

## **Oponentský posudek na habilitační práci MUDr. Reginy Demlové, Ph.D.**

### **Koncepty klinické farmakologie v éře personalizované medicíny**

Habilitační práce je předložena jako komentovaný soubor vědeckých prací autorky ve třech základních oblastech, zahrnujících oblast personalizovaného výzkumu léčiv, oblast klinických hodnocení a oblast farmakoekonomiky. Práce se věnuje vysoce aktuálnímu tématu personalizace léčby, konkrétně se zaměřením na oblast protinádorové terapie. Výběr tématu vyplynul z poznatků autorky získaných v průběhu jejího působení v oblasti vědy a výzkumu, oblasti klinického hodnocení léčiv a současně i klinické praxe. Komplexní pohled na danou problematiku je rovněž opřen o autorčiny zkušenosti v oblasti regulace léčiv na národní i evropské úrovni a práci v oblasti farmakoekonomiky.

V první části se zabývá autorka teoreticky problematikou personalizované medicíny a to jako „targeted dosing“, „targeted therapy“ i hodnocení odpovědi dle biomarkerů. Z vlastních výsledků se v oblasti „targeting dosing“ věnovala klinickým implikacím genetického polymorfismu thiopurin-S-methyltransferasy (TPMT), výsledky práce byly publikovány v článku: „Demlova a spol. Augmenting clinical interpretability of thiopurine methyltransferase laboratory evaluation. *Oncology* 2014; 86:152-158“, IF 2,981. Jedinci se sníženou aktivitou TPMT jsou ohroženi častějším a závažnějším výskytem nežádoucích účinků a opačně snížená aktivita TPMT může vést k rychlejší metabolizaci léčiva a tedy finálně i k menšímu účinku. V této práci se autoři soustředili na korelaci genotypu a fenotypu u pacientů s hematologickými malignitami a nespecifickými střevními záněty, kterým byly v rámci léčby podávány thipuriny. Na základě publikovaných výsledků bylo navrženo komplexní vyšetření TPMT, které se skládá ze stanovení genotypu a vyšetření farmakofenotypu TPMT (stanovení aktivity enzymu TPMT obsaženého v červených krvinkách pomocí kinetické HPLC). Vyšetření TPMT u pacientů je doporučováno před zahájením thiopurinové terapie k předcházení vzniku/výskytu závažných nežádoucích vedlejších účinků v průběhu léčby a dnes je již standardně zavedeno do klinické praxe v rámci Masarykova onkologického ústavu v Brně.

V další práci se autorka věnovala problematice personalizované medicíny jako „targeted therapy“ se zaměřením na problematiku metronomicky podávané chemoterapie. Principy metronomické terapie byly základem vytvoření protokolu klinické studie COMBAT – „Combined oral metronomic biodifferentiating antiangiogenic therapy“. Léčebné schéma je kombinací COX-2 inhibitoru celecoxibu, fenofibrátu a nízcé-dávkovaných chemoterapeutik

(cyklofosfamid, temozolomid) spolu s pro-diferenciačními biologicky aktivními kyselinou cis-retinovou a ergokalciferolem podávanými denně. Výsledky léčby byly publikovány v práci „Zapletalova a spol. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249-60“, IF 2,165. Obdobně se na principy metronomicky podávaného vinblastinu s dynamicky funkčním zobrazením efektu zaměřila práce „Demlova a spol. Successful use of metronomic vinblastine and fluorothymidine PET imaging for the management of intramedullary spinal cord anaplastic oligoastrocytoma in a child. *Curr Oncol*. 2014; 21(6)“, IF 1,6. Podáváním metronomicky dávkovaného vinblastinu se podařilo dosáhnout stabilizace onemocnění u již předléčené pacientky s oligoastrocytomem. Tento terapeutický přístup metronomicky podávaného „běžného“ cytostatika s dosažením dlouhodobé stabilizace pokročilého onemocnění u vysoce předléčených pacientů představuje inovativní léčebný postup, který je již využíván v reálné klinické praxi.

Pohled na personalizovanou medicínu v kontextu odpovědi dle „biomarkerů“ byl rovněž předmětem několika výzkumných projektů a publikovaných prací, zejména v pediatrické onkologii. Ve výzkumné činnosti se podrobně autorka se spolupracovníky zaměřili na klinické i laboratorní ověření hypotézy, že *“homocystein je farmakodynamický biomarker při podávání vysokodávkovaného methotrexátu“*. Potenciální klinická implikace těchto pozorování spočívá ve skutečnosti, že zjevně vysoké hladiny plazmového folátu mohou, přinejmenším do určité míry, neutralizovat antimetabolický účinek vysokých dávek metotrexátu. Výsledky výzkumných činností jsou součástí publikovaných prací „Štěrba J a et al. Pretreatment plasma folate modulates the pharmacodynamic effect of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: "folate overrescue" concept revisited, *Clin Chem*. 2006“, „Demlova et al. Folates: Physiology, metabolism and mechanism of resistance to their antagonists, *Klin Onkol*. 2004“ a „Valík et al. Severe encephalopathy induced by the first but not the second course of high-dose methotrexate mirrored by plasma homocysteine elevations and preceded by extreme differences in pretreatment plasma folate, *Oncology* 2005“. Navazují tak na již dříve publikovanou klinickou práci „Valík et al. Závažná a neočekávaná CNS toxicita u dítěte léčeného high dose methotrexatem - Otázky z minulosti zůstávají nezodpovězeny. *Klinická onkologie*, 2002“.

K této části mám následující připomínky a dotazy:

- A) V kapitole „Cytochrom(y) P 450“ chybí zmínka o CYP2C19, který má značný genetický polymorfismus, týkající se např. klopidoogrelu.

- B) CYP2D6 nemetabolizuje beta-sympatomimetika, ale beta-sympatolytika.
- C) Jaký je podle autorky význam TDM v personalizované farmakoterapii v onkologii?  
Autorka opakovaně hovoří o velmi úzkém terapeutickém rozmezí chemoterapeutik, velkých interindividuálních rozdílech ve farmakokinetice a o riziku podání fixní dávky, která může resultovat v suboptimální plazmatickou koncentraci nedostačující k inhibici cílové struktury.
- D) Je na Vašem klinicko-onkologickém pracovišti používáno TDM cisplatinu, paclitaxelu, busulfanu, oxaliplatinu, irinotekanu, mitotanu, atd.?

Ve druhé části se věnuje autorka personalizované terapii a vývoji nových protinádorových léčiv, kde si položila otázku, zda nastal čas pro změnu klasického designu studií fáze I-III. Na základě téměř dvacetiletých zkušeností na poli klinických studií v onkologii a rovněž znalostí získaných prací v Komisi pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění Evropské lékové agentury v letech 2010 – 2012 (Committee for Orphan Medicinal Products, European Medicines Agency, London) autorka konstatuje, že výzvy v této oblasti nejsou jen dílčí, ale že se jedná o potřebu změny myšlení a přístupu k celému procesu vývoje nových léčiv. Pro přehlednost můžeme sice rozdělit tyto výzvy do zásadních okruhů, jimiž jsou:

- Design klinických hodnocení
- Organizace KH
- Regulace

Oblasti je potřeba vnímat jako neoddělitelné součásti jednoho procesu – a oddělené řešení výzev jedné oblasti bez dořešení souvislostí bude mít pouze limitovaný efekt. Na druhou stranu je třeba vnímat složitost a citlivost těchto změn. V podmínkách Masarykova onkologického stavu při fungující spolupráci klinických pracovišť s výzkumníky RECAMO (Regionální centrum aplikované molekulární onkologie) autorka pomáhala založit Jednotku klinických studií fáze I/II, která využívá zkušeností komplexních onkologických center v zahraničí při zapojení se do časných fází výzkumu a vývoje nových léčiv a metod po molekulární selekci pacientů, kteří jsou pak již „personalizovaně“ léčeni nebo zařazováni do klinických studií s vyvíjenými léčivy.

Třetí část tvoří „Personalizovaná léčba a její dostupnost pro klinickou praxi – problematika farmakoekonomiky a HTA (health technology assessment)“. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) považuje farmakoekonomiku za

metodu, která podporuje racionální užívání léků – pacienti jsou léčeni na základě jejich klinického stavu a léky jsou jim podávány v dávkách, které odpovídají jejich individuálním potřebám, po dostatečně dlouhou dobu a za dodržení co nejnižších nákladů pro ně samé i společnost. Z tohoto pohledu farmakoekonomika velmi úzce souvisí i s principy personalizované medicíny, jelikož je vlastně ekonomickým ramenem personalizace. Zhodnocením tohoto ramene se tak uzavírá celý životní cyklus léčiva (drug-life cycle“) – od výzkumu a vývoje kandidátní molekuly až k použití léčiva v reálné klinické praxi. Autorka se věnuje problematice farmakoekonomiky v rámci pracovní skupiny UCEP (University Center for Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology), která byla ustavena pod jejím vedením jako společná aktivita Farmakologického ústavu LF MU a Institutu biostatistiky a analýz MU. Autorský kolektiv publikoval řadu prací, vybrané z nich jsou součástí předkládané práce.

Závěr:

Předložená habilitační práce reflektuje odborný vývoj autorky v rámci její výzkumné práce, týkající se jednotlivých etap „životního cyklu léčiva“, tedy od jeho vývoje s výzkumnými implikacemi v oblasti farmakogenetiky, její dlouhodobé činnosti v oblasti metodologie a specifík klinických hodnocení až k činnostem v oblasti farmakoekonomiky, kterým se věnuje v posledních letech. Propojením těchto expertíz v oblasti klinické farmakologie tak může napomoci translaci výzkumných poznatků do reálné klinické praxe, což je z hlediska personalizované farmakoterapie v onkologii to nejzásadnější.

MUDr. Regina Demlová, Ph.D. patří mezi špičkové klinické farmakology v České republice, z nichž jako jediná se věnuje klinickému hodnocení léčiv v I. a II. fázi, v oblasti tak obtížné jako je onkologie. Mimoto se zabývá i personalizovanou farmakoterapií jak ve výzkumu tak v následné klinické praxi a nově též zavádí farmakoekonomické analýzy zkoušených protinádorových léčiv. Jako přednostka Farmakologického ústavu LF MU v Brně poznatky z farmakologie i z klinické farmakologie sděluje svým studentům. Dr. Demlová patří k úzké skupině klinických farmakologů v České republice, jejímž úkolem bude udržet klinickou farmakologii i v budoucnu jako samostatný klinický obor.

Doporučuji MUDr. Regině Demlové, Ph.D. udělení titulu „Docent klinické farmakologie“.

V Ostravě 30.7.2015

Doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Předseda České společnosti klinické farmakologie ČLS JEP

Přednosta Ústavu klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity