

Tebentafusp

Vokurka S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

Úvod

Uveální melanom, i když je nejčastější nitrooční malignitou u dospělých, je celkově vzácným novotvarem s výskytem 5 případů na 1 mil. obyvatel a s rizikem rozvoje metastatického onemocnění u 20–30 % pacientů do 5 let od diagnózy a u 50 % pacientů do 15 let [1–3]. S ohledem na biologické charakteristiky uveálního melanomu, např. nízkou mutační nálož, nepřináší léčba metastatických onemocnění s využitím imunoterapie inhibitorů kontrolních bodů srovnatelně dobré výsledky známé u melanomu kožního, nehledě na omezení úhrad z veřejného zdravotního pojištění [4–6]. Na prvořadí zásadní molekulou se tak pro

tuto diagnózu a vybrané pacienty stává tebentafusp.

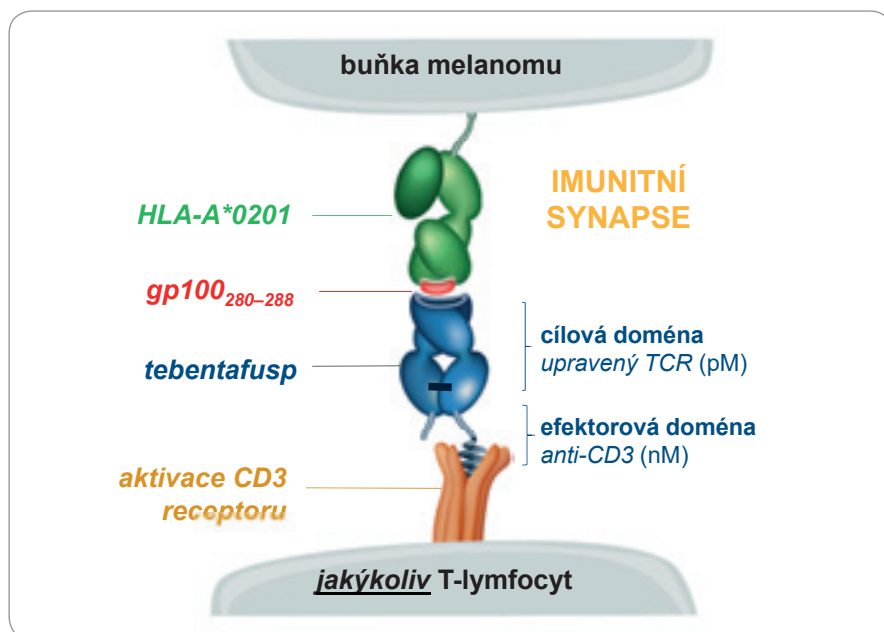
Tebentafusp

Tebentafusp je bispecifický fúzní protein, který má doménu charakteru receptoru TCR zacíleného na vazbu s antigenem gp100 prezentovaným v rámci komplexu lidských leukocytárních antigenů (human leukocyte antigens – HLA) HLA-A*02:01 na povrchu nádorové buňky melanomu, a který má současně efektorovou část charakteru anti-CD3 s možností vazby a aktivace cirkulujícího cytotoxického T-lymfocyty s uvolněním cytokinů a navozením následné smrti nádorové buňky (obr. 1).

Tebentafusp je prvním zástupcem této třídy bispecifických „přesměrovačů“ T-lymfocytů označovaných jako ImmTAC (immune mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer) [7,8]. Vazba tebentafuspu je závislá na HLA, respektive komplexu HLA s prezentovaným cílovým peptidovým antigenem (komplex peptid-HLA). Tkáňový diferenční antigen gp100 je vysoce exprimovaný u melanomů s trvale vyšší expresí u melanomu uveálního oproti kožnímu, současně je slabě exprimovaný v normálních melanocytech a minimálně pak v nemelanocytárních buňkách [9]. Tebentafusp nebyl aktivní proti gp100 negativním buňkám a stupeň účinnosti léčiva koreloval se zvýšenou expresí gp100 a HLA-A2 [10]. Silná afinita tebentafuspu ke komplexu gp100 a HLA-A*02:01 z něj činí atraktivní cíl pro léčbu uveálního melanomu, nicméně limitací je současně exkluzivita vazby v kontextu HLA-A*02:01, když tento podtyp HLA je vyjádřen přibližně u poloviny lidí euro-poidní rasy. Pozorovaná aktivace také podskupiny CD4⁺ lymfocytů naznačuje, že tebentafusp může zapojit tyto paměťové T-lymfocyty a indukovat setrvalou imunitně zprostředkovanou protinádorovou aktivitu [7,11].

Účinnost, klinické výsledky

Ve studii IMCgp100-102 fáze II bylo zahrnuto 127 pacientů s pozitivitou HLA-A*02:01, mediánem věku 61 let a většinou se se špatnými prognostickými charakteristikami, vč. zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (58 %) a s průměrem jaterních metastáz ≥ 3 cm (54 %). Jedna třetina pacientů podstoupila již dvě nebo více předchozích linií léčby, 73 % bylo předloženo kombinovanou imunoterapií. Léčebné odpovědi dosáhlo 5 % pacientů (všichni parciální remise), stabilní onemocnění bylo u 45 % pacientů.



Obr. 1. Mechanismus účinku molekuly tebentafuspu – bispecifického proteinu ze skupiny ImmTAC (immune mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer). Část molekuly léčiva s doménou TCR (cílová doména) se váže a vytváří synapsi s komplexem HLA a prezentovaným antigenem gp100 asociovaným s nádorovou buňkou. Část léčiva s fragmentem anti-CD3 (efektorová doména) se následně váže na CD3 antigen cirkulujících T-lymfocytů a spouští proces smrti nádorových buněk [7]. Převzato z [19].

HLA – lidské leukocytární antigeny, nM – nanomol, pM – pikomol, TCR – receptor T-lymfocytů



100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

Prodlužuje přežití pacientů s metastatickým uveálním melanomem^{1,2}



KIMMTRAK® (tebentafusp) je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01²

Reference: 1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. 2. Kimmtrak EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf.

Zkrácená informace o přípravku je uvedena na následující straně. Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Medison Pharma, s. r. o., Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-KIM-019-09/2022-R01, datum přípravy: 9.2022

MEDISON

IMMUNOCORE



100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

Prodlužuje přežití pacientů s metastatickým uveálním melanomem^{1,2}

Zkrácená informace o přípravku Kimmtrak ▼

Název přípravku: KIMMTRAK 100 µg/0,5ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** tebentafusum • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 0,5ml obsahuje tebentafusum 100 µg, což odpovídá koncentraci před naředěním 200 µg/ml. • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně. Intravenózní podání, doporučená doba podávání infuze je 15 až 20 minut. Přípravek se musí naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) s obsahem lidského albuminu pro intravenózní infuzi • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku • **Upozornění pro použití:** **Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)** – CRS vznikl ve většině případů v den infuze. U pacientů je třeba sledovat známky CRS (pyrexie, hypotenze, hypoxie, zimnice, nauzea, zvracení, únava a bolest hlavy) nejméně 16 hodin po prvních třech infuzích. Pokud je zjištěn CRS, musí být zahájena léčba (viz SPC). **Akutní kožní reakce** – vyrážka, svědění, erytém a kožní edém se objevily po každé z prvních tří infuzí a v průběhu času se snižovala jejich závažnost a četnost. V případě potřeby lze léčit antihistaminiky a topickými kortikosteroidy. Při přetrvávajících a závažných příznacích je třeba zvážit podávání systémových steroidů. **Srdeční onemocnění** – Byly pozorovány srdeční příhody, jako je sinusová tachykardie a arytmie. Pacienti s kardiovaskulárními poruchami mohou být vystaveni zvýšenému riziku následků souvisejících s CRS a mají být pečlivě sledováni. Léčba tebentafusem se má provádět s opatrností u pacientů s predispozicí nebo anamnézou prodloužení QT intervalu a užívajících léčiva prodloužující QT interval. U všech pacientů má být před podáním tebentafusu a po něm během prvních 3 týdnů léčby a následně podle klinické indikace proveden elektrokardiogram (detailed viz SPC). **Antikoncepce** – Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby tebentafusem a alespoň 1 týden po poslední dávce. • **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky léčiva u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK byly syndrom z uvolnění cytokinů (88 %), vyrážka (85 %), pyrexie (79 %), svědění (72 %), únava (66 %), nauzea (56 %), zimnice (55 %), bolest břicha (49 %), edém (49 %), hypo/hyperpigmentace (48 %), hypotenze (43 %), suchá kůže (35 %), bolest hlavy (32 %) a zvracení (34 %) • **Interakce:** Nejvyšší riziko interakcí je během prvních 24 hodin po prvních třech dávkách u pacientů současně užívajících substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem. Je třeba sledovat toxicitu (např. u warfarinu) nebo koncentraci léčiva (např. u cyklosporinu). Podle potřeby se má dávka současně užívaných léků upravit. • **Těhotenství a kojení:** Podávání tebentafusu se těhotným a ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přerušeno. • **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici chráněnou před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irsko • **Registrační číslo:** EU/1/22/1630/001 • **Datum první registrace:** 1/4/2022 • **Datum revize textu:** 1/4/2022

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

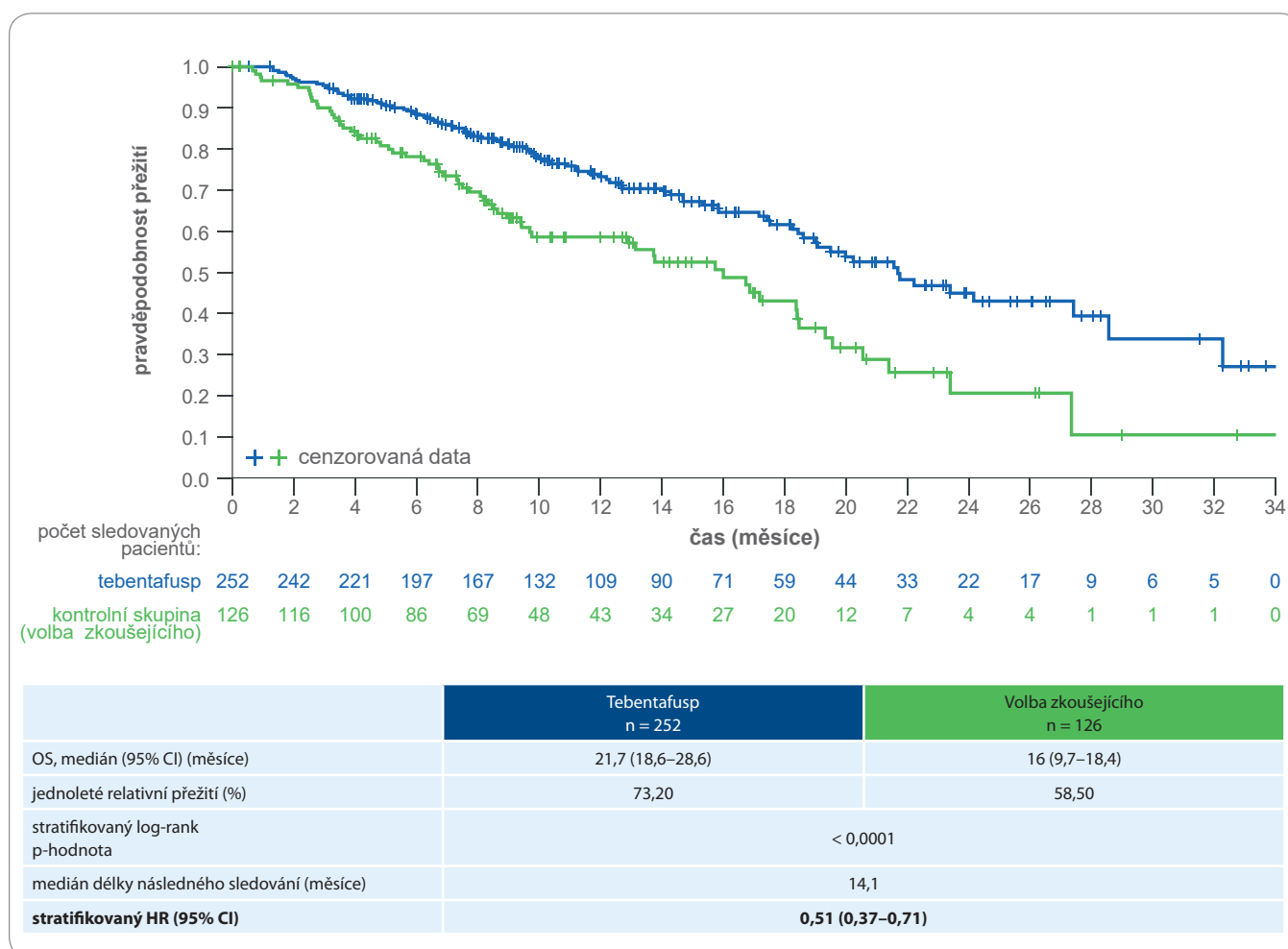
Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Medison Pharma, s. r. o., Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-KIM-019-09/2022-R01, datum přípravy: 9.2022

MEDISON

IMMUNOCORE



Graf 1. Celkové přežití pacientů ve skupině léčené tebentafusem oproti skupině kontrolní s volbou dle volby zkoušejících (dakarbazin, ipilimumab, pembrolizumab) [13]. Převzato z [20]. Celkové přežití bylo statisticky významné ve prospěch tebentafuspu ve srovnání s léčbou zvolenou zkoušejícím (kontrolní skupina) s HR 0,51 (0,36–0,71); $p < 0,0001$. Časná a pokračující separace Kaplan-Meierových křivek při mediánu délky následného sledování 14,1 měsíce ukazuje prodloužení mediánu celkového přežití u tebentafuspu o 6 měsíců. Jednoleté relativní přežití dosáhlo ve skupině léčené tebentafusem 73,2 % a v kontrolní skupině (volba léčby zkoušejícím) 58,5 %

CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, OS – celkové přežití

Přes takto nízké zastoupení odpovědi byl medián OS 16,8 měsíce (95% CI 12,9–21,3 měsíce) a přežití 1 rok 62 % (95% CI 53–70 %) [12].

Recentní studie fáze III IMCgp100-202 [13] randomizovala 378 doposud neléčených a HLA-A*02:01 pozitivních pacientů s pokročilým uveálním melanomem v poměru 2 : 1 do léčby s tebentafusem ($n = 252$) nebo dle volby zkoušejících do léčby s dakarbazinem, ipilimumabem nebo pembrolizumabem ($n = 126$). Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří v minulosti podstoupili chirurgickou resekci nebo byli předtím léčeni adjuvantní a neoadjuvantní léč-

bou pro nemetastatické onemocnění. Klíčové klinické charakteristiky, včetně laktátdehydrogenázy, alkalické fosfatázy, výkonnostního stavu dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), věku a pohlaví byly podobné mezi porovnávanými skupinami. Při mediánu sledování 14,1 měsíce naplnila studie svůj primární cíl a potvrdila dosažení celkového přežití (overall survival – OS) s hodnotou HR o 0,51 (95% CI 0,37–0,71). Jednoleté OS ve skupině léčené tebentafusem oproti skupině kontrolní bylo 73 % vs. 59 % a medián OS byl 21,7 vs. 16,0 měsíce ($p < 0,0001$) (graf 1). Po 6 měsících léčby bylo pře-

žití bez progresu u 31 % pacientů léčených tebentafusem oproti 19 % v kontrolní skupině (HR 0,73; 95% CI 0,58–0,94; $p = 0,01$) a do dne 100 se progresu jako nejlepší celková léčebná odpověď objevila u 52 % (130/252) vs. 60 % (76/126) pacientů. Tyto údaje, spolu se slibnými údaji o přežití ze studie fáze II [12] navzdory nízké míře léčebných odpovědí naznačují, že i přes progresivní onemocnění na základě radiografického hodnocení mohou mít pacienti nadále klinický prospěch z léčby tebentafusem v podobě zlepšeného OS. Zatímco tedy u jiných malignit koreluje celková léčebná odpověď založená na radiogra-

fickém hodnocení podle kritérií RECIST s celkovým přežitím, v případě tebentafuspu tomu tak zcela není. Hypotézy pro vysvětlení tohoto pozorování zahrnují úvahy o infiltraci T-lymfocytů do tumoru s rozvojem obrazu pseudoprogrese, možnost opožděného nástupu imunitních odpovědí, případně terapií navozené změny v kinetice růstu nádoru. Tradiční hodnocení léčebné odpovědi zde tedy nemusí dostatečně odrážet odpověď nádoru na léčbu, když rozvoj klinického účinku může vyžadovat více času [14,15].

Bezpečností profil

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou tebentafuspem zahrnují především reakce zprostředkované cytokiny a kožní nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky vázané na reakce z uvolnění cytokinů zahrnovaly ve studii fáze II horečku (80 %), zimnici (64 %), nevolnost (59 %), hypotenzi (41 %) a hypoxii (4 %) [16]. V *post-hoc* recenzi s využitím kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) [17] prodělalo 109/127 (86 %) léčených pacientů jakýkoli stupeň syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome – CRS), přičemž většina měla reakci stupně 1 (33 %) nebo 2 (49 %) a méně pak stupeň 3 (3,1 %) a jednou stupeň 4 (0,8 %). Případy CRS byly omezené na aplikaci první nebo druhé dávky tebentafuspu s nástupem rozvoje do 24 hodin od aplikace a obvykle vymizením během dvou dní. Pacienti byli běžně přijímáni k hospitalizaci k aplikaci léčby a na 24 hodin k pozorování se zajištěním nitrožilní tekutinové hydratace během prvních tří dávek tebentafuspu s následně pak již léčbou obvykle v ambulantním režimu. Pouze 2 ze 127 pacientů ukončili léčbu z důvodu CRS.

Dermatologické nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá souvislost s cílením tebentafuspu i na populaci kožních melanocytů rovněž exprimujících gp100, zahrnují akutní projevy jako svědění a vyrážka, a opožděnější toxicity pak v podobě vitiliga a depigmentace vlasů, řas, a obočí. Ve studii fáze III [13] se u 245 pacientů léčených tebentafuspem objevovala vyrážka (82 %), svědění (68 %), pigmentové změny na kůži nebo

vlasích (45 %) a erytém (28 %). Zatímco se vyrážka, erytém a svědění obvykle objevila v prvních 4 týdnech, ke změnám pigmentace kůže nebo vlasů došlo po mediánu 2,7 měsíce. Pacienti léčení tebentafuspem, u kterých se rozvinula vyrážka v 1. týdnu, měli výrazně delší přežití ve srovnání s kontrolní skupinou (HR 0,35; 95% CI 0,23–0,53; $p < 0,0001$) nicméně vyrážka nebyla hodnocena jako nezávislý prediktor v multivariální analýze a přežití bylo vyšší i u pacientů na tebentafuspu bez rozvoje vyrážky do 3. týdne oproti pacientům v kontrolní skupině.

Aplikace léčby

Podání léčiva za hospitalizace je doporučeno alespoň pro první tři dávky s dobou sledování příznaků rozvoje CRS po dobu alespoň 16 hodin. Doporučená dávka přípravku je 20 µg v den 1, dále 30 µg v den 8, dále 68 µg v den 15 a poté 68 µg každý týden, dokud je klinický přínos a není nepřijatelná toxicita. Podání léčiva je intravenózní s doporučenou dobou infuze 15 až 20 minut. Pro minimalizaci rizika hypotenze spojené se syndromem uvolnění cytokinů lze s ohledem na stav pacienta doporučit intravenózně aplikaci tekutin před zahájením infuze tebentafuspu. U pacientů s již existující nedostatečností nadledvin na udržovacích systémových kortikosteroidech by měla být zvážena úprava dávky kortikosteroidů pro zvládnutí rizika hypotenze. Pokud je dávka 68 µg tebentafuspu tolerována, mohou být další aplikace podávány ambulantně se sledováním po dobu minimálně 60 minut po každé infuzi a po 3 měsících ambulantní léčby bez přerušení déle než 2 týdny může být doba sledování minimálně 30 minut [18].

Závěry

U tebetanfuspu jako u vůbec prvního léčiva byl v rámci randomizované studie prokázán jasný přínos v podobě celkového přežití u pacientů s metastatickým uveálním melanomem. Současně představuje první terapeutikum na bázi T-buněčných receptorů (TCR), které prokázalo přínos pro přežití při léčbě solidních malignit. Nežádoucí účinky související s imunitní reakcí a uvolněním cytokinů

a kožní toxicita se vyskytovaly často, ale většina případů byla nízkého stupně. Lékové agentury FDA a EMA udělily v roce 2021 registraci tebentafuspu, který je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 [18]. Do budoucna jsou dalšími výzvami např. otázky potřeby trvalé aplikace v týdenním intervalu, účinnost tebentafuspu v adjuvanci, možnosti kombinace nebo spíše sekvenčního podávání s imunoterapií, nebo vývoj molekul cílených na gp100 ve vazbě na jiné subtypy HLA [15].

Literatura

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1881–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
3. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(11): 4651–4659. doi: 10.1167/iovs.03-0538.
4. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 599–607. doi: 10.1200/JCO.20.00605.
5. Khan S, Carvajal RD. Dual immunological checkpoint blockade for uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 554–556. doi: 10.1200/JCO.20.03274.
6. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov* 2013; 3(10): 1122–1129. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0330.
7. Damato BE, Dukes J, Goodall H et al. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11(7): 971. doi: 10.3390/cancers11070971.
8. Liddy N, Molloy PE, Bennett AD et al. Production of a soluble disulfide bond-linked TCR in the cytoplasm of *Escherichia coli* trxB gor mutants. *Mol Biotechnol* 2010; 45(2): 140–149. doi: 10.1007/s12033-010-9250-0.
9. Crabb JW, Hu B, Crabb JS et al. iTRAQ quantitative proteomic comparison of metastatic and non-metastatic uveal melanoma tumors. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135543. doi: 10.1371/journal.pone.0135543.
10. Harper J, Adams KJ, Bossi G et al. An approved in vitro approach to preclinical safety and efficacy evaluation of engineered T cell receptor anti-CD3 bispecific (Im-mTAC) molecules. *PLoS One* 2018; 13(10): e0205491. doi: 10.1371/journal.pone.0205491.
11. Hu H-M, Winter H, Urba WJ et al. Divergent roles for CD4 + T cells in the priming and effector/memory phases of adoptive immunotherapy. *J Immunol* 2000; 165(8): 4246–4253. doi: 10.4049/jimmunol.165.8.4246.
12. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with

metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl 7): S1441–S1451. doi: 10.1016/annonc/annonc392.

13. Piperno-Neumann S, Hassel J, Rutkowski P et al. Abstract CT002: phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. *Cancer Res* 2021; 81 (Suppl 13): CT002. doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT002.

14. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1196–1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.

15. Liu A, Wei A, Ashray B et al. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tu-

mors. *Expert Opin Biol Ther* 2022; 22(8): 997–1004. doi: 10.1080/14712598.2022.2031970.

16. Carvajal R, Sato T, Butler M et al. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 9531. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.9531.

17. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4): 625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

18. Státní ústav pro kontrolu léčiv Česká republika a Evropské léková agentura EMA. Souhrn údajů o přípravku Kimmtrak. [online]. Dostupné z: [https://www.ema.eu-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf)

[ropa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf).

19. Sacco J, Carvajal R, Butler MO et al. 64MO – a phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). [online]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43065-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43065-0/fulltext).

20. Piperno-Neumann S, Hassel JC, Rutkowski P et al. AACR 2021. Abstract CT002. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. [online]. Available from: <https://ascopost.com/issues/may-10-2021/tebentafusp-shows-overall-survival-benefit-in-first-line-treatment-of-metastatic-uveal-melanoma/>



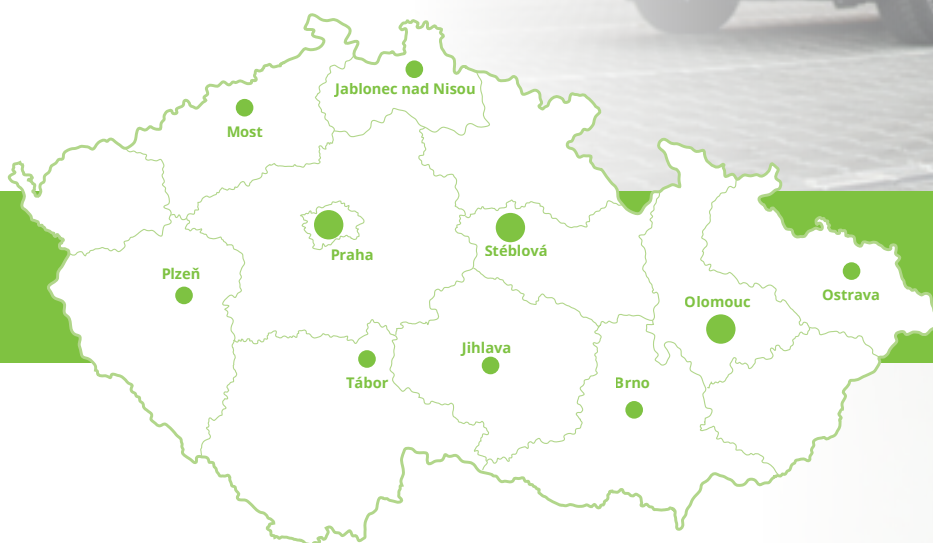
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web **vakciny.avenier.cz** nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



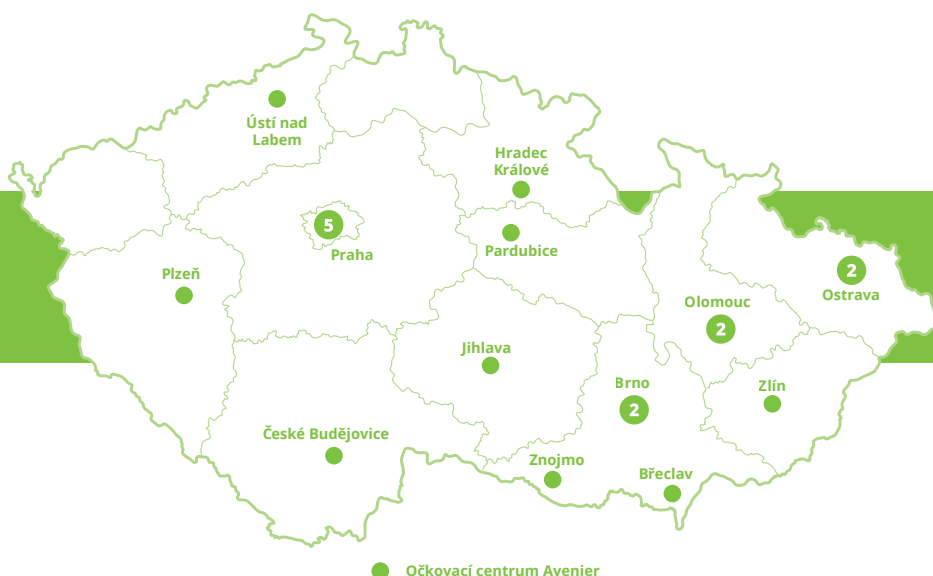
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



545 123 321



● Očkovací centrum Avenier



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • **BRNO**, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • **BŘECLAV**, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • **ČESKÉ BUDĚJOVICE**, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • **HRADEC KRÁLOVÉ**, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVERKOVA 1631/5 • **JIHLAVA**, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • **OLOMOUČ**, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • **OLOMOUČ**, WOLKEROVA 1210/27 • **OSTRAVA**, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • **OSTRAVA**, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKOVA 7 • **PARDUBICE**, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • **PLZEŇ**, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • **PRAHA 1**, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • **PRAHA 2**, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • **PRAHA 4**, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • **PRAHA 5**, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • **PRAHA 6**, VELESЛАVÍNSKÁ 150/44 • **ÚSTÍ NAD LABEM**, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • **ZLÍN**, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • **ZNOJMO**, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15