

Nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M., MUDr. Ján Slopovský

II. onkologická klinika LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

Prehľadový článok sa venuje súčasným možnostiam liečby mužov s vysokorizikovým nemetastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty charakterizovaným zvyšovaním hladín PSA v plazme počas kontinuálnej androgén deprivačnej terapie (bilaterálna orchiektómia, LHRH agonista alebo LHRH antagonist), kastračnými hladinami testosterónu v plazme, časom zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo kratším a neprítomnosťou vzdialených metastáz pri zobrazovacích vyšetreniach. Nedávno boli publikované výsledky štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi s porovnateľným profilom nežiaducich účinkov, ktoré dokázali oproti placebo signifikantne zlepšiť prežívanie bez metastáz o viac ako 20 mesiacov. Apalutamid, enzalutamid a darolutamid sú v súčasnosti považované za nový štandard liečby.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, rezistencia na kastráciu, apalutamid, enzalutamid, darolutamid

Non-metastatic castration-resistant prostate cancer

This review deals with current treatment options for men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer characterized by increased plasma PSA levels during continuous androgen deprivation therapy (bilateral orchiectomy, LHRH agonist or LHRH antagonist), castration levels of plasma testosterone, PSA doubling time 10 months or shorter, and absent distant metastases on imaging examinations. Recently, the results of studies with new non-steroidal antiandrogens with a comparable adverse event profile were published. All of them proved to show significant metastasis-free survival improvement over more than twenty months compared to placebo. Currently, apalutamide, enzalutamide, and darolutamide are considered to be the new standard of treatment.

Key words: prostate cancer, castration resistance, apalutamide, enzalutamide, darolutamide

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):186-189

Úvod

Deprivácia androgénov ako spôsob liečby symptomatického karcinómu prostaty je známa od roku 1941. Za uvedený objav dostali Charles Huggins a Charles Brenton Hodges Nobelovu cenu v roku 1966. V súčasnosti sa androgén-deprivačná terapia (ADT) používa v podobe chirurgickej kastrácie (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne kastrácie pomocou GnRH (gonadotropín uvoľňujúce hormóny) agonistov alebo GnRH antagonistov. ADT u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty vedie k regresii spojenej s poklesom PSA a zmierneniu klinických ťažkostí. Po určitom individuálne určenom čase sa však malígne ochorenie začne rozširovať napriek kastračným hodnotám hladiny testosterónu v plazme. Hovoríme o tzv. kastračne-rezistentnom štádiu karcinómu prostaty (1). V prípade, že na zobrazovacích vyšetreniach nie sú detegovateľné vzdialené metastázy, ale hladiny PSA (prostata špecifický antigén) v plazme sa postupne zvyšujú, ide o tzv. nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty (CRPC). Vysokorizikový neme-

tastatický CRPC je definovaný pomocou času zdvojnásobenia (v anglo-americkej literatúre doubling time) PSA 10 mesiacov alebo menej (2 – 4). Predložený prehľadový článok je venovaný výsledkom troch nedávno publikovaných štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré zadefinovali nový štandard liečby pre mužov s vysokorizikovým nemetastatickým CRPC.

Apalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Apalutamid je inhibítor androgénového receptora (AR), ktorý sa priamo viaže na ligand-viažucu doménu AR, inhibuje nukleárnu translokáciu AR, jeho väzbu na DNA a zabraňuje transkripcii sprostredkovanou AR.

V apríli 2018 boli časopisecky publikované výsledky klinickej štúdie fázy 3 SPARTAN (2), do ktorej zaraďovali pacientov starších ako 18 rokov s histologicky alebo cytologicky potvrdeným kastračne-rezistentným adenokarcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie do metastatického štádia, ktoré

bolo definované ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej ADT (bilaterálna orchiektómia alebo liečba LHRH agonistom, resp. LHRH antagonistom). V čase skríningu podstúpili všetci pacienti gamagrafiu skeletu a CT (počítačová tomografia) panvy, brucha, hrudníka a hlavy s cieľom vylúčiť metastatické ochorenie. Do štúdie boli zaradení výlučne muži bez metastáz v panvových lymfatických uzlinách (N0 ochorenie) a chorí s malígnymi lymfatickými uzlinami veľkosti najviac 2 cm v krátkej osi (N1 ochorenie) lokalizovanými pod bifurkáciou aorty. Pacienti boli stratifikovaní podľa času zdvojnásobenia PSA (< ako 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov), užívania liečby cielenej na kostnú homeostázu a lokálneho alebo regionálneho uzlinového ochorenia (N0 alebo N1). Randomizácia bola v pomere 2 : 1, v experimentálnom ramene pacienti dostávali apalutamid 240 mg denne do protokolu definovanej progresie, toxicity alebo stiahnutia informovaného súhlasu. Protokol umožňoval intervencie pre lokálne alebo regionálne symptómy. Po prvej diagnostike vzdialených meta-

stáz mohli pacienti dostávať abiraterón acetát s prednizónom. Zo zobrazovacích metód sa na vylúčenie progresie ochorenia používala gamagrafia skeletu a CT panvy, brucha a hrudníka, ktoré boli počas štúdiovej liečby realizované každých 16 týždňov. Pri detekcii novej kostnej lézie na gamagrafii skeletu sa v súlade s protokolom vyžadovala confirmácia iným zobrazovacím vyšetrením (CT alebo NMR – nukleárna magnetická rezonancia).

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované ako čas od randomizácie do rádiografickej progresie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny počas obdobia liečby a do 112 dní po jej ukončení bez dôkazu rádiografickej progresie. K sekundárnym cieľom patrili čas do vzniku metastáz definovaný ako čas od randomizácie do prvej detekcie vzdialených metastáz vrátane kostných a mätko-tkanivových, prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do prvej detekcie lokálnych alebo vzdialených metastáz zobrazovacími vyšetreniami alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, čas do symptomatickej progresie definovaný ako čas od randomizácie do prvej kostnej udalosti, progresia bolesti alebo zhoršenie symptómov ochorenia vedúce k začatiu inej systémovej protinádorovej liečby, alebo čas do vzniku klinicky významných symptómov následkom lokálnej alebo regionálnej progresie malígneho ochorenia s potrebou operácie alebo radiačnej terapie, celkové prežívanie a čas do začatia následnej cytotoxickej chemoterapie. K exploratórnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako percento pacientov s poklesom PSA v plazme minimálne o 50 % oproti vstupným hodnotám, pacientmi hlásené ťažkosti hodnotené pomocou dotazníkov a sekundárne prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do hodnotenia progresie ochorenia (PSA progresia, detekcia metastatického ochorenia pomocou zobrazovacích vyšetrení, progresia symptómov alebo kombinácia predchádzajúcich ukazovateľov počas prvej následnej liečby pre metastatický CRPC alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Celkovo bolo randomizovaných 1 207 mužov, z toho 806 do experimentálneho ramena s apalutamidom a 401 do placebového ramena. V čase vopred naplánovanej primárnej analýzy po 378 udalostiach bol medián prežívania bez metastáz 40,5 mesiaca v apalutamidovej skupine a 16,2 mesiaca v placebovom ramene (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,28, 95 % konfidenčný interval [CI] 0,23 – 0,35; $p < 0,001$). Čas do symptomatickej progresie bol významne dlhší pri liečbe apalutamidom v porovnaní s placebom (HR 0,45; 95 % CI 0,32 – 0,63; $p < 0,001$). Percento nežiaducich účinkov vedúcich k prerušeniu štúdiovej liečby bol 10,6 % v apalutamidovom ramene a 7,0 % v ramene s placebom. K nežiaducim účinkom, ktoré sa vyskytovali častejšie pri experimentálnej liečbe, patrili kožná vyrážka (23,8 % oproti 5,5 %), hypotyreoidizmus (8,1 % oproti 2,0 %) a fraktúry (11,7 % oproti 6,5 %). K najčastejším nežiaducim účinkom apalutamidu stupňa 3 a viac patrila hypertenzia (14,3 %), kožná vyrážka (5,2 %), fraktúry (2,7 %), pády vo vzťahu k systémovej liečbe posudzované investigátorom (1,7 %) a úbytok telesnej hmotnosti (1,1 %).

Liečba apalutamidom viedla u mužov s nemetastatickým CRPC k významnému predĺženiu prežívania bez metastáz v porovnaní s placebom. Významné zlepšenie sekundárnych a exploratívnych cieľov štúdie poskytuje podporu vierohodnosti primárneho cieľa. Na základe týchto výsledkov zaregistrovala Európska lieková agentúra apalutamid pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia (5). Apalutamid v SR (Slovenská republika) zatiaľ nie je kategorizovaný.

Enzalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Enzalutamid je antiandrogén, ktorého mechanizmus účinku spočíva v priamej väzbe na androgénový receptor, čím dochádza k inhibícii translokácie receptora do jadra a následného spojenia s DNA. Výsledkom pôsobenia enzalutamidu je zníženie proliferácie malígnych buniek, ich apoptóza a zmenšenie objemu nádorovej masy. Účinnosť a bezpečnosť liečby enzalutamidom u mužov

s metastatickým CRPC po progresii na docetaxeli, tzv. postchemoterapeutická indikácia, ukázala štúdia fázy 3 (6). Iná štúdia fázy 3 (7) preukázala účinnosť a bezpečnosť enzalutamidu u pacientov s metastatickým CRPC, ktorí neboli predliečení docetaxelom (tzv. prechemoterapeutická indikácia). V podmienkach SR je enzalutamid v prechemoterapeutickej indikácii kategorizovaný, možnosť postchemoterapeutickej indikácie s úhradou zdravotných poisťovní zostáva naďalej viazaná na tzv. onkologické centrá.

V júni 2018 boli časopisecky publikované výsledky štúdie fázy 3 (3) o bezpečnosti a účinnosti použitia enzalutamidu v liečbe mužov s nemetastatickým CRPC. PROSPER predstavuje dvojito zaslepenú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu, do ktorej zaradovali pacientov s patologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty bez neuroendokrinnnej diferenciácie, sigilocelulárnych alebo malobunkových znakov a so zvyšujúcimi sa hodnotami PSA napriek kastráčnym hladinám testosterónu v plazme ($\leq 1,73$ nmol na liter). Podmienkou zaradenia pacientov do klinického skúšania bolo pokračovanie v ADT s LHRH agonistom alebo antagonistom, resp. bilaterálna orchiektómia. U mužov museli byť zaznamenané minimálne tri vzostupy PSA v plazme v odstupe najmenej jedného týždňa, pričom počiatočné hodnoty PSA museli byť 2 ng na mililiter alebo viac a čas zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov. Pacienti nemohli mať prítomné vzdialené metastázy na CT alebo gamagrafii skeletu, NMR sa v štúdiu používala na vylúčenie mätko-tkanivových metastáz. Do klinického skúšania mohli byť zaradení výlučne pacienti v dobrom výkonnostnom stave 0 alebo 1 podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Naopak, do štúdie neboli zaradení muži s podozrením na mozgové metastázy alebo aktívne leptomeningeálne ochorenie, alebo s anamnézou záchvatov, alebo s ochoreniami, ktoré môžu predisponovať na záchvaty. Pacienti sa stratifikovali podľa času zdvojnásobenia PSA ($<$ ako 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov) a predchádzajúceho alebo súčasného používania liečby cielenej na kostnú homeostázu pri vstupe do štúdie. Randomizácia bola v pomere 2 : 1 do experimentálneho ramena s enza-

lutamidom v celkovej dávke 160 mg denne alebo placebového ramena. V štúdiu liečbe pokračovali muži do rádiografickej progresie, samotná PSA progresia nebola dôvodom na jej ukončenie. Na druhej strane, prerušenie terapie bolo povolené pre klinickú progresiu ochorenia alebo toxicitu.

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované rovnako ako v predchádzajúcej štúdiu. Zobrazovacie vyšetrenia sa realizovali každých 16 týždňov. K sekundárnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako vzostup hladiny PSA v plazme o $\geq 50\%$ oproti vstupným hodnotám, čas do prvého podania následnej protinádorovej liečby, kvalita života, celkové prežívanie a bezpečnosť. Nábor pacientov prebiehal od novembra 2013 do júna 2017, pričom skríňovaných bolo 2 874 pacientov, z čoho bolo 1 401 vhodných na zaradenie do štúdie, 933 mužov bolo randomizovaných do experimentálneho ramena s enzalutamidom a 468 do placebového ramena.

Do júna 2017 progredovalo alebo zomrelo 219 mužov (23 % z celkového počtu randomizovaných) v experimentálnom ramene v porovnaní s 228 zo 468 (49 %) v placebovom ramene. Medián prežívania bez metastáz bol signifikantne dlhší, a to 36,6 mesiaca v porovnaní so 14,7 mesiaca v prospech enzalutamidu (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,29; 95 % konfidenčný interval 0,24 – 0,35; $p < 0,001$). Čas do prvého podania následnej protinádorovej terapie bol signifikantne dlhší pri liečbe enzalutamidom v porovnaní s placebo (39,6 oproti 17,7 mesiaca, HR 0,21; $p < 0,001$; následná liečba sa indikovala u 15 % oproti 48 % mužov), rovnako aj čas do PSA progresie (37,2 oproti 3,9 mesiaca, HR 0,07, $p < 0,001$; progresia bola zaznamenaná u 22 % oproti 69 % mužov). V čase prvej predbežnej analýzy preživalo celkovo 103 pacientov (11 %) liečených enzalutamidom a 62 (13 %), ktorí dostávali placebo. Nežiaduce účinky stupňa 3 a viac sa vyskytli u 31 % mužov liečených enzalutamidom a 23 % pacientov v placebovom ramene. Najčastejšie nežiaduce účinky enzalutamidu v štúdiu PROSPER boli hypertenzia (5 % stupeň 3 a 2 % stupeň 4), kardiovaskulárna toxicita definovaná ako akútny infarkt myokar-

Tabuľka. Porovnanie primárneho cieľa štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi

Liek	Enzalutamid	Placebo	Apalutamid	Placebo	Darolutamid	Placebo
MFS (m)	36,6	14,7	40,5	16,2	40,4	18,4
HR (95 % CI)	0,29 (0,24 – 0,35)		0,28 (0,23 – 0,35)		0,41 (0,34 – 0,50)	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Vysvetlivky: MFS (m) – prežívanie bez metastáz (mesiace), HR – hazard ratio, CI – konfidenčný interval, p – štatistická významnosť

du, hemoragická alebo ischemická náhla cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie (4 % stupeň 3 a 3 % stupeň 4), hematúria (3 % stupeň 3 a 1 % stupeň 4), únavový syndróm (3 % stupeň 3 a 1 % stupeň 4), hepatotoxicita (1 % stupeň 3 a 2 % stupeň 4), neutropénia (1 % stupeň 3 a 1 % stupeň 4), konvulzie (2 % stupeň 3 a 0 % stupeň 4) a mentálne poruchy definované ako porucha pamäti, porucha pozornosti, kognitívne poruchy, amnézia, Alzheimerova demencia a senilná demencia (1 % stupeň 3 a 0 % stupeň 4).

Liečba enzalutamidom u pacientov s nemetastatickým CRPC s rýchlym vzostupom hodnôt PSA v plazme viedla v štúdiu PROSPER k signifikantnému oddialeniu rozvoja metastatického ochorenia, času do prvého podania následnej protinádorovej liečby a času do PSA progresie, pričom negatívne neovplyvnila kvalitu života pacientov. Nežiaducich účinkov bolo, pochopiteľne, viac v experimentálnom ramene, ale profil toxicity enzalutamidu bol v zásade rovnaký ako u pacientov s metastatickým CRPC tak, ako ho poznáme aj z našej vlastnej klinickej praxe. Výsledky štúdie PROSPER sa premietli do rozšírenia terapeutické indikácie enzalutamidu Európskou liekovou agentúrou, takže v súčasnosti je tento liek indikovaný na použitie v liečbe dospelých mužov s vysokorizikovým nemetastatickým CRPC rovnako ako aj v terapii asymptomatických alebo mierne symptomatických mužov s metastatickým CRPC po zlyhaní ADT, u ktorých nie je indikovaná chemoterapia a pacientov s metastatickým CRPC, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby docetaxelom alebo po nej (8).

Darolutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Darolutamid je nesteroidný antiandrogén, selektívny antagonist androgénových receptorov, ktorý sa od

enzalutamidu a apalutamidu odlišuje tým, že iba v minimálnej miere prechádza hematoencefalickou bariérou, čím sa vysvetľuje znížený výskyt záchvatov a iných centrálnych nežiaducich účinkov vyplývajúcich z necieľovej inhibície receptorov GABA_A. Navyše darolutamid na experimentálnych modeloch ani u ľudí nezvyšuje hladiny testosterónu. Ďalšou výhodou darolutamidu je inhibícia všetkých známych mutovaných androgénových receptorov vrátane klinicky relevantnej mutácie F876L, ktorá je zodpovedná za rezistenciu na enzalutamid a apalutamid. Darolutamid má vyššiu afinitu k AR a vyššiu účinnosť pri inhibícii AR v porovnaní s enzalutamidom a apalutamidom, navyše v terapeutických koncentráciách neindukuje ani neinhubuje cytochróm P450. Hlavným aktívnym metabolitom darolutamidu je ORM-15341.

V štúdiu fázy 3 (4) testovali účinnosť darolutamidu oproti placebo u mužov s nemetastatickým CRPC. Do randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdie ARAMIS zaraďovali v pomere 2 : 1 pacientov s nemetastatickým CRPC a časom zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov do experimentálneho ramena s darolutamidom (600 mg dvakrát denne) alebo ramena s placebo. Všetci pacienti pokračovali v ADT. Primárnym cieľom bolo prežívanie bez metastáz, zobrazovacie vyšetrenia sa podobne ako v predchádzajúcich štúdiách vykonávali každých 16 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 1 509 pacientov, z toho 955 do experimentálneho ramena a 554 do placebového ramena. V čase vopred plánovanej primárnej analýzy, ktorú uskutočnili po 437 udalostiach primárneho cieľa, bol medián prežívania bez metastáz 40,4 mesiaca pri liečbe darolutamidom v porovnaní s 18,4 mesiaca v placebovej skupine (HR pre vznik metastáz alebo

úmrtie 0,41; 95 % konfidenčný interval od 0,34 do 0,50; $p < 0,001$). Darolutamid bol v porovnaní s placebom rovnako lepší pri všetkých sledovaných sekundárnych cieľoch, ktorými boli celkové prežívanie, čas do progresie bolesti, čas do prvého podania následnej cytotoxickej chemoterapie a symptomatická kostná udalosť. Výskyt nežiaducich účinkov s výskytom 5 % a viac alebo stupňa 3 a 4, ktoré sa počas štúdiovej liečby objavili alebo zhoršili, bol v oboch ramenách porovnateľný. Všetky nežiaduce účinky s výnimkou únnavového syndrómu sa vyskytovali u menej ako 10 % pacientov v oboch skupinách. Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu pre nežiaduce účinky, bol 8,9 % pri darolutamide a 8,7 % pri placebe. Liečba darolutamidom nebola v porovnaní s placebom spojená s vyšším výskytom záchvatov, pádov, fraktúr, kognitívnych porúch ani hypertenzie.

Darolutamid oproti placebo u pacientov s nemetastatickým CRPC signifikantne zlepšuje prežívanie bez metastáz, pričom toxicita liečby týmto novým nesteroidným antinadrogénom je porovnateľná s placebom. Na základe výsledkov štúdie ARAMIS príslušná farmaceutická spoločnosť požiadala Európsku liekovú agentúru o registráciu darolutamidu pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia (9).

Záver

V nedávnom období boli časopisecky publikované výsledky troch štúdií fázy 3 s novými nesteroidnými antinadrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré v porovnaní s placebom preukázali u pacientov s vysokorizikovým nemetastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty signifikantné zlepšenie prežívania bez metastáz (primárny cieľ štúdií) o viac ako 20 mesiacov, ale aj jednotlivými protokolmi definovaných sekundárnych cieľov. Apalutamid a enzalutamid už získali registráciu Európskej liekovej agentúry pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia definovaného ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej androgén deprivatívnej terapie. S manažmentom nežiaducich účinkov enzalutamidu už máme (urológ, onkológ) bohaté klinické skúsenosti, pričom pri nepriamom porovnaní v štúdiách zaznamenaných nežiaducich účinkov jednotlivých nových nesteroidných antinadrogénov je v praxi možné očakávať podobnú toxicitu, možno o niečo menšiu pri darolutamide v porovnaní s enzalutamidom a apalutamidom. Rovnako pri darolutamide existuje predpoklad menej častých liekových interakcií vzhľadom na to, že tento liek neindukuje ani neinhibuje cytochróm P450.

Literatúra

1. Palacka P, Herudová S. Metastatický karcinóm prostaty – nové liečebné prístupy. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10(2):101-104.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-1418.
3. Haussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-2474.
4. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235-1246.
5. European Medicine Agency. Apalutamide (summary of product characteristics). Dostupné online na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf> Citované [2019-05-20].
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-1197.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-433.
8. European Medicine Agency. Enzalutamide (summary of product characteristics). Dostupné online na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf> Citované [2019-05-20].
9. Bayer submits European marketing authorization application for darolutamide. Dostupné online na: <<https://www.investor.bayer.de/en/nc/news/investor-news/investor-news/bayer-submits-european-marketing-authorization-application-for-darolutamide/>> Citované [2019-05-20].

JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
info@onkol.sk

