



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

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.¹; Mgr. Mariya Antonova²;
Mgr. Radka Štěpánová¹; MUDr. Michal Kýr, Ph.D.^{1,3}

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

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

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.¹; Mgr. Mariya Antonova²;
Mgr. Radka Štěpánová¹; MUDr. Michal Kýr, Ph.D.^{1,3} |

¹Farmakologický ústav a LF MU, Brno; ²ANOVA CRO s.r.o., Praha; ³Klinika 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.

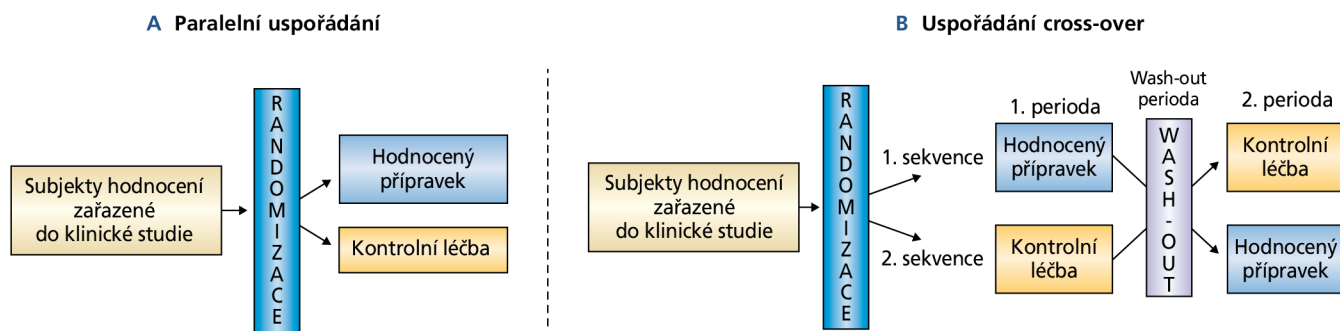
Při analýze celkového přežití může přecházení pacientů na účinnější léčbu v průběhu studie způsobit nadhodnocení účinnosti kontrolní léčby, a tedy falešné podhodnocení skutečného přínosu léčby experimentální.¹² Abychom zabránili tomuto nežádoucímu zkreslení, bylo vyvinuto několik statistických postupů 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).⁴ 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.³

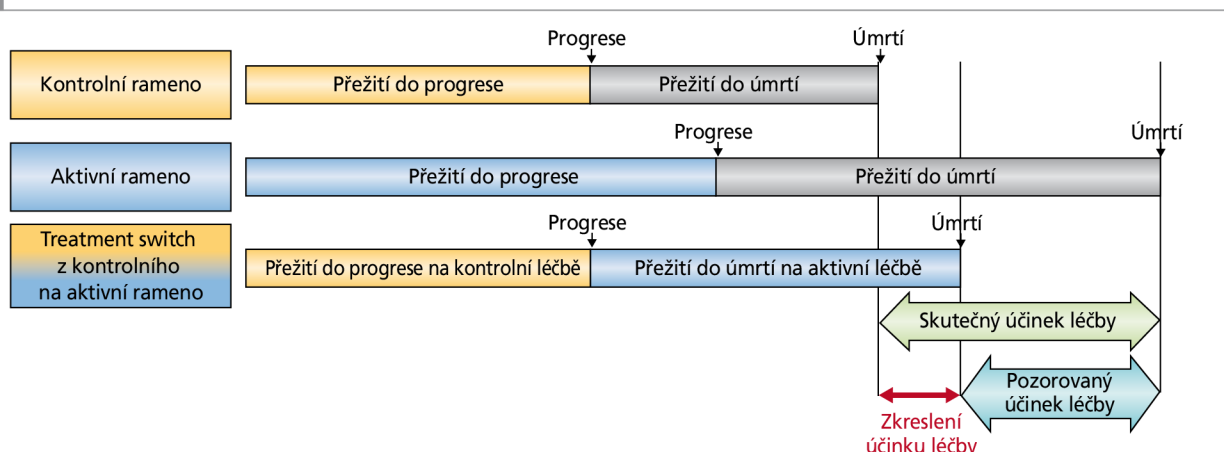
Paralelní a cross-over uspořádání klinické studie

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).¹⁷ 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).⁵ 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.²

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.² 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.¹

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.⁶ V praxi může možnost přechodu na účinnější léčbu zjednodušit nábor 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.¹⁰

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.¹⁸ 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.⁸ Za nejvhodnější metody se v současnosti považují RPSFT,¹⁶ IPCW¹⁵ a „2-stage adjustment“.¹¹

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.¹⁶ 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).⁹ 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 modelu¹⁶ 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:

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

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

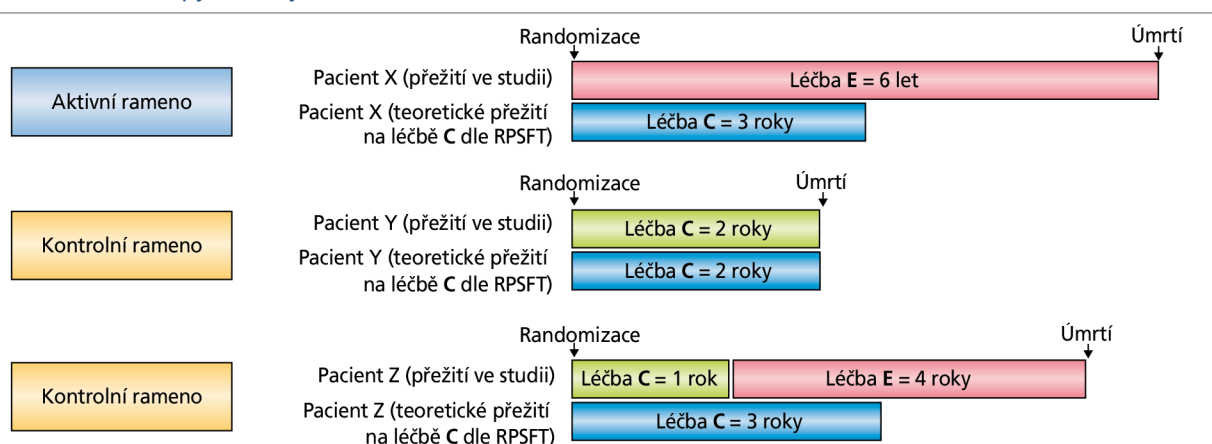
T_{iE} – ve studii pozorovaný čas přežití pacienta i na léčbě E od přechodu z léčby C do úmrtí pacienta

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

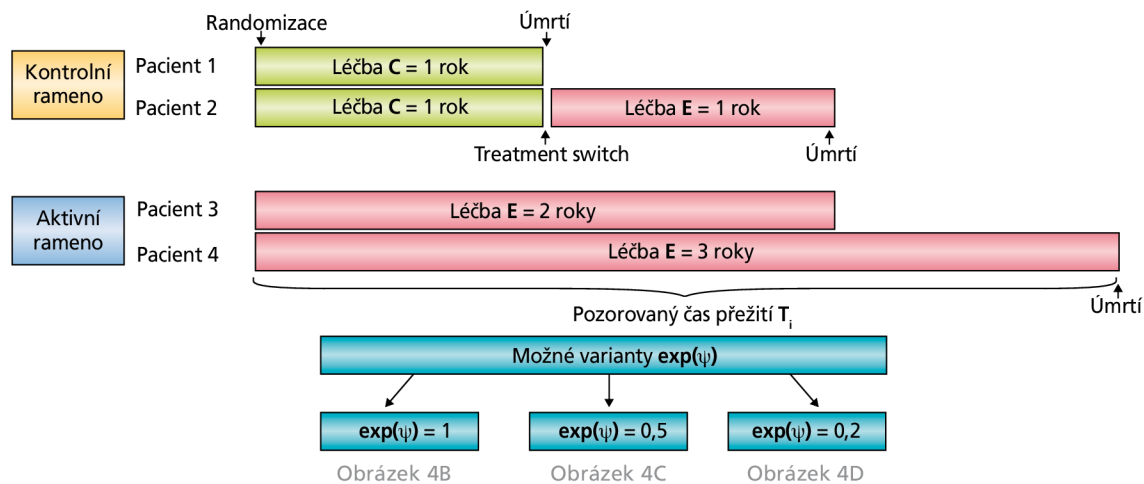
Pro ilustraci je situace schematicky znázorněna na obrázku 3. Pokud přípravek E o 50% snižuje riziko úmrtí ve srovnání s přípravkem C, potom pacient X, který byl celou dobu pouze na léčbě E, s pozorovaným celkovým přežitím 6 let, by měl teoretické přežití na léčbě C pouze 3 roky. Pacient Y, který byl 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

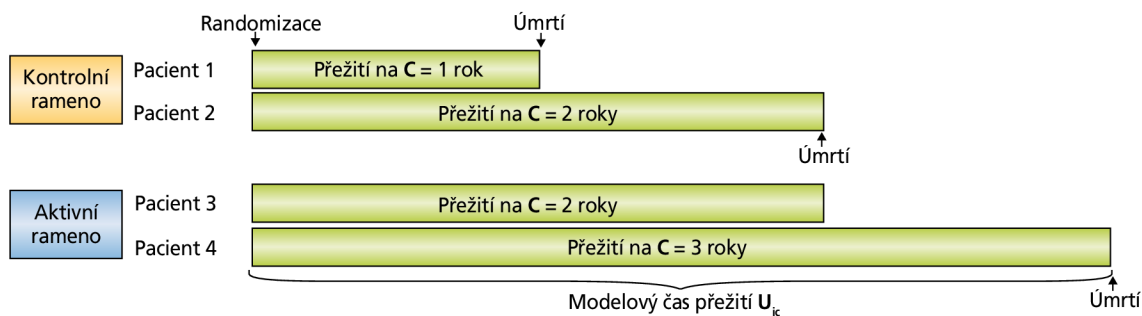
obrázek 3 Principy metody RPSFT



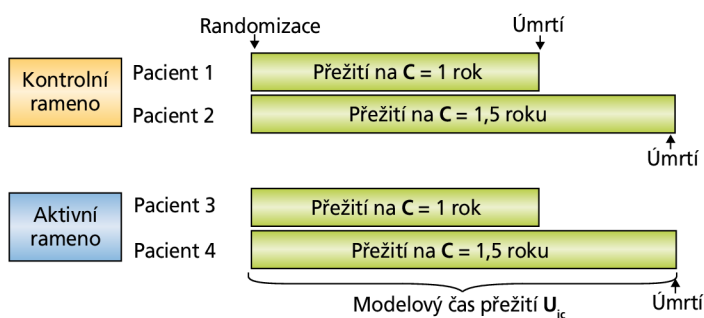
obrázek 4A Princip výpočtu koeficientu $\exp(\psi)$: pozorovaná přežití u modelové studie



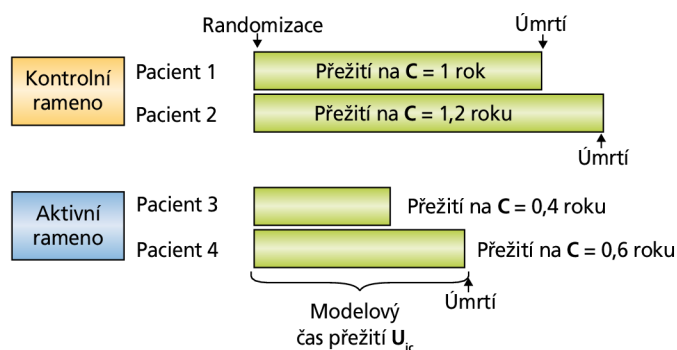
obrázek 4B Princip výpočtu koeficientu $\exp(\psi)$: odhadované přežití U_{ic} na léčbě C pro $\exp(\psi) = 1$



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.¹⁴ 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.¹⁶ 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.¹³

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.⁷ 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).

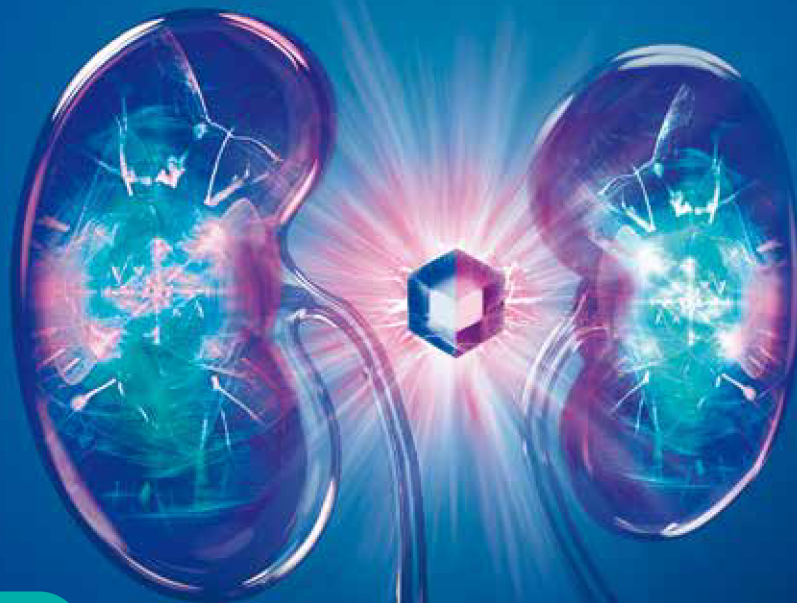
Literatura

- 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 karcinomu¹

REACH FOR CONTROL+ CONFIDENCE



Úhrada od 1. 4. 2021^{2*}

*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^{1,3}



BAVENCIO[®]
avelumab 20 mg/ml
Infuzní koncentrát

v kombinaci s axitinibem

RCC = renální karcinom; mRCC = pokročilý renální karcinom.

Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO[®] (avelumabum)

Název přípravku a složení: BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentráту 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 užívána 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 ≥ 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 seznámte na 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, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenec II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

CZ-AVEKI-00022

Reference: 1. BAVENCIO[®] (avelumab) SPC. Dostupné na: 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