Doporučené postupy k použití vybraných LP v dětské onkologii pro pracoviště Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol a Kliniky dětské onkologie FN Brno		
SELUMETINIB	**LP KOSELUGO**	(ATC skupina L01EE04)
Plexiformní neurofibrom s aktivací MEK1/2 dráhy u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) low-grade gliomy		selektivní inhibitor mitogenem aktivované proteinkinázy kinázy 1 a 2 (MEK 1/2). Selumetinib blokuje aktivitu MEK a dráhu RAF-MEK-ERK. Proto může inhibice MEK blokovat proliferaci a přežití nádorových buněk, ve kterých je aktivována dráha RAF-MEK-ERK.
Lokalita nádoru		Plexiformní neurofibrom (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let.
Stadium /staging		Symptomatický neoperovatelný plexiformní neurofibrom (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let.
Linie léčby		1. nebo 2. linie léčby s prokázanou aktivační mutací MEK 1/2
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů		Pozitivita mitogenem aktivované proteinkinázy kinázy 1 a 2 (MEK 1/2). pozitivita na dráze RAF-MEK-ERK
Další specifikace podporující použití LP		LVEF má být během léčby hodnoceno přibližně ve 3měsíčních intervalech nebo častěji, jak je klinicky indikováno. Oftalmologické zhodnocení před zahájením léčby a kdykoli pacient hlásí nové poruchy zraku. U pacientů s diagnostikovanou RPED nebo CSR bez snížené zrakové ostrosti má být oftalmologické vyšetření prováděno každé 3 týdny až do vymizení.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)		Registrační studie SPRINT (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research (aacrjournals.org) Pediatric MATCH treatment arm - Phase II Study of Selumetinib in Children and Young Adults With T...: Ingenta Connect		
BRIGATINIB	**LP ALUNBRIG**	ATC skupina L01ED04

Zhoubné nádory s prokázanou expresí LCL a jiné ALK pozitivní nádory	inhibitor tyrosinkinázy, který blokuje ALK, onkogen c-ros 1 (ROS1) a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1R).
Lokalita nádoru	Léčba anaplastického velkobuněčného lymfomu Léčba zánětlivých myofibroblastických nádorů Léčba nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)
Stadium /staging	Relabující a refraktorní nádorové onemocnění
Linie léčby	1. linie u pozitivního nádoru na ALK, - brigatinib se dává pouze dětem s pozitivitou MRD. Ve druhé linii v případech, které byli dříve léčeni krizotinibem.
Ukončení podání (event. délka podání)	intolerance, progrese onemocnění
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	pozitivita ALK, onkogen c-ros 1 (ROS1) a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1R), pozitivita STAT3 zprostředkovaná ALK. pozitivita fúzní proteiny EML4-ALK a NPM-ALK NSCLC Pozitivita EML4-ALK spojovaná s rezistencí na inhibitory ALK, včetně G1202R a L1196M
Další specifikace ZN podporující použití LP	Od 1 roku narození
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti (klinické studie, publikace)	ALTA studie, ALTA L1 studie
Literatura: SPC - Alunbrig, INN-brigatinib (europa.eu) European Medicines Agency decision P/0405/2021 of 1 October 2021 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for brigatinib (Alunbrig), (EMEA-002296-PIP01-17-M03) (europa.eu) Second Paediatric Strategy Forum for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibition in paediatric malignancies - European Journal of Cancer (ejcancer.com) JCM | Free Full-Text | Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison (mdpi.com) Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma Rescued by the Combination of the Second-Generation ALK Inhibitor Brigatinib, High-dose Chemotherapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Review of the Literature | SpringerLink	
LORLATINIB **LP LORVIQUA**	(ATC skupina L01ED05)

Relabujicí a refrakterní neuroblastom s pozitivitou ALK, vysoce stupňový gliom, histiocytóza, NSCLC	selektivní inhibitor působící kompetitivně v ATP (adenosintrifosfát)-vazebných místech tyrozinkináz ALK a ROS1 (c-ros onkogen 1).
Lokalita nádoru	neuroblastom s pozitivitou ALK, vysoce stupňový gliom, histiocytóza, NSCLC
Stadium /staging	Relabujicí a refrakterní neuroblastom s pozitivitou ALK Vysoce stupňový gliom Histiocytóza
Linie léčby	1. léčby s prokázanou aktivační mutací ALK nebo 2. linie po léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK; nebo po léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.
Ukončení podání (event. délka podání)	Intolerance, progrese onemocnění
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	Pozitivita ALK.
Další specifikace podporující použití LP	Hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v séru je nutné monitorovat před zahájením léčby lorlatinibem; 2, 4 a 8 týdnů po zahájení léčby lorlatinibem a poté v pravidelných intervalech; monitorování srdce včetně vyšetření LVEF, monitorování na přítomnost zvýšení lipázy a amylázy, TK, hyperglykemie ve výchozím stavu a během léčby
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Registrační studie CROWN (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku - Lorviqua, INN-lorlatinib (europa.eu) Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results | Nature Medicine Lorlatinib use in an infant with thalamic ALK-positive histiocytosis - Eldem - Pediatric Blood & Cancer - Wiley Online Library NANT studie - NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922) - Full Text View - ClinicalTrials.gov	
MIFAMURTIB **LP MEPACT**	(ATC skupina L03AX15)
Plexiformní neurofibrom s aktivací MEK1/2 dráhy u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) low-grade gliomy	selektivní inhibitor mitogenem aktivované proteinkinázy kinázy 1 a 2 (MEK 1/2). Selumetinib blokuje aktivitu MEK a dráhu RAF-MEK-ERK. Proto může inhibice MEK blokovat

	proliferaci a přežití nádorových buněk, ve kterých je aktivována dráha RAF-MEK-ERK.
Lokalita nádoru	Plexiformní neurofibrom (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let.
Stadium /staging	Symptomatický neoperovatelný plexiformní neurofibrom (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let.
Linie léčby	1. nebo 2. linie léčby s prokázanou aktivační mutací MEK 1/2
Ukončení podání (event. délka podání)	Intolerance, progrese onemocnění
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	Pozitivita mitogenem aktivované proteinkinázy kinázy 1 a 2 (MEK 1/2). pozitivita na dráze RAF-MEK-ERK
Další specifikace podporující použití LP	LVEF má být během léčby hodnoceno přibližně ve 3měsíčních intervalech nebo častěji, jak je klinicky indikováno. Oftalmologické zhodnocení před zahájením léčby a kdykoli pacient hlásí nové poruchy zraku. U pacientů s diagnostikovanou RPED nebo CSR bez snížené zrakové ostrosti má být oftalmologické vyšetření prováděno každé 3 týdny až do vymizení.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Registrační studie SPRINT (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research (aacrjournals.org) Pediatric MATCH treatment arm - Phase II Study of Selumetinib in Children and Young Adults With T...: Ingenta Connect	
ASCITIMIB **LP Scemblix**	(ATC skupina L01EA06)
Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně jedním inhibitorem tyrosinkinázy	inhibitor tyrosinkinázy ABL/BCR:ABL1
Lokalita nádoru	chronická myeloidní leukemie
Stadium /staging	U pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně jedním inhibitorem tyrosinkinázy.
Linie léčby	2. linie léčby s prokázanou aktivační mutací ABL/BCR:ABL1

Ukončení podání (event. délka podání)	Intolerance, progrese onemocnění, Na základě závažnosti trombocytopenie a/nebo neutropenie má být dávka dočasně vysazena, snížena nebo má být léčba trvale ukončena. Na základě závažnosti zvýšení sérové lipázy a amylázy má být dávka dočasně vysazena, snížena nebo má být léčba trvale ukončena.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	CML s pozitivitou Philadelphia chromozom a aktivací mutací tyrosinkinázy ABL/BCR:ABL1; inhibitor ABL myristoylové kapsy (STAMP) u pacientů s rezistencí na standardní léčbu TKI.
Další specifikace podporující použití LP	Ve studii fáze III prokázal asciminib vyšší účinnost ve srovnání s bosutinibem u pacientů s CML-CP, kteří byli rezistentní vůči více než dvěma TKI nebo je netolerovali.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Registrační studie ASCEMBL fáze III. (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku Scemblix, INN-asciminib (europa.eu) Trial in Progress: A Multicenter, Open-Label, Phase Ib/II Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated with ≥1 Prior Tyrosine Kinase Inhibitor - ScienceDirect Asciminib: First Approval | SpringerLink Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021;138(21):2031–41.	
Avapritinib LP AYVAKYT	(ATC skupina L01EX18)
neresekovatelných nebo metastazujících GIST s anebo bez mutace PDGFRA D842V; systémová mastocytóza, pacienti s diagnózou AdvSM s anebo bez mutantní alely KIT D816V, gliomy s mutací H3K27M	inhibitor kinázy typu 1, který prokázal biochemickou aktivitu u mutací PDGFRA D842V a KIT D816V spojovaných s rezistencí na imatinib, sunitinib a regorafenib a má vyšší potenciál proti klinicky relevantním mutacím v 11. exonu KIT, 11./17. exonu KIT a 17. exonu KIT než proti enzymu divokého typu u KIT
Lokalita nádoru	relabující/refrakterní solidní tumor s přítomností mutací v genech KIT nebo PDGFRA
Stadium /staging	U pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími, relabujícími/refrakterními

	solidními tumory s přítomností mutací v genech KIT nebo PDGFRA.
Linie léčby	1. nebo 2. linie léčby s prokázanou aktivační mutací KIT nebo PDGFRA
Ukončení podání (event. délka podání)	Intolerance, progrese onemocnění, Intrakraniální krvácení, kognitivní deficit 4.stupně,
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	PDGFRA D842V, KIT D816V, 11 KIT, 17KIT a H3K27M
Další specifikace podporující použití LP	U pacientů od 2 let.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Registrační studie BLU-285-1101; NAVIGATOR; BLU-285-1303; VOYAGER; BLU-285-2202 (PATHFINDER); BLU-285-2101 (EXPLORER) (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku Ayvakyt, INN-Avapritinib (europa.eu) EMEA-002358-PIP02-18-M02 | European Medicines Agency (europa.eu) A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling - Full Text View - ClinicalTrials.gov EPCT-09. ROVER: A phase 1/2 study of avapritinib in pediatric patients with solid tumors dependent on KIT or PDGFRA signaling | Neuro-Oncology | Oxford Academic (oup.com) Blueprint-Medicines-SNO-2021-Avapritinib-Solid-Tumors-KIT-PDGFRA-Pediatric.pdf (blueprintmedicines.com)	

Everolimus	**LP Afinitor**	(ATC skupina L01EG02)
Pankreatický neuroendokrinní tumor, pediatrický ependymom, subependymální obrovskobuněčný astrocytom, low-grade gliom, neuroendokrinní tumor hrudníku a renální karcinom, gastrointestinální tumor		selektivním inhibitorem mTOR. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenní procesy. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév.
Lokalita nádoru		CNS, neuroendokrinní tumory, Gastrointestinální a renální karcinom
Stadium /staging		U pacientů s pankreatickým neuroendokrinním tumorem, neuroendokrinním tumorem hrudníku a s renálním karcinomem
Linie léčby		1. linie nebo 2.-3. linie léčby s prokázanou aktivací dráhy mTOR
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění.

	U stavů jako neinfekční pneumonitida, nehematologická toxicita, metabolická příhoda, Febrilní neutropenie má být dávka dočasně vysazena, snížena nebo má být léčba trvale ukončena.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů	Aktivace mTOR dráhy
Další specifikace podporující použití LP	Pacienti od 2 let. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Paediatrics (European Medicines Agency, Amsterdam, 2018).
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Registrační studie BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301) fáze III (SPC)

Literatura:
SPC léčivého přípravku
Afinitor, INN-everolimus (europa.eu)
Phase II study of everolimus for recurrent or progressive pediatric ependymoma - PMC (nih.gov)
European Medicines Agency. Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Paediatrics (European Medicines Agency, Amsterdam, 2018).
US Food and Drug Administration. Draft Guidance: General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2014).
Pharmacokinetic Targets for Therapeutic Drug Monitoring of Small Molecule Kinase Inhibitors in Pediatric Oncology - Janssen - 2020 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library
phase II study of continuous oral mTOR inhibitor everolimus for recurrent, radiographic-progressive neurofibromatosis type 1–associated pediatric low-grade glioma: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium study | Neuro-Oncology | Oxford Academic (oup.com)

Tovorafenib	**LP NA**	(ATC skupina)
pLGG, melanom, rekurentní Langerhans Cell Histiocytóza		pan RAF kinázový inhibitor
Lokalita nádoru		CNS, melanom
Stadium /staging		pLGG, melanom, rekurentní Langerhans Cell Histiocytóza
Linie léčby		1. linie nebo 2.-3. linie léčby s prokázanou aktivací dráhy mTOR
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů		aktivace RAF dráhy, včetně BRAF V600 mutace,

	alespoň jedna RANO měřitelná léze
Další specifikace podporující použití LP	Pacienti od 6 měsíců.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)	Fáze 2 FIREFLY studie (NCT05566795)

Literatura:
Tovorafenib Produces Encouraging Responses in Pediatric Glioma (cancernetwork.com)

NCT Number	Condition
NCT05760586	Low-grade Glioma
NCT01425008	Melanoma|Metastatic Melanoma|Solid Tumor|Neoplasm
NCT02327169	Advanced Nonhematologic Malignancies
NCT05287295	Recurrent Langerhans Cell Histiocytosis|Refractory Langerhans Cell Histiocytosis
NCT02723006	Melanoma

emapalumab-lzsg	**LP Gamifant**	(ATC skupina L04AA39)
Primární hemofagocytární lymfocytóza		IFNγ Inhibition Emapalumab-lzsg reduces the plasma concentrations of CXCL9, a chemokine induced by IFNγ
Lokalita nádoru		hemato
Stadium /staging		U pacientů s primární hemofagocytární lymfocytózou
Linie léčby		1. linie léčby
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů		
Další specifikace podporující použití LP		Novorozenci, děti do 18 let a dospělí
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)		Registrační studie Fáze II/III NCT01818492 dle SPC/ FDA approval

Literatura:
SPC Gamifant
GAMIFANT (emapalumab-lzsg) injection, (fda.gov)
NCT01818492 –

FDA Approves Gamifant® (emapalumab-lzsg), the First and Only Treatment Indicated for Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) | Sobi United States		
Tazemetostat	**LP** TAZVERIK	(ATC skupina NA)
Metastazující, recidivující nebo refrakterní INI1-negativními nádory nebo synoviální sarkomy		inhibitor methyltransferázy - selektivní malomolekulární inhibitor genu histon-lysin methyltransferázy EZH2.
Lokalita nádoru		Rhabdoidní nádory, Atypický teratoidní rhabdoidní tumor (ATRT), Maligní rhabdoidní tumor (MRT), Rhabdoidní tumor ledviny (RTK), Vybrané nádory s rhabdoidními rysy, INI1-negativní nádory, Epiteloidní sarkom, Epiteloidní maligní nádor pochvy periferního nervu, Extraskeletální myxoidní chondrosarkom, Myoepiteliální karcinom, Medulární karcinom ledvin, INI1-negativní nádory nebo synoviální sarkomy
Stadium /staging		U pacientů s metastazujícími, recidivujícími nebo refrakterními INI1-negativními nádory nebo synoviálními sarkomy.
Linie léčby		1. linie nebo 2.-3. linie léčby s prokázanou mutací metyltransferázy
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění. Závažná neutropenie, trombocytopenie po 4.výskytu, závažné nežádoucí účinky grade 3 a 4.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů		Morfologický a imunofenotypový panel konzistentní s rhabdoidním tumorem a ztráta INI1 nebo SMARCA4 potvrzená IHC, nebo molekulární potvrzení bi-alelická ztráta/mutace INI1 nebo SMARCA4, když je INI1 nebo SMARCA4 IHC nejednoznačný nebo nedostupný
Další specifikace podporující použití LP		Pacienti od 6 měsíců.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)		Registrační studie EZH-202, NCT02601950 fáze III (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku label (fda.gov) Update on phase 1 study of tazemetostat, an enhancer of zeste homolog 2 inhibitor, in pediatric patients with relapsed or refractory integrase interactor 1–negative tumors. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org) Tazemetostat for Tumors Harboring SMARCB1/SMARCA4 or EZH2 Alterations: Results from NCI-COG Pediatric MATCH APEC1621C | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic (oup.com)		

axitinib	**LP Inlyta**	(ATC skupina L01EK01)
Solidní tumory s mutací VEGFR, např. RCC, medulloblastom		silný a selektivní inhibitor tyrosinkinázových receptorů růstového faktoru cévního endotelu (VEGFR)-1, VEGFR-2 a VEGFR-3
Lokalita nádoru		Solidní tumory
Stadium /staging		Refrakterní solidní tumory
Linie léčby		2. linie léčby s prokázanou aktivační mutací VEGFR
Ukončení podání (event. délka podání)		Intolerance, progrese onemocnění.
Požadavek na prokázání nádorových, buněčných či genetických markerů		Pozitivita mitogenem aktivované proteinkinázy VEGFR
Další specifikace podporující použití LP		Od 1 roku věku.
Hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti: (klinické studie, publikace)		Registrační studie ESCAPE fáze III (SPC)
Literatura: SPC léčivého přípravku Inlyta, INN-axitinib (europa.eu) AREN1721: A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib/Nivolumab Combination Therapy vs. Single Agent Axitinib or Nivolumab for the Treatment of TFE/Translocation Renal Cell Carcinoma (tRCC) Across All Age Groups (childrensoncologygroup.org) Cancers | Free Full-Text | Antiangiogenic Compound Axitinib Demonstrates Low Toxicity and Antitumoral Effects against Medulloblastoma (mdpi.com) Cancers | Free Full-Text | Efficacy and Safety of First-Line Cytokines versus Sunitinib and Second-Line Axitinib for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (ESCAPE Study): A Phase III, Randomized, Sequential Open-Label Study (mdpi.com)		