



Naše skúsenosti s experimentálnou liečbou trametinibom u pacientov s Neurofibromatózou typu 1

Kákošová V.¹, Hlásna K.², Hlavatá A.²,
Nemocničná lekáreň¹, Detská klinika² NÚDCH Bratislava.

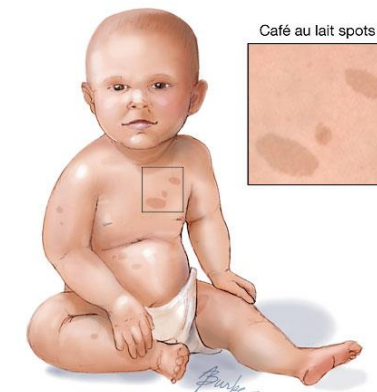


XXX. KONGRES NEMOCNIČNÉHO LEKÁRENSTVA

SEKCIA NEMOCNIČNÝCH LEKÁRNIKOV **Farmaceutická starostlivosť pre špecifické skupiny pacientov**

13. - 14.10.2022, Falkensteiner Hotel Bratislava****

Slovenskej lekárskej komory



Neurofibromatózy v detskom veku

- **Neurofibromatóza**

- Aktuálne celosvetovo uznávaná klasifikácia neurofibromatózy vychádza z National Institute of Health Consensus Conference on Neurofibromatosis z roku 1987.

- Rozlišuje 3 typy neurofibromatózy:

- **neurofibromatóza typu 1 (NF1)** – tvorí okolo 90% prípadov NF
- **neurofibromatóza typu 2 (NF2)**
- **schwannomatóza.**

- **Aktuálne možnosti liečby neurofibromatózy 1. typu (NF1),**

- **Experimentálna liečba neurofibromatózy 1. typu (NF1) trametinibom v NÚDCH, Bratislava,**

- **Príprava lieku:**

- trametinib dodávaný do NL, Compassionate Use Program.
- Aseptická príprava trametinibu
- Kazuistiky pacientov na liečbe trametinibom
- Skúsenosti s liečbou NF1 - klinkov NÚDCH a Špecializovanej ambulancii pre neurofibromatózu.

- **Súčasný poznatky z klinických skúšaní vo svete pri NF1**

Neurofibromatóza typ 1 (NF1)

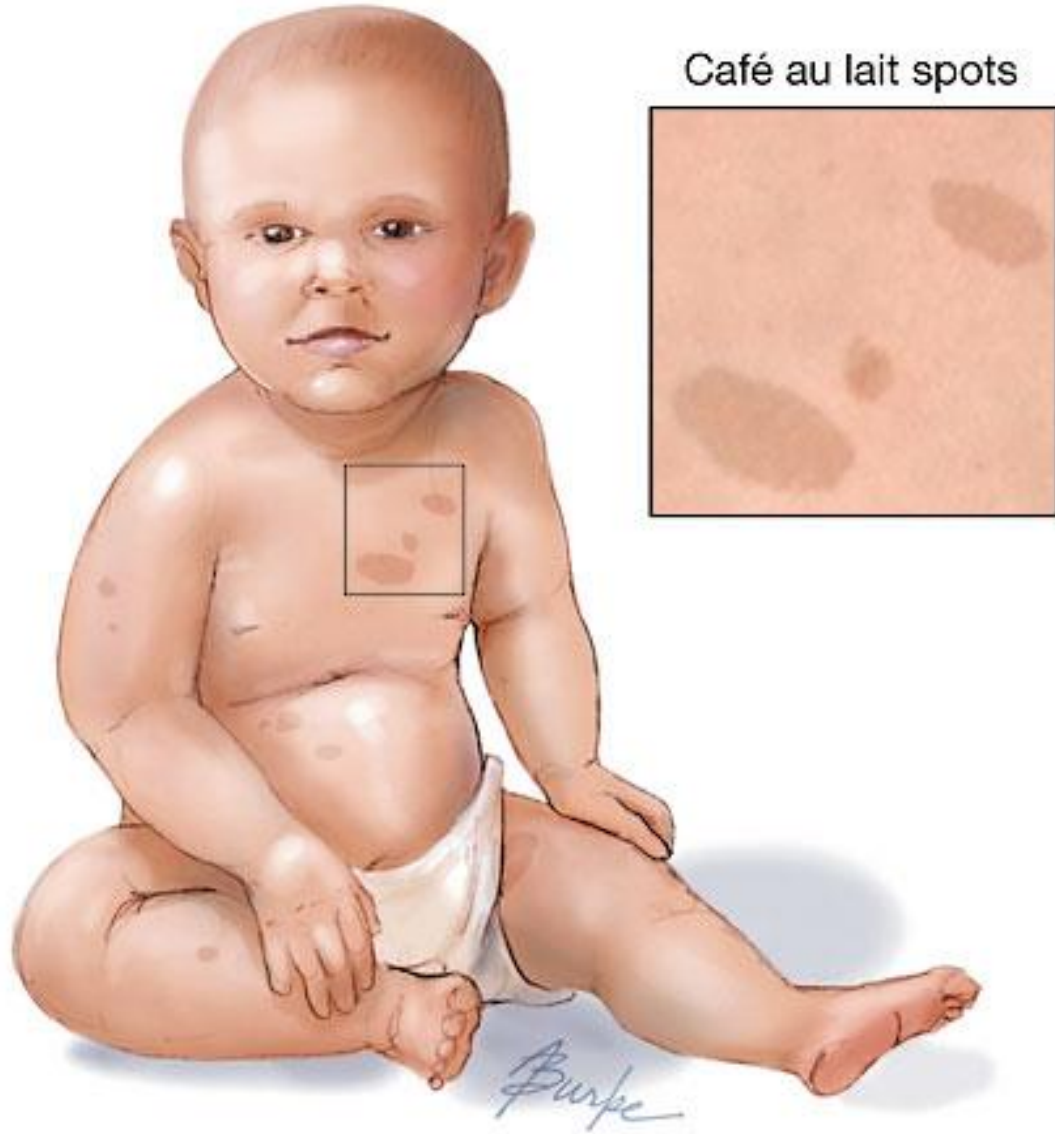
dedičné, multisystémové, neurokutánne ochorenie,
ktoré predisponuje k vývoju benígnych a malígnych tumorov

- Prevalencia sa odhaduje na 1 ku 3000 ľudí vo svete.
- Medzi jednotlivcami s NF1 je známa výrazná klinická heterogenita, dokonca aj v rámci rodiny.
- Na stanovenie diagnózy NF1 sú potrebné dve z nasledujúcich kritérií:
 - * šesť alebo viac škvŕn typu „café-au-lait“ (v 95% prípadov, zvyčajne sa objavia do troch rokov),
 - * **neurofibrómy**, t.j. tumory z obalov periférnych nervov manifestujúce sa ako kožné, podkožné alebo plexiformné lézie (vznikajú zriedka pred pubertou, klinicky sú viditeľné v 30% prípadov),
 - * pehy v oblasti kožných záhybov – „**freckling**“,
 - * dva alebo viac Lishových nodulov na dúhovke, * glióm optického nervu,
 - * špecifická kostná dysplázia (stenčenie kortexu dlhých kostí, dysplázia krídel sfenoidálnej kosti) a postihnutie prvostupňového príbuzenstva.

Hlavné kritériá Neurofibromatóza typu 1

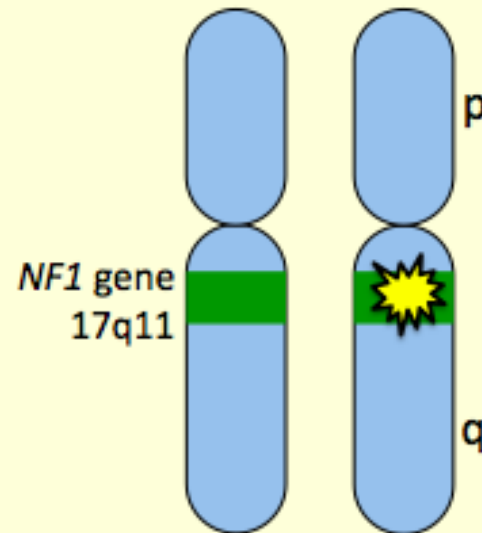
- *Neurofibromatóza existuje, ak sú prítomné aspoň 2 z nasledujúcich hlavných kritérií:*
- Šesť alebo viac škvŕn Café-au-lait
- Axilárna (v podpazuší) a / alebo inguinálna (v slabinách) škvŕna
- Najmenej dva neurofibrómy alebo najmenej jeden plexiformný neurofibróm
- Optický glióm
- Najmenej dva Lischove uzlíky dúhovky
- Deformity kostí (deformácia kostí), najmä sféroidnej kosti (Os sphenoidale = časť lebečnej kosti)
- Súvisiaci prvý stupeň s neurofibromatózou typu 1

Neurofibromatosis type 1 (NF1) - kožné prejavy (deti, dospelí pacienti)



Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic condition.

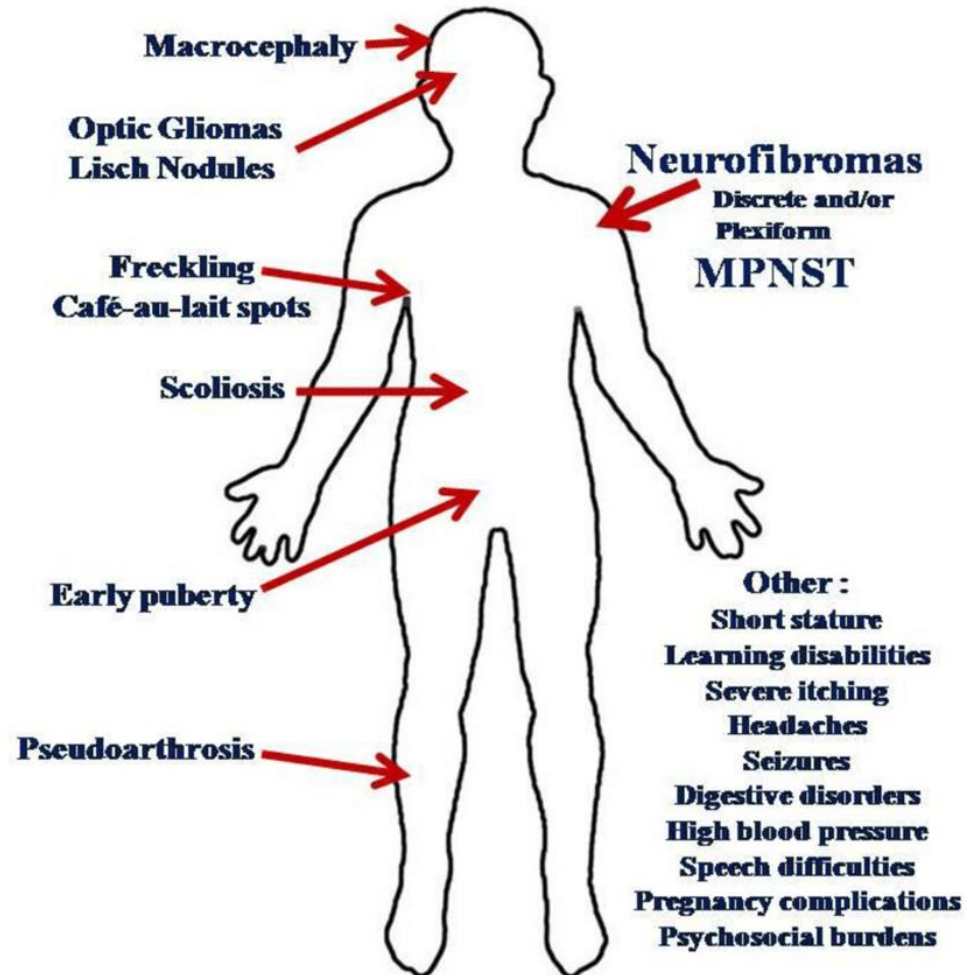
Neurofibromatosis Type 1



<http://www.genetics4medics.com/neurofibromatosis-type-1.html>

Neurofibromatosis Type 1 (NF1) has very pleiotropic phenotypes, ranging from café au lait spots, bone abnormalities, Lisch nodules, optic gliomas, early puberty, and learning disabilities as well as the hallmark tumors called neurofibromas. Neurofibromas are usually benign, and can be discrete or plexiform (along the length of the nerve). Approximately 5% of plexiform tumors progress to malignancy, becoming malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). This dissertation focuses on the role of NF1 in Schwann Cell development and tumor formation.

NF1 manifestations:



Kávové škvvrny (café-au-lait macules – CALM)

sú ostro ohraničené makuly charakteristického vzhľadu.

Lit.: Neurofibromatoza z pohľadu dermatologa. [Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 3, p. 95-109](#)

Humhejova D.¹, Petrak B.² ¹Kožni oddělení, Masarykova nemocnice v Usti nad Labem o. z., Krajska zdravotni a. s., ²Klinika dětske neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha



1. Kožné neurofibrómy

2. Plexiformný neurofibróm ľavého zadku a stehna u 8r.dievčaťa (histologicky verifikovaný), asymetria zadku spôsobená prítomnosťou plexiformného neurofibrómu, na pravom zadku škvrna café-au-lait.

Lit.: Neurofibromatoza z pohľadu dermatologa. [Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 3, p. 95-109](#)

Humhejova D.¹, Petrak B.² ¹Kožni oddělení, Masarykova nemocnice v Usti nad Labem o. z., Krajska zdravotni a. s.

²Klinika dětske neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha



Očné prejavy NF1

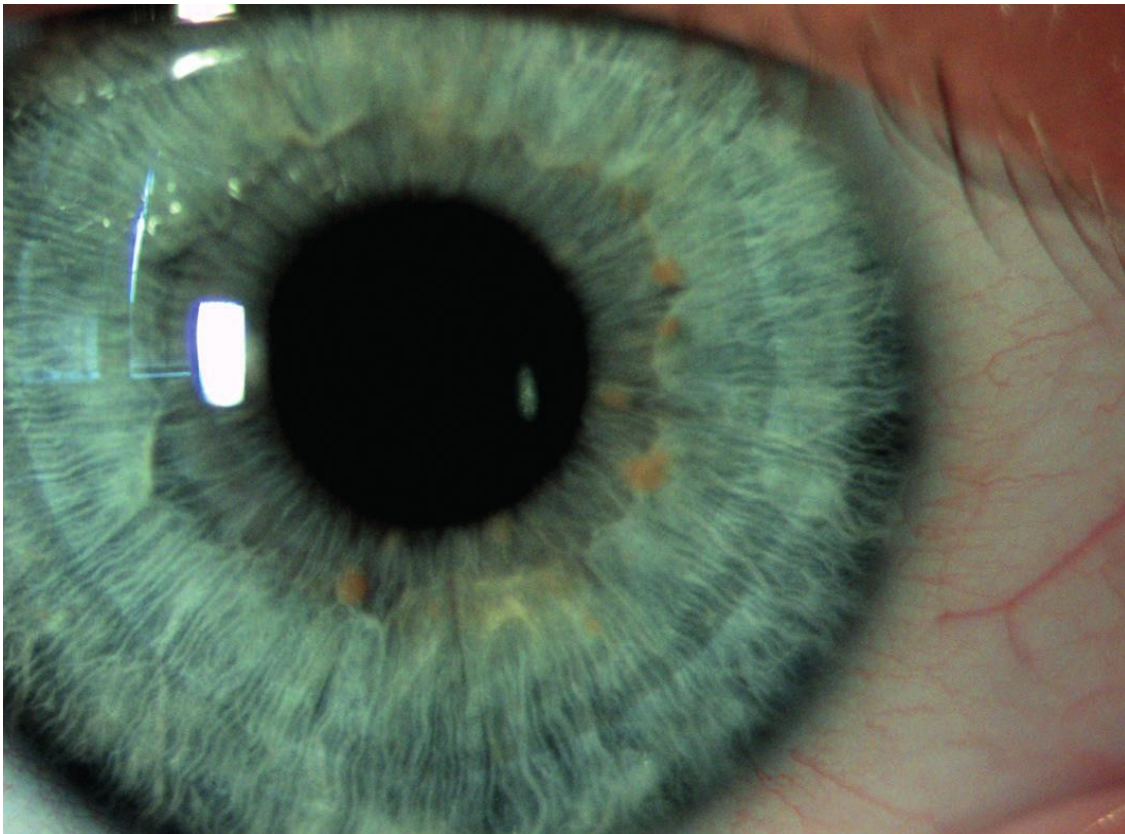
Lischove noduly dúhovky sú typickými očnými prejavmi NF1.

Menej často sa vyskytuje glaukóm, trofické zmeny papíl optického nervu, oko hybné poruchy, ptóza.

Lischove noduly sú drobné hamartómy na očnej dúhovke. Spočiatku sú svetlé, s vekom tmavnú a pribúdajú.

Objavujú sa v detstve, ale vyskytujú sa len u malého % detí do 6 rokov veku.

U dospelých s NF1 sa vyskytujú u 95 % pacientov. Nespôsobujú poruchy zraku, patria medzi diagnostické kritéria NF1.



Obr. 1a. Lischove noduly – hamartómy dúhovky, foto v štrbinovej lampe. Na obrázku dievča (14 rokov).



Obr.1b Lischove noduly. Na snímku žena (40 r.), matka dievčaťa. Obe postihnuté neurofibromatózou typu 1.

Prenatálna diagnostika

- je dostupná, na jej základe ale nie je možné predpokladať závažnosť ochorenia. *

Predimplantačná diagnostika

- je k dispozícii v niektorých centrách.

*Ak je dieťa tiež choré, nie je možné vyvodiť závery o priebehu choroby dieťaťa kvôli príznakom rodiča.

Tehotné ženy s neurofibromatózou často hlásia, že sa počas tehotenstva tvoria nové neurofibrómy, alebo že už existujúce neurofibrómy začnú rásť. Ak je panvová oblasť tehotnej ženy ovplyvnená neurofibrómami, cisársky rez je nevyhnutný. Spravidla však tehotenstvo postupuje bez komplikácií.

Rodinám s výskytom neurofibromatózy – genetické poradenstvo hlavne v prekoncepčnej príprave.

Analýza génu NF1 (DNA analýza) - Ústav biológie a lekárskej genetiky LF a FN Motol Praha, Odd.lekárskej genetiky FN Brno
Laboratórium molekulárnej genetiky NÚDCH Bratislava.

- **U detí s NF1 by sa mali každoročne vykonávať vyšetrenia kože, chrbtice, zraku, krvného tlaku a kontroly školského prospechu.**
- **Dospelí jedinci s komplikovanou NF1** vyžadujú pravidelné sledovanie odborným multidisciplinárnym tímom.
- **Liečba je symptomatická**, občasne je potrebné zvážiť **chirurgické riešenie**, najmä pri symptomatických neurofibrómoch, progresívnej skolióze alebo pseudoartrózach.
- Deti, ktoré majú problémy s učením, vyžadujú skorú intervenciu so špeciálnym pedagogickým prístupom.
- Pacient s ťažkými plexiformnými neurofibrómami na tvári podstúpil v roku 2007 vo Francúzsku čiastočnú transplantáciu tváre.
- Malígne tumory z obalov periférnych nervov a vaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtnosti u NF1.

Experimentálna liečba trametinibom pacienta s kongenitálnym plexiformným neurofibrómom



- **Pacient č. 1: LM**
- **Epikríza:** 1,5 ročný chlapec s rozsiahlym kongenitálnym plexiformným neurofibrómom v oblasti hlavy, krku a hrudníka pri geneticky potvrdenej neurofibromatóze 1. typu.
- Vo veku 4 mesiacov **čiastočná resekcia** (Motol, Praha), avšak pre zavzatie ciev a vitálne dôležitých štruktúr nie je možná kompletná resekcia.
- Pre útlak trachey a parézu pravej bránice zavedená **tracheostómia**, potreba domácej umelej pľúcnej ventilácie, s toleranciou niekoľko hodinového odpájania.
- Pre obštrukciu ezofágu bola zavedená **perkutánná gastrostómia**, ktorou je výhradne kŕmený.
- Z neurologického hľadiska je u pacienta prítomný **hypotonický syndróm, periférna paréza plexus brachialis vpravo, Hornerov syndróm**.
- Pacient interaguje s okolím, sleduje, spontánne pohybuje končatinami, hybnosť je však výrazne ovplyvnená tumoróznou masou.
- U dieťaťa bola v 5. mesiaci života zistená **hypertenzia**, prechodne so známkami hypertrofie ľavej komory. Na liečbe Vasocardinom stabilizovaný.



- Vzhľadom na povahu tumoru – nezhubný plexiformný neurofibróm, nie je možná chemoterapia (neúčinná) ani rádioterapia (riziko malignácie na MPNST).
- * Ďalšie operačné riešenie nebolo odporučené a aj pri parciálnej resekcii pretrváva vysoké riziko dorastania tumoru.
- * Vzhľadom na vyčerpanie štandardných liečebných možností lekári pristúpili k experimentálnej liečbe trametinibom.
- * V SR registrovaný prípravok s trametinibom - Mekinist tbl
I: liečba metastatického melanómu a nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých.
- * **Sirupová forma trametinibu, zatiaľ nebola schválená nikde vo svete.**
- * **Použitie trametinibu v pediatrickej populácii nie je schválené v žiadnej indikácii.**
- * Aktuálne v SR neprebíha žiadna štúdia, do ktorej by bolo možné pacienta zaradiť.
- * Pri dobrej tolerancii liečby lekári predpokladajú dlhodobé podávanie, vzhľadom na riziko opätovného dorastania pri ukončení liečby.
 1. podanie Trametinibu sol oral 5mg/100ml: 9.8.2018.

ATC kód: L01EE01 – **trametinib** -Antineoplastické látky,
inhibítor proteínkináz, inhibítory mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK),

- *MAP-kinázová signálna dráha*

- je signálnou kaskádou nevyhnutnou pre normálny rast buniek a zohráva zásadnú rolu
pri nekontrolovanej proliferácii buniek pri mnohých druhoch rakoviny.

- Je dôsledne regulovaná systémom početných negatívnych spätných väzieb.

- **Pri neurofibromatóze 1. typu je dráha trvalo aktivovaná,**

lebo

**proteínový produkt NF1 neurofibromín
neplní svoju negatívnu regulačnú funkciu.**

**Trametinib je reverzibilný a vysoko selektívny alosterický inhibítor tejto dráhy,
konkrétne inhibíciou aktivácie a kinázovej aktivity mitogénom aktivovanej
extracelulárnym signálom regulovanej kinázy MEK1 a MEK2.**

Blokuje bunky v G0/G1 fáze bunkového cyklu a indukuje ich apoptózu.

Jeho účinok je reverzibilný.



Špeciálne upozornenia:

Pyrexia – polovica prvých epizód pyrexie sa objaví v rámci 1. mesiaca liečby, asi ½ pacientov má len jednu epizódu pyrexie.

Management: pri teplote nad 38,5° C možné pokračovať v liečbe trametinibom, začať th.antipyretikami, vylúčiť infekciu, možné použitie per os kortikoidov v prípade, že antipyretiká nie sú efektívne.

Raš - cca 60% pacientov, 1.-2.stupňa nevyžaduje prerušenie ani ukončenie liečby.

Krvácanie - aj závažné s fatálnymi komplikáciami – intrakraniálne krvácanie.

Pneumonitída - medián objavenia sa 160dní, úprava dávkovania podľa odporúčania, prerušiť pri podozrení, ukončiť pri potvrdení, podozrenie pri: kašeľ, dyspnoe, hypoxia, pleurálny výpotok, infiltráty...

Redukcia dávkovania:

Modifikácia liečby:

Začiatočná dávka 100%

1. Redukcia 75%

2. Redukcia 50%

Grade1 a Grade 2 (tolerovateľný) – pokračovať v liečbe a monitorovať podľa klinických príznakov

Grade2 (netolerovateľný) Grade3 – prerušiť liečbu do úpravy AE na Grade 0-1, redukcia dávky o 1 stupeň pri pokračovaní liečby.

Grade4 – ukončiť liečbu, alebo prerušiť liečbu do úpravy AE na Grade 0-1, redukcia dávky o 1 stupeň pri pokračovaní liečby.

- Humánne štúdie u dospelých pacientov trametinibu: farmakokinetika, farmakodynamika, metabolizmus, NÚL...

- **I. podanie liečby: 2018** **Sledovanie pacienta:** MUDr. Hlavatá, PhD., MPH, MUDr. Hlásna, ďalší špecialisti.

- **Klinické a laboratórne vyšetrenia:**

Frekvencia: pred začatím liečby, 1. mesiac á týždeň, následne á 2 týždne, častejšie podľa výskytu komplikácií.

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Frekvencia</i>	<i>Nežiaduce reakcie</i>
Infekcie a nákazy	Časté	Folikulitída, Paronychie, Pustulózná výražka
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivelosť ^a
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie, Periorbitálny edém, Porucha zraku
	Menej časté	Chorioretinopatia, Opuch papily, Odlúpenie sietnice, Oklúzia žily sietnice
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Dysfunkcia ľavej komory, Znížená ejekčná frakcia, Bradykardia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia, Krvácanie ^b
	Časté	Lymfedém
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia
Poruchy GIT	Veľmi časté	Hnačka, Nauzea, Vracanie, Zápcha, Bolesť brucha, Suchosť v ústach
	Časté	Stomatitída
	Menej časté	Gastrointestinálna perforácia, Kolitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka, Akneiformná dermatitída, Suchosť kože, Pruritus, Alopecia
	Časté	Erytém, Trhliny kože, Popraskaná koža, ...

AD/ Poruchy imunitného systému - Precitlivelosť ^a

^a Môže sa prejavovať príznakmi akými sú: horúčka, vyrážka, zvýšené hodnoty hepatálnych tranzamináz, poruchy zraku.

AD/ Poruchy ciev - Hypertenzia, Krvácanie ^b

^b udalosti zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: epistaxu, krvácanie z ďasien, hematóriu a rektálne, hemoroidálne, gastrické, intrakraniálne a pozákrokové krvácanie,

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy
	Časté	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy a gamaglutamyltransferázy, kreatínfosfokinázy

Dávkovanie a spôsob podávania



- * 0,0125 mg/kg (hmotnosť cca 10kg) dávka cca 2,5 ml
- * **perorálne 1x denne v rovnaký čas, 1 hod pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle, s liekom podať 4-6ml/kg vody (cca 50ml)**
- * **maximálna dávka 2mg**, perorálny roztok o koncentrácii 0,05 mg/ml
- * v prípade vracania neopakovanie podania
- * v prípade, že zabudne užiť dávku, je možné ju užiť, hneď ako si spomeniete, ak do ďalšieho podania zostáva viac ako 12 hodín
- * Pripravený per os roztok pacient/zákonný zástupca uchováva pri izbovej teplote, do 25°C, chrániť pred svetlom,
Použiteľný je 35 dní po rekonštitúcii (aseptická príprava v NL NÚCH).
- * Rodičia nepoužité liečivo z predchádzajúceho balenia vrátia späť do nemocničnej lekárne.

Sledovanie pacienta v špecializovaných ambulanciách:

Očné vyšetrenie

Porucha videnia: rozmazané videnie znížená zraková ostrosť...

Management RVO,RPED → napr. v prípade zistenia retinálnych abnormalít → úprava dávky, okamžité prerušenie liečby trametinibom

Kardiologické vyšetrenie

Kožné vyšetrenie

- **Sledovanie efektu liečby:**
- MRI vyšetrenie tumoru v celkovej anestézii
- Frekvencia: á 3 mesiace.....
- Hospitalizácia na DK, aj kontrolné neurologické vyšetrenie

Príprava Trametinib sol oral 5mg/100ml v NL NÚDCH Bratislava



Príprava Trametinib sol oral 5mg/100ml v NL NÚDCH Bratislava



Experimentálna liečba trametinibom pacienta s kongenitálnym plexiformným neurofibrómom

- **Pacient č.2: HO**
- 3,5 ročný pacient je od 03/2021 zaradený do multidisciplinárneho sledovania v Špecializovanej ambulancii pre deti s neurofibromatózou DK LF UK a NÚDCH.
- Geneticky potvrdená Neurofibromatóza typ 1.
- Posledný rok došlo k výraznému zväčšeniu pravej polovice tváre.
- Posledných asi 6 týždňov sa pridružilo ráno aj edematózne presiaknutie mäkkých častí tváre vpravo, ktoré počas dna ustupuje.
- CT vyšetrenie hlavy 1.3.2021 ukázalo defigurovanie pravej orbity, dyspláziu ossis sphenoidalis vpravo,
- Infiltráciu plexiformným neurofibrómom os sphenoidale (*klinová kosť*) vpravo, rozšírenie zrakových nervov s esovitým priebehom, zhrubnutý m.orbicularis oculi a m. occipitotemporalis vpravo s postkontrastným enhancementom.
- MRI vyšetrenie bolo s nálezom plexiformných neurofibrómov subkutánne, periorbitálne, temporálne a paramaxilárne vpravo, s kostnými deformitami orbity.

Pacient č. 2: HO

Dg. D36.1 Plexiformné neurifibrómy mäkkých častí tváre s kostnými defektami orbity

1. podanie Trametinib sol oral 5mg/100ml: 9.7.2021

Dávkovanie: 0,032 mg/kg hm. 1x denne (pri aktuálnej hmotnosti pacienta 15,5kg, jednotlivá dávka 0,496 mg)

- Neurifibróm rýchlo progresívne rastie, výrazne deformuje mäkké i kostné štruktúry tváre a svojim zasahovaním do dutiny ústnej deformuje zuboradie, bráni fyziologickému rozvoju reči.
- Limitovaný je príjem stravy, vzhľadom k obmedzeniu žuvacích procesov vpravo.
- Vzhľadom na to, že nie je možné kompletne odstránenie ložísk, ktoré by bolo v tomto prípade výrazne mutilujúcim výkonom, tiež vzhľadom na to, že chemoterapia a rádioterapia nie je v tomto type tumoru účinná, je indikovaná liečba trametinibom v snahe zachovať prirodzený vývoj dieťaťa.

Kazuistika: 5 ročné dievča s geneticky potvrdenou neurofibromatózou 1

OA: IV. gravidita, donosená hypertrofická pacientka, narodená spontánne záhlavím, bezprostredná popôrodná adaptácia v norme. Skríniny v norme.

Spočiatku PM vývin bez pozoruhodností, vo veku cca mesiaca sa objavil hemangióm na pravom viečku, potom sa začali na trupe objavovať početné hyperpigmentácie, na kožnej ambulancii popisované ako "cafe au lait",

pri očnom vyšetrení bez známk NF1, neurologické, hematologické, GE vyšetrenie bez pozoruhodností. Genetickým vyšetrením potvrdená neurofibromatóza typ I.

Hospitalizácia

- * Prijem na kliniku z dôvodu MR vyšetrenia, konziliárne vyšetrenia a posúdenie komplikácií základného ochorenia.
- * Sonografické vyšetrenie brucha je bez patologického nálezu, bez tumoróznych expanzií v dutine brušnej.
- * Vyšetrenie očného pozadia a predného segmentu (Lischov uzlík) je bez patologického nálezu.

Diagnózy:

Q85.0 Neurofibromatóza 1.typu (heterozygotná delécia exónu 40, 41, 42 génu *NF1*)

Foramen ovale apertum - v sledovaní kardiológom

Lischov uzlík

- Sledovanie pacienta v: **Špecializovanej ambulancii pre neurofibromatózu.**

Prehľad komplikácií NF1 v súbore pacientov NÚDCH	Počet pacientov	% podiel z celého súboru pacientov (232)
Plexiformný neurofibróm	40	17,24%
- hlava a krk	24	10,34%
- trup	20	8,62%
- končatiny	8	3,45%
Oftalmologické abnormality	96	41,38%
Lischove noduly	70	30,17%
Ostatné oftalmologické abnormality	72	31,03%
Hamartómy CNS	182	78,45%
Neurologické komplikácie	88	37,93%
Epilepsia	8	3,45%
- stenóza aqueductus mesencephali	6	2,59%
Poruchy kognitívneho vývoja	23	9,91%
Kardiologické komplikácie	40	17,24%
- hypertenzia	7	3,02%
Vaskulopatie	20	8,62%
- vrodené vývojové chyby	14	6,03%
Ortopedické komplikácie	114	49,14%
- skolióza	37	15,95%
- neosifikujúci kostný fibróm	5	2,16%
- dysplázia krídla sfenoidálnej kosti	2	0,86%
- makrocefália	12	5,17%
pseudoartróza, angulácia	10	4,31%
- osteoporóza, osteopénia	2	0,86%
Endokrínologické komplikácie	31	13,36%
- znížený rast	14	6,03%
- predčasná puberta	5	2,16%
- oneskorená puberta	1	0,43%
Tumory	108	46,55%
- glióm optickej dráhy	102	43,97%
iné gliómy	2	0,86%
- leukémia	1	0,43%
Dyslipidémia	70	30,17%

Trametinib therapy for children with neurofibromatosis type 1 and life-threatening plexiform neurofibroma or treatment-refractory low-grade glioma

[Cancer Med.](#) 2021 Jun; 10(11): 3556–3564. Published online 2021 May 3. doi: [10.1002/cam4.3910](https://doi.org/10.1002/cam4.3910) PMID: [33939292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939292/)

[Rebecca Ronsley](#),¹ [Celine D. Hounjet](#),² [Sylvia Cheng](#),¹ [Shahrad Rod Rassekh](#),¹ [Walter J. Duncan](#),³ [Christopher Dunham](#),⁴ [Jane Gardiner](#),⁵ [Arvinder Ghag](#),⁶ [Jeffrey P. Ludemann](#),⁷ [David Wensley](#),⁸ [Wingfield Rehmus](#),⁹ [Michael A. Sargent](#),¹⁰ and [Juliette Hukin](#)^{1, 11}

- **Study design:** Following approval by the University of British Columbia Clinical Research Ethics Board, a retrospective review was conducted on six patients with NF-1 <20 years of age with a PLGG or severe plexiform neurofibroma treated with trametinib on a compassionate basis at British Columbia Children's Hospital between December 2017 and May 2020.
- Trametinib dosing was based on phase 1 safety data in pediatric patients.²⁴ Three of the six patients received a dose of **0.025 mg/kg/day**, and two **patients age <6 years were increased to 0.032 mg/kg/day**. One patient received a dose of 0.016 mg/kg/day.
- **Median age was 9 years (range 1–14 years) at start of trametinib therapy.**
- Five of six patients including all patients with PLGG had progression on chemotherapy treatments prior to trametinib. Patients received trametinib for an average period of 12.17 months (range 4–28 months). Five of six patients remain on trametinib therapy.
- One patient received the oral solution format of trametinib via g-tube provided on the compassionate basis.
- **Trametinib was stopped due to AEs in one patient.**
- Patients were monitored regularly for adverse effects (AEs) by the oncology, cardiology, and ophthalmology services.

Adverse effects:

- Treatment was complicated by grades 1 and 2 adverse effects AEs including abdominal cramping, paronychia, atopic dermatitis, folliculitis, aphthous ulcers, chondrodermatitis nodularis helices, headache, and pneumonia.
- The most common AEs were paronychia and atopic dermatitis, experienced by five of six patients.
- Two patients required intermittent oral antibiotics for paronychia (grade 2), one of whom stopped trametinib because of paronychia discomfort.
- One of these patients had paronychia prior to start of trametinib, but due to the life-threatening nature of the disease, the trametinib was started.
- One patient experienced grade 2 acne requiring doxycycline and isotretinoin in addition to topical agents.
- No patient developed cardiac, ophthalmologic, or growth plate toxicity.

Conclusions:

- All of these cases had stable disease or reduction in tumor volume some with improvement of function.
- The most dramatic clinical benefit was in the two youngest patients with life-threatening symptomatic PNF disease.
- **Trametinib was well tolerated** in the outpatient setting and may provide an attractive option for otherwise treatment-refractory PLGG and symptomatic PNFs, particularly in the setting of NF-1.
- This data supports further investigation into the use of trametinib in PLGG or PNF in the setting of clinical trials.

TINT: A phase II study of trametinib in paediatric, adolescent and young adult patients with Neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas or progressive optic pathway gliomas.

NF-1 associated plexiform neurofibromas or progressive optic pathway gliomas

Status: [Open](#) | QLD , TAS , VIC , WA , New Zealand

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a common genetic condition which can cause a number of medical issues. Around 15% of children with NF-1 will develop low grade tumours involving the optic nerves or pathways (OPG). Sometimes these tumours need no treatment but in many cases they can affect the vision and require treatment. Up until now the most commonly used treatments have been chemotherapy agents which are reasonably effective for many children but do not improve vision much for many or do not work for some. Plexiform neurofibromas are benign tumours which are also common in children and adults with NF-1. Often they do not need treatment as they do not cause problems, and surgery can often be used if they require treatment. Tumours growing near or around important structures can be difficult to remove safely and can cause pain, functional impairment or even pose a risk to life. Medical treatments to date have not been effective in reducing the size of these tumours.

- When associated with NF-1 both of these tumours rely on an overactive biological pathway called the MAPK pathway. Recently pathway blockers called MEK inhibitors have been developed which show promise for NF-1 associated tumours.
- **This study aims to further analyse their effectiveness and safety in a population of patients with NF-1 associated tumours not amenable to standard therapy.**
- It has the added objective of assessing whether there may be benefits to patients in neurocognitive domains which may also be impaired by the overactivity of this pathway.
- **Patient Age Range: 3 months – 25 years**



Australian Government
Department of Health

Efficacy and Safety of Trametinib in Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma and Low-Grade Glioma:

- **A Systematic Review and Meta-Analysis**

- Published: 31 July 2022 **Pharmaceuticals** 2022, 15, 956. <https://doi.org/10.3390/ph15080956>
<https://www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals>

- **Dun Wang** ^{1,2,†}, **Lingling Ge** ^{1,†}, **Zizhen Guo** ^{1,†}, **Yuehua Li** ¹, **Beiyao Zhu** ¹, **Wei Wang** ¹, **Chengjiang Wei** ¹, **Qingfeng Li** ^{1,*} and **Zhichao Wang** ^{1,*}

- ¹ Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; wdiamond126@gmail.com (D.W.); gelinglingscu@foxmail.com (L.G.); gzzhen2016@sjtu.edu.cn (Z.G.); lyh_discipline@163.com (Y.L.); beiyao.zhu@sjtu.edu.cn (B.Z.); dr_wangwei60@163.com (W.W.); licht001@outlook.com (C.W.) ² Department of Burn and Plastic Surgery, West China Hospital of Sichuan University, No 37 Wainan Guoxue Road, Chengdu 610041, China * Correspondence: dr.liqingfeng@shsmu.edu.cn (Q.L.); shmuwzc@163.com or wangzhichao@sh9hospital.org.cn (Z.W.) † These authors contributed equally to this work.

- **Selumetinib is currently available only in a non-dissolvable form and therefore has a limitation in the treatment of very young children for whom the intact tablets are hard to swallow.** Considering the susceptibility of NF1-related nervous system tumors at an early age, trametinib could suit a wider age range of the population since it is available as a suspended powder.
- **Indeed, the minimum age for the trametinib treatment can be less than 6 months old, in comparison to the minimum age of 3-year-old in their selumetinib counterpart.**
- **Consistent with previous reports of both trametinib and selumetinib, skin and nail toxicities were the most observed but were always reversible by stopping the medication or anti-inflammatory management**
- **In this systematic review and meta-analysis, we showed the considerable efficacy and safety of trametinib treatment of inoperative NF1-LGGs and refractory NF1-pNFs, with a wider application range from newborn children to young adults. The clinical benefits were reflected in the minimization of tumor size, clinical symptoms remission, and function improvement.**
- **Although it has been proven to be an effective medical targeted therapy, the optimal duration of treatment remains unknown and requires longer follow-up data.**

MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus

Peter M K de Blank, Andrea M Gross, Srivandana Akshintala, Jaishri O Blakeley, Gideon Bollag, Ashley Cannon, Eva Dombi, Jason Fangusaro, Bruce D Gelb, Darren Hargrave .

Neuro-Oncology, noac165, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac165>

Published: 05 July 2022

Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology 2022.

- While **selumetinib** is the only currently approved treatment for this indication in children, evidence suggests that other MEKi are also likely to be similarly effective.

In a phase 1/2A study, **trametinib** showed a PR in 12 of 26 (46%) children with NF1-associated PN.

Interim results of a phase 2 trial of **binimetinib** (NCT03231306) for progressive or symptomatic PN show a similar response rate in children (70%) and adults (65%). In participants ≥ 16 years old with progressive or symptomatic PN, the response rate to **mirdametinib** was 42% (8 of 19 participants).

While not directly comparable, interim results of a phase 2 trial of selumetinib (NCT02407405) in adults with symptomatic, inoperable PN show a 69% response rate. Results of ongoing clinical trials of mirdametinib (NCT03962543) in children and adults with PN have yet to be reported. The use of MEKi for symptomatic PN in adults or for asymptomatic but growing and inoperable PN may be appropriate, but results from prospective studies are needed.

Conclusion: MEKi are the first effective targeted therapy for individuals with symptomatic, inoperable NF1 PN and hold the potential to revolutionize care for other NF1 tumor and non-tumor manifestations.

- Similarly, additional data for MEKi regarding clinical efficacy in treating the diverse manifestations of NF1 and long-term safety data are needed to guide clinical care.

MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus

Peter M K de Blank, Andrea M Gross, Srivandana Akshintala, Jaishri O Blakeley, Gideon Bollag, Ashley Cannon, Eva Dombi, Jason Fangusaro, Bruce D Gelb, Darren Hargrave . *Neuro-Oncology*, noac165, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac165>

Recommended Surveillance for Patients Receiving MEK Inhibitor Therapy

Evaluation	Monitoring Recommendation^a
Physical examination with careful evaluation of the skin, oral mucosa, and nails	Every visit, generally monthly
Review of systems, including GI, vision, and skin	Every visit
Ophthalmological examination	Baseline, then every 6-12 months, and for new symptoms. May consider increased frequency for adults
Echocardiogram/ejection fraction	Baseline, then every 3-6 months
Electrocardiogram	Baseline, then as clinically indicated
Pregnancy status	Baseline, then per institutional standards for patients on cytotoxic therapy
Laboratory evaluations	Creatine kinase, metabolic panel ^b , liver function tests ^b , complete blood count at baseline, every month for the first several months and then every 3-6 months. Amylase, lipase at baseline, and then as clinically indicated.

^a Adapted from Klesse et al.
^b Metabolic panel to include electrolytes, creatinine, glucose; liver function tests to include aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase

Compassionate Use Program

- **How to Import Drugs That are Still on Clinical Trial but Life Saving?**
- written by [Samhita Vitta](#)
Medically Reviewed by [The Medindia Medical Review Team](#) on July 15, 2020
- **Highlights: Compassionate Use Program** to benefit patients' with:
 - spinal muscular atrophy (SMA) - risdiplam Evrysdi®
 - severe COVID-19 -remdezivir
- **Compassionate use program** (program pre tzv. súcitné použitie)
 - poskytnúť pacientom s život ohrozujúcim, dlhodobou alebo vážne invalidizujúcim ochorením prístup k liečbe, ktorá je vo vývoji a ktorá doposiaľ nezískala registráciu.
- *Prístup k liečbe remdesivirem sa zmení. Evropská agentura pro léčivé přípravky vydala doporučení*
- *Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (CHMP EMA) vydal doporučení, jehož*
- *cílem je zajistit společný přístup všech členských států k experimentálnímu léku remdesivir.*
- *Pacientům by měl být lék dostupný v rámci tzv. compassionate use programu.*
- *Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) tento postoj podporuje, a neprodleně odešle na Ministerstvo zdravotnictví ČR své stanovisko.*

Porovnanie

Clinical Trial

- Sponsor responsible
- Clinical Trial Authorization by CA and EC
- Hospital selection
- Patient selection on in- and exclusion criteria
- Patient should give informed consent
- Close out timeline determined in protocol
- Participating hospital is paid/compensated

Compassionate Use Program

- Sponsor responsible
- Compassionate use authorization by CA
- "Self-select" by hospital
- Patient selection by responsible physician
- Group of patients/ indication is defined
- No informed consent procedure
- Sponsor or Advisory Board may provide limits on treatment (i.e. number of sites/subjects)
- Close out timeline dependent on regulatory approvals and/or commercial availability
- No/minimal hospital payment/compensation

Figure 1: Compassionate Use Program vs. clinical trials. To participate in a CUP, patients do not need to sign informed consent to the treatment (as this is not a clinical trial). However, patients must be clearly and completely informed by the requesting physician, before the start of the treatment. CA = competent authority; EC = ethical committee.

References

- American Cancer Society, Compassionate Drug Use
- European Committee, Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council
- European Medicines Agency, Compassionate Use
- European Medicines Agency, Guideline on Compassionate Use of Medical Products, Pursuant to Article 83 of regulation (EC) 726/2004
- European Medicines Agency, Questions and Answers on the compassionate use of medicines in the European Union
- Federal agency for medicines and health products, Guidance on compassionate use and medical need programs
- Heads of Medicines Agencies, Compassionate Use
- U.S. Food and Drug Administration, Expanded Access (Compassionate Use)

Liečivá/skúšané produkty v klinických štúdiách v terapii NF1

Liečivo/skúšaný produkt		Poznámka
Trametinib Available Literature and Use in NF1: Phase 1 in children (78 pts including at least 26 with NF1), Adult studies in melanoma <small>(in combination)</small>	MEK Inhibitors	Available Formulations: Tablet; suspension as compassionate use Availability and Approval: FDA and EMA approved for BRAF-mutant melanoma, and (in combination with dabrafenib) for BRAF-mutant NSCLC Dosage in NF1: 0.032 mg/kg (<6 years old) 0.025 mg/kg (>6 years old), (max 2 mg) various schedules) Grade 3/4 AEs (>5%):Hypertension, rash Half-life: 4-5 days Excretion: Faces and urine Metabolism: Deacetylation alone or in combination with hydroxylation
binimetinib	MEK Inhibitors	Available Formulations: Tablet; pharmacy-prepared suspension Availability and Approval: FDA and EMA approved in combination with encorafenib for BRAF-mutant melanoma
cobimetinib	MEK Inhibitors	Available Formulations: Tablet Availability and Approval: FDA and EMA approved in combination with vemurafenib for metastatic melanoma
mirdametinib	MEK Inhibitors	Mirdametinib had a partial response rate of 42% A phase II trial, Capsule and liquid formulations available. Availability and Approval: Not FDA or EMA approved
Selumetinib Available Literature and Use in NF1: Phase 1 (38 with LGG, 24 with NF1-PN) Phase 2 (50 LGG [25 with NF1] and 50 NF1-PN). Ongoing studies in NF1- LGG, non-NF1 LGG,	MEK inhibitors	Availability and Approval: FDA and EMA approved for children with symptomatic, inoperable NF1 plexiform neurofibroma. Available Formulations: Capsule Grade 3/4 AEs (>5%):CK increase, rash, neutropenia, paronychia, diarrhea, weight gain. Half-life: hours Excretion: Faces and urine Metabolism: CYP3A4. also by direct glucuronidation via UGT1A1 and -1A3

Liečivá/skúšané produkty v klinických štúdiách v terapii NF1

Liečivo/skúšaný produkt		Poznámka
cabozatinib	molecular targeted therapies	Had a partial response rate of 42% in the adolescent/adult stratum.
pirfenidone	novel antifibrotic agent	was found to be tolerated well, no objective responses were observed, and it was determined to not be effective for treatment of plexiform neurofibromas in NF1 patients.
tipifarnib (R115777)	Farnesyltransferase Inhibitor R115777	was found to be well-tolerated, time to progression was not significantly affected by treatment.
imatinib mesylát, tipafarnib, pirfenidon		Nežiaduce účinky a žiadny efekt.
sirolimus, everolimus		Neboli v klinických štúdiách účinné. Len pri Tuberoznej skleróze.
Photodynamic th. komb.s talaporfin sodium		
Vitamín D – lokálna aplikácia		Vyblednutie frecklingu a škvŕn café-au-lait. Bežne sa nepoužíva
ketotifén		K ovplyvneniu mastocytov a pruritu pri plexiformnom neurofibróme. U niektorých pacientov môže viesť k subjektívnej úľave.
AntioBehavior and xidant Therapy with N-Acetylcysteine for Motor Learning in Children with Neurofibromatosis Type 1		
Home-based computerized cognitive training program, Cogmed^{RM}, on the improvement of working memory with or without methylphenidate.		Recruiting

Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas

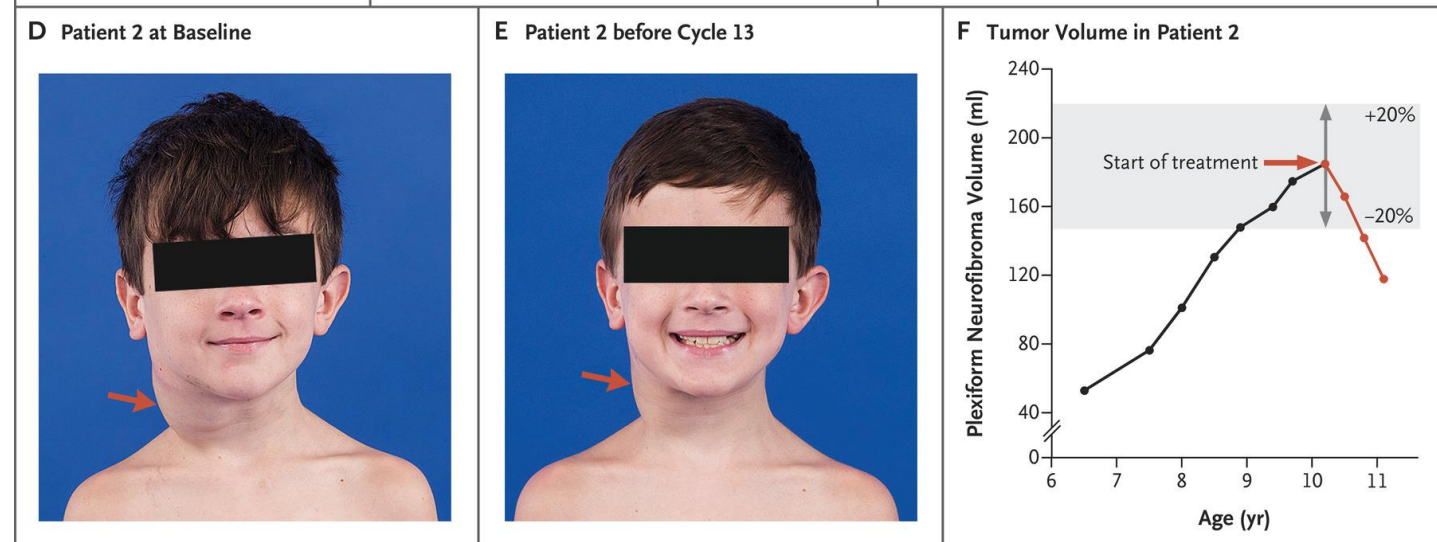
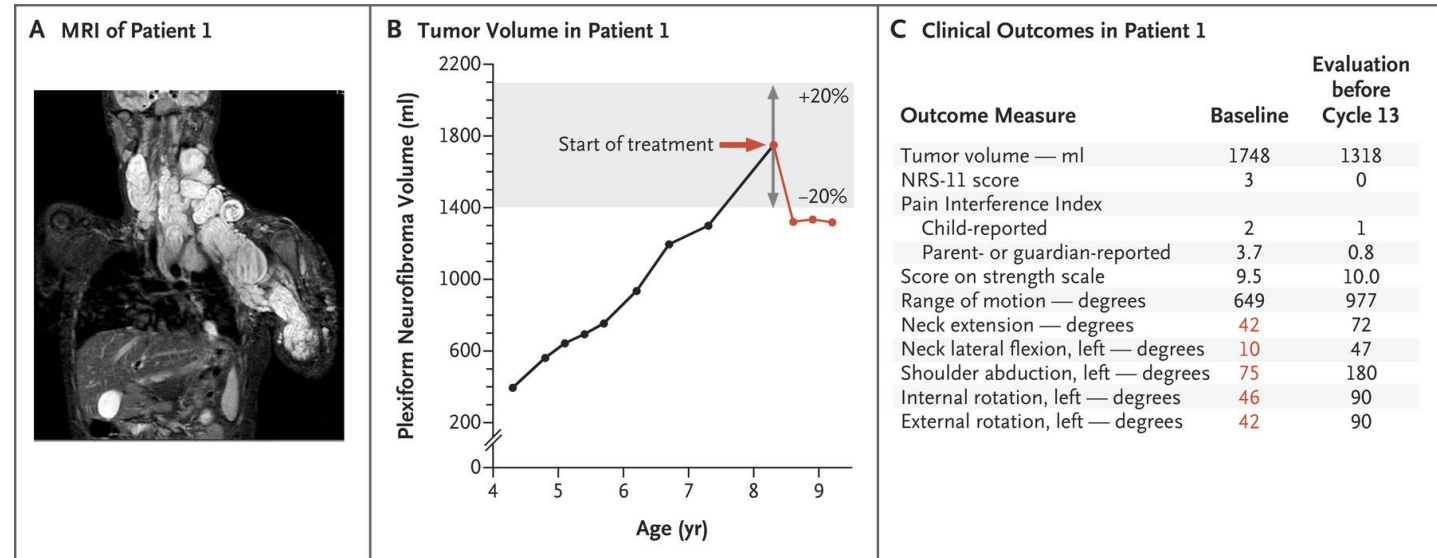
List of authors: Andrea M. Gross, M.D., Pamela L. Wolters, Ph.D., Eva Dombi, M.D., Andrea Baldwin, P.N.P., Patricia Whitcomb, R.N., Michael J. Fisher, M.D., Brian Weiss, M.D., AeRang Kim, M.D., Ph.D., Miriam Bornhorst, M.D., Amish C. Shah, M.D., Ph.D., Staci Martin, Ph.D., Marie C. Roderick, Psy.D., Dominique C. Pichard, M.D., Amanda Carbonell, R.N., Scott M. Paul, M.D., R.M.D., Janet Therrien, B.S., Oxana Kapustina, M.L., Kara Heisey, B.S., D. Wade Clapp, M.D., Ph.D., Chi Zhang, Ph.D., Cody J. Peer, Ph.D., William D. Figg, Pharm.D., Malcolm Smith, M.D., Ph.D., John Glod, M.D., Ph.D., Jaishri O. Blakeley, M.D., Seth M. Steinberg, Ph.D., David J. Venzon, Ph.D., L. Austin Doyle, M.D., and Brigitte C. Widemann, M.D.

[April 9, 2020](#)

N Engl J Med 2020; 382:1430-1442

DOI: 10.1056/NEJMoa1912735

An example of a patient with clinically meaningful improvement in both strength and range of motion is shown in [Figure 3A through 3C](#).



Ďakujem Vám za pozornosť.

