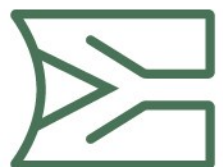


DANSKE KRÆFTFORSKNINGSDAGE 2021

Kan vi forbedre overlevelsen for glioblastomer?

Ulrik Lassen, professor og ledende overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
Centerleder, Kræftens Bekæmpelses Dansk Center for målrettet behandling af hjernetumorer
- The DCCC Brain Tumor Center,



The DCCC Brain Tumor Center

The Research Center is a member of DCCC and supported by The Danish Cancer Society

#DKD2021

Vi har formuleret 5 områder, der repræsenterer de største udfordringer for at forbedre behandlingen af primær hjernekræft (GBM)

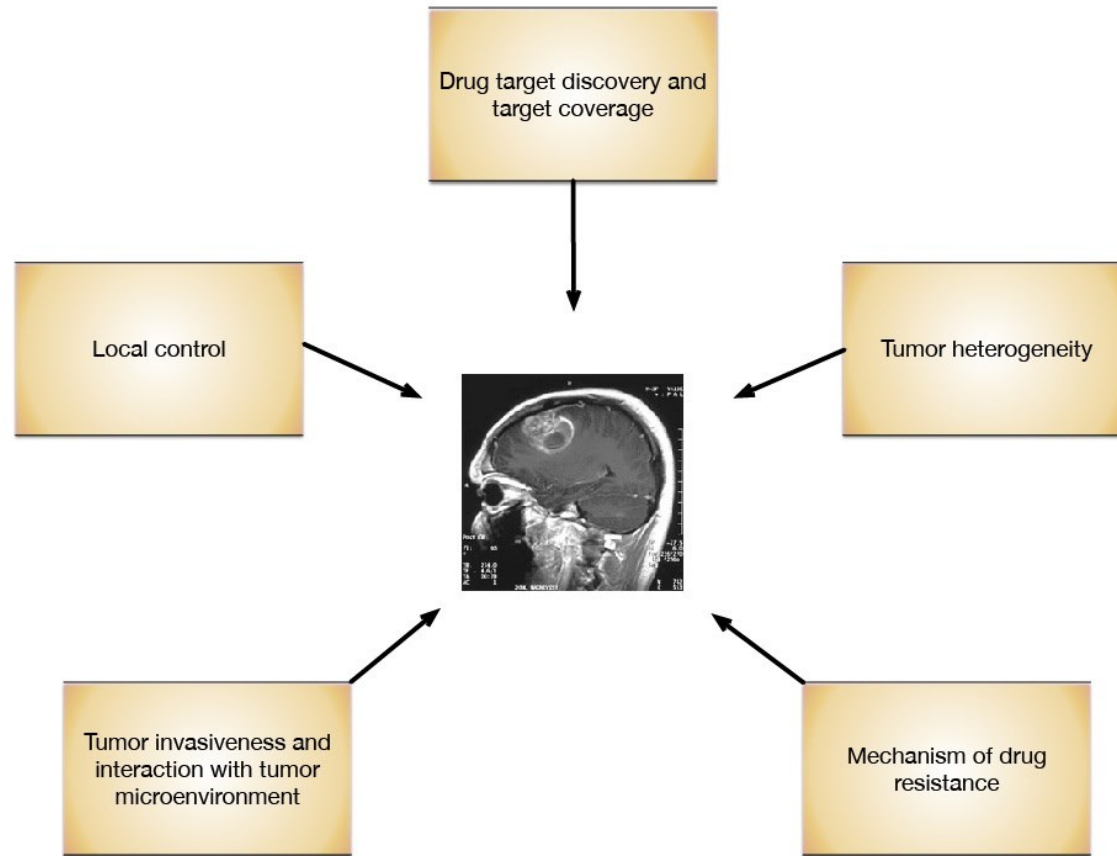


Figure 1: Five challenges we will address

Overordnet formål

- Det overordnede formål er at forbedre overlevelsen og livskvaliteten for patienter med hjernekræft
- Dette kræver en omfattende national og multidisciplinær indsats
- Til dette har vi foreløbig designet 20 projekter (work-packages)
- Derigennem vil vi forbedre kirurgiske indgreb med målrettede teknikker og bedre diagnostik
- Levere mere målrettet og skånsom stråleterapi
- Initiere innovative laboratorie- og kliniske forsøg med målrettet medicin
- Oprette en omfattende national database med kliniske data og helgenom-data for at identificere faktorer for behandlingssvigt og senfølger

Infrastruktur

- Der er etableret et sekretariat på Rigshospitalet i relation til det eksisterende neuroonkologiske netværk (neurokirurgi, neurologi, onkologi, patologi, radiologi, nuklearmedicin, bioinformatik og molekylærbiologi)
- De vigtigste opgaver er:
 1. Etablering af en robust og transparent organisation
 2. Understøttelse af bestyrelsen og styregruppen
 3. Koordiering af sikker datahåndtering
 4. Kommunikation af videnskabelige resultater til fagfolk og offentligheden
 5. Opdatering af hjemmeside
- Sekretariater arrangerer workshops og et årligt videnskabeligt møde

Organisering og WPs

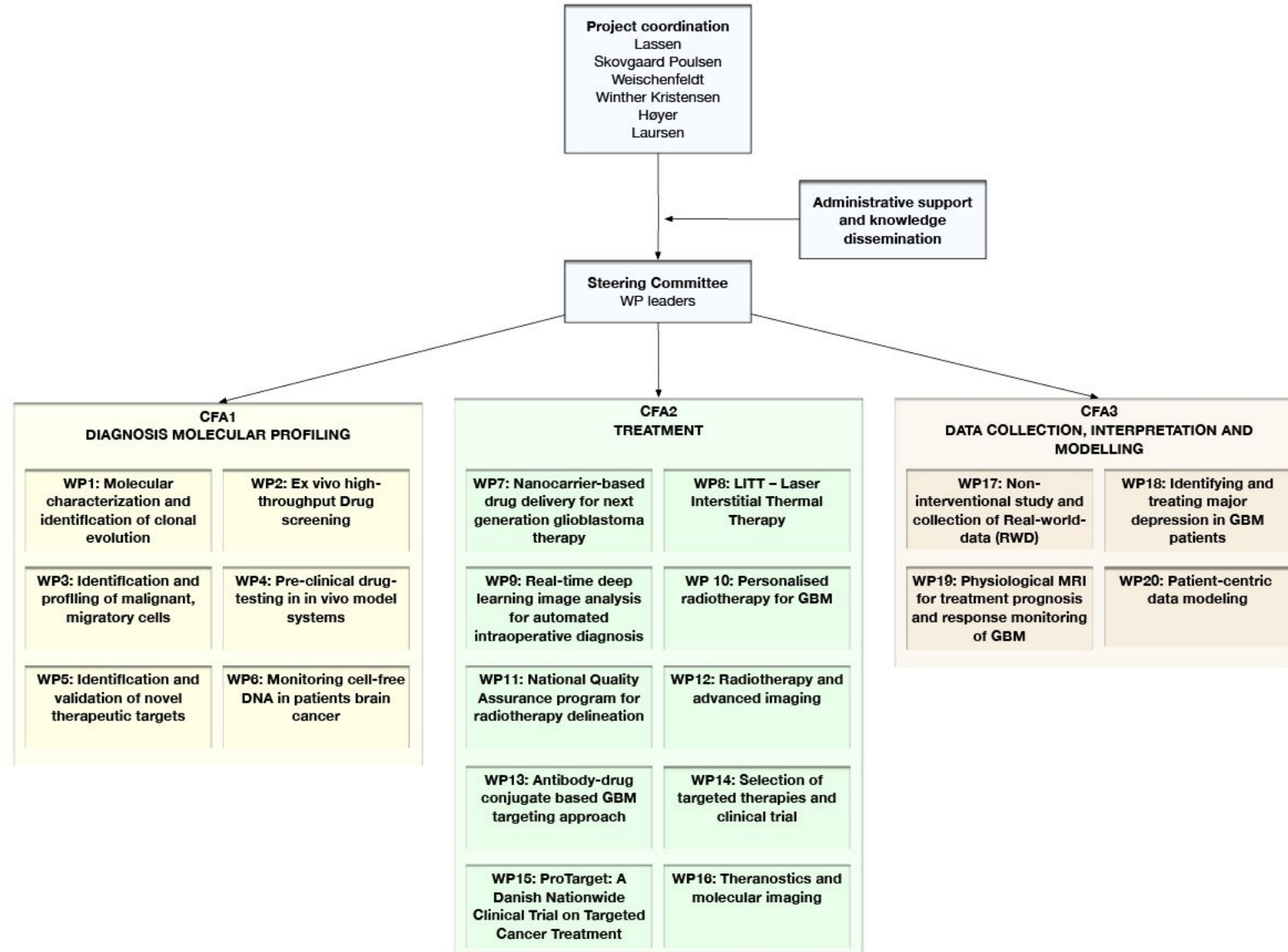


Figure 2: Organisation of the project & governance. The program is organised into a Project Coordination team that coordinates the overall structure and key decision of the project. A Steering committee is composed of work-package (WP) leaders, and is responsible for the coordination between the WPs, and ensures the project's short- and long-term progress.

WP2: Ex vivo high-throughput Drug screening of GBM patient-derived cells

- Primære patient-deriverede organoids (PDO) fra WP4 behandles i 384-well plates (brønde) med fysiologisk relevante doser af lægemidler og kombinationer i et automatiseret laboratorie-system.
- Det består af > 400 lægemiddelkandidater og kombinationer med relevans til molekylære data.
- 20 prøver profileres hvert år.
- Organoidernes response til behandlingen måles med forskellige molekylærbiologiske metoder for at identificere individuelle “fingerprints” for patient prøverne.
- Dette giver mulighed for at identificere nye targets og lægemidler, der er målrettet forskellige subpopulationer, inklusiv glioblastom stamceller.
- Ved at kombinere response, prognose og molekylære profiler genereres nye hypoteser om links mellem genetiske og epigenetiske ændringer.
- Selektive lægemiddel responses kan valideres i ex vivo kulturer og musemodeller i WP4.

WP7: Nanocarrier-based drug delivery for next generation glioblastoma therapy

- Dette projekt undersøger farmakologiske forhold ved 3 forskellige NC designs i etablerede GBM grise-modeller, hvor der implanteres humane GBM celler, hvorefter der indsættes convection enhanced delivery (CED), som sikrer lokal administration af nanopartikler:
 - 1) Liposomer 100 nm (large),
 - 2) guld nanopartikler 50 nm (medium),
 - 3) polymeriske miceller 10 nm (små), som alle mærkes radioaktivt
- Endepunkt: hvilken model har de bedste farmakologiske egenskaber

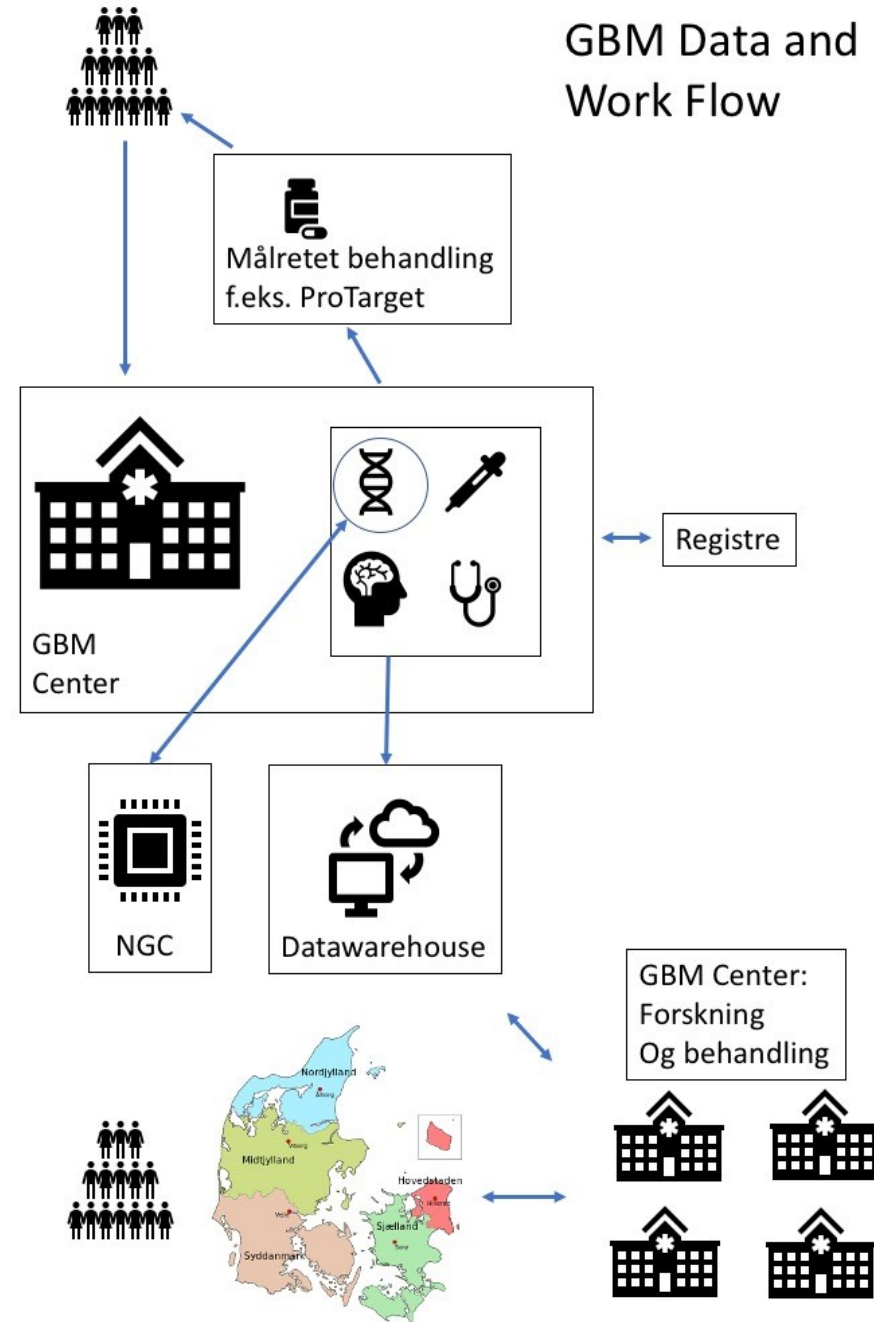
WP8: Magnetic Resonance guided Laser Interstitial Thermal Therapy (MRgLITT) as supplementary treatment for Brain Cancer.

- LITT er minimalt invasivt og derfor at foretrække læsioner, der ellers er svære at nå.
- Den første GBM patient blev behandlet med LITT i December 2020
- Dette projekt vil undersøge:
 1. Tumor biologi og respons ved LITT (præ-LITT biopsi og whole-genome sequencing)
 2. Randomiseret sammenligning af LITT versus stereotaktisk stråleterapi af CNS-metastaser
 3. Undersøgelse af den termale fordeling efter LITT
 4. Post-LITT påvirkning af BBB permeabilitet, med relation til evt. efterfølgende medicinsk behandling.

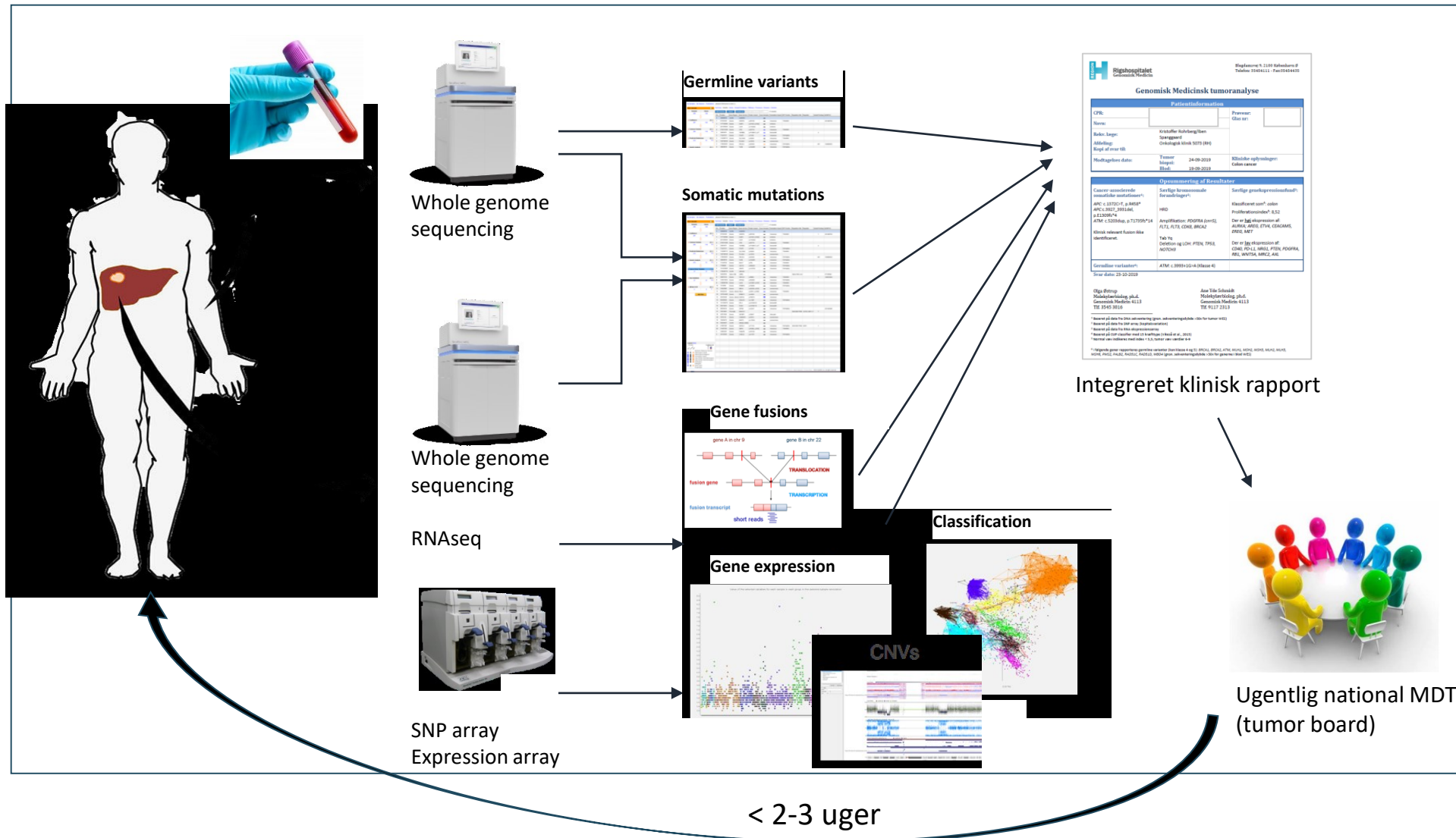
WP10: Personalised Radiotherapy for GBM

- Hypotese: "personalized" stråleterapi forbedrer behandlingen af GBM ved at forbedre lokal kontrol og reducere bivirkninger
- Metoder: der skal iværksættes følgende kliniske forsøg:
 - Fase 1 dosis-eskalation for at øge lokal kontrol.
 - Fase 2 randomiseret forsøg for at teste AI-targetet versus standard target-vurdering.
 - Fase 2 protonterapi forsøg for at reducere bivirkninger.

WP 14: Selection of targeted therapies and allocation of patients to clinical trial



Setup for genomisk profilering af kræft



Hvilke patienter?
 Patients uden flere
 Kendte behandlinger:

Rigshospitalet,
 Siden 2013:
 WES+RHA seq
 Siden 2020: WGS + RNA
 I 2021: nationalt i DK

Ny-diagnosticeret GBM
 Rigshospitalet
 Siden 2016:
 WES+RNA seq
 Siden 2020: WGS + RNA
 I 2021: nationalt i DK

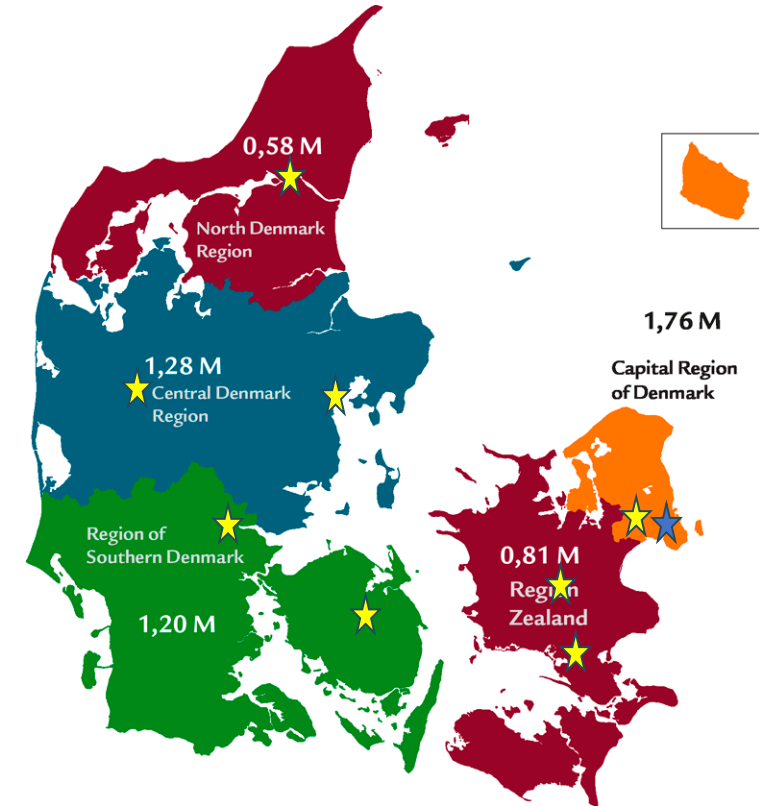
In 2021-22
 Ny-diagnosticeret NSCLC*
 Metastatisk Brystkræft*
 Sarkomer
 Pædiatrisk og op til 30 år.
 Hæmatologisk kræft
 Arvelig kræft

*Kun Rigshospitalet

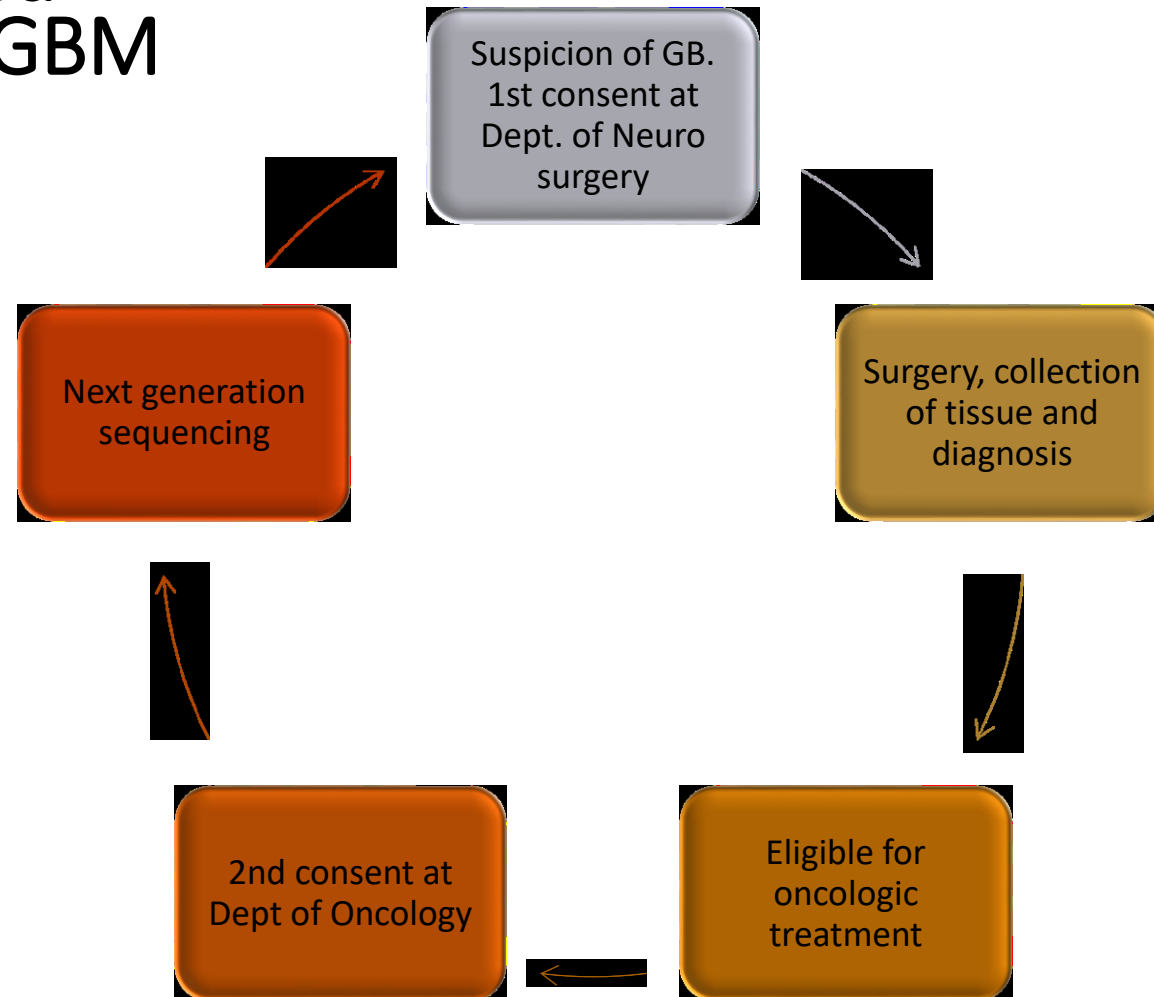
#DKD2021

National Tumor Board

- ✓ Mødes hver uge (virtual meeting)
 - ✓ Ekspertter/specialer: Klinisk Onkologi, Molekylær Biologi, Genomics, Klinisk Genetik, Bioinformatik og Patologi
 - ✓ anbefaler mulige behandlinger
-
- ★ ✓ Kliniske forskningsenheder (TrialNation)
 - ★ ✓ Dedikeret Fase 1 Enhed (TrialNation)



Forsøgsdesign ved WGS af pt. med GBM

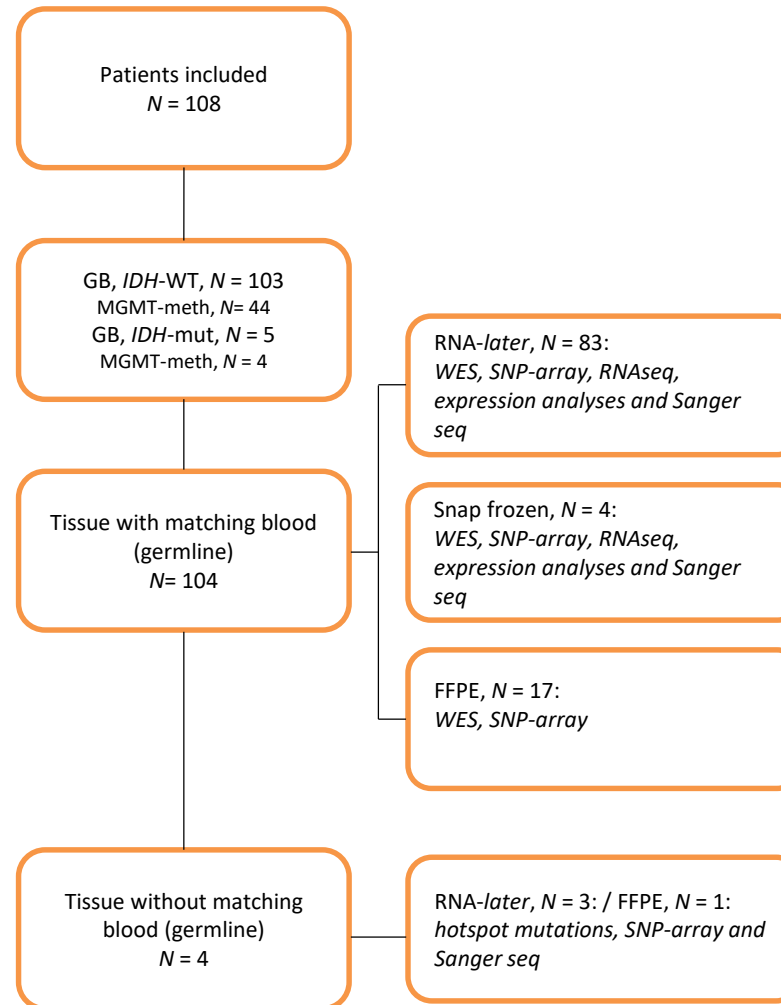


The Copenhagen Glioblastoma cohort

Inklusions kriterier

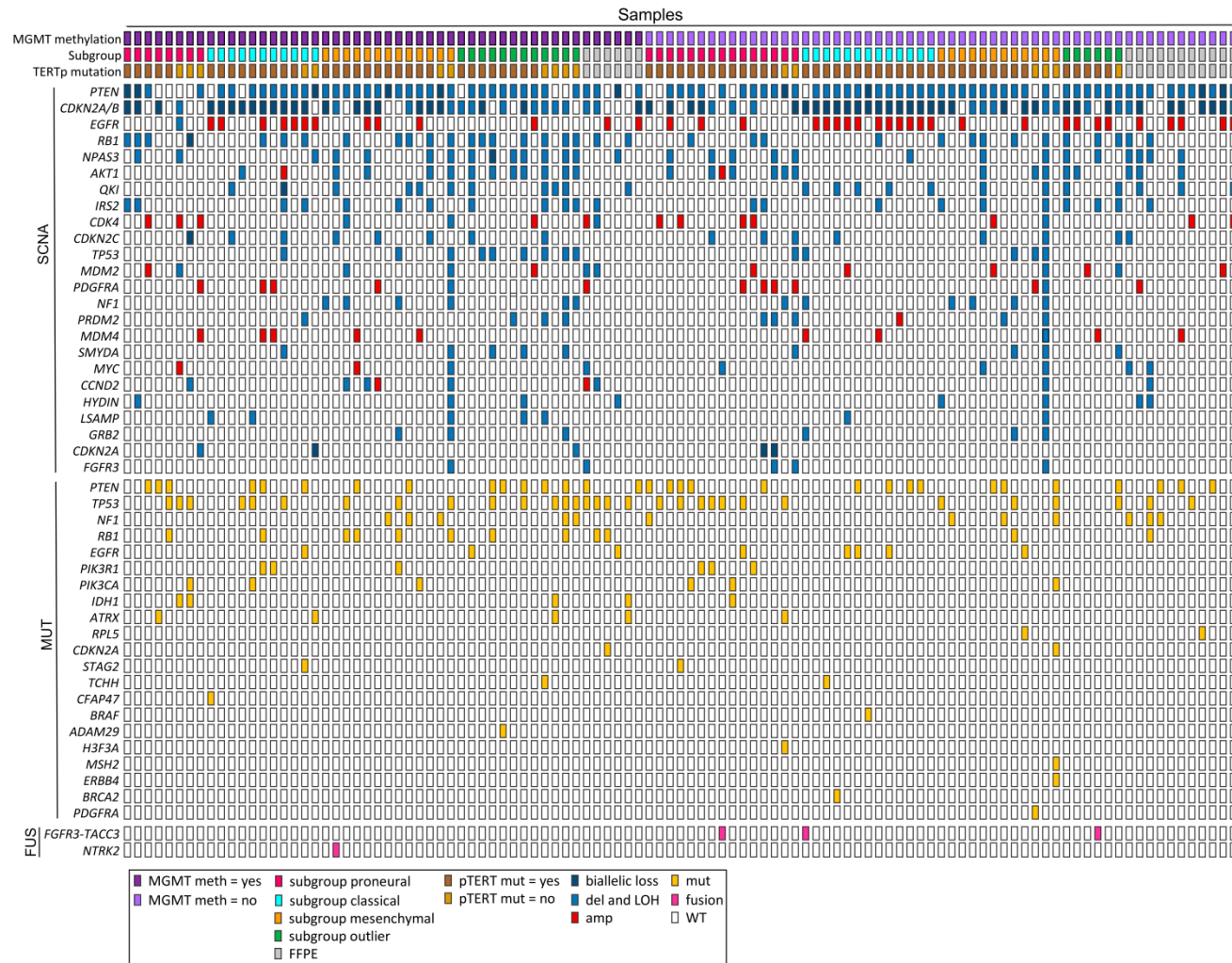
- ≥ 18 år
- Nydiagnosticeret GBM
- Operation/biopsy ved Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
- Underskrevet, informeret samtykke

Patients, vævshåndtering og genomiske analyser



Nørøxe et al. Mol Oncol. 2019

Resultater



Foreslåede målrettede behandlinger siden juni 2020 (78 patienter)

- 14 patienter med et potentielt target (actionable):
 - 2 x TMB high => Protarget, CPI
 - 2 x EGFR->SEPT14 fusion => EGFR-inhibitor
 - CDKN2A/CDKN2B biallelic deletion => consider CDK 4/6 inhibitor
 - FGFR1 activating mutation => Pemegatinib
 - ATM mutation (loss-of-function) => ATR-inhibitor
 - BARD1 missense mutation => consider PARP inhibitor
 - HRD => consider PARP-inhibitor
 - FGFR3 -> TACC3 fusion => Permigatinib
 - High expression of KDR and KIT/PDGFR => consider VEGF-inhibitor)
 - BRAF v600E mutation = > BRAF/MEK-inhibitor

Endvidere er 2 patienter i behandling med *NTRK*-hæmmere pga. *NTRK*-fusion

WP15: ProTarget: A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling

Formål:

- At beskrive effekt og sikkerhed af kommercielt tilgængelige, målrettede lægemidler til behandling af patienter med forskellige kræfttyper og kendte genomiske varianter
- At udføre helgenomsekventering og analysere andre biomarkører for at studere resistensmekanismer og identificere nye behandlingsmuligheder.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04341181

Hvad er unikt ved det danske forsøg?

- Genomisk profilering med WGS er indført nationalt med ugentlige MTB (virtuelt)
- Pga. det Nationale Genomcenter har vi høj datasikkerhed og en fantastisk infrastruktur
- Vi har et stærkt internationalt samarbejde pga. en stor og anerkendt Fase 1 Enhed
- ProTarget er en del af et internationalt netværk med datadeling
- ProTarget er det 4. forsøg af sin art i verden, så Danmark er på verdenskortet
- ProTarget er et nationalt forsøg for alle patienter i Danmark, påbegyndt i oktober 2020

Lægemedler: so far...leveret vederlagsfrit fra pharma (Roche, Pfizer, GSK, Lilly, Incyte)

- Cotellic (cobimetinib)
- Zelboraf (vemurafenib)
- Herceptin (trastuzumab)
- Perjeta (pertuzumab)
- Tarceva (erlotinib)
- Alecensa (alectinib)
- Erivedge (vismodigib)
- Totalt 15 lægemidler, but more to come (hopefully)
- Tecentriq (atezolizumab)
- Kadcylla (Trastuzumab emtansin)
- Bavencio (avelumab)
- Inlyta (axitinib)
- Zejula (niraparip)
- Verzenios (abemaciclib)
- Retsevmo (selpercatinib)
- Pemazyre (pemigatinib)

WP17: Non-interventional study and collection of Real-world-data (RWD)

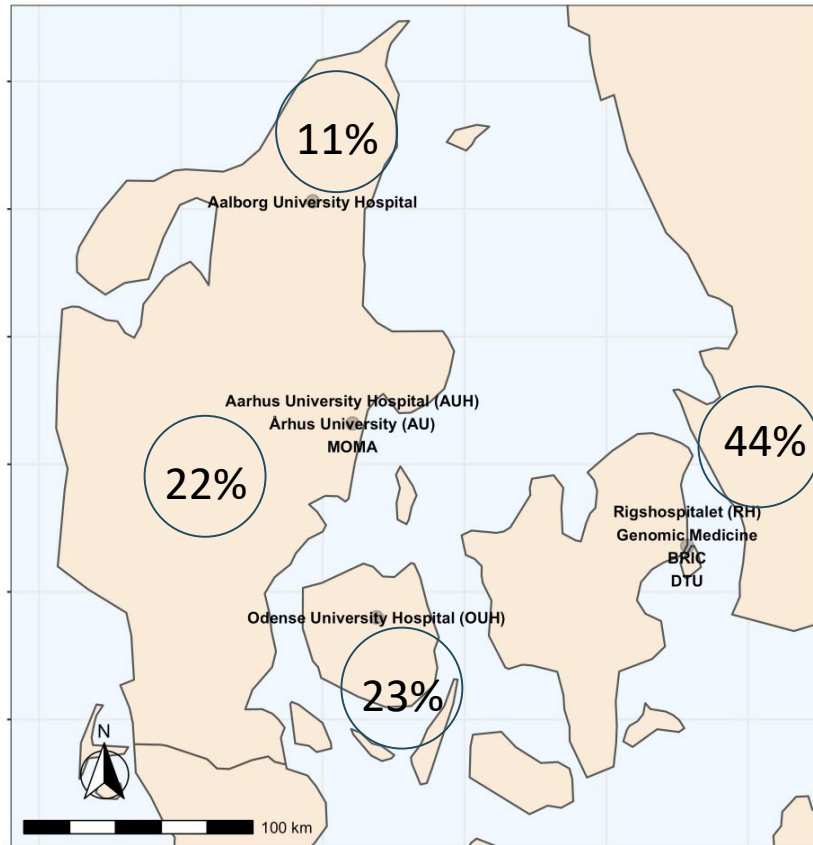


FIGURE 13. The four national sites in the Danish Cancer Society's Cancer Research Center for Targeted Treatment of Primary Brain Tumors. Made in R version 4.0.2

Master Observational Trial (MOT) er en hybrid mellem molekylært baserede interventions-studier og registerforsøg med real-world data (RWD)¹

Herved udnyttes styrken ved f.eks. avanceret gendiagnostik med omfattende kliniske data og etableres real-world evidence til at understøtte et øko-system for personlig medicin.

Vi vil over 5 år inkludere 1.500-2.000 patienter med GBM fra de 4 nationale centre

Både primære og recidiv patienter vil tilbydes helgenom sekventering (WGS)* for at identificere resistensmekanismer

Dette innovative tiltag kan sætte nye nationale og internationale standarder for patient-centreret og data-drevet integration af unikke datasæt, med integration af RKPP data.

¹ Dickson D et al. Cell, 2020

*Udvalgt patientgrupper under NGC

Etiske aspekter

- Alle tilladelser fra det videnskabetiske komite-system tilvejebringes
- Alle forhold vedrørende databeskyttelse (GDPR), og retningslinjer vedr. genom-analyser fra NVK, NGC og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik overholdes
- Kræftens Bekæmpelses etiske retningslinjer overholdes.
- Patient-paneler inddrages i informationspraksis vedrørende kliniske forsøg.
- Patientinddragelse er central og PRO-værktøjer benyttes og videreudvikles.
- Alle regler vedr. skriftlig informeret samtykke overholdes

Konklusion

- Der er et stort behov for et nationalt center for hjernetumorer
- Dette center samler ekspertisen, og sikrer flere og bedre behandlingstilbud til patienter fra hele Danmark
- Dette innovative tiltag kan sætte nye nationale og internationaler standarder for patient-centreret og data-drevet integration af unikke datasæt

Klinisk praksis + Data = Forskning

Data redder liv