



# RPSFT – metoda analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu (treatment switch)

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.<sup>1</sup>; Mgr. Mariya Antonova<sup>2</sup>;  
Mgr. Radka Štěpánová<sup>1</sup>; MUDr. Michal Kýr, Ph.D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav a LF MU, Brno; <sup>2</sup>ANOVA CRO s.r.o., Praha; <sup>3</sup>Klinika dětské onkologie, FN Brno



# RPSFT – metoda analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu (treatment switch)

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.<sup>1</sup>; Mgr. Mariya Antonova<sup>2</sup>;  
Mgr. Radka Štěpánová<sup>1</sup>; MUDr. Michal Kýr, Ph.D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav a LF MU, Brno; <sup>2</sup>ANOVA CRO s.r.o., Praha; <sup>3</sup>Klinika dětské onkologie, FN Brno

## Úvod

V klinických studiích srovnávajících účinnost přípravků A a B se může stát, že pacient, který zahájil studii na léčbě A, pokračuje po určitém čase léčbou B, nebo naopak. Tato situace bývá označována jako tzv. „treatment switch“ nebo „cross-over“. Typické příklady nacházíme v onkologii, kdy je po selhání kontrolní léčby pacientům umožněno přejít na léčbu experimentální s předpokládanou vyšší účinností.

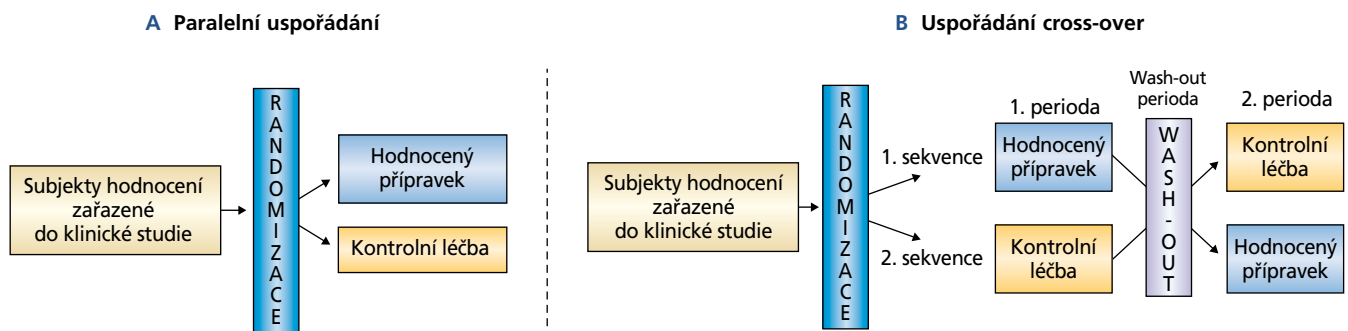
Při analýze celkového přežití může přecházení pacientů na účinnější léčbu v průběhu studie způsobit nadhodnocení účinnosti kontrolní léčby, a tedy falešné podhodnocení skutečného přínosu léčby experimentální.<sup>12</sup> Abychom zabránili tomuto nežádoucímu zkreslení, bylo vyvinuto několik statistických postupů určených pro analýzu dat studií,

kde k přechodům pacientů mezi léčbami dochází. V současnosti nejpoužívanější z těchto metod je RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time).<sup>4</sup> Výhodou této metody je, že umožňuje také odhad skutečného účinku experimentální léčby v případě, že je zkreslen nerovnoměrným užíváním dalších typů přípravků v ramenech studie.<sup>3</sup>

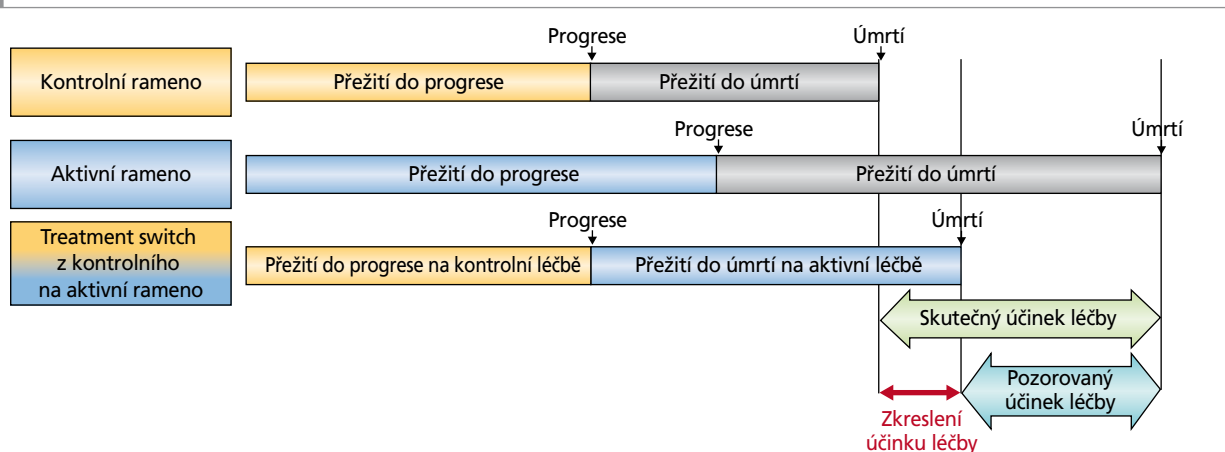
## Paralelní a cross-over uspořádání klinické studie

Pro srovnání účinnosti dvou typů léčby (A a B) v rámci klinických studií III. fáze bývají nejčastěji používány dva základní typy uspořádání, a to tzv. paralelní a cross-over design (obrázek 1).<sup>17</sup> V případě paralelního uspořádání

obrázek 1 Paralelní a cross-over uspořádání klinické studie



obrázek 2 Podhodnocení efektu nové léčby při treatment switch



jsou pacienti randomizováni do ramene s přípravkem A léčení tímto přípravkem po celou dobu trvání studie, pacienti randomizováni do ramene B jsou pak léčení pouze přípravkem B (obrázek 1A). Naproti tomu u cross-over uspořádání jsou všichni pacienti v rámci studie léčení oběma srovnávanými přípravky, pouze v různém pořadí, které určuje randomizace (obrázek 1B). Existuje několik dalších typů uspořádání klinických studií (např. design faktoriální) a řada variant paralelního i cross-over uspořádání (např. N-of-1 studie).<sup>5</sup> Metody statistické analýzy dat studií v paralelním a cross-over uspořádání jsou odlišné a typ uspořádání má vliv i na počet pacientů, které je do studie nutné zařadit.<sup>2</sup>

## Treatment switch v onkologických studiích

V onkologii se ve většině případů setkáváme s paralelním uspořádáním klinických studií. A to i přesto, že cross-over design má řadu výhod, především pak nižší nároky na počet do studie zařazených pacientů. Nevýhodou cross-over uspořádání jsou některé v onkologii nesnadno splnitelné podmínky pro jeho využití. Příkladem je předpoklad chronického, dlouhodobě stabilního onemocnění. Pouze u takového onemocnění můžeme v rámci léčebného procesu experimentovat s různými typy léčby a po zhodnocení účinnosti jednoho postupu navrátit pacienta do původního stavu (tzv. wash-out perioda) a pokračovat léčbou jinou.<sup>2</sup> Z tohoto důvodu se cross-over uspořádání typicky využívá např. u studií s antihypertenzivy, antidiabetiky apod. V onkologii se s tímto typem designu setkáváme spíše výjimečně, a to např. při vývoji biosimilárních léků.<sup>1</sup>

Metodický problém, se kterým se však v onkologických studiích setkáváme, je situace, kdy k přechodům pacientů mezi srovnávanými léčbami dochází i přesto, že jsou studie plánovány jako paralelně uspořádané. Jde o změny typu léčby v průběhu studie, které jsou z hlediska designu studie **neplánované** (nejedná se tedy primárně o cross-over uspořádání), ale **povolené** protokolem studie. Důvody umožnit pacientům přechod na jiný typ léčby jsou především etické, tedy zpřístupnit účinnější léčbu těm, kteří byli

původně randomizováni do ramene kontrolního.<sup>6</sup> V praxi může možnost přechodu na účinnější léčbu zjednodušit náběh pacientů do studie, protože ti mohou být ochotnější zúčastnit se projektu, v kterém jim bude experimentální léčba zpřístupněna, i pokud budou randomizováni do ramene kontrolního.<sup>10</sup>

Jak může dojít ke zkreslení a podhodnocení skutečného přínosu experimentální léčby při přechodech z léčby kontrolní, je schematicky znázorněno na obrázku 2. Pokud je studie a situace zobrazená na tomto obrázku řešena standardními statistickými postupy pro analýzu dat paralelně uspořádaných studií, odhadovaný účinek experimentální léčby je podhodnocen.

## Metody analýzy přežití při treatment switch

Bylo vyvinuto několik metodických postupů, jak předejít zkreslení odhadu účinnosti experimentální léčby při přechodech pacientů z léčby kontrolní. Nejjednoduššími metodami je cenzorování pacientů v čase treatment switch, úplné vyloučení pacientů se změnou léčby z analýzy nebo hodnocení léčby jako časově proměnné kovariáty.<sup>18</sup> Nevýhodou těchto metod je, že jsou zatíženy zkreslením vyplývajícím z toho, že pacienti, u kterých došlo ke změně léčby, mají většinou jinou hodnotu prognostických a prediktivních faktorů z hlediska přežití, a jejich vyřazení tedy není náhodné.<sup>8</sup> Za nevhodnější metody se v současnosti považují RPSFT,<sup>16</sup> IPCW<sup>15</sup> a „2-stage adjustment“.<sup>11</sup>

## Princip metody RPSFT

Metoda RPSFT umožňuje hypotetický odhad délky přežití pacientů, u kterých došlo v průběhu studie k přechodu na účinnější léčbu, za předpokladu, že by k tomuto přechodu na jinou léčbu nedošlo.<sup>16</sup> Tato potřeba modelování „jak by vypadalo přežití, pokud by nedošlo k treatment switch“ je důležitá z několika důvodů. Jednak v klinické praxi, kde k přechodům na léčbu s předpokladem lepší účinnosti běžně dochází, je potřeba odhadovat izolovanou účinnost

jednotlivých postupů např. pro možnost zhodnocení jejich skutečné nákladové efektivity (farmakoekonomické modely).<sup>9</sup> V klinických studiích s cílem srovnání účinnosti dvou léčivých přípravků je odhad hypotetického přežití bez přechodu na účinnější léčbu u pacientů, kde k tomuto přechodu v rámci studie došlo, nutným předpokladem pro nezkrácené srovnání účinnosti obou léčeb.

Základní princip metody RPSFT můžeme vysvětlit na následujícím hypotetickém příkladu.

Představme si klinickou studii se dvěma rameny, kde v jednom budou pacienti léčeni přípravkem kontrolním (označme jej jako rameno C) a ve druhém přípravkem experimentálním (rameno E). Hodnoceným parametrem účinnosti je celkové přežití a pacientům je po případném selhání kontrolní léčby (progrese onemocnění) umožněno přejít na léčbu experimentální. Předpokládejme, že experimentální přípravek má takovou účinnost, že o 50 % snižuje riziko úmrtí pacienta ve srovnání s přípravkem kontrolním. Tedy teoreticky, pokud by dva naprosto identičtí pacienti byli léčeni v jednom případě přípravkem kontrolním a ve druhém případě přípravkem experimentálním, pak pokud by bylo celkové přežití na kontrolním přípravku 3 roky od zahájení léčby, na léčbě experimentální by to bylo 6 let. Tento rozdíl v účinnosti mezi přípravky C a E na začátku studie samozřejmě neznáme a, jak si dále ukážeme, je i v rámci metody RPSFT předmětem odhadu. Pro lepší pochopení principu metody ale předpokládejme, že tento rozdíl v účinnosti známe.

Čas pozorovaného celkového přežití hypotetického pacienta (označme jej  $i$ ), který byl po selhání léčby C převeden na léčbu E, definujeme jako  $T_i$ . Tento čas je dán součtem doby přežití na přípravku C (tento čas označme jako  $T_{iC}$ ) a doby přežití na přípravku E (označme jako  $T_{iE}$ ), tedy podle základního RPSFT modelu<sup>16</sup> platí, že:

$$T_i = T_{iC} + T_{iE}$$

$T_i$  – ve studii pozorovaný celkový čas přežití pacienta  $i$

$T_{iC}$  – ve studii pozorovaný čas přežití pacienta  $i$  na léčbě C od doby zahájení léčby do doby přechodu na léčbu E

$T_{iE}$  – ve studii pozorovaný čas přežití pacienta  $i$  na léčbě E od přechodu z léčby C do úmrtí pacienta

Teoretický (odhadovaný) čas přežití tohoto pacienta, pokud by k přechodu na účinnější léčbu nedošlo a pacient by byl po celou dobu léčen pouze přípravkem C, definujeme jako  $U_{iC}$ . Celkový čas  $U_{iC}$  je dán součtem ve studii pozorovaného času přežití na léčbě C a času pozorovaného přežití na léčbě E, ale zkráceného koeficientem vyjadřujícím rozdíl v účinnosti mezi přípravky C a E. Tento koeficient bývá označován jako **AF** (inverzní akcelerační faktor) nebo **exp( $\psi$ )** a v našem případě, kdy přípravek E snižuje o polovinu riziko úmrtí, má hodnotu **exp( $\psi$ ) = 0,5**. Tedy pokud bude u pacienta ve studii na přípravku E pozorováno přežití v délce 6 let, hypotetická délka přežití na přípravku C by byla jen tři roky dle vztahu:

$$U_{iC} = T_{iC} + \text{exp}(\psi) \times T_{iE}$$

$U_{iC}$  – odhadovaný celkový čas přežití pacienta  $i$ , pokud by byl léčen pouze přípravkem C (tedy nedošlo by u něj k přechodu na účinnější léčbu E)

$T_{iC}$  – ve studii pozorovaný čas přežití pacienta  $i$  na léčbě C od doby zahájení léčby do doby přechodu na léčbu E

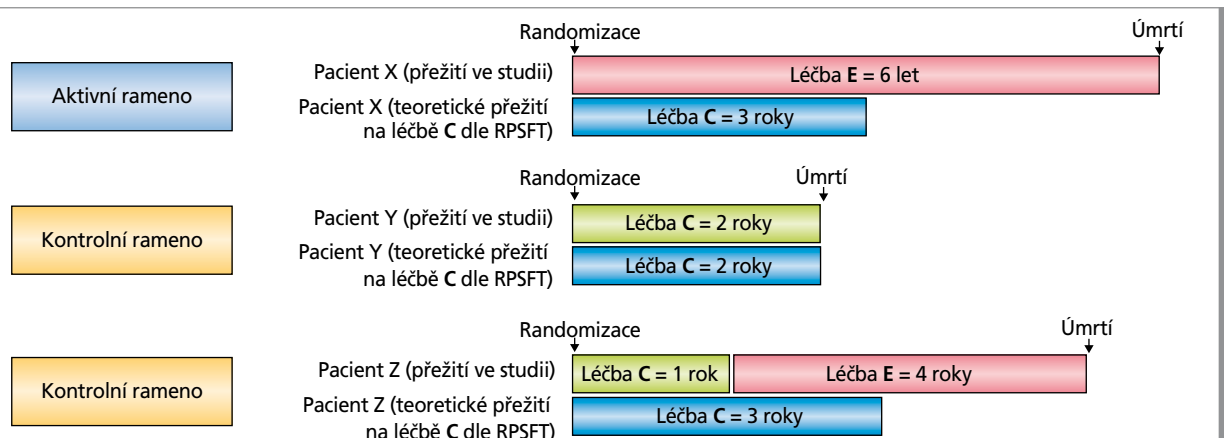
$T_{iE}$  – ve studii pozorovaný čas přežití pacienta  $i$  na léčbě E od přechodu z léčby C do úmrtí pacienta

**exp( $\psi$ )** – koeficient vyjadřující relativní poměr účinnosti mezi přípravkem C a E

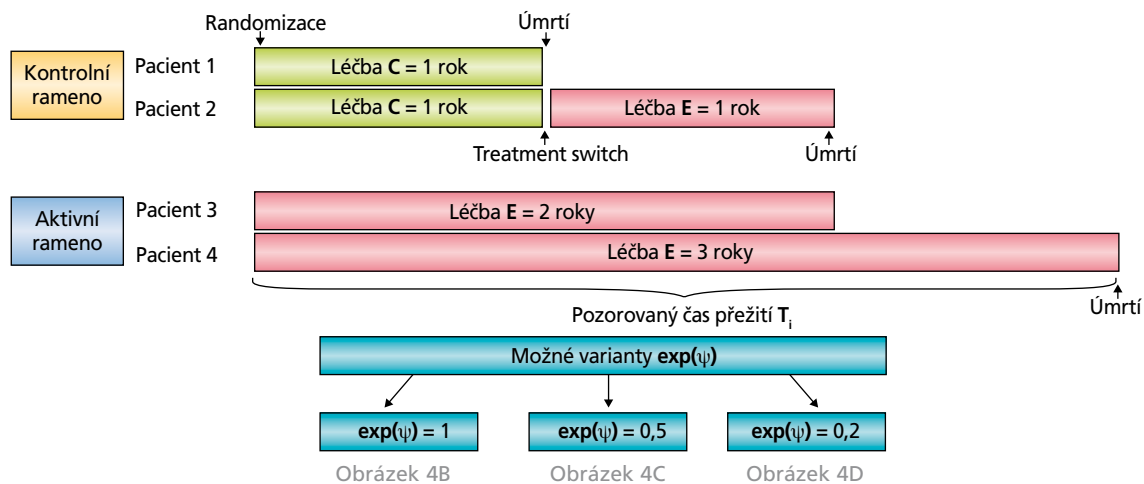
Pro ilustraci je situace schematicky znázorněna na obrázku 3. Pokud přípravek E o 50% snižuje riziko úmrtí ve srovnání s přípravkem C, potom pacient X, který byl celou dobu pouze na léčbě E, s pozorovaným celkovým přežitím 6 let, by měl teoretické přežití na léčbě C pouze 3 roky. Pacient Y, který byl léčen pouze přípravkem C a měl pozorované přežití 2 roky, by měl teoretické přežití na léčbě C stejné, tedy 2 roky. Pacient Z, který byl léčen přípravkem C po dobu jednoho roku a následně byl převeden na léčbu E, kde byl léčen další 4 roky až do úmrtí, bude mít teoretické celkové přežití, pokud by byl léčen pouze přípravkem C, celkem 3 roky.

Klíčovým krokem při použití metody RPSFT je odhad koeficientu **exp( $\psi$ )**, který vyjadřuje, o kolik je experimentální léčba účinnější než léčba kontrolní. Odhad koeficientu **exp( $\psi$ )** pro potřeby metody RPSFT se provádí pomocí zobecněných matematických metod (tzv. g-metody). Princip

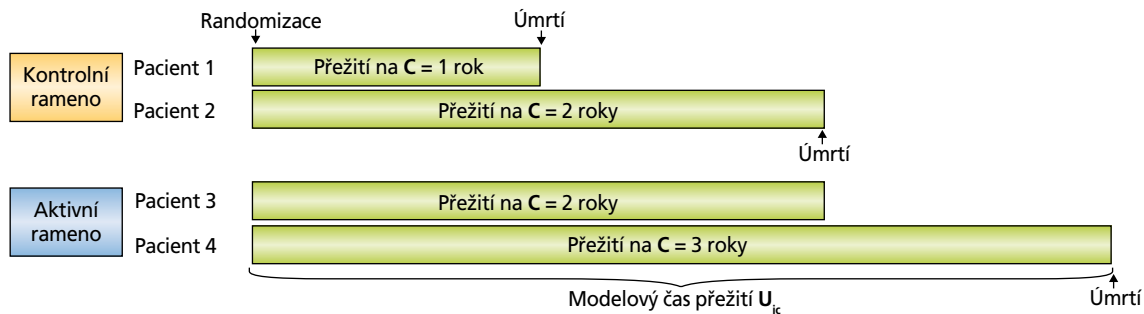
obrázek 3 Principy metody RPSFT



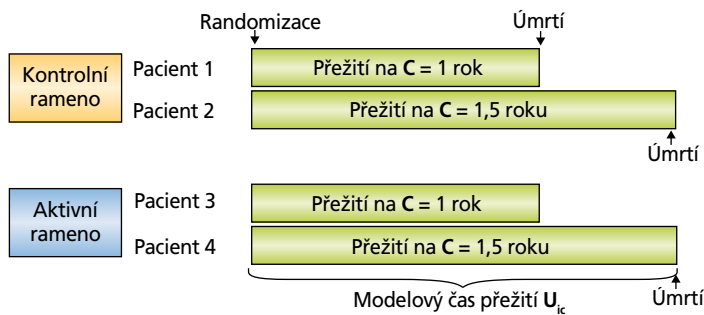
obrázek 4A Princip výpočtu koeficientu  $\exp(\psi)$ : pozorovaná přežití u modelové studie



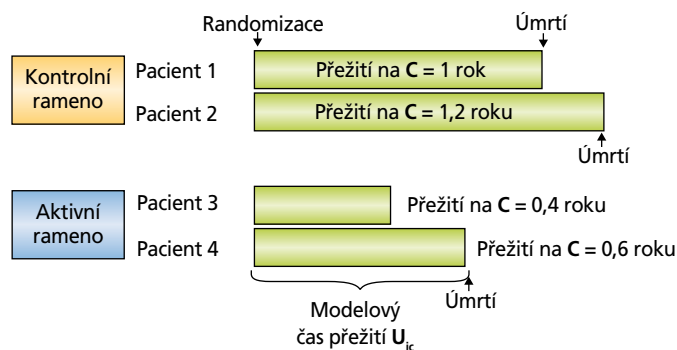
obrázek 4B Princip výpočtu koeficientu  $\exp(\psi)$ : odhadované přežití  $U_{ic}$  na léčbě C pro  $\exp(\psi) = 1$



obrázek 4C Princip výpočtu koeficientu  $\exp(\psi)$ : odhadované přežití  $U_{ic}$  na léčbě C pro  $\exp(\psi) = 0,5$



obrázek 4D Princip výpočtu koeficientu  $\exp(\psi)$ : odhadované přežití  $U_{ic}$  na léčbě C pro  $\exp(\psi) = 0,2$



spočívá v tom, že algoritmus prostřednictvím iterací testuje různé možné hodnoty faktoru  $\exp(\psi)$  a vybere takovou hodnotu, která při výpočtu časů  $U_i$  zajistí nejlepší shodu mezi oběma rameny studie.<sup>14</sup> Princip odhadu hodnoty  $\exp(\psi)$  je schematicky znázorněn na **obrázku 4A**. Představme si studii, ve které jsou léčeni dva pacienti v rameni s kontrolní léčbou C (pacient č. 1 a 2) a dva pacienti v rameni s experimentální léčbou E (pacient č. 3 a 4). Pacient č. 1 bude žít na kontrolní léčbě celkem 1 rok, pacient č. 2 bude po jednom roce kontrolní léčby převeden na léčbu experimentální, na které bude žít další 1 rok. Pacient č. 3 bude žít 2 roky na léčbě experimentální a pacient č. 4 bude žít na této léčbě 3 roky. Na **obrázcích 4B–D** jsou uvedeny varianty, jak by vypadalo teoretické přežití všech těchto pacientů na kontrolní léčbě při různých simulovaných hodnotách koeficientu  $\exp(\psi)$ . Z uvedených tří vybraných hodnot  $\exp(\psi) = 1; 0,5$  a  $0,2$  je zřejmé, že při hodnotě  $\exp(\psi) = 0,5$  jsou hodnoty časů  $U_i$  shodné mezi oběma rameny studie. Princip odhadu hodnoty  $\exp(\psi)$  je v praxi podobný tomuto zjednodušenému příkladu, tedy algoritmus simuluje různé teoreticky možné hodnoty  $\exp(\psi)$  a vybere z nich tu, kde nastává nejlepší shoda mezi rameny studie v  $U_i$ .

Z principu metody RPSFT je zřejmé, že její použití v základní podobě předpokládá konstantní přínos experimentální léčby bez ohledu na to, kdy byla zahájena.<sup>16</sup> Tedy že léčba bude mít stejný efekt u pacientů, kteří ji měli od začátku, i u pacientů, kteří na léčbu přešli až po selhání léčby předchozí. Tento předpoklad může být v řadě konkrétních situací klinicky neobhajitelný a metodu je nutné tomuto přizpůsobit. Metoda RPSFT představuje koncept, který může být aplikován v řadě modifikací; existují především různé postupy, jak dospět k odhadu koeficientu  $\exp(\psi)$ . I z důvodu více možných postupů je při aplikaci metody RPSFT nutné detailně popsat použité předpoklady a algoritmy, což je nezbytně vyžadováno např. při použití metody v rámci hodnocení zdravotnických technologií (HTA), aby byl tento postup příslušnými regulačními agenturami akceptován.<sup>13</sup>

## Konkrétní příklad využití metody RPSFT

Názorný příklad, jak může být v praxi využita metoda RPSFT a jak zásadní vliv má na zhodnocení skutečného přínosu léčby, je prezentován ve studii autorů Choueiri et al.<sup>7</sup> Studie měla za cíl srovnat účinnost avelumabu s axitinibem oproti sunitinibu v 1. linii léčby pacientů s pokročilým karcinomem ledvin. U některých pacientů byla ve studii navíc použita i léčba některým ze standardně podávaných inhibitorů PD-1 nebo PD-L1. Tato přídatná léčba mohla zásadně ovlivnit srovnání vlastního účinku avelumabu s axitinibem, a to zejména proto, že podíl pacientů, u kterých byla doplňující léčba využita, byl mezi rameny studie značně nerovnoměrný (7,5 % pacientů z ramene s avelumabem a axitinibem ve srovnání s 35,8 % pacientů z ramene se sunitinibem). Přídatná léčba byla tedy ve větší míře užívána pacienty v kontrolním rameni.

Metoda RPSFT byla v tomto případě využita pro kontrolní analýzu celkového přežití, která zohledňuje a odstraňuje zkreslující účinek nasazení inhibitorů PD-1 a PD-L1.

Do analýzy celkového přežití bylo zahrnuto 442 pacientů z ramene s avelumabem a axitinibem a 444 pacientů z ramene se sunitinibem. Původní odhad HR byl vypočten na hodnotu 0,80 (95% CI: 0,616–1,027) ve prospěch ramene s avelumabem a axitinibem. Po implementaci metody RPSFT však hodnota HR klesla na 0,65 (95% CI: 0,413–0,933) ve prospěch avelumabu s axitinibem.

Tento názorný příklad ukazuje, jak nám metoda RPSFT pomáhá odstranit vliv zkreslujících faktorů (v tomto případě imunoonkologické terapie) a vyhodnotit tak skutečný izolovaný účinek přípravků srovnávaných v konkrétní klinické studii.

*Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128) a z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN\_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826).*

## Literatura

- Ahn C, Lee SC. Statistical considerations in the design of biosimilar cancer clinical trials. *Ungyong Tonggye Yongu* 2011;24:495–503.
- Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. London and USA: Chapman and Hall, 2003.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15.
- Bennett I, Paracha N, Abrams K, et al. Accounting for uncertainty in decision analytic models using rank preserving structural failure time modeling: application to parametric survival models. *Value Health* 2018;21:105–9.
- Nair B. Clinical trial designs. *Indian Dermatol Online J* 2019;10:193–201.
- Henshall C, Latimer NR, Sansom L, et al. Treatment switching in cancer trials: issues and proposals. *Int J Technol Assess Health Care* 2016;32:167–74.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31:1030–9.
- White IR. Uses and limitations of randomization-based efficacy estimators. *Stat Methods Med Res* 2005;14:327–47.
- Jönsson L, Sandin R, Ekman M, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health* 2014;17:707–13.
- Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials—an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making* 2014;34:387–402.
- Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting for treatment switching in randomised controlled trials – a simulation study and a simplified two-stage method. *Stat Methods Med Res* 2017;26:724–51.
- Morden JP, Lambert PC, Latimer N, et al. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:4.
- Latimer NR. Treatment switching in oncology trials and the acceptability of adjustment methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015;15:561–4.
- Naimi AI, Cole SR, Kennedy EH. An introduction to g methods. *Int J Epidemiol* 2017;46:756–62.
- Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics* 2000;56:779–88.
- Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun Stat Theory Methods* 1991;20:2609–31.
- Spilker BA. Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
- Sullivan TR, Latimer NR, Gray J, et al. Adjusting for treatment switching in oncology trials: a systematic review and recommendations for reporting. *Value Health* 2020;23:388–96.





V první linii léčby pokročilého renálního karcinomu<sup>1</sup>

# REACH FOR CONTROL+ CONFIDENCE



Úhrada od 1. 4. 2021<sup>2\*</sup>

\*V léčbě první linie mRCC u pacientů s dobrou prognózou.

Kombinace BAVENCIO + axitinib nabízí způsob léčby první linie, spojující imunoterapii (IO) a inhibitor tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitor, TKI), pro pacienty s pokročilým RCC<sup>1,3</sup>

**BAVENCIO**<sup>®</sup>  
avelumab 20 mg/ml  
Infuzní koncentrát  
v kombinaci s axitinibem

RCC = renální karcinom; mRCC = pokročilý renální karcinom.

## Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumabum)

**Název přípravku a složení:** BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (MCC). Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC), kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny. Přípravek BAVENCIO je v kombinaci s axitinibem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Přípravek BAVENCIO se má podávat podle doporučeného plánu až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v kombinaci s axitinibem je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny a dávka axitinibu 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (v rozmezí 12 hodin) s jídlem nebo bez jídla až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly anemie (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolest břicha (3,0 %). Závažnými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí. Více informací v úplné verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat reakce spojené s infuzí a nežádoucí účinky související s imunitou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že při podávání avelumabu nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje. Kojícím ženám by mělo být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků na kojené novorozence. **Interakce:** Nejsou očekávány. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření naředěn a okamžitě podán v infuzi. **Velikost balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/17/1214/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 01/2021. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Před předepsáním léčivého přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o. MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, [www.merck.cz](http://www.merck.cz)

CZ-AVEKI-00022

**Reference:** 1. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) SPC. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno 26. 04. 2021. 2. SÚKL. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222464&tab=prices>. Navštíveno 26. 04. 2021. 3. Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1484-1494.

MERCK

Pfizer