

Dostupnost léčivých přípravků pro vzácná onemocnění v pediatrické onkologii

Šárka Kozáková
MOU a LF Brno



Dětské nádory

- Vzácná onemocnění – méně než 1% z celkového počtu nádorů v populaci.
- Evropa cca 30 tisíc/rok, ČR 350/rok (dospělí 80 tisíc/rok).
- Embryonální, mezenchymální.
- Chemosenzitivní onemocnění.
- Děti – vedle nádorového onemocnění zdravé – intenzivní léčba.
- Ve více než 80 procentech případů dlouhodobé remise dominantně konvenčními metodami léčby.

Dětské nádory

- 6000/Evropa- děti a adolescentů – umírá na zhoubné nádory.
- Poptávka po nových LP.
- Zlepšení přežití.
- Snížení rizika pozdních následků onkologické péče.
- V posledních 10 letech však na 20 realizovaných klinických studií fáze I v onkologii dospělých připadá pouze 1 pediatriká studie.
- Problém - léčba nezabere - spektrum dalších možností je podstatně užší než u dospělých.

Léky pro děti jsou zatím opomíjené téma

- V Americe i Evropě se už několik let skloňuje téma - výzkum na poli dospělé onkologie než u dětských pacientů .
- Řádově menší čísla a rentabilita?
- Problematika etická – jak moc chceme na dětech zkoušet nové léky - budou fungovat – evidence based medicine?
- Jak vlastně výzkum dělat?
- V USA více LP pro pediatrii než v Evropě.

Významný pokrok z 80. a 90. let se u řady diagnos v DO dnes zpomalil až zastavil...

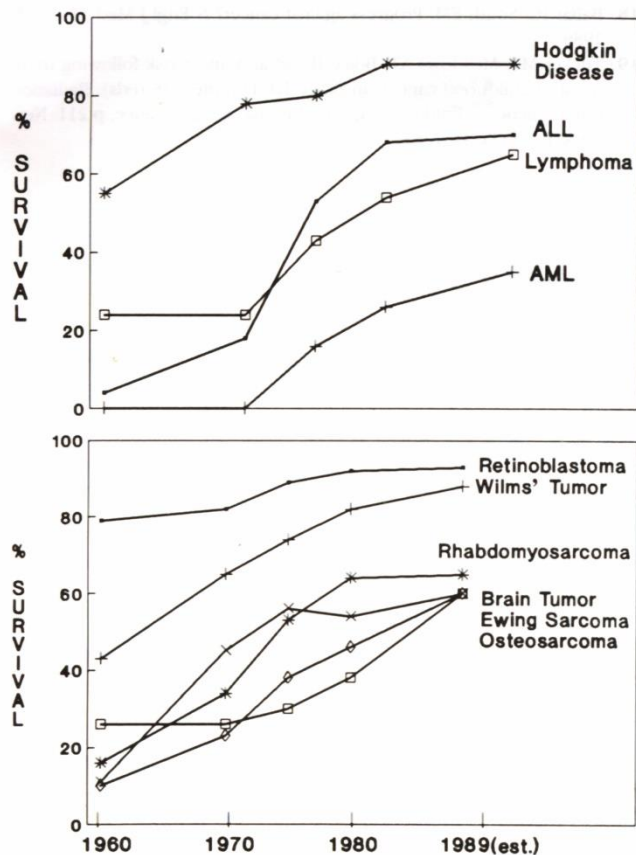


FIGURE 1-5. Cancer-specific trends in 5-year survival for children less than age 15 years, Surveillance, Epidemiology and End Results program. (Adapted from Reference 17)

From: Pizzo & Poplach: Pediatric Oncology

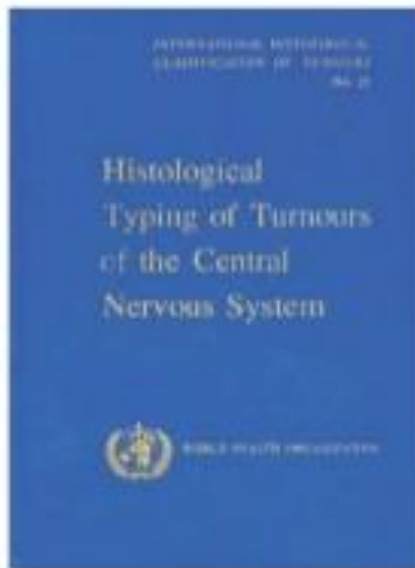
Od přelomu tisíciletí se celkové přežití zlepšuje jen velmi málo, a spíše díky podpůrné péči, než novým lékům...

Od r. 2003 dosud se zlepšují některé léčebné odpovědi, ale málokdy se to odrazí v podobě zlepšujícího se přežití...

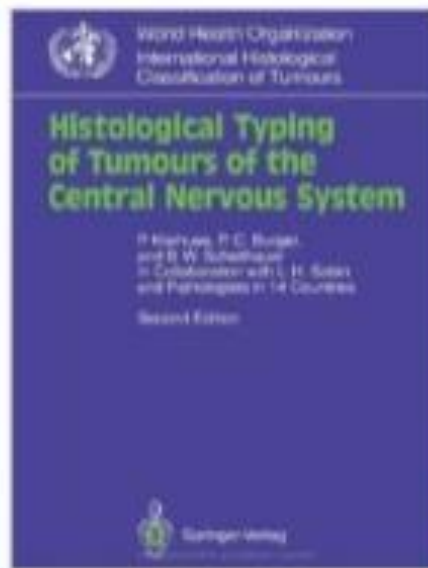
Zastavil se pokrok v DO?

Ale nějaký pokrok tady asi bude...
...naše porozumění nádorové biologii...

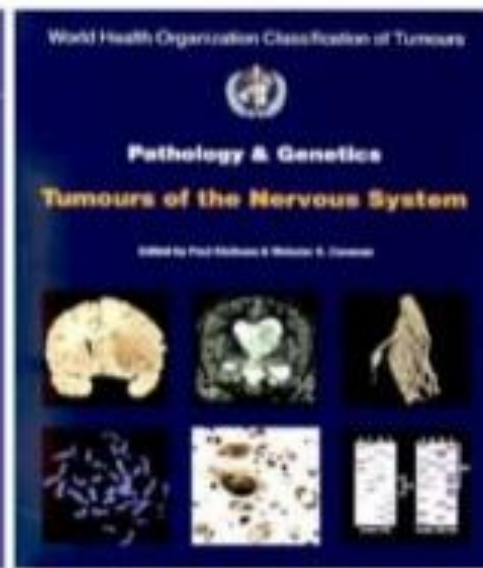
WHO classification of CNS tumors ("blue books")



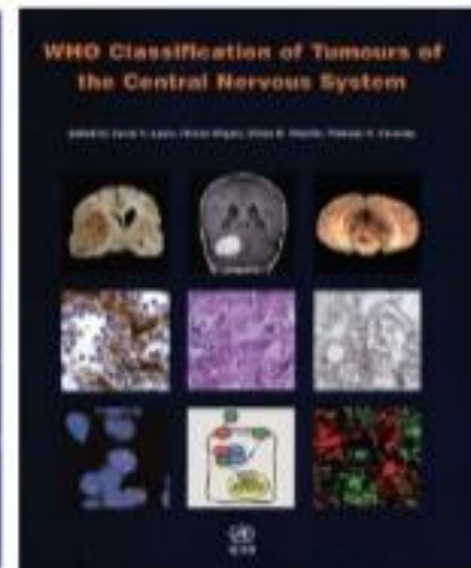
1st edition
1979



2nd edition
1993



3rd edition
2000

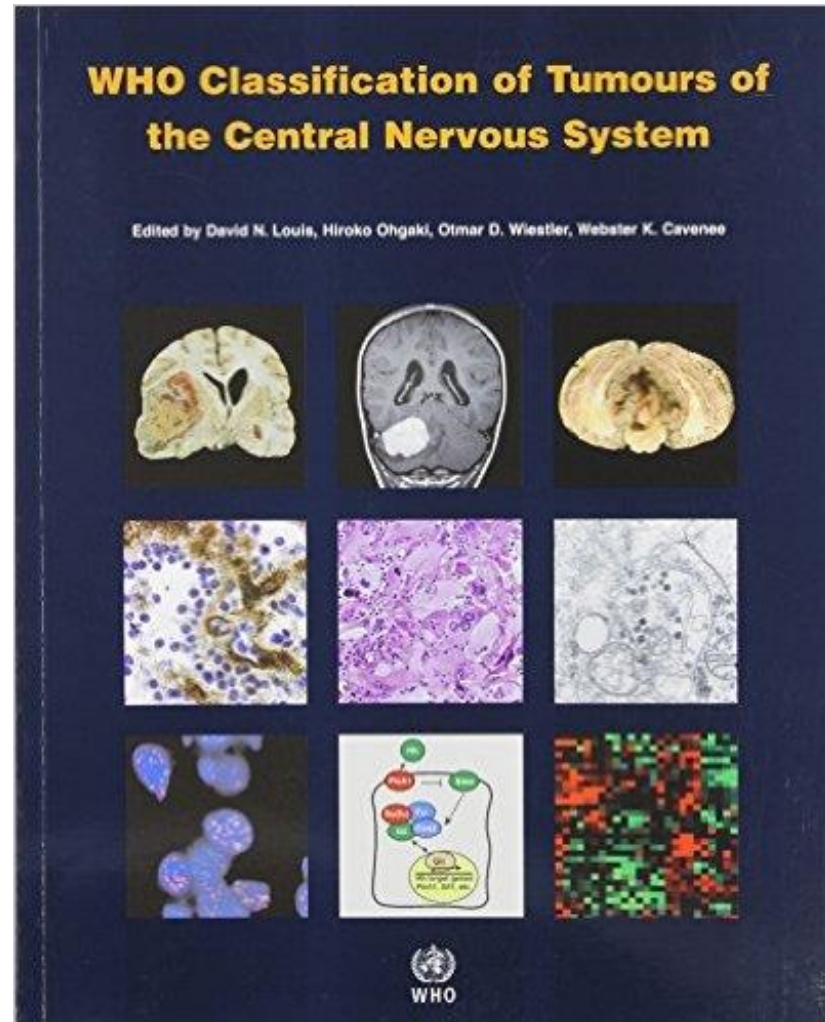


4th edition
2007

- Diagnosis, classification and grading based solely on morphology

Poznání nenáhodných genetických a epigenetických změn v nádorové tkáni – WHO CNS-2007 – zastaralá. Nová - 2016!

- „molekulární mikroskop“
- ne jen histologie
- usnadnění studií



Evropská výzva IMI 2

- Iniciativa pro inovativní léčiva – partnerství mezi EU a evropským farmaceutickým průmyslem.
- **Sít pediatrických klinických studií** - méně než polovina všech povolených léčiv běžně používaných u dětí - řádné studie.
- Spolupráce - výzkum – podpora rozvoje a urychlení přístupu k personalizovaným léčivým přípravkům.
- Spolupracující pediatrická síť - rozvoj a dostupnost nových LP a terapií.
- Rozšíření poznatků současně využívaných LP na celou pediatrickou populaci.
- V současnosti – řada off-label použití.

Off-label použití

- **Použití léčivého přípravku jiným způsobem, než je uvedeno ve schváleném aktuálním SPC (§ 3 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb.).**
- Nesmí se jednat o *non-lege artis* léčbu.
- Může zahrnovat rozdíl v:
 - ✓ Indikaci
 - ✓ Dávkování
 - ✓ Populaci
 - ✓ Kombinaci s jinými LP
 - ✓ Aplikaci
 - ✓ Zacházení.

Off-label použití

- Není dostupný LP potřebných terapeutických vlastností
- a zároveň
- - Použití je dostatečně odůvodněno vědeckým poznatky.
- (§ 8 odst. 4 Z č. 378/2007 Sb.)
- Účelem použití – prospěch pacienta.
- **Důležité – off-label – není nesprávné, nezákonné, kontraindikované nebo experimentální podání.**

Off-label použití

- Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.
- Terapeutické rozhodování – nejlepší dostupné důkazy a význam přínosu pro konkrétního pacienta.
- U pediatrické populace často chybí studie se “**zlatým standardem**”.
- Názor expertů pro danou věkovou skupinu.
- Použití jiných důkazů.

Off-label

- Plnou zodpovědnost poskytovatel zdravotních služeb.
- Pacient/zákonný zástupce musí být o daném léčebném postupu informován a souhlasit s ním.
- Hlášení na SÚKL o off-label – nepovinné.

Neregistrované LP

- Způsoby použití – předepsání a podání při poskytování zdravotních služeb.
- Individuální použití neregistrovaného LP z rozhodnutí lékaře.
- LP není v ČR distribuován nebo registrovaný LP není obchodován.
- Plná zodpovědnost - poskytovatel zdravotních služeb.
- Pacient/zákonný zástupce musí být o daném léčebném postupu informován a souhlasit s ním.
- Hlášení na SÚKL o použití LP – povinné.

Specifický léčebný program

- SLP – rozhodnutí MZ ČR.
- Terapie, prevence nebo diagnostika pro vymezenou skupinu pacientů.
- Ohrožení člověka na zdraví.
- Nízká spotřeba LP.
- Malý zájmem výrobce LP registrovat.
- Výpadek v dodávce registrovaného LP.
- (Trametinib – 13 pacientů KDO).

Peditarie a dávkování

- **Děti nejsou malí dospělí, ale adolescenti???**
- Nejčastěji se LP jinak než podle schválených pokynů podávají v pediatrii.
- Zejména u vážnějších chorob, v dětské onkologii, dětské psychiatrii a dalších oborech.
- Studie na pediatrické populaci chybějí, proto není ani oficiální dávkování.
- Dětský metabolismus je jiný - **ne extrapolace** dávky pro dospělé.

Úhrada off-label použití

- (Zákon o veřejném zdravotním pojištění § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb.)

SÚKL - úhrada *u registrovaného LP i pro indikace mimo SPC*

- 1. Je použití dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním

a zároveň

- 2a. Je použití LP jedinou možností léčby
- 2b. Je nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou.
- „Typicky v oboru dětské onkologie řada používaných léků nemá schválené dávkování pro děti. Schválení úhrady musí proběhnout pro každý případ zvlášť, ale je to jen formalita. Lékaři nám posílají hromadný požadavek a my to hromadně schvalujeme,“ vysvětluje Petr Honěk z VZP.

Cytostatická LP registrovaná

- **Cisplatina** - může být podáván dětem od 6 měsíců, mladším podle modifikovaných schémat.
- **Ifosfamid** – indikace v pediatrii v SPC .
- **Busulfan** - doprovázený cyklofosfamidem (BuCy2) nebo melfalanem (BuMel) je indikován jako přípravná léčba před konvenční transplantací u dětské populace.
- **Cytarabin** – použití cytarabinu u nonhodgkinských lymfomů u dětí závisí na stadiu onemocnění a jeho histologickém typu. Podrobnosti je možno najít v odborné lékařské literatuře.

Cytostatická LP - registrovaná

- **Dactinomycin** – studie 3.fáze u dětí a mladých dospělých (1062 pacientů – rabdomyosarkom, 120 pacientů – Ewingův sarkom).
- **Melfalan** - pokročilého neuroblastomu v dětském věku. *(v konvenčním dávkovém rozmezí je jen zřídka indikován u dětí. Přesné pokyny pro dávkování u dětí nelze poskytnout.)*
- **Doxorubicin** – dávkování u dětí v SPC popsáno.
- **Vinblastin** – dávkování u dětí v SPC popsáno.
- **Vincristin** - dávkování u dětí v SPC popsáno.

Cytostatická LP – off label

- **Methotrexat** - se má podávat s mimořádnou opatrností.... u malých dětí....
- Jinak ani slovo o pediatrické populaci – **Ize nebo off-label?**
- P.o. - Podávání dětem mladším než 3 roky se nedoporučuje, jelikož pro tuto populaci jsou k dispozici jen nedostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti.
- **COMBAT???? Mezinárodní protokol – na vodě???**

Cytostatická LP – off label

- **Cyklofosfamid** – pediatrie - informace nejsou k dispozici.
- Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu pacientů.
- Indikace v SPC - rhabdomyosarkom u dětí.
- ***Ostatní indikace - off-label???***
- **Etoposid** - bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.
- **Irinotecan, carboplatina, vinorelbin.....**
- **Celecoxib, itoprid, famotidin.....**

Klasická LP

- **Změna legislativy?**
- Doplnění SPC na základě požadavku odborné společnosti?
- Mezinárodně uznávané protokoly?
- Dlouholeté zkušenosti v určité diagnóze?
- Počty pacientů???

Klinické testování nových LP

- Komplexní, komplikované.
 - 1) Legislativně právní.
 - 2) Problém stanovení správné dávky.
 - 3) Testování LP v monoterapii nebo v kombinaci.
 - 4) Pacienti s pokročilým onemocněním x de novo diagnóza.
 - 5) Stanovení priorit jednotlivých molekul/LP pro klinické hodnocení.
 - 6) Potřeba nových metodologií a statistických přístupů.

Nové uspořádání KH???

- Posun od konvenční chemoterapie k tzv. molekulárně cílené protinádorové léčbě - změna konceptu „klasického pojetí“ uspořádání klinických studií???
- S rozvojem vysoce výkonných technologií - hledání biomarkerů na úrovni až celého genomu/transkriptomu a proteomu.

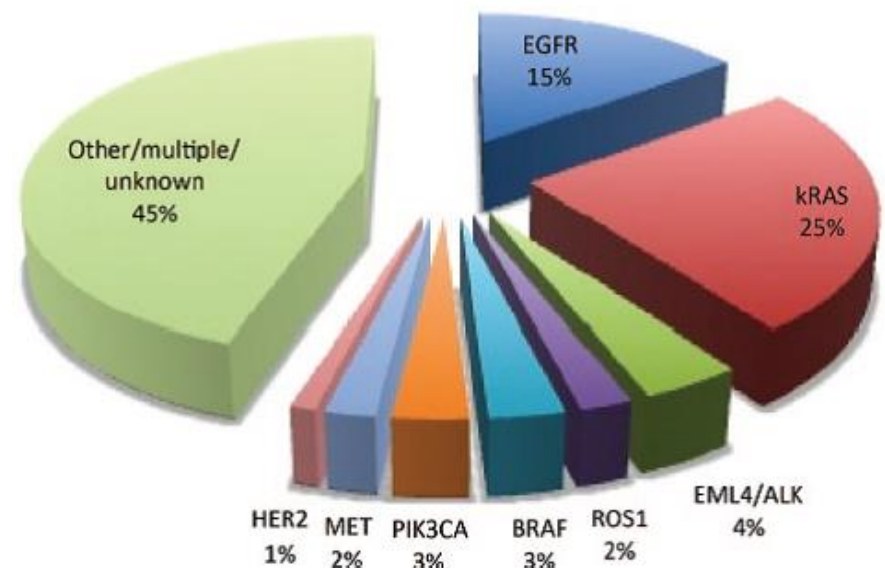
Nové uspořádání KH???

- Počáteční fáze KH - fáze I a II - optimální biologická dávka hodnoceného léčiva v závislosti k dané signální dráze, receptoru nebo obecně k danému „drug target“ (**tj. nikoli maximální tolerovaná dávka**). Nalezení optimální inhibiční koncentrace.
- Vhodnějším parametrem - doba do progresse onemocnění nebo přežití bez zaznamenané progresse.

Cesta kupředu? Rozděl a panuj...?

- Léčba je určena přítomností klíčových molekulárních struktur v nádoru a specifická léčba je nabídnuta pouze pacientům, kteří takovéto struktury v sobě mají...
- Tito pacienti mají také největší naději na léčebnou odpověď.

Ca plic










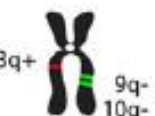
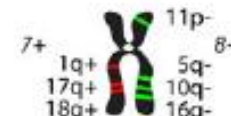
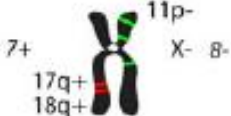
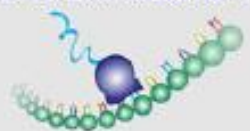


Limitace

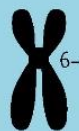
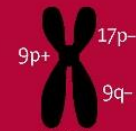


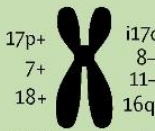
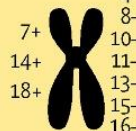
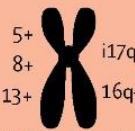
- Dostupnost, spolehlivost biologického materiálu – operace mimo centrum...
- Interpretace výsledků v kontextu klinického stavu.

MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2012-2016)

ASCO 2016 educational booklet – 4 molekulární podskupiny ... 2017??

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:   				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC+	SHH signaling MYCN+	Photoreceptor/GABAergic MYC+++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

MBL 2017...

	WNT	MB _{SHH-Child}	MB _{SHH-Infant}	MB _{Grp4-HR}	MB _{Grp4-LR}	MB _{Grp3-LR}	MB _{Grp3-HR}	
Demographics	Infant disease % (<3 years)	0	5	78	5	3	54	17
	Male %	48	63	55	67	66	68	77
	n	33	38	65	85	73	50	65
Clinical features	Histology (%) CLAS:DN:LCA	86:3:10	32:26:41	35:55:10	86:5:9	85:6:9	90:2:8	61:4:35
	Metastasis (%)	3	16	28	30	23	41	33
	Sub-total resection (%)	10	17	26	35	28	24	25
	10 year overall survival (95% CI)	72% (66-100)	48% (29-80)	58% (46-75)	36% (22-59)	72% (59-88)	69% (55-87)	22% (10-46)
Mutation	CTNNB1, TP53	TP53, TP53 GL, TERT, SUFU, PTCH1	SUFU, PTCH1				GFI1	
Molecular features	Cytogenetics		 MYCN, GLI2 amplification		 i17q	 MYCN amplification		 MYC amplification
	Gene expression*		↑RUNX3, HCAR1, HCAR2, FOXG1	↑TRABD2A, TTC9, SLFN11, CHRM2	↑ESYT2, WDR60, DAPK2, PRDM6	↑BMP5, SPTLC3, COL9A3, ZIC5	↑FGD6, BRMS1L, FAM122B, REV3L	↑PVT1, TRAP1, NMRAL1, CNTLN Ribosome biogenesis genes
DNA methylation	Global	↓ vs CB	↓ vs CB ↑ vs MB _{SHH-Infant}	↓ vs CB ↓ vs MB _{SHH-Child}	↓ vs CB ↓ vs MB _{Grp4-LR}	↓ vs CB ↑ vs MB _{Grp4-HR}	↓ vs CB ↑ vs MB _{Grp3-HR}	↓ vs CB ↓ vs MB _{Grp3-LR}
	Probe level*	PI3K-Akt, Ras signalling pathways	Ras signalling pathway	Hippo signalling pathway	PI3K-Akt signalling pathway			PI3K-Akt signalling pathway
Gene level*		↑ vs MB _{SHH-Infant} CB DLX6-AS1, ACTA1, GCM2, FEZF2			↑ vs MB _{Grp4-HR} CB HLA-DRB5, NXX2-5, ABLIM1, HOXC6	↑ vs MB _{Grp3-HR} CB PRKCZ, MCF2L, MIR662	↑ vs MB _{Grp3-LR} CB GALNT9, MIR662	

1000 nových protinádorových léků k dispozici pro testování...

Jak dál? Randomizované studie?

Otázka „jaká léčba je přínosná pro určitou populaci“ je diametrálně odlišná od otázky „co pomůže právě mé dceři“??

Time for one-person trials

Precision medicine requires a different type of clinical trial that focuses on individual, not average, responses to therapy, says **Nicholas J. Schork**.

Every day, millions of people are taking medications that will not help them. The top ten highest-grossing drugs in the United States help between 1 in 25 and 1 in 4 of the people who take them (see ‘Imprecision medicine’). For some drugs, such as statins — routinely used to lower cholesterol — as few as 1 in 50 may benefit¹. There are even drugs that are harmful to certain ethnic groups because of the bias towards white Western participants in classical clinical trials².

Recognition that physicians need to take individual variability into account is driving huge interest in ‘precision’ medicine. In January, US President Barack Obama announced a

US\$215-million national Precision Medicine Initiative. This includes, among other things, the establishment of a national database of the genetic and other data of one million people in the United States.

Classical clinical trials harvest a handful of measurements from thousands of people. Precision medicine requires different ways of testing interventions. Researchers need to probe the myriad factors — genetic and environmental, among others — that shape a person’s response to a particular treatment.

Studies that focus on a single person — known as *N*-of-1 trials — will be a crucial part of the mix. Physicians have long done these in an ad hoc way. For instance, a doctor

may prescribe one drug for hypertension and monitor its effect on a person’s blood pressure before trying a different one. But few clinicians or researchers have formalized this approach into well-designed trials — usually just a handful of measurements are taken, and only during treatment.

If enough data are collected over a sufficiently long time, and appropriate control interventions are used, the trial participant can be confidently identified as a responder or non-responder to a treatment. Aggregated results of many *N*-of-1 trials (all carried out in the same way) will offer information about how to better treat subsets of the population or even the population at large. ▶

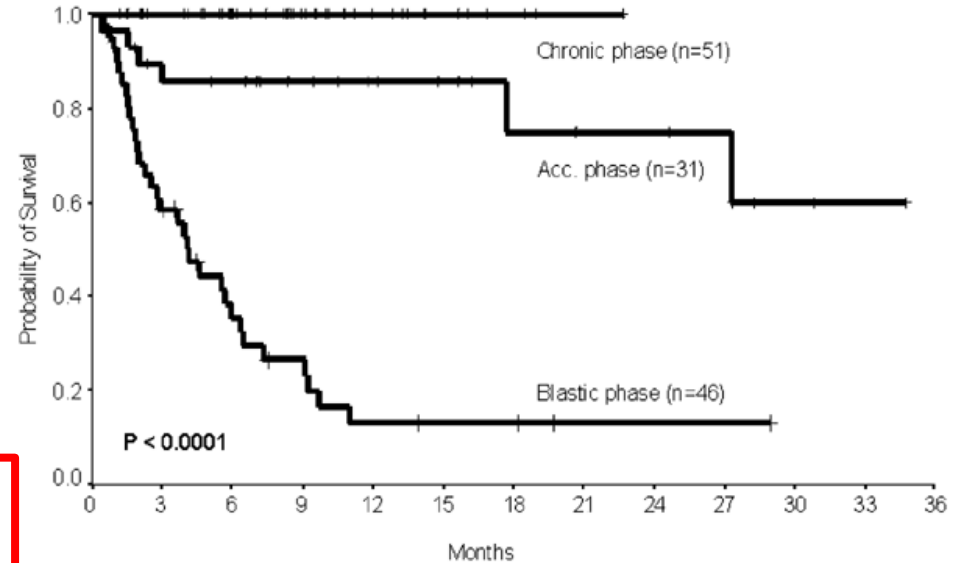
Personalizovaná onkologie?

Správný lék ve správnou chvíli správnému pacientovi ve
správný čas a dávce ...

- Podrobná molekulární charakteristika tu, často opakovaně...
- Vybrat správný lék/kombinaci... not single agent

Jestliže máme asi 300 účinných léků v onkologii, počet různých kombinací 2 z nich je 45 000...

Počet různých kombinací 3 z nich je více než 4 milióny... zdravý rozum...



- Cílené léky podávat dostatečně zavčas - CML model.

Nádor je „moving target“

- analýza několika vzorků pacienta v průběhu léčby a opakujících se relapsů

Pacientka s meta aRMS

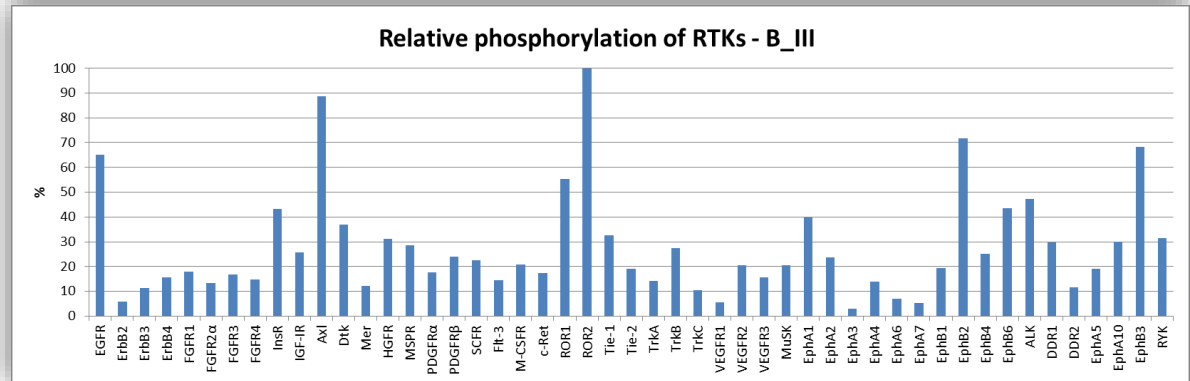
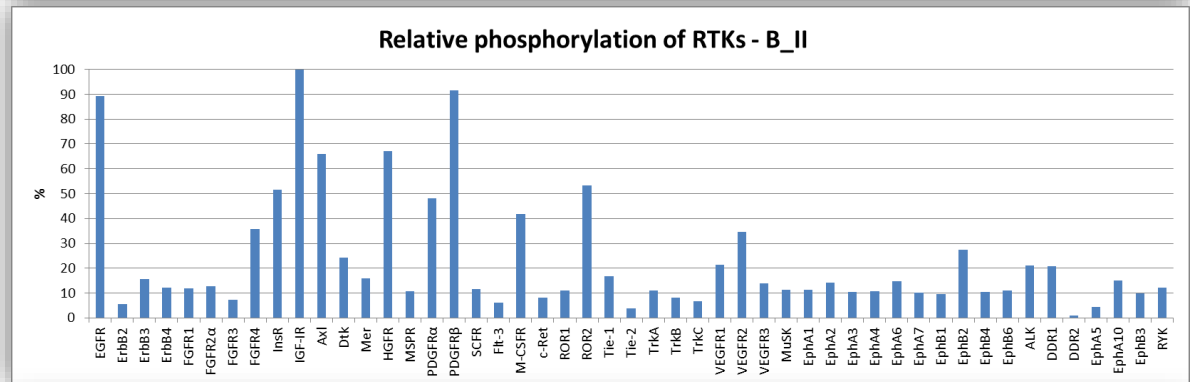
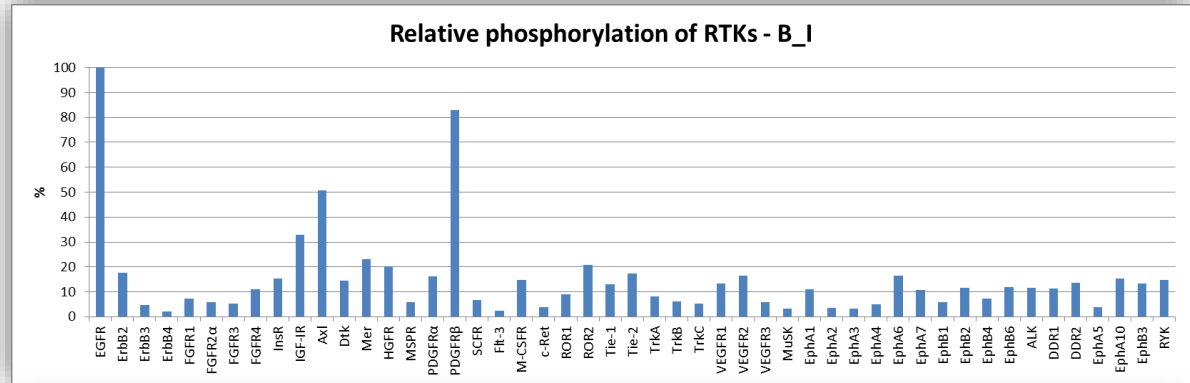
vzorek před léčbou

Pazopanib (c-KIT, FGFR, PDGFR, VEGFR)

metastatická uzlina o 9 měsíců později

Erlotinib (EGFR)
Sunitinib (PDGFR, VEGFR)

metastatická uzlina o 3 měsíce později



Nové LP - registrované

- **Nimotuzumab** - an orphan medicinal product in the treatment of children and adolescents with recurrent high-grade glioma
- **Mifamurtid** - indikován u dětí, dospívajících a mladých dospělých k léčbě resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci (mezi 2. a 30. rokem věku)

Nové LP – registrované

- **Imatinib** – v pediatrii CML, Ph+ALL
- Bezpečnost a účinnost u dětí do 18 let s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL nebyla v klinických studiích stanovena.
- **Vandetanib** – ca štítné žlázy - dávkování u pediatrických pacientů má být založeno na BSA v mg/m – 5 let a více.
- 16 pacientů ve věku od 9 do 17 let s dědičným medulárním karcinomem štítné žlázy – vzhledem ke vzácnosti MTC u dětí – reprezentativní vzorek.

Nové LP

- **Rituximab** - účinnost a bezpečnost léčby u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.
- EMA rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií – folikulární lymfom
- **Sunitinib** – bezpečnost a účinnost u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Omezené údaje – nelze doporučit dávku.
- EMA - zproštění povinnosti předložit výsledky studií v indikaci GIST, ca ledviny a pánvičky, pNET (s výjimkami).

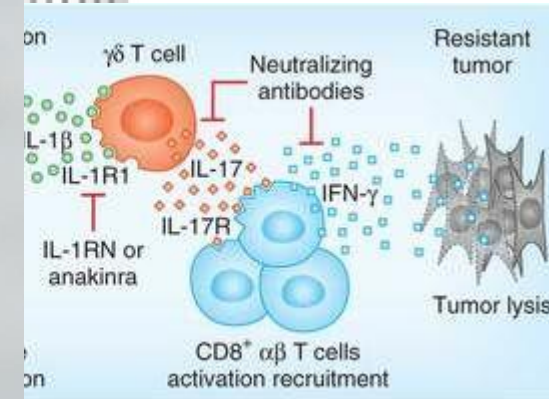
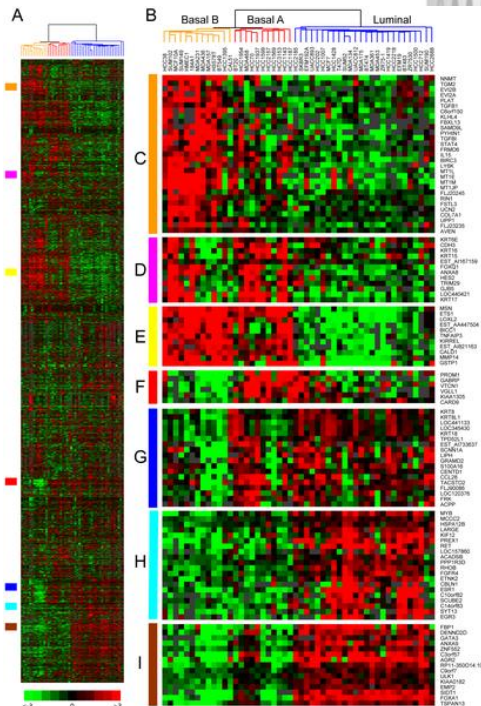
Nové LP

- **Bevacizumab** – SPC indikace – dospělí pacienti
- Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.
- Neexistuje žádné relevantní použití bevacizumabu u pediatrické populace v indikacích k léčbě rakoviny
- Studie - BO25041 (gliom), BO20924 (rhabdomyosarkom) - byl bezpečnostní profil srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých léčených přípravkem Avastin.
- Přípravek Avastin není schválen k použití u pacientů mladších 18 let. KONTRAINDIKACE????

Pilíře personalizované onkologie??

Přesná diagnosa na úrovni
DNA, RNA, proteinu

Odbřždění pacientovy imunity

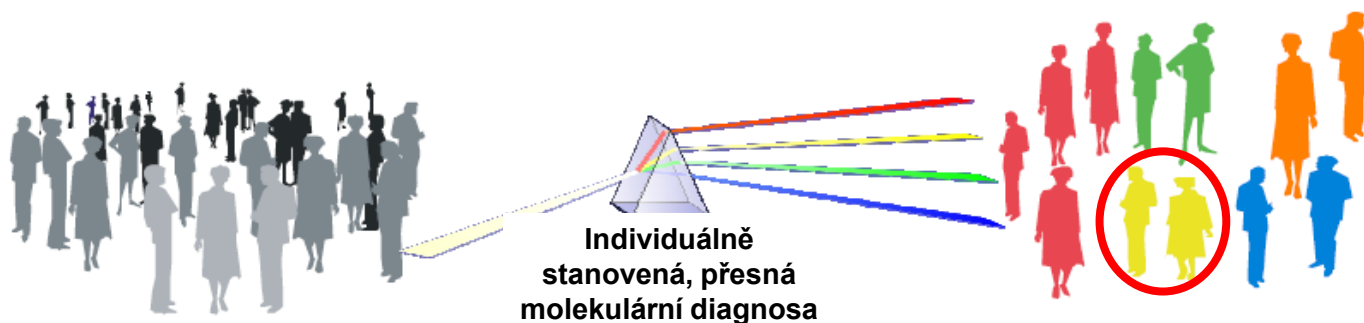


Budoucnost ? Cílená léčba reflektující individuální biologii onemocnění

Populace



Jednotlivec-
„Pepíček Novák“



Dosud léčíme celé populace a někteří skutečně zareagují...

Měli bychom léčit cíleně, na základě individuálně stanovené molekulární diagnózy
Pak mohou na léčbu odpovědět všichni...

Zapojení rodičovských a pacientských organizací ...

Molecular tumor board

- **Mezinárodní multidisciplinární tým** – Brno, Vídeň, Boston
- Zástupci diagnostických a terapeutických a dalších složek FN Brno, vč. etické komise, spolupracujících pracovišť – zejm. MU, MOÚ, ICRC
- Cíl - analyzovat a interpretovat výsledky jednotlivých diagnostických a laboratorních metod, a v kontextu klinického stavu stanovit racionální další diagnosticko-terapeutický postup pro individuální pacienty KDO FN Brno, kteří se vymykají dosavadním existujícím standardním diagnosticko-terapeutickým protokolům, event. u kterých tyto standardní postupy již selhaly.

Onkologická anamnéza + terapie

Děvčátko r. narození 2015 - Dg. 4/2016, věk v době dg. 7 měsíců.

RESUME: Noonanové syndrom

Metastatický neuroblastom, 4. klinické stadium

Primum: retroperitoneum, mediastinum + mnohočetné metastatické postižení.

Operace: diagnostická biopsie kožní metastázy 4/2016

Léčba: HR- NBL1-SIOPEN - 8X COJEC a/b - 2/6/2016-18/8/2016

TVD 2X - 6/9/2016; 3/10/2016

10/2016 intenzivní léčba ukončena - progrese na MIBG, progrese prim tumoru, ale celkově stav stabilizovaný

Onkologická anamnéza + terapie

2.linie léčby - METRO 2012 od 12/2016 – netolerance cyklofosfamidu.

3.linie 01/2017 terapie **VBL 2mg/m²** á 14 dní:

Biologická léčba: **Sorafenib** (Nexavar) **100mg** + **Everolimus** (Votubia) **1,25mg**

04/2017 **Propranolol** sirup 2mg/1ml

* Celebrex 100mg - 1xdenně - tč. nepodáváme, není možné podávat cps

* Cyklofosfamid sirup 10mg/1ml 1xdenně 0.8ml - netoleruje

Patologie + nád.mikroprostředí

V obou blocích zastižen tumor s převahou schwannoidního stromatu, v němž se nacházejí neuroblasty diferencující se ke gangliovým buňkám jednotlivě nebo v drobných skupinách. Nejsou přítomny zcela nezralé buňky. Ložisko je ohraničeno vazivovou pseudokapsulou. Bez nekrózy, bez kalcifikací. Nádor se svou stavbou podobá ganglioneuroblastomu, ale jde o nález po onkol. terapii. barvení z bl. 2: s100 difuzně pozitivní , Ki67 cca 4%

Závěr:

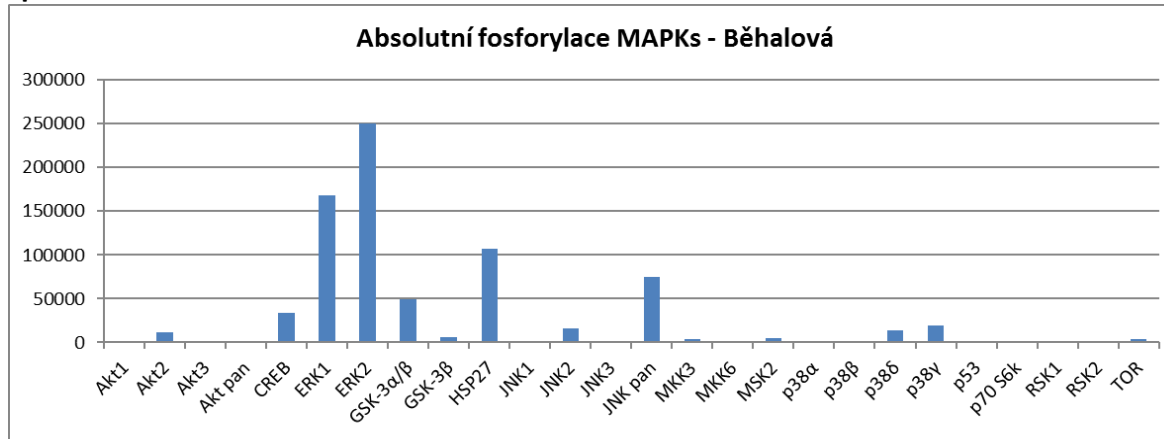
Metastáza neuroblastomu - tč. tumor se známkami pokročilého vyžívání.

1. Nádorové mikroprostředí : PDL1 (klon 22 C3, kontrola tonsila): **negativní** - exprese PDL1 zjištěna v méně než 1% nádorových bb.

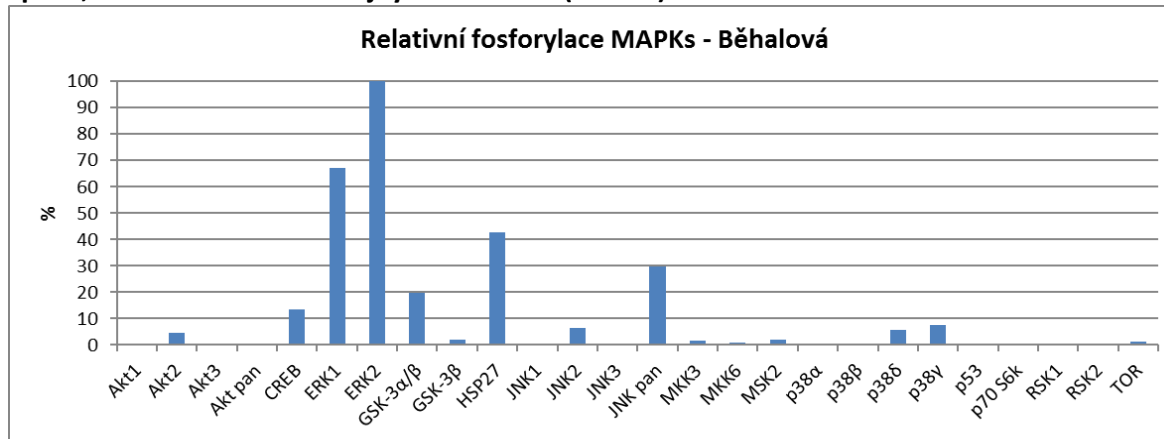
CD3: regionálně kolísající, místy drobné shluky, cca 0-5%, z toho CD8 0-4%,
CD4 cca 0-2%
CD68 cca 2-5%.

Kinázy

Denzitometrické vyhodnocení detekce fosforylace MAPKs v absolutních hodnotách denzity spotů.



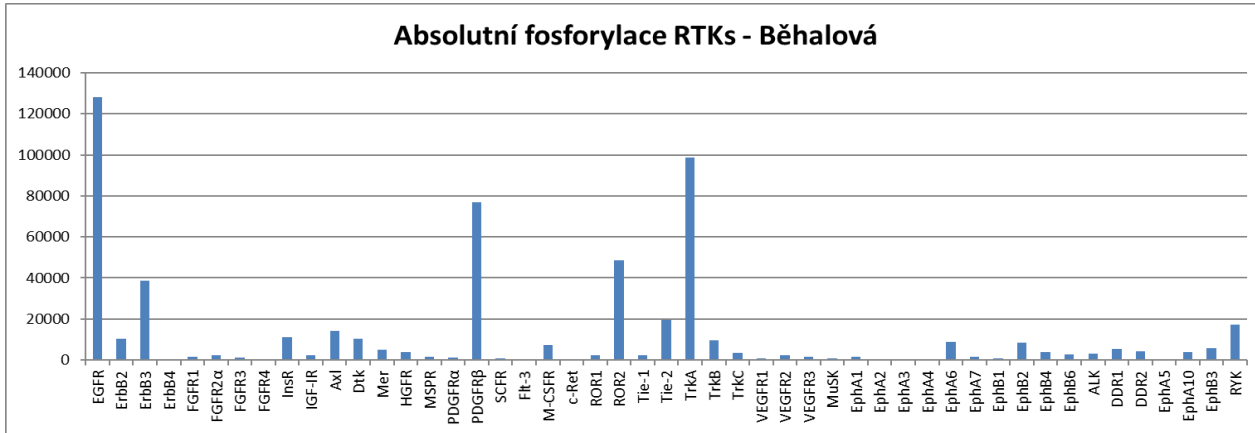
Denzitometrické vyhodnocení detekce fosforylace MAPKs v relativních hodnotách denzity spotů, normalizováno na nejvyšší hodnotu (=100%).



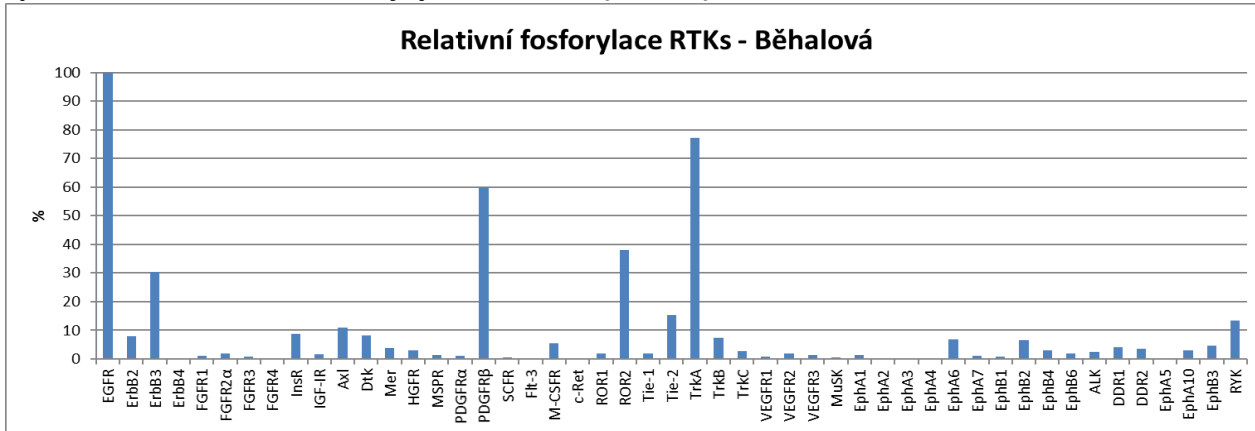
Závěr: Nejvíce fosforylované ERK2, ERK1 a HSP27.

Kinázy

Denzitometrické vyhodnocení detekce fosforylace RTKs v absolutních hodnotách denzity spotů.



Denzitometrické vyhodnocení detekce fosforylace RTKs v relativních hodnotách denzity spotů, normalizováno na nejvyšší hodnotu (=100%).



Závěr: Nejvíce fosforylované EGFR, TrkA a PDGFRβ, méně pak ROR2 a ErbB3.

Transkriptom

RTK inhibitors

CSF1R ++

DDR2 ++

EPHA3 +++

FGF10 +

FGFR1 +

FLT4 ++

HGF +

PDGFRA ++

PDGFRB +++

RET +

KDR (VEGFR2) ++

Cell cycle

CCND1 ++

CCND2 +

CDK3 +

CDKN2B +

CDKN2C +

TP53 +

Chromatin remodeling

EZH2 +

WNT signaling

FZD1 ++

LRP5 +

TGF- β signaling

TGFB1 +++

TGFBR1 +

TGFBR2 ++++

TGFBR3 ++++

DNA damage

BRCA2 +

FANCC +

Metabolic signaling

SUCLG2 ++

Apoptosis

APAF1 +

CASP8 +

JAK/STAT signaling

STAT1 +

STAT5A ++

STAT6 +

Hormone signaling

ESR1 +++

TSHR +

Hedgehog Signaling

PTCH1 +

SMO +

PI3K/AKT1/MTOR Signaling

PIK3CA +

Immune Checkpoints

CD79B +

FAM46C +

INHBA ++

IRF4 +

KLHL6 +

NFKBIA +

TNFAIP3 +

Transkriptom

- **RTK inhibition**

Sunitinib - PDGFR β , PDGFR α , CSF-1R, RET, VEGFR2

Ponatinib - PDGFR β , EPH receptors, PDGFR α , FGFR, RET, VEGFR2

Pazopanib - PDGFR β , PDGFR α , FGFR, VEGFR2

Recruiting clinical trial (phase II): Pazopanib Paediatric Phase II Trial Children's Oncology Group (COG) in Solid Tumors

Regorafenib - PDGFR β , PDGFR α , VEGFR2, FGFR1, RET

Dasatinib - PDGFR β

Recruiting clinical trial (phase I): Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy (PEDS-PLAN)

Recruiting clinical trial (phase II): Multimodal Molecular Targeted Therapy to Treat Relapsed or Refractory High-risk Neuroblastoma (RIST-rNB-2011)..

Imatinib - PDGFR β

Completed clinical trial (phase II): Imatinib Mesylate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors of Childhood

Nintedanib - PDGFR β , PDGFR α , VEGFR2, FGFR1

Sorafenib - PDGFR β , VEGFR2, RET

Recruiting clinical trial (phase I): Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy (PEDS-PLAN)

Recruiting clinical trial (phase I): Sorafenib and Cyclophosphamide/Topotecan in Patients With Relapsed and Refractory Neuroblastoma (N2013-02)

- **TGF- β signaling inhibition**

Galunisertib - TGFBR1

- **Hormone signaling inhibition**

ESR1 aromatase inhibitors, LHRH agonists, selective estrogen receptor modulators

Somatický exom

Results:

Gene	Variant (c.DNA/protein)	AF (%)	Therapeutic plan
<i>GRM3</i>	c.1054C>T/p.R352W	5,3	-
<i>TSC2</i>	c.4766C>T/p.P1589L	5,9	mTOR (MTORC2) inhibitors
<i>MN1</i>	c.1438G>A/p.G480S	50	-

AF= allelic frequency

Germinální exom

Results:

Gene	Variant (c.DNA/protein)	MAF (%)	Therapeutic plan
<i>PTPN11</i>	c.417G>C/p.E139D	-	MEK, PI3K/AKT/mTOR, (RAF, ERK) inhibitors
<i>APC</i>	c.3920T>A/p.I1307K	-	
<i>PDGFRA</i>	c.1432T>C/p.S478P	10,7	Axitinib, imatinib, nintedanib, ponatinib, sunitinib, midostaurin

All variants listed are heterozygous.

MAF = minor allelic frequency - european

Pozn.: PTPN11 – sy.Noonanové

Personalizovaná léčba u dětí dnes

- **Návrh terapie????** (Whole exome NGS + Whole transcriptome – RNAseq Phosphoproteomics).
- Jak **dlouho** léčit???
- Léčit **kombinačně???** Klasická + moderní terapie???
- **Je to opravdu off-label????**

Děkuji za pozornost

- "It is more important to know what sort of person has a disease than what disease a person has"
- (Hippokrates, cca. 460-370)

