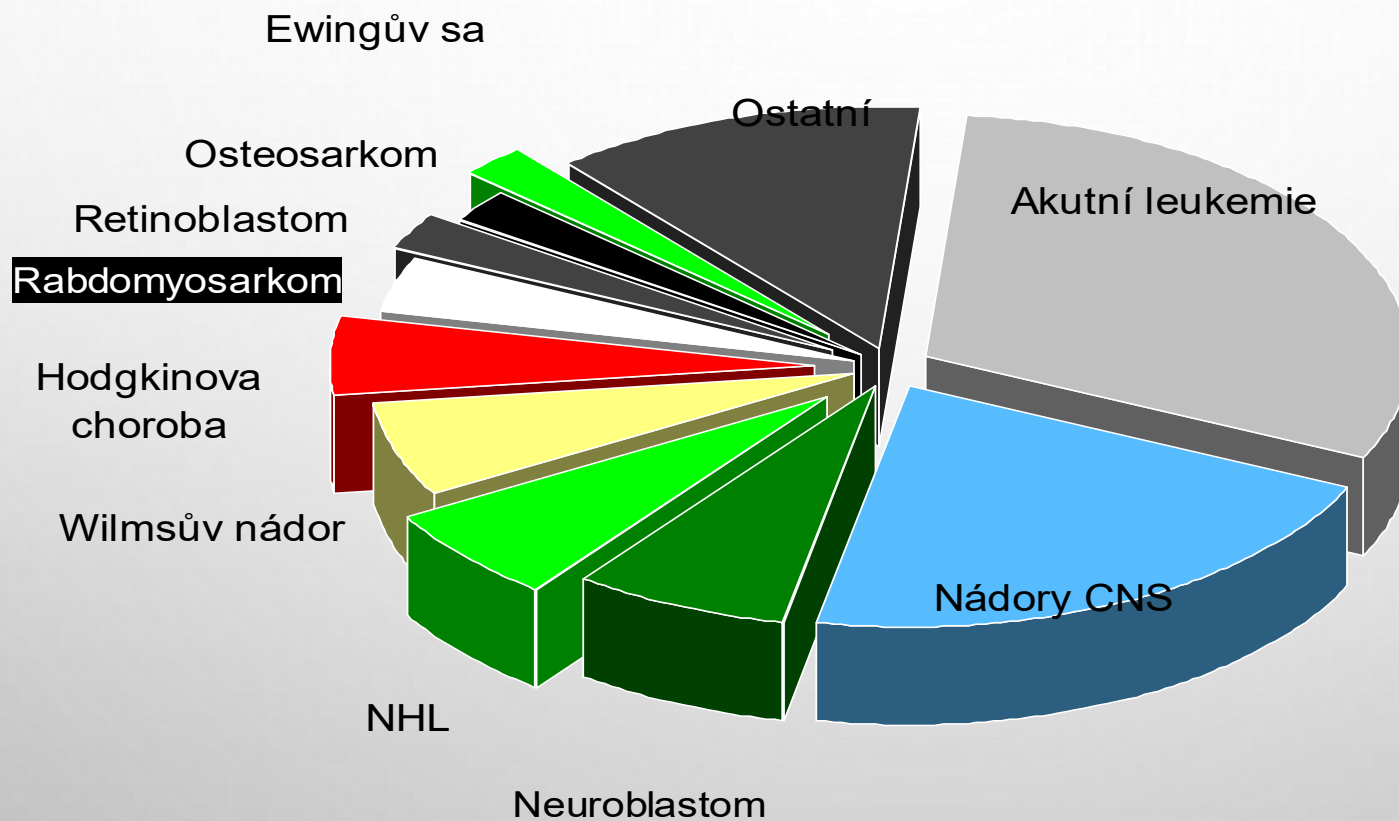


AKADEMICKÉ KLINICKÉ STUDIE NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

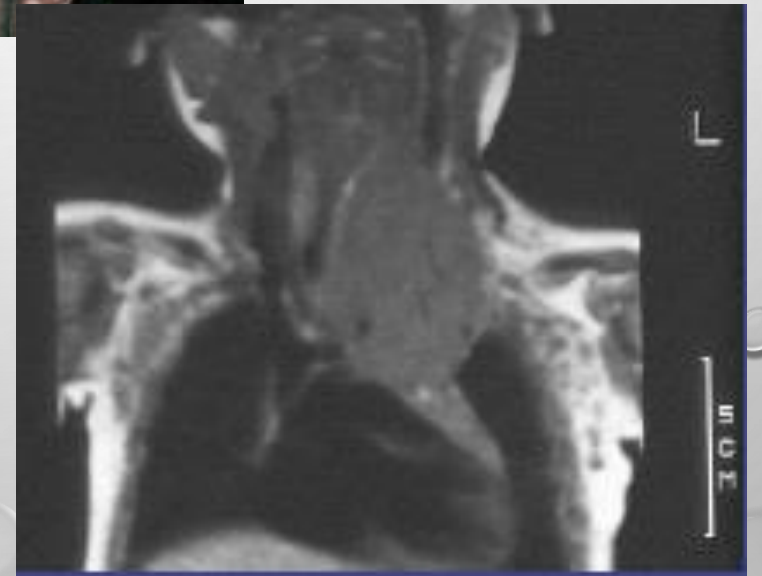
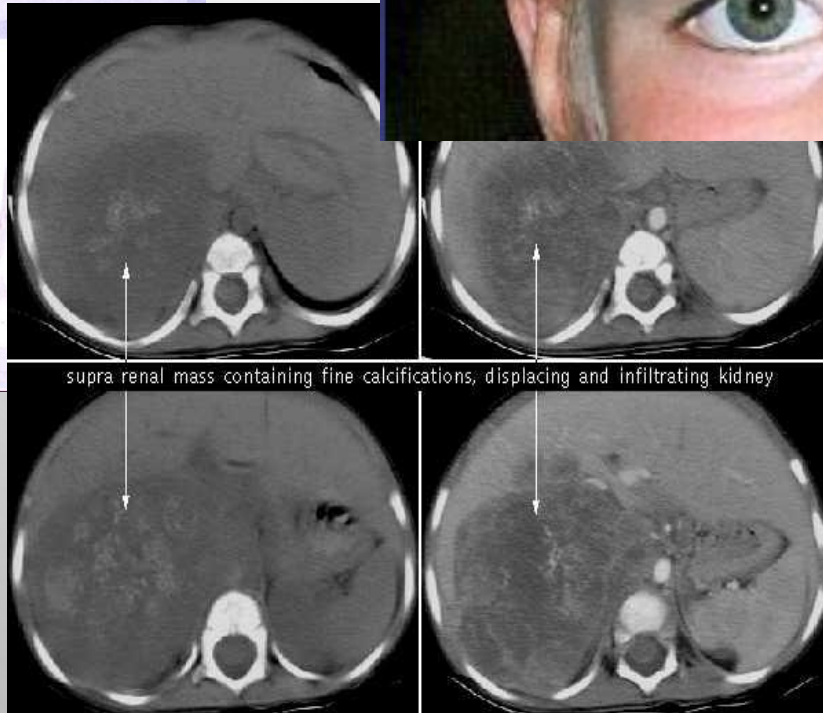
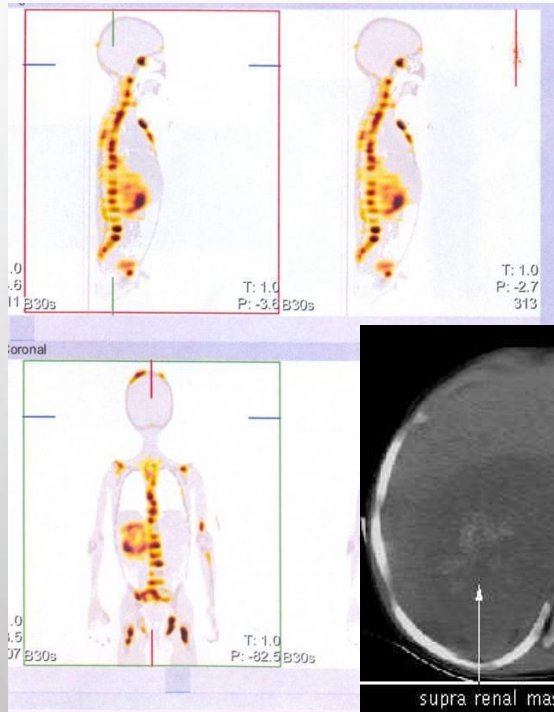
MUDR. PAVEL MAZÁNEK



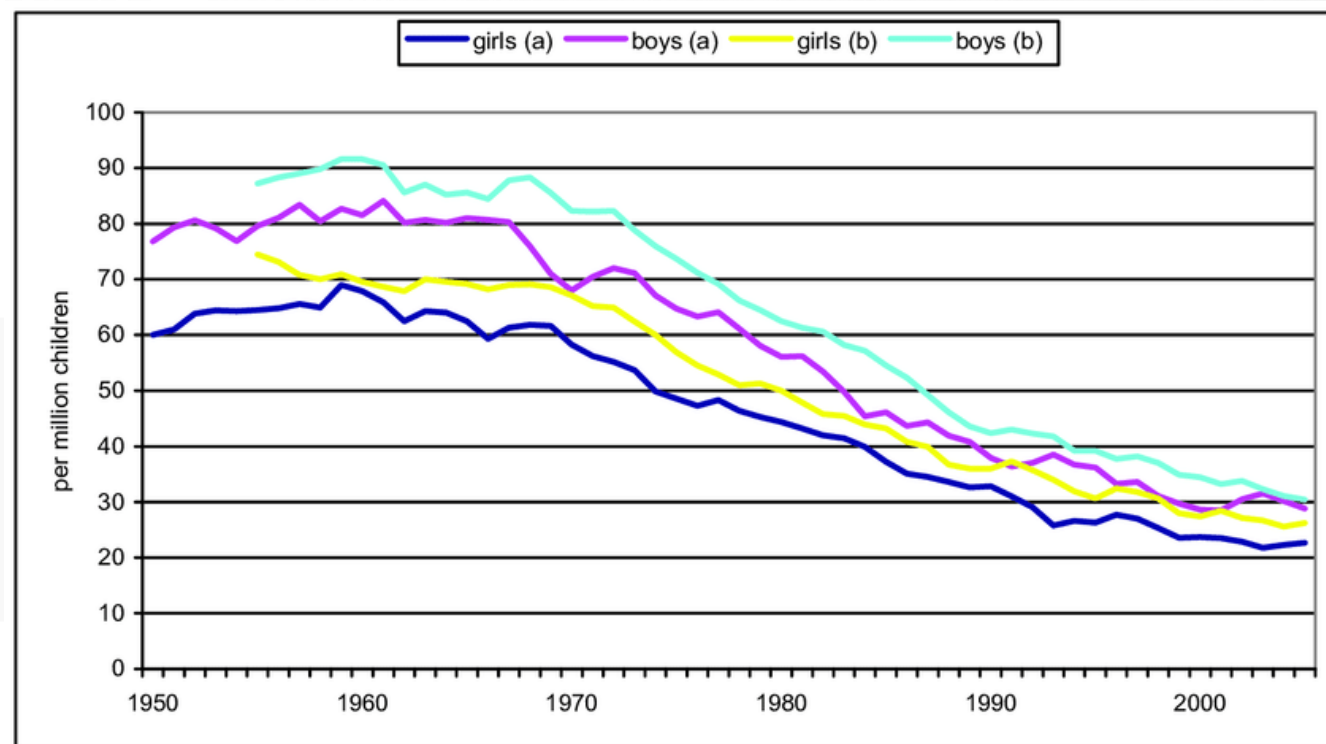
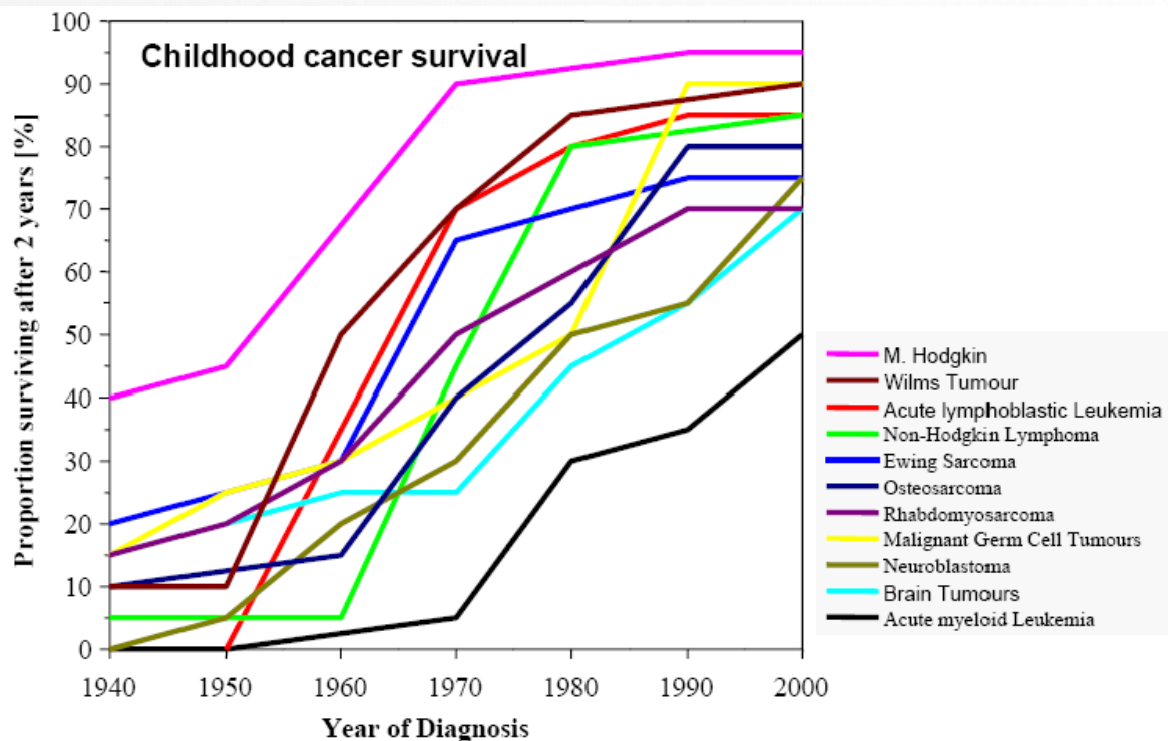
SPEKTRUM NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU



SPEKTRUM NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU



SPEKTRUM NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU



Dětské onkologie je doménou především non-profitních akademických studií (NPAS), díky kterým došlo v 70-80. letech minulého století k největším úspěchům ve zvýšení přežití dětí s nádorovým onemocněním

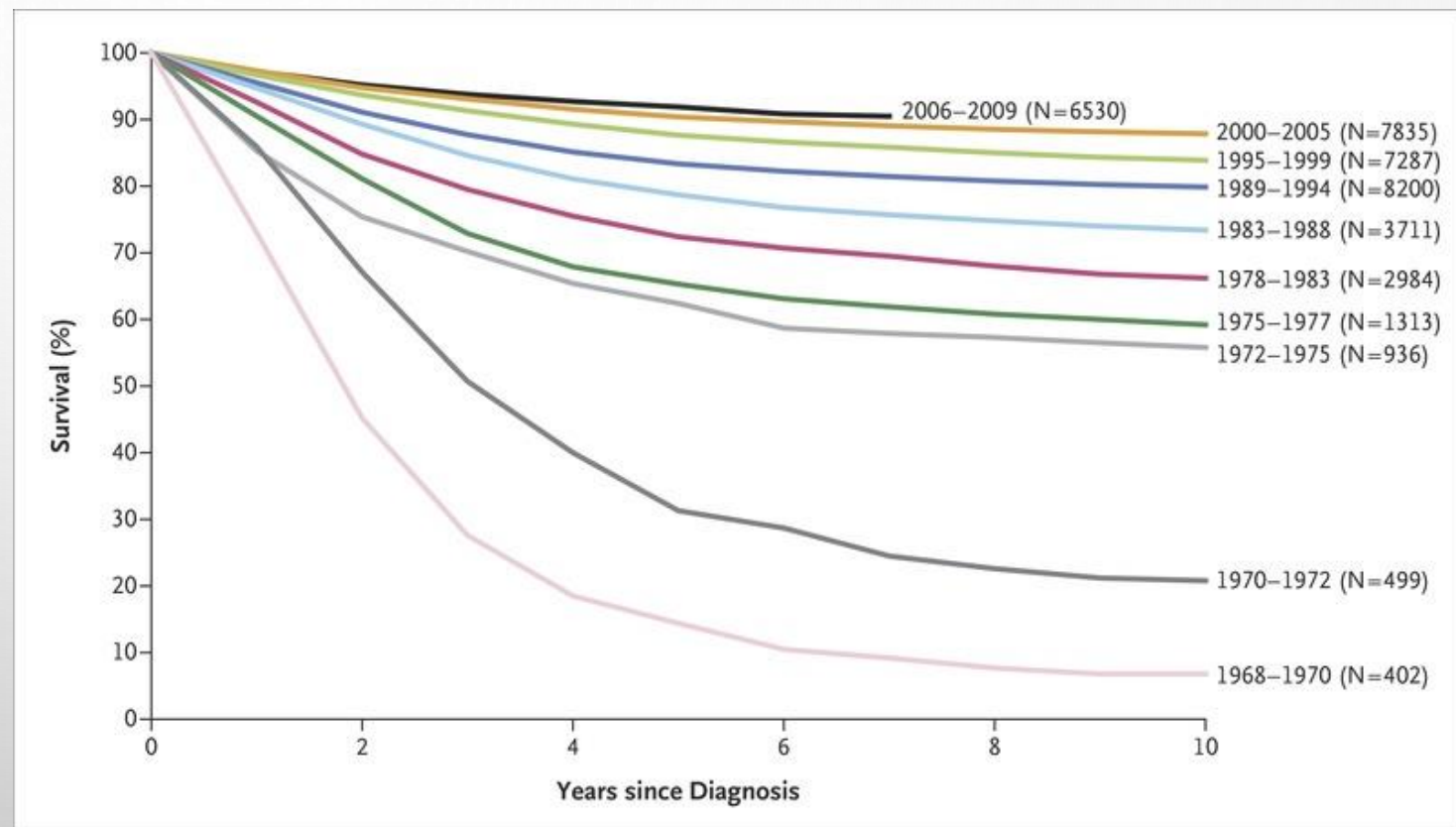
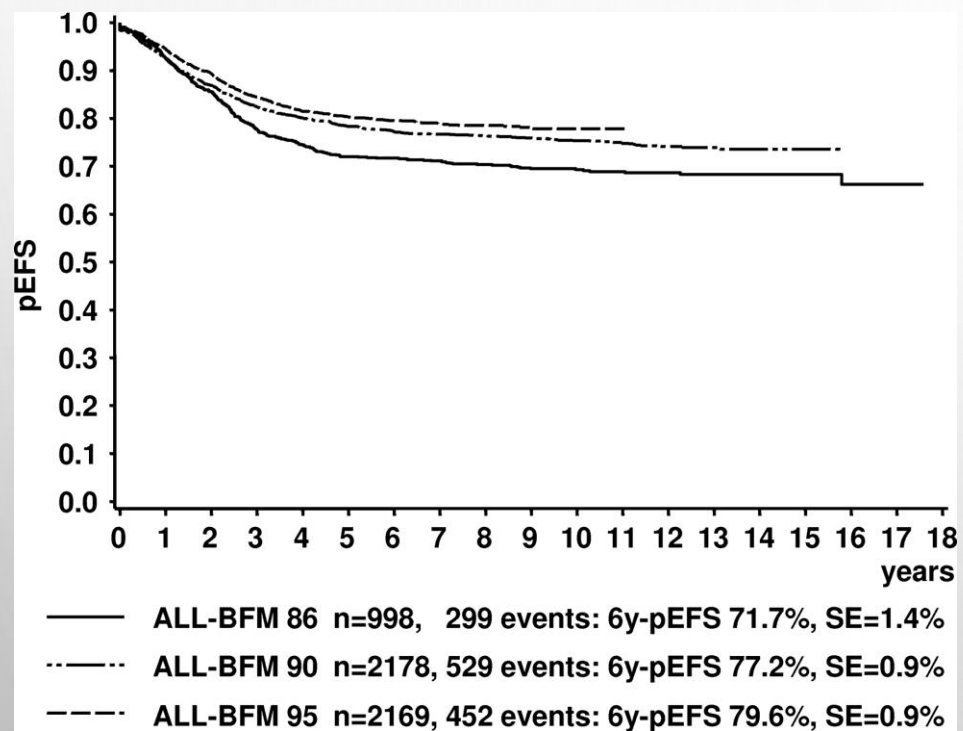
AKADEMICKÉ KLINICKÉ STUDIE NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

- V SOUČASNÉ DOBĚ JE KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE ZAPOJENA DO PNAS NA NĚKOLIKA ÚROVNÍCH
- JEDNAK SE JEDNÁ O „KONVENČNÍ“ MEZINÁRODNÍ MULTICENTRICKÉ AKADEMICKÉ STUDIE. PŘÍKLADEM JE LÉČBA PRVNÍ LINIE POČETNĚ NEJČASTĚJŠÍCH DĚTSKÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ
- NAPŘ. LÉČBA AKUTNÍCH LEUKEMIÍ PODLE BFM PROTOKOLŮ
- LÉČBA OSTEOSARKOMU PODLE EURAMOS PROTOKOLU
- OFICIÁLNÍ ÚČAST V TĚCHTO STUDIÍCH JE OVŠEM LOGISTICKY I ADMINISTRATIVNĚ NÁROČNÁ, PROTO ŘADU DĚTÍ LÉČÍME PODLE DOSTUPNÝCH STANDARDŮ, ALE NE JAKO PŘÍMÍ ÚČASTNÍCI KLINICKÉ STUDIE - NAPŘ. LÉČBA NEUROBLASTOMU DLE COG PROTOKOLŮ, LÉČBA EWINGOVA SARKOMU DLE EE PROTOKOLŮ

AKADEMICKÉ KLINICKÉ STUDIE NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

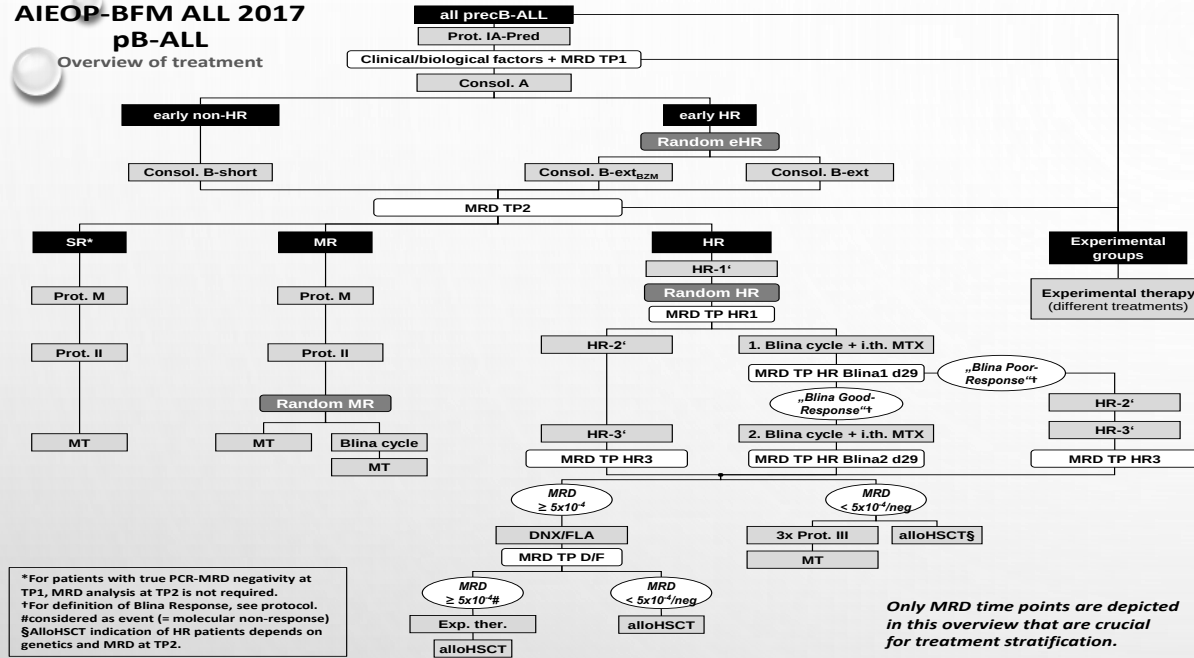
- DRUHOU SKUPINOU JSOU „EXPERIMENTÁLNÍ“ NPAS, KDY SE JEDNÁ O LÉČBU VELMI RARITNÍCH ONEMOCNĚNÍ, POPŘÍPADĚ O LÉČBU RELAPSŮ NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU – NAPŘ. PROTOKOL MEMMAT PRO RECIDIVUJÍCÍ MEDULOBLASTOM; STUDIE METRO PRO LÉČBU REFRAKTERNÍHO NEUROBLASTOMU; STUDIE KDO_DC1311 PRO RECIDIVUJÍCÍ SOLIDNÍ NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU

ALL – přežití – svět



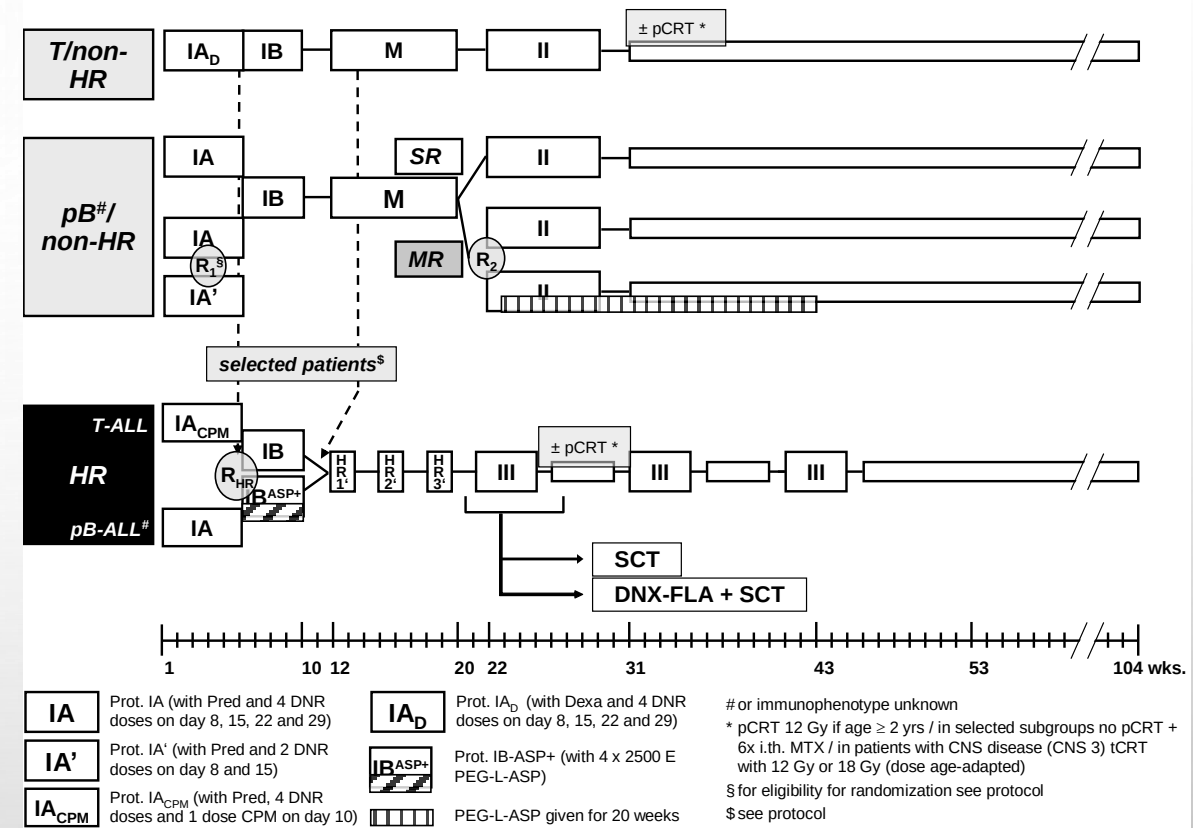
AIEOP-BFM ALL 2017 pB-ALL

Overview of treatment



*For patients with true PCR-MRD negativity at TP1, MRD analysis at TP2 is not required.
†For definition of Blina Response, see protocol.
‡considered as event (= molecular non-response)
§AlloHSCT indication of HR patients depends on genetics and MRD at TP2.

AIEOP-BFM ALL 2009



METRONOMICKÁ LÉČBA

- METRONOMICKÁ LÉČBA JE ZALOŽENÁ NA DLOUHODOBÉM, CHRONICKÉM PODÁVÁNÍ NÍZKÝCH DÁVEK CYTOSTATIK VE VYŠŠÍ FREKVENCI, NAPŘ. DENNĚ BEZ PROLONGOVANÝCH PAUZ, JAKO JE TOMU U KONVENČNÍ CHEMOTERAPIE
- NA ROZDÍL OD CHEMOTERAPIE ZALOŽENÉ NA MAXIMÁLNÍCH TOLEROVANÝCH DÁVKÁCH MÁ MINIMÁLNÍ TOXICITU A UMOŽŇUJE PŘEVÁŽNĚ AMBULANTNÍ LÉČBU.
- MECHANIZMUS ÚČINKU
 - INHIBICE ANGIOGENEZE
 - STIMULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU
 - PŘÍMÝ CYTOTOXICKÝ EFEKTU NA NÁDOROVÉ BUŇKY

COMBAT III TREATMENT

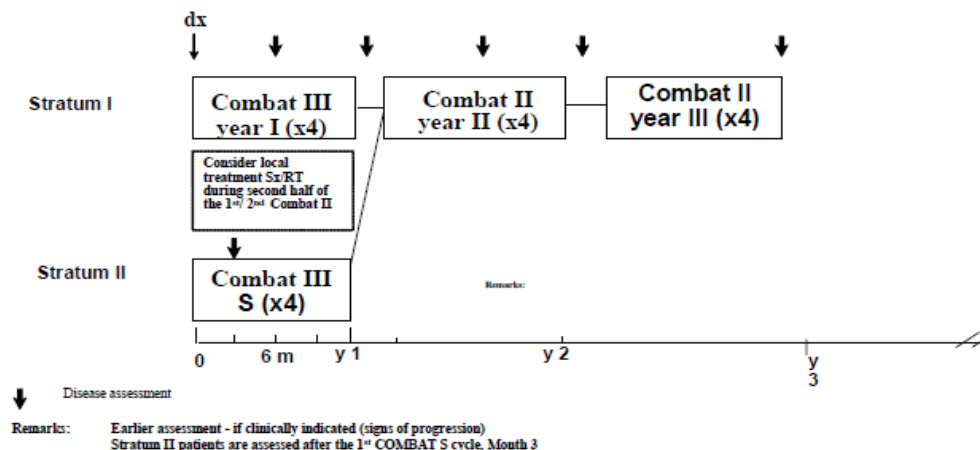
Version III 2009-April 2nd

COMBAT III year I

Name:
Pt reg. No:
Dg:
Cycle No.:

Stratum I: CNS, embryonal tumors, Osteos

Stratum II: STS, Ewing/PNETs



Celecoxib p.o. 400 mg/m²/d
D 1-78

Etoposide p.o. 25 mg/m²/d
D 1-35

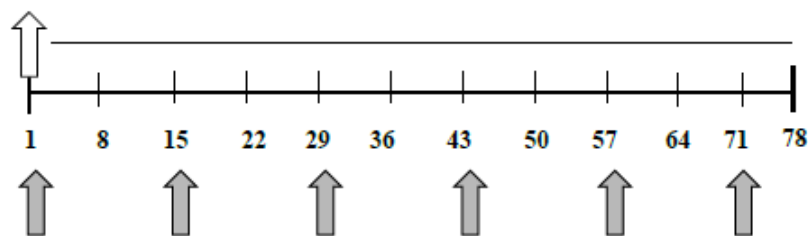
Temozolomide p.o. 30 mg/m²/d
D 36 - 77

Fenofibrate p.o. 100 mg/m²/d
D 1-78

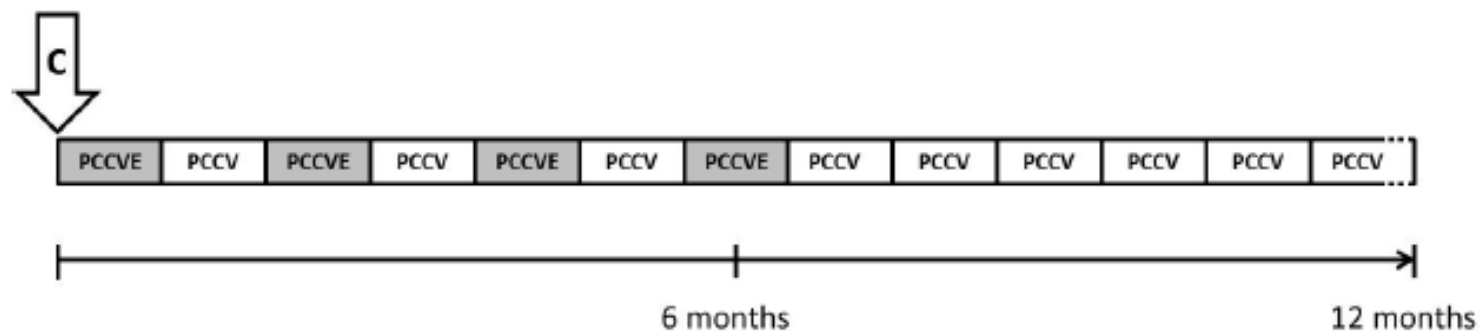
Ergocalciferol 300ku/m²/d
D 1
D-3 vit. (Vigantol gtts) 1500U/m²/d
D 1-78

AVASTIN: 10mg/kg days 1+15+29+43+57+71

COMBAT cycles should be given at 1 day intervals only, or on hematological recovery to absolute neutrophil count (ANC) $\geq 0.75 \times 10^9/l$; platelets $\geq 75 \times 10^9/l$, but no longer, than after 1 week.



METRO-NB 2012 – Treatment overview



METRO-NB 2012 – Cycle PCCVE

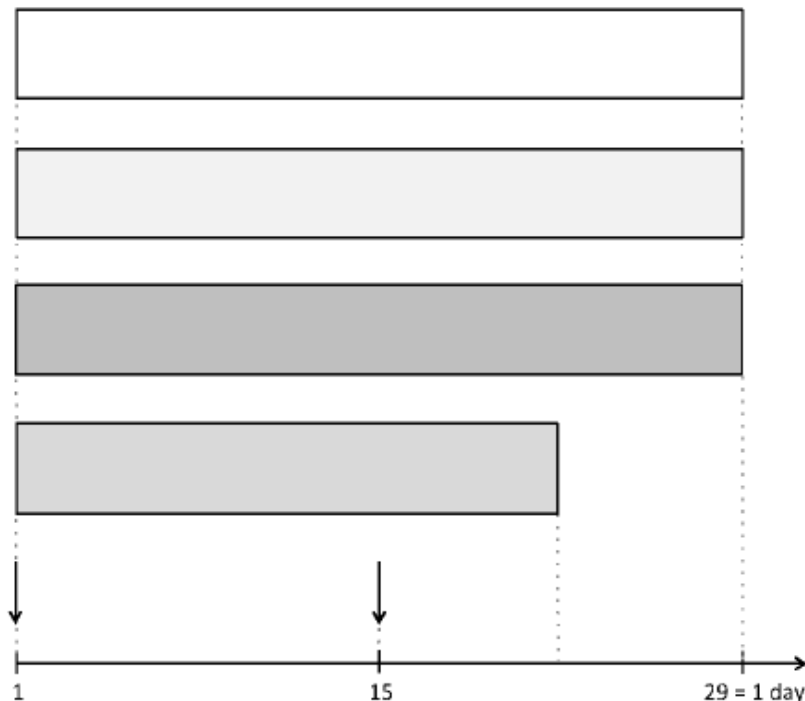
Propranolol
2 mg/kg x d p.o.*
in two divided doses
max. 120 mg/d

Celecoxib
400 mg/m² x d p.o.
in two divided doses
max. 800 mg/d

Cyclophosphamide
25 mg/m² x d p.o.**
single daily dose
max. 50 mg/d

Etoposide
25 mg/m² x d1-d21 p.o.
single daily dose
max. 50 mg/d

Vinblastine
3 mg/m² x d1, d15 i.v.
single daily dose
max. 6 mg/d



* Cave: Propranolol dose escalation cycle 1, day 1-2; ** Cave: Cyclophosphamide i.v. loading dose cycle 1, day 1

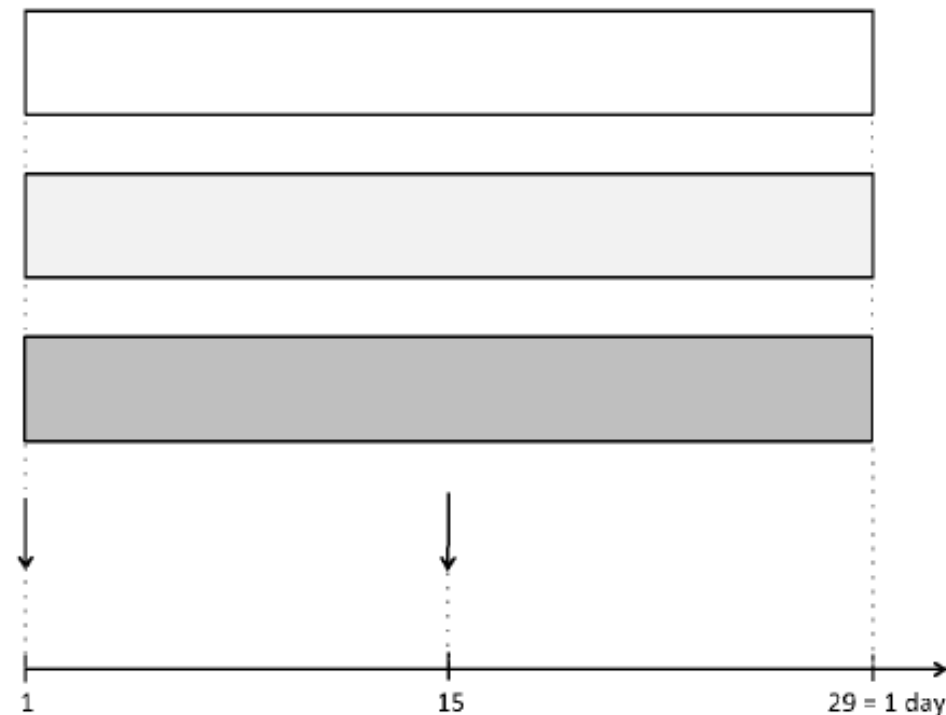
METRO-NB 2012 – Cycle PCCV

Propranolol
2 mg/kg x d p.o.
in two divided doses
max. 120 mg/d

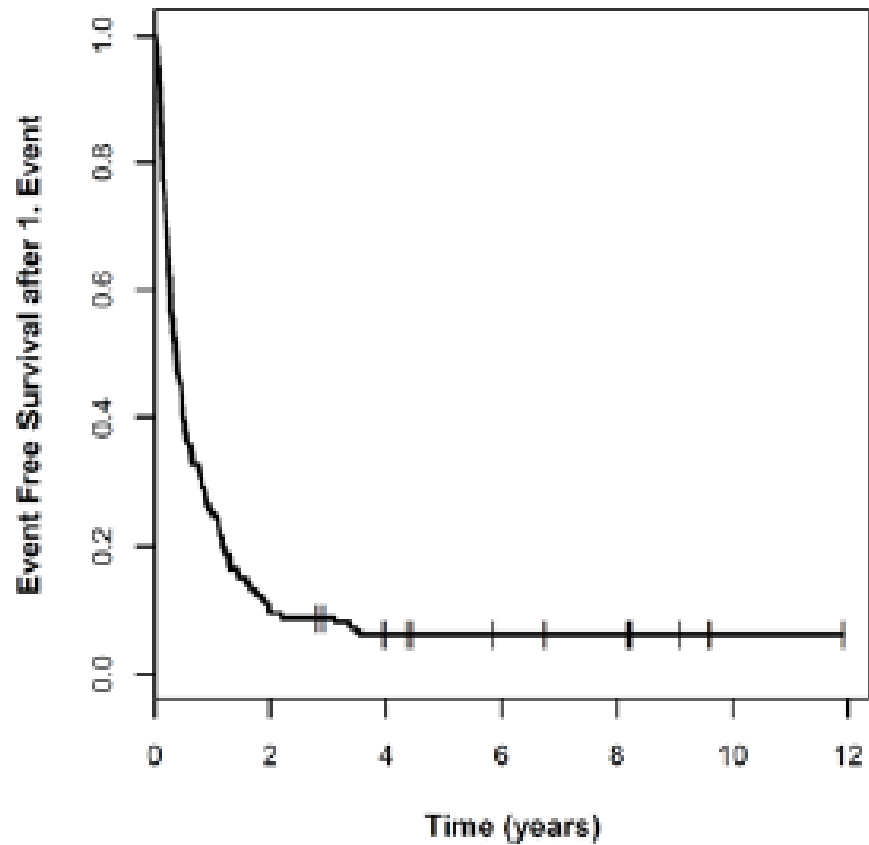
Celecoxib
400 mg/m² x d p.o.
in two divided doses
max. 800 mg/d

Cyclophosphamide
25 mg/m² x d p.o.
single daily dose
max. 50 mg/d

Vinblastine
3 mg/m² x d1, d15 i.v.
single daily dose
max. 6 mg/d



a)



b)

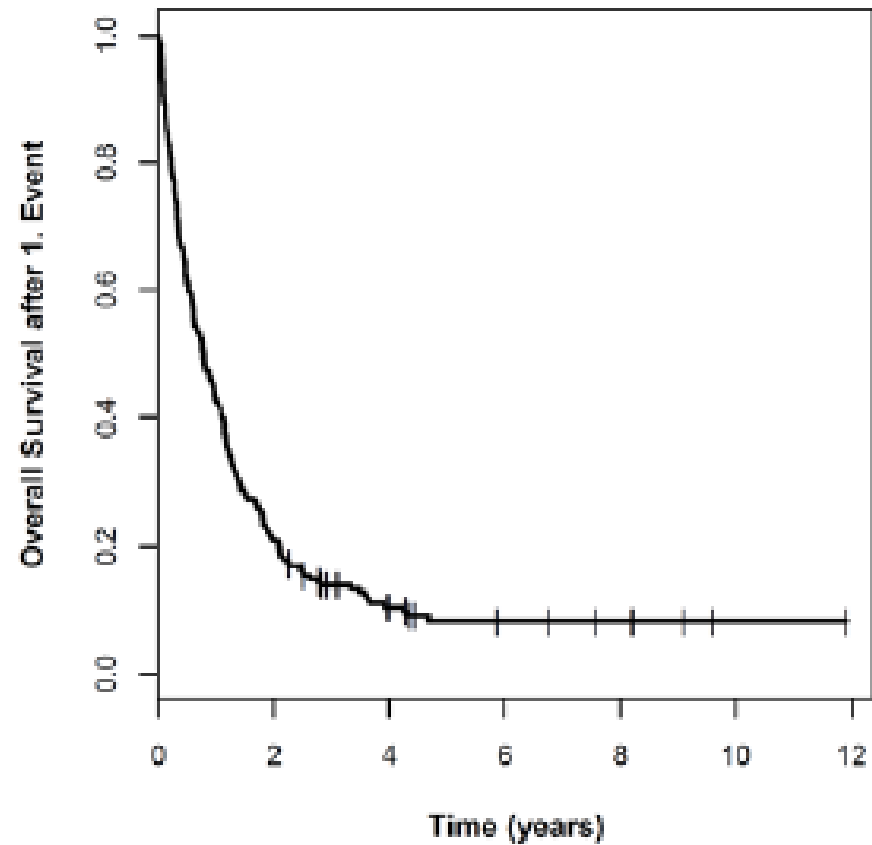
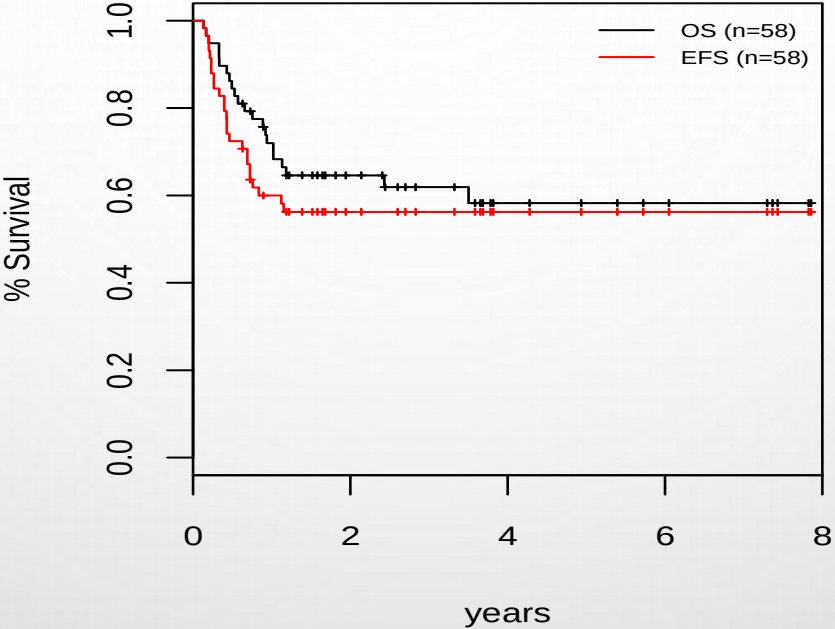


Figure 1 a) Event free survival and
b) Overall survival of 218 high-risk neuroblastoma patients after 1st relapse

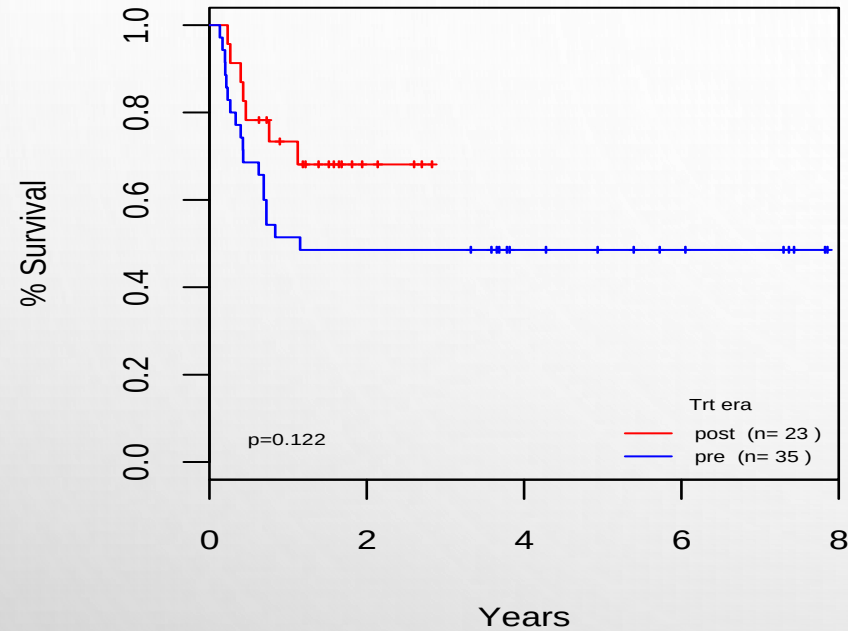
HR NBL – overall results



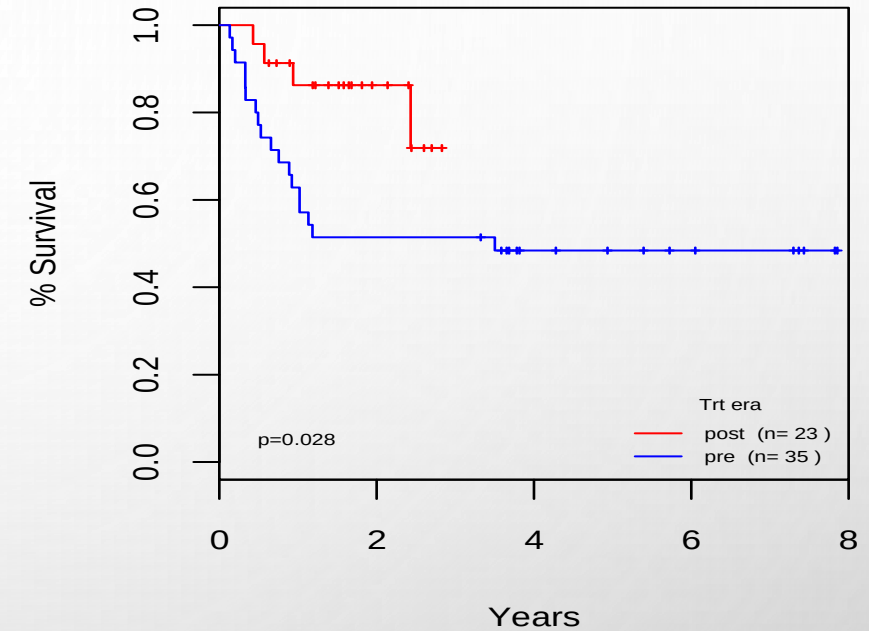
Categorie	N	2-y (CI) %	5-y (CI) %
EFS	58	56.2 (44.7-70.8) %	56.2 (44.7-70.8) %
OS	58	64.6 (53.2-78.4) %	58.3 (45.7-74.2) %

Comparisson of OS and EFS in all patients (n=58) in PRE-metronomic and POST-metronomic era

EFS



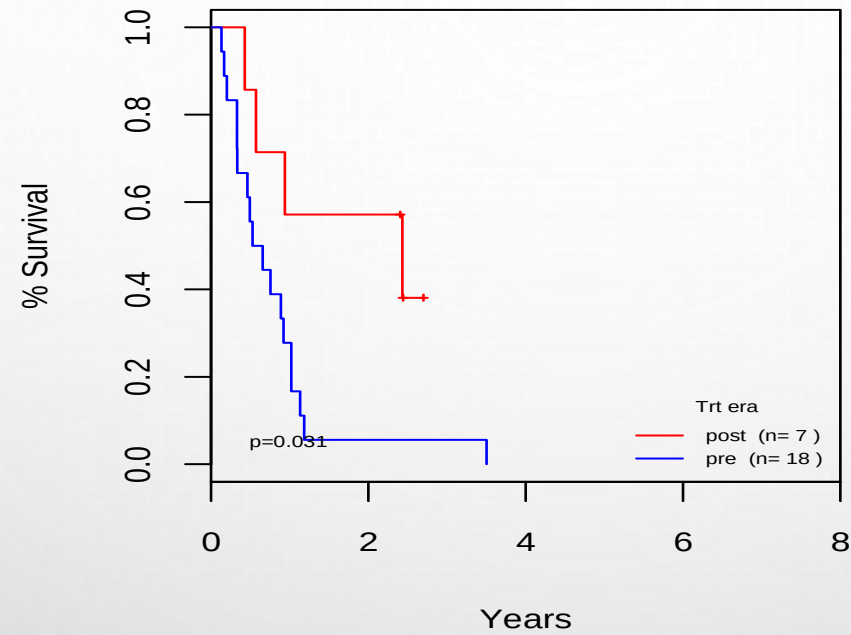
OS



Categorie	N	2-y (CI) %	5-y (CI) %
post	23	68.1 (51-91) %	NA
pre	35	48.6 (34.5-68.3) %	48.6 (34.5-68.3) %

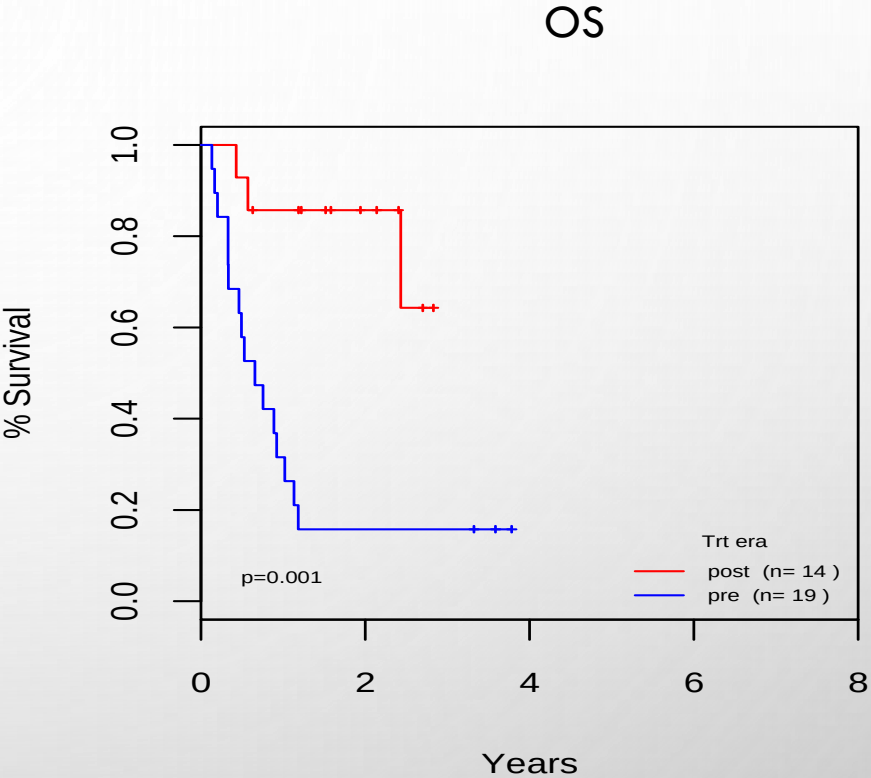
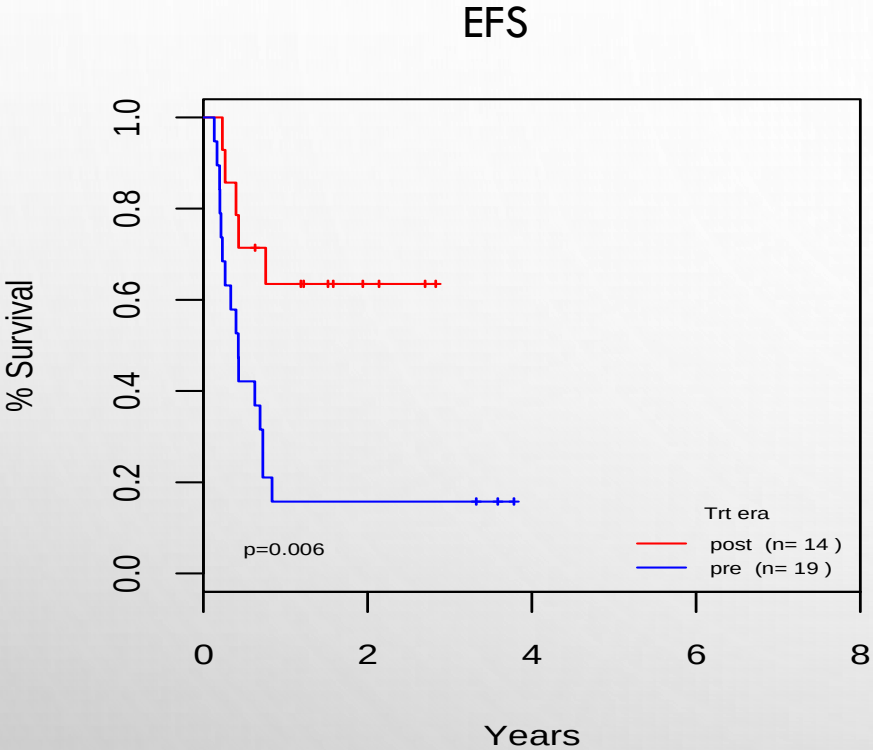
Categorie	N	2-y(CI) %	5-y (CI) %
post	23	86.2 (72.8-100) %	NA
pre	35	51.4 (37.3-71) %	48.4 (34.3-68.2) %

Comparisson of OS in relapsed patients (n=25) in PRE-metronomic and POST-metronomic era



Categorie	N	2-y OS (CI) %	5-y OS (CI) %
post	7	57.1 (30.1-100) %	NA
pre	18	5.6 (37.3-0.8) %	NA

Comparisson of OS and EFS in refractory patients (n=33)
in PRE-metronomic and POST-metronomic era



Categorie	N	2-y EFS (CI) %	5-y EFS (CI) %
post	14	63.5 (42.4-95.1) %	NA
pre	19	15.8 (5.6-44.6) %	NA

Categorie	N	2-y OS (CI) %	5-y OS (CI) %
post	14	85.7 (69.2-100) %	NA
pre	19	15.8 (5.6-44.6) %	NA

**KOMBINOVANÁ PROTINÁDOROVÁ TERAPIE S EX VIVO MANIPULOVANÝMI DENDRITICKÝMI BUŇKAMI
PRODUKUJÍCÍMI INTERLEUKIN-12 U DĚTSKÝCH, ADOLESCENTNÍCH A MLADÝCH DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S
PROGREDUJÍCÍMI, RELABUJÍCÍMI NEBO PRIMÁRNĚ METASTATICKÝMI MALIGNITAMI VYSOKÉHO RIZIKA**

EUDRACT NUMBER: 2014-003388-39

- **PRIMÁRNÍ CÍL**

- - ZHODNOTIT BEZPEČNOST AUTOLOGNÍCH VAKCÍN Z DENDRITICKÝCH BUNĚK
PRODUKUJÍCÍCH INTERLEUKIN-12 PODÁVANÝCH V KOMBINOVANÉ TERAPII PACIENTŮM S
PROGREDUJÍCÍMI, RELABUJÍCÍMI NEBO PRIMÁRNĚ METASTATICKÝMI MALIGNITAMI
VYSOKÉHO RIZIKA ANALÝZOU ČETNOSTI VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD HODNÝCH
ZVLÁŠTNÍ POZORNOSTI (AESI, ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST)“, KTERÉ TVOŘÍ
PRIMÁRNÍ KOMBINOVANÝ ENDPOINT BEZPEČNOSTI.

- **SEKUNDÁRNÍ CÍLE**

- A) STANOVENÍM DOBY DO PROGRESE
- B) STANOVENÍM CELKOVÉHO PŘEŽITÍ
- C) ZHODNOCENÍM OBJEKTIVNÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI (RECIST)
- D) ZHODNOCENÍM CBR (CLINICAL BENEFIT RATE)

- SEKUNDÁRNÍ BEZPEČNOSTNÍ CÍLE:
- DESKRIPTIVNÍ ZHODNOCENÍ FREKVENCE VÝSKYTU, ZÁVAŽNOSTI A TYPŮ VŠECH ZJIŠTĚNÝCH AE.

- **DESIGN :**

JEDNÁ SE O MONOCENTRICKOU, OTEVŘENOU, JEDNORAMENNOU STUDII PROVEDITELNOSTI. (FEASIBILITY STUDY PHASE I/II, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL)

NÁBĚR SUBJEKTŮ BUDE POSTUPOVAT DLE ADAPTIVNÍHO 5+5+5+5 DESIGNU. PO ZAŘAZENÍ SKUPINY 5 SUBJEKTŮ BUDE VYHODNOCENA BEZPEČNOST A DALŠÍCH 5 SUBJEKTŮ (Z CELKOVÉHO MAXIMÁLNÍHO POČTU 20) BUDE ZAŘAZENO, POKUD VÝSKYT AESI BUDE <20% Z KUMULATIVNÍHO POČTU ZAŘAZENÝCH SUBJEKTŮ.

SCHÉMA STUDIE- PROCEDURE

A. PACIENT VYSOKÉHO RIZIKA (PROJEKCE 3Y OS POD 25%)

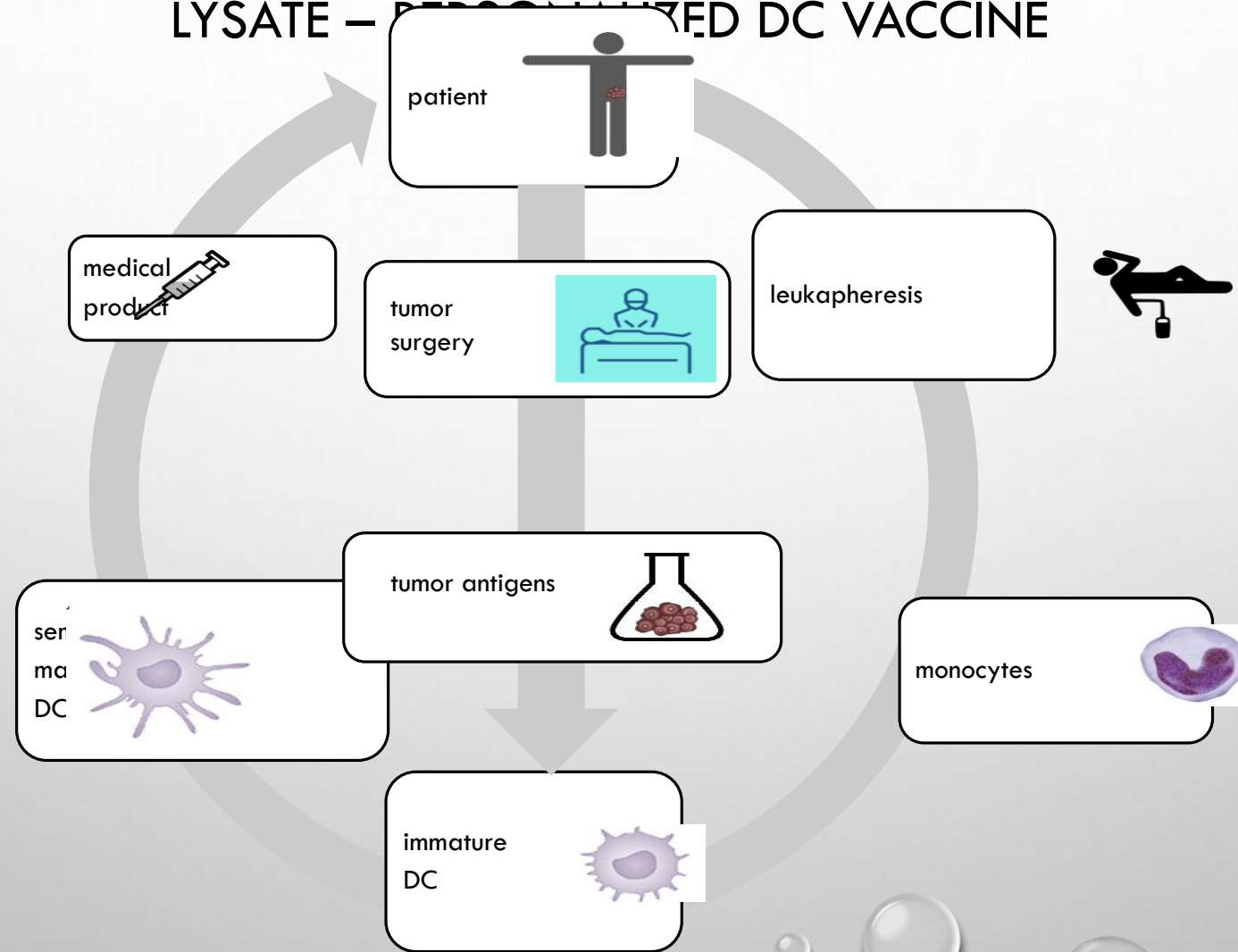
B. ODBĚR NÁDOROVÉ TKÁNĚ LYZÁT

C. SEPARACE MONOCYTŮ Z KRVĚ INKUBACE IDCS

D. LYZÁT + IDCS VAKCÍNA (ZAMRAŽENÍ)

E. PROTINÁDOROVÁ TERAPIE: KOMBINACE MTD BLOKŮ NEBO METRONOMICKÉ
CHEMOTERAPIE S APLIKACÍ VAKCÍNY POTENCOVANÉ IMIQUIMODEM I.D. Q2-4W
X 6-... (DLE POČTU VYROBENÝCH VAKCÍN, MAX. 35)

IMP: AUTOLOGOUS DENDRITIC CELLS LOADED WITH AUTOLOGOUS TUMOR LYSATE – PERSONALIZED DC VACCINE



- KAŽDÁ DÁVKA VAKCÍNY OBSAHUJE SMDC V KONCENTRACI $1-5 \times 10^6$ VE 100ML KRYOPREZERVAČNÍHO MÉDIA.
- APLIKACE VAKCÍNY BUDE PROBÍHAT JAKO “ADD-ON THERAPY” KE STANDARDNÍ LÉČBĚ DANÉHO NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ. PRVNÍ APLIKACE VAKCÍNY PROBĚHNE VE DNI 0.
- PODÁNÍ DALŠÍCH VAKCÍN BUDE NÁSLEDOVAT V TŘÍTÝDENNÍM INTERVALU (+/- 7 DNŮ).
- PŘED VAKCINACÍ BUDE LOKÁLNĚ V MÍSTĚ PODÁNÍ VAKCÍNY APLIKOVÁN V TENKÉ VRSTVĚ NA PLOŠE 2cm^2 VAKCÍNOVÉ ADJUVANTS IMIQUIMOD (ALDARA) VEČER PŘED APLIKACÍ A NÁSLEDUJÍCÍ DVA VEČERY PO APLIKACI

KDO DC_1311		accrual (4.APR.2017)	
		n	%
eligibility ass		38	100
non compliance, DOD w/o IC, PD with IC, no IC		2,4,2,4	
enrolled		26	68
avg. age	years	12,9	
sex			
	female	16	62
	male	10	38
histology			
	Ewing saroma	6	23
	osteosarcoma	5	19
	CNS	4	15
	neuroblastoma	3	12
	rabdomyosarcoma	3	12
	rhabdoid	1	4
	IMT mts	1	4
	adenocarcinoma	1	4
	synovialosarcoma	1	4
	NHL-Burkitt	1	4
diagnosis			
	up-front	6	23
	SD	2	8
	progress.	18	69
DOD		8	31

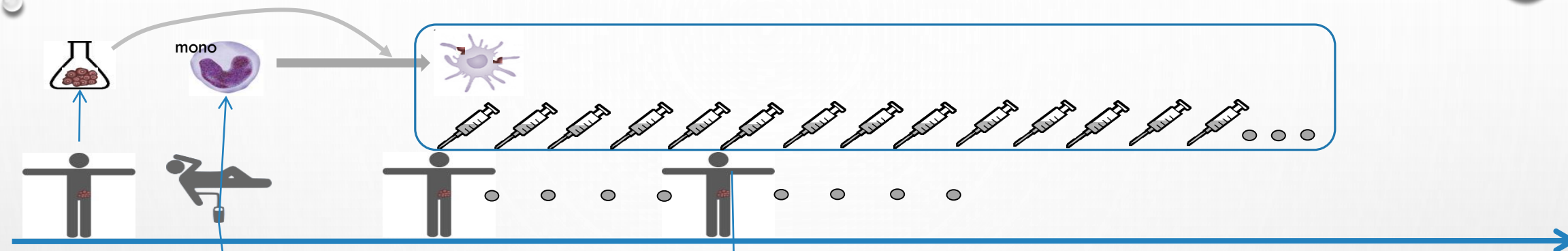
surgery		n	%
	yes	24	92
	no	2	8
	(re-surgery)	3	
tumor lysate			
	yes	19	79
	no	2	8
	N.A.	3	13
leukapheresis			
	yes	16	84
	no	1	5
	pending	2	11
	(re-collection)	1	
product			
	yes	14	88
	no	2	13
	(re-elutriation)	1	
treatment			
	yes	8	57
	no (QC)	2	14
	pending	4	29
(UST-11)	yes	1	

- PRIMÁRNÍ CÍL: NEZAZNAMENÁNY „AESI“ (DEFINOVANÉ JAKO):
 - ALERGICKÁ HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA PODÁNÍ HODNOCENÉHO LP STUPEŇ 3 A VÍCE
 - PŘÍZNAKY AKUTNÍ ČI SUBAKUTNÍ AUTOIMUNITNÍ REAKCE TÝKAJÍCÍ SE ORGÁNOVÉ TOXICITY, KTERÉ MOHOU BÝT V PŘÍČINNÉ SOUVISLOSTI S PODÁNÍM VAKCÍNY, MANIFESTUJÍCÍ SE DO 30 DNŮ PO APLIKACI VAKCÍNY.
 - LOKÁLNÍ REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE VAKCÍNY A ADJUVANS STUPEŇ 4 A VÍCE
 - INFEKČNÍ KOMPLIKACE STUPEŇ 3 A VÍCE KTERÉ MOHOU SOUVISET S VAKCINACÍ.
- (VŠE DLE CTC AE VERZE 4)

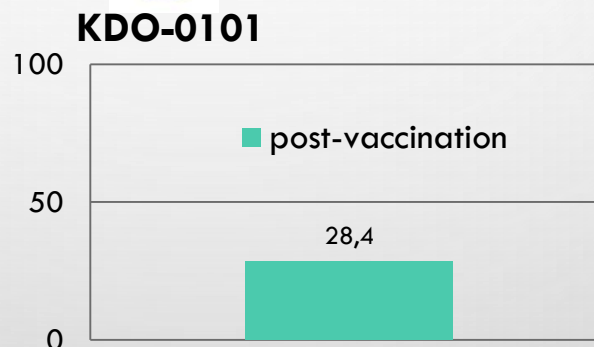
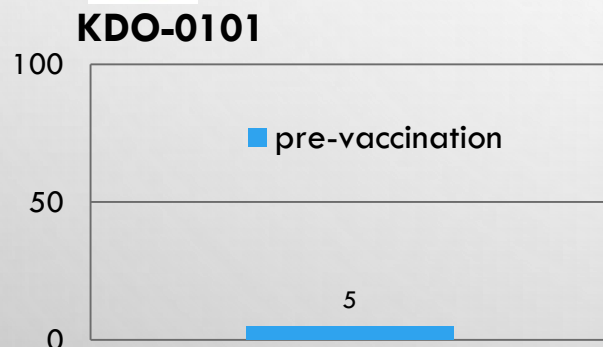
INFLAMMATORY REACTION AT THE VACCINATION SITES



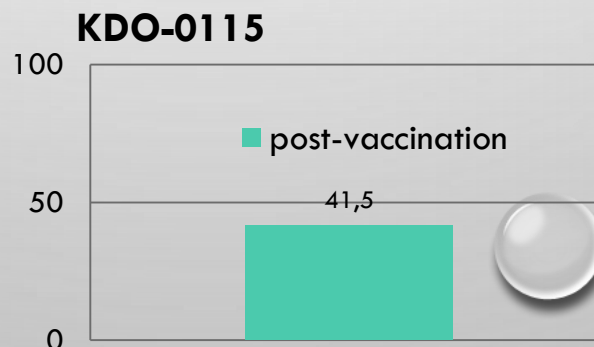
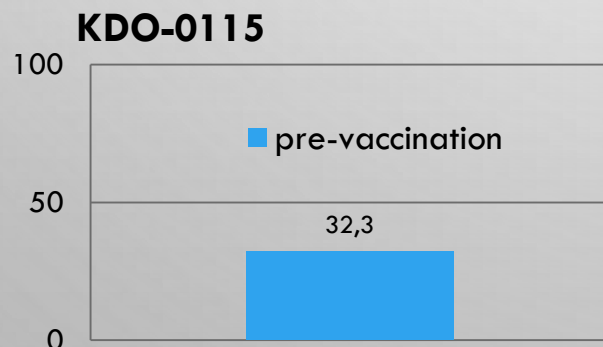
EX VIVO EVALUATION OF POST-VACCINATION T-CELL REACTIVITY TO DC-PRESENTED ANTIGENS



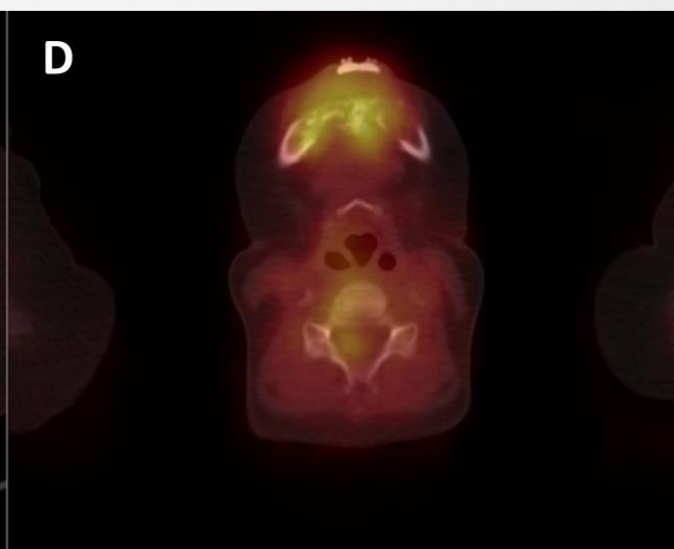
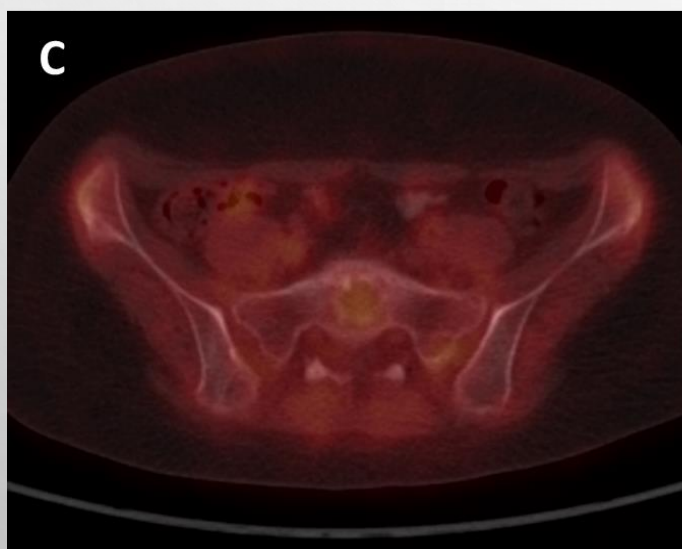
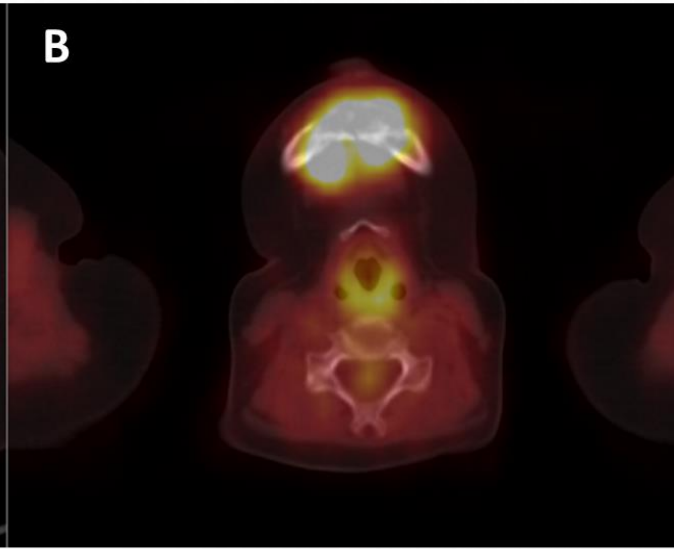
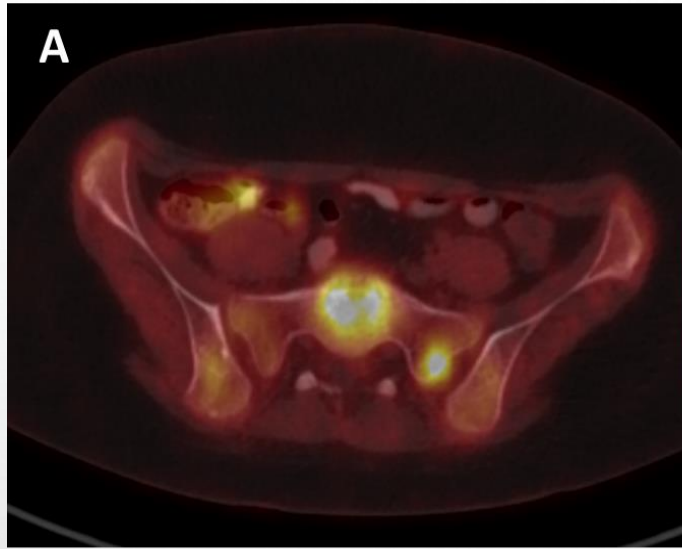
T-cell reactivity
(% division)



T-cell reactivity
(% division)



➤ personalized anti-cancer DC-based vaccine stimulates pre-existing immune response against cancer antigens of individual patients



DĚKUJI ZA POZORNOST