menší závažnosti a podání imunosupresiv nemělo dopad na ORR léčeného nádoru. I když imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly spojeny s vyšší celkovou odpovědí, neměly dopad na přežití bez progresu.

Pembrolizumab (pembro) as First-line Therapy for Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Preliminary Results from the Phase 2 KEYNOTE-052 Study

Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH et al.

Abstract for LBA32_PR. ESMO 2016, Kodaň



Téměř polovina pacientů s karcinomem močového měchýře není vhodná k aplikaci cisplatinu v 1. linii. KEYNOTE-052 (NCT02335424), otevřená multicentrická randomizovaná studie fáze II, porovnávala efekt a bezpečnost podání pembrolizumabu u pacientů s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem nevhodným pro léčbu cisplatinou. Celkem bylo hodnoceno 374 nemocných, kteří byli léčeni pembrolizumabem v dávce 200 mg každé tři týdny. Medián věku byl 75 let (13 % ≥ 85 let), 87 % pacientů mělo viscerální postižení. Medián trvání odpovědi ≥ 6 měsíců byl u 83 % nemocných, 67 % pacientů prodělalo některý z nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (nejčastěji únavu – 14 %), závažnost stupně 3–4 se vyskytla u 16 % nemocných, 5 % pacientů bylo ze studie pro nežádoucí účinky léčby vyřazeno. Z prvních 100 pacientů 24 % prokázalo léčebnou odpověď a 6 % z nich dosáhlo kompletní remise, toto číslo bylo vyšší, tj. 13,3 % u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 10 %. Pembrolizumab tak prokázal, že je aktivní a bezpečný v 1. linii metastatického či pokročilého karcinomu močového měchýře u pacientů nevhodných k léčbě cisplatinou.

Ipilimumab (IPI) vs. Placebo (PBO) after Complete Resection of Stage III Melanoma: Final Overall Survival Results from the EORTC 18071 Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.

Abstract for LBA2_PR. ESMO 2016, Kodaň



Na letošní konferenci ESMO byly publikovány výsledky randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III, která srovnávala adjuvantní podání ipilimumabu u resekovaného maligního melanomu stadia III. Celkem 951 pacientů bylo randomizováno do skupin s ipilimumabem a placebem 1 : 1. Ipilimumab v dávce 10 mg/kg (n = 475) nebo placebo (n = 476) 1krát za tři týdny ve čtyřech dávkách, pak každé tři měsíce po dobu až tři roky do dokončení, recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V mediánu doby sledování 5,3 roku ipilimumab prokázal statisticky signifikantní zlepšení celkového přežití proti placebu (HR 0,72; 28% snížení rizika úmrtí). Míra přežití po pěti letech byla ve skupině s ipilimumabem 65,4 % a ve skupině s placebem 54,4 %. K nejčastějším nežádoucím účinkům stupně 3–4 patřila gastrointestinální (16,1 %), hepatální (10,8 %) a endokrinní (7,9 %) toxicita. Celkem 251 (53,3 %) pacientů muselo léčbu ipilimumabem z důvodů nežádoucích účinků ukončit; pět (1,1 %) pacientů zemřelo na komplikace provázející terapii. I přes signifikantní průkaz prodloužení celkového přežití je tento režim spojen s nezanedbatelnou toxicitou.

Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-sensitive, Recurrent Ovarian Cancer

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.

N Engl J Med 2016 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.



Niraparib je orální PARP 1/2 inhibitor, který prokázal aktivitu u pacientek s ovariálním karcinomem. V randomizované, dvojité zaslepené studii fáze III byl porovnáván efekt niraparibu v porovnání s placebem jako udržovací léčba pro pacientky s ovariálním karcinomem citlivým k platině. Celkem bylo hodnoceno 553 pacientek, které byly rozděleny do skupiny s mutací *BRCA* (203–138 léčeno niraparibem a 65 placebem) a 350 nemocných bez mutace *BRCA* (234 léčeno niraparibem a 116 placebem). Niraparib/placebo byl podáván v dávce 300 mg 1krát denně. Pacientky ve skupině léčené niraparibem měly signifikantně delší medián přežití bez progresu proti skupině léčené placebem – 21,0 vs. 5,5 měsíce ve skupině s mutací *BRCA* (HR 0,27; 95% CI 0,17–0,4), 9,3 vs. 3,9 měsíce u žen bez mutace *BRCA* (HR 0,45; 95% CI 0,34–0,61; $p < 0,00$) a 12,9 vs. 3,8 měsíce u žen bez mutace *BRCA*, kde pacientky vykazovaly deficit reparace homologní rekombinace DNA (HR 0,38; 95% CI 0,24–0,59). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby niraparibem byla trombocytopenie (33,8 %), anémie (25,3 %) a neutropenie (19,6 %). Niraparib tak signifikantně prodlužuje přežití bez progresu u pacientek s rekurentním platina-senzitivním ovariálním karcinomem při akceptovatelné toxicitě.

Adjuvant Sunitinib in High-risk Renal-cell Carcinoma after Nephrectomy

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al.

N Engl J Med 2016 Oct 9.



V randomizované, dvojité zaslepené studii fáze III S-TRAC zaměřené na průkaz efektu a bezpečnost adjuvantního podání sunitinibu, do které bylo zařazeno 615 pacientů s lokálně pokročilým, high-risk světlobuněčným renálním karcinomem, bylo porovnáváno podání sunitinibu (50 mg/den) proti placebu v dávkování čtyři týdny on, dva týdny off, po dobu jednoho roku do ukončení, progresu či významné toxicity. Medián trvání přežití bez progresu byl 6,8 roku (95% CI 5,8–nedosaženo) v rameni se sunitinibem vs. 5,6 roku (95% CI 3,8–6,6) v rameni s placebem (HR 0,76; 95% CI 0,59–0,98; $p = 0,03$). Data celkového přežití nebyla zatím publikována. Po pěti letech přežívalo 59,3 % pacientů léčených sunitinibem vs. 51,3 % nemocných, kterým bylo podáváno placebo. Toxicita grade 3–4 byla častější v rameni se sunitinibem (48,4 % grade 3 a 12,1 % grade 4) než ve skupině s placebem (15,8 a 3,6 %, resp.). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřil hand-foot syndrom, průjem a hypertenze, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou. Medián trvání přežití bez progresu byl v porovnání s placebem delší u pacientů s rizikovým světlobuněčným karcinomem ledviny po nefrektomii, kteří byli léčeni sunitinibem, za cenu vyšší míry toxicity.

*Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.*

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA



Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.¹

* Somatostatínový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná strikačka obsahuje supermasycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalíí, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalíí. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegalii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalických pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkce štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresse (PFS) měřeno buď jako doba do progresse dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálního hodnoceního radiologického hodnocení progresse. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresse** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresse nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresse nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční K67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofyzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zátimko počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhli statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI: 52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

IPSEN
Innovation for patient care

aifp
Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

Somatuline® autogel®
lanreotid