



Targeteret behandling

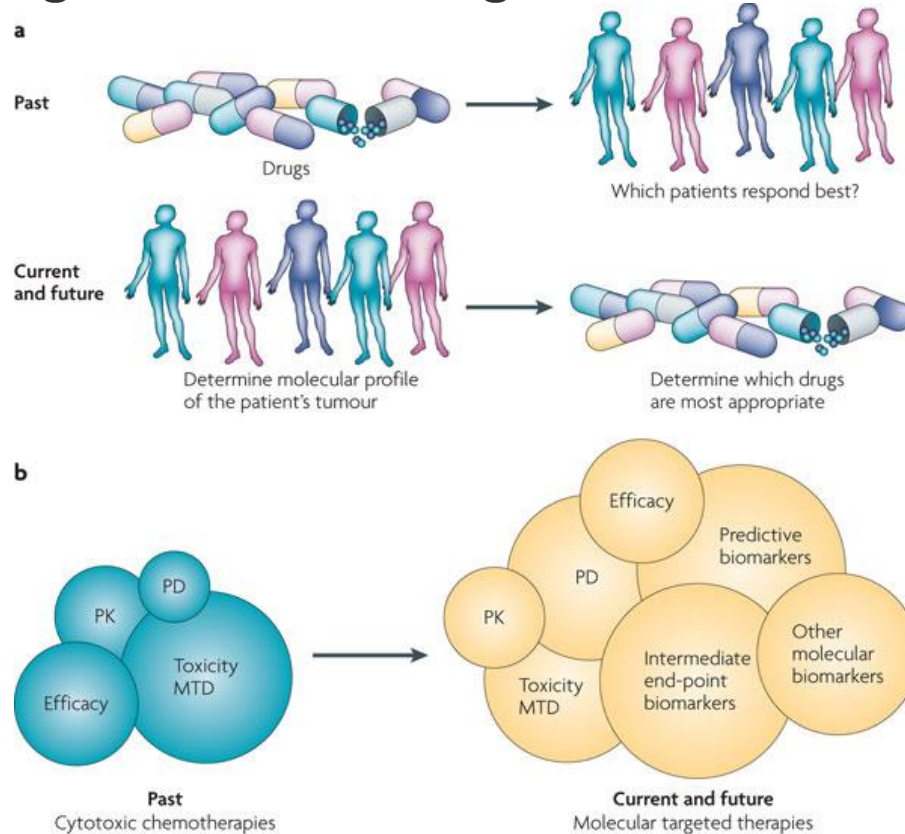
Ulrik Lassen, overlæge, forskningsleder
Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
Professor i Klinisk Onkologi og Personlig Medicin
Københavns Universitet



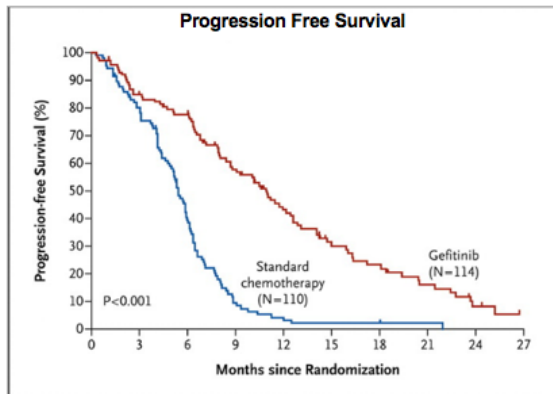
Vi har længe benyttet målrettet behandling

- Antihormonel behandling af brystkræft er baseret på udtryk af østrogen.
- Bestemmelse af HER2-genekspression ved brystkræft er rutine på grund af behandling bl.a. med trastuzumab og Enhertu.
- B-RAF-hæmmere til melanomer med B-RAF V600-mutation.
- EGFR-hæmmere (erlotinib, gefitinib, osimertinib) til EGFR-muterede pulmonale adenokarcinomer.
- Crizotinib, lorlatinib mm. til ALK- eller ROS1-mutationer ved lungekræft.
- PARP-hæmmere godkendt til BRCA-muteret ovariecancer mm.

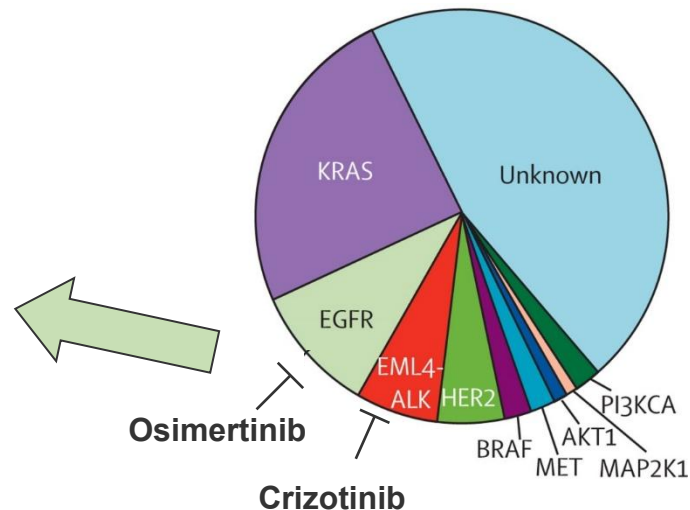
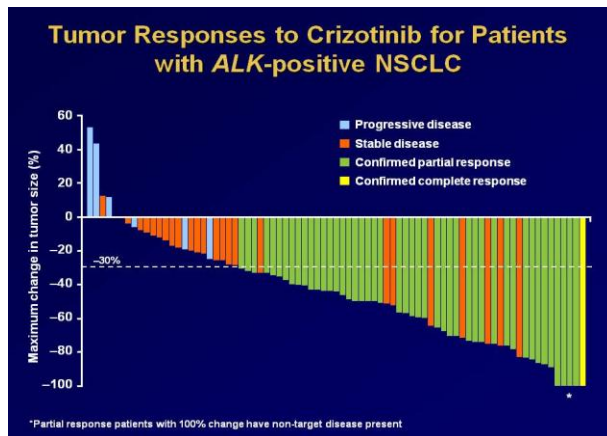
Moderne lægemiddeludvikling



Behandling af lungecancer afhængig af mutationsstatus



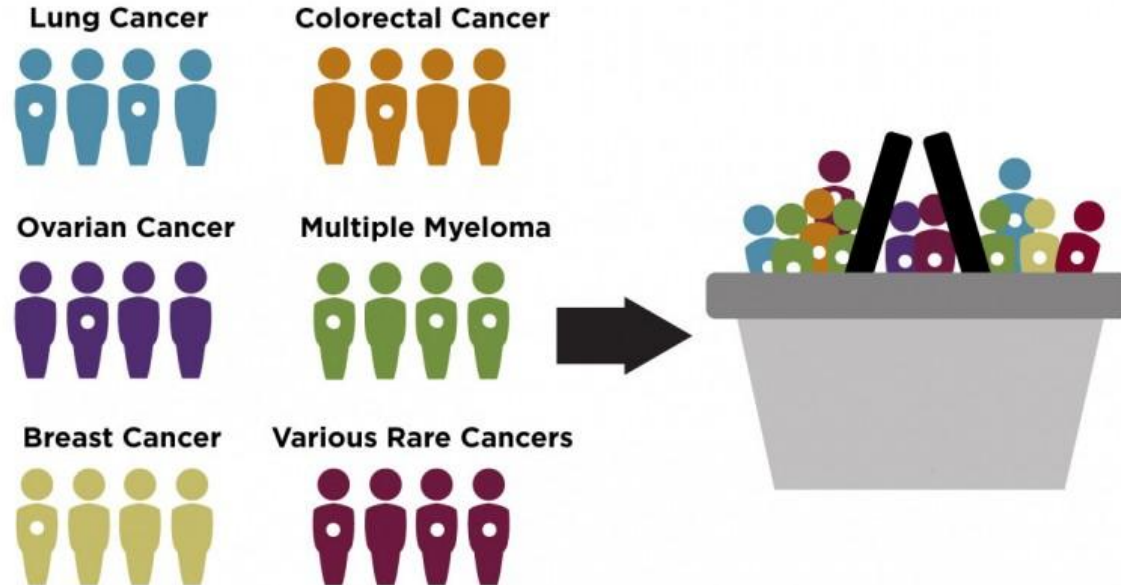
Maemondo et al., *N Engl J Med* 2010



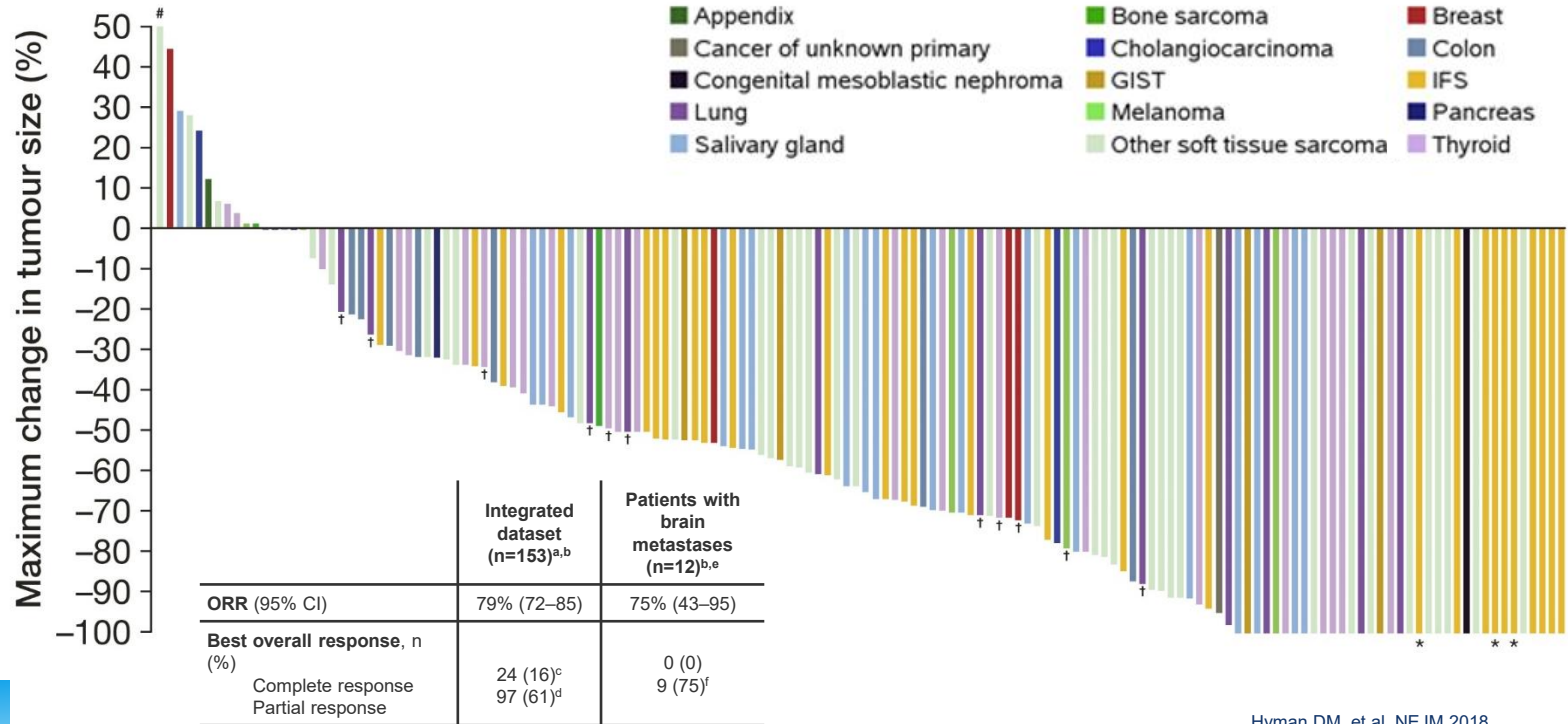
tilstedeværelse af behandlingsmål

Kwak et al., *N Engl J Med* 2010

Basket forsøg – 1 specifikt target, tumor agnostisk



Larotrectinib has tumour-agnostic efficacy in TRK fusion- cancer



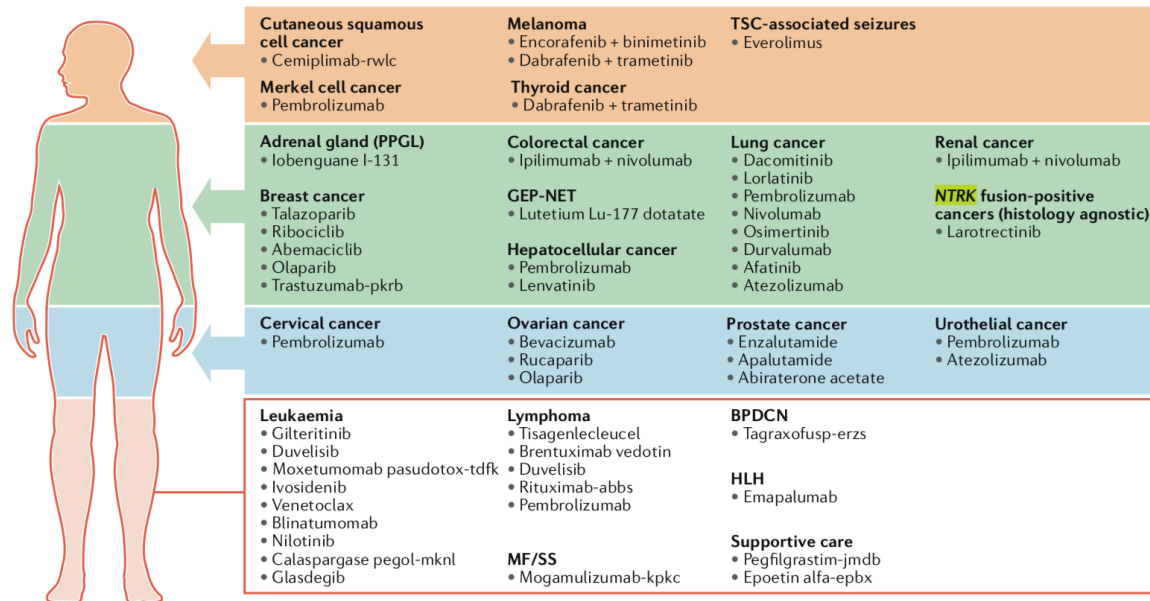
Hyman DM, et al. NEJM 2018

Approvals in 2018: a histology-agnostic new molecular entity, novel end points and real-time review

Gideon M. Blumenthal* and Richard Pazdur

Nature Reviews Clinical Oncology 2019

FDA drug approvals in 2018

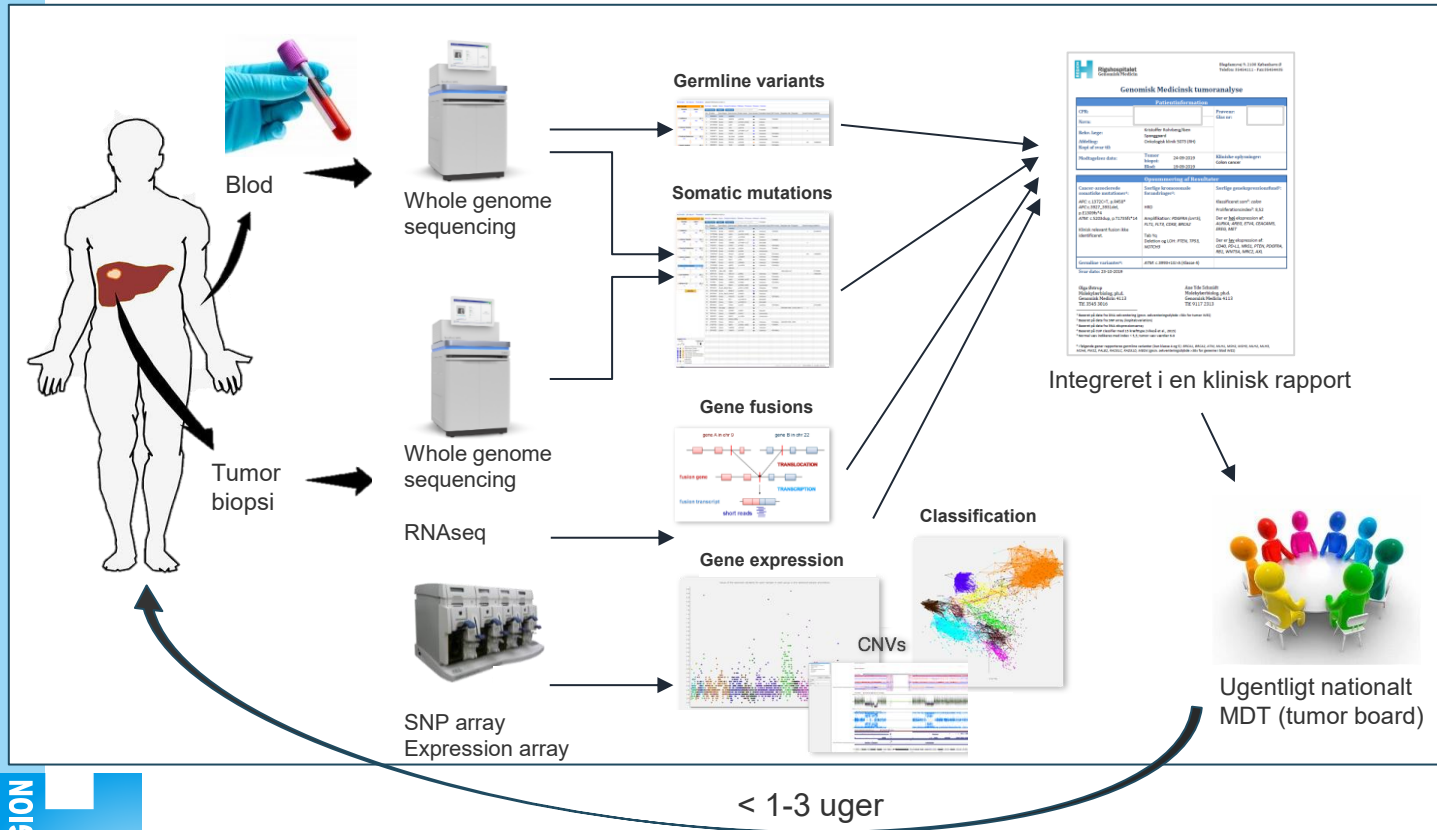


Copyright 2003 by Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com

PRESCRIPTIONS



**“This is one of those new miracle drugs.
If you can afford it, it’s a miracle.”**



Hvilke patienter?
Ingen yderligere
standardbehandlinger:

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

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

Siden 2021-22
Ny-diagnosticeret NSCLC*
Metastatisk Brystkræft*
Sarkom, Pancreas,
Pædiatrisk og op til 30 år.
Hæmatologisk cancer
Arvelig cancer, Thymom

Danish National Molecular Tumor Board

- Ugentlige møder
- 40 profiler diskuteres/uge
 - Ca. 1500 cases årligt (stigende)
- 25-30 personer (avg) deltager
- Aktuelt 1time/uge



Figure 4: Participants in the Danish National Molecular Tumor Board and related tasks

Data og pipeline

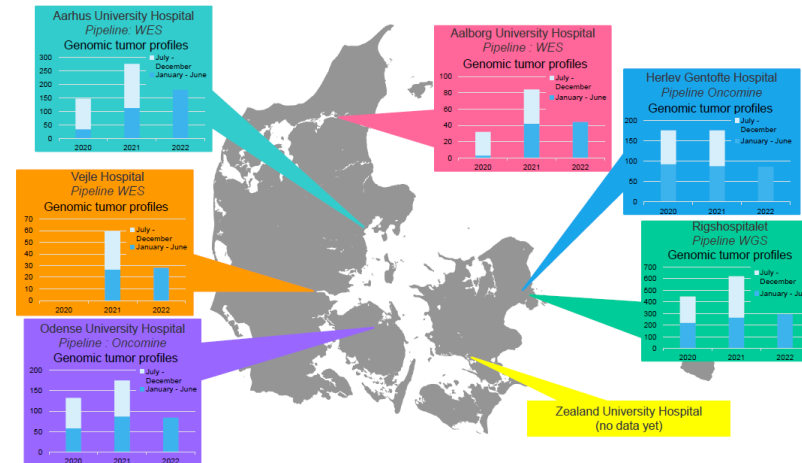
Alle pipelines baserer sig på NGS

- WGS: RH/GM (mindre germlinepanel)
- WES: Aalborg, AUH/MOMA (mindre germlinepanel), Vejle (større germlinepanel)
- Oncomine (panel): OUH (-germline), Herlev (mindre germlinepanel)

Næstved og Gødstrup: Køres via RH hhv. AUH

DCCC Variantfortolkningsnetværket

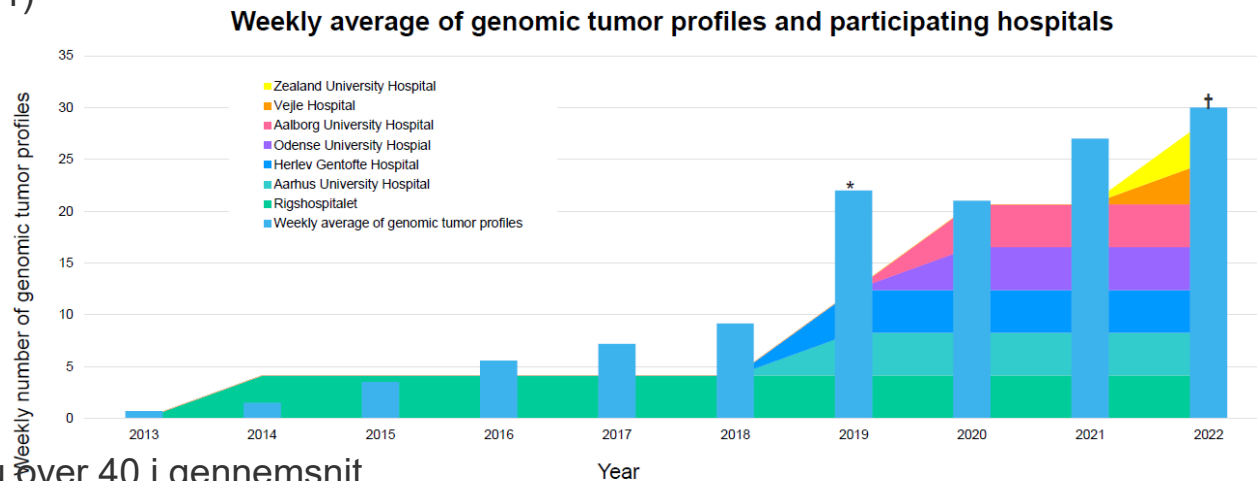
"Netværk for harmonisering af somatisk variantfortolkning i behandlingsøjemed for patienter med behandlingsrefraktær cancer" årlige internatmøder 2021, 2022 + 18-19/9 2023 samt 4 tidligere workshops (2012, 2019, 2020, 2021)



Baggrund for DNMTB

Etablering af molekylært tumorboard:

- Rigshospitalet hver 2. uge fra 2013, fra 2019 ugentligt
- Nationalt tumorboard DNMTB - AUH, Herlev (2018)
- OUH, Aalborg (2019)
- Vejle og Næstved (2021)
- Gødstrup (2022)



Fra 0,5 ugentlig case til nu over 40 i gennemsnit

Dette forventes øget med faktor 5-10



National MTB og fælles databaser

Forskningsmæssigt

- Opgørelse over effekter ved off-label behandling
- Undersøge komplekse genomiske mønstre og interaktioner

Klinisk

- Til brug for målrettet behandling
- Søge efter kliniske forsøg til specifikke patienter
- Finde eksisterende patienter til kliniske forsøg (eks. ProTarget)
- Erfaringsdeling på tværs af landet
- Til brug i de nationale tumorboards (onkologi/hæmatologi)

Det vil derfor være af interesse at etablere:

- En national database over fundne varianter
- Kobling til klinisk information



The ProTarget study – A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment based on Genomic Profiling

- **ProTarget-studiet** er et dansk investigator-initieret fase II-klinisk forsøg, der har til formål at forbedre patienters adgang til kommercielt tilgængelige molekylært målrettede kræftlægemidler baseret på genomisk profilering af tumoren.
- Studiet har til formål at undersøge sikkerheden og effekten af disse behandlinger, når de anvendes uden for deres godkendte indikation til behandling af patienter med relevante, behandlingsbare molekylære forandringer (actionable targets).
- Herved ønsker vi at identificere nye prædiktive biomarkører for målrettede behandlinger uden for de godkendte indikationer samt generere nye data og væsentlig indsigt i de molekylære signalveje, der blandt andet er involveret i udviklingen af resistens over for målrettede terapier.
- Over 300 patienter er inkluderet (se poster)

<https://protarget.dk>

Konklusion

- Ca 10-15 nye midler mod kræft godkendes hvert år
- Kræft – en sygdom i generne
- Genfejl – mutation styrer kræftvækst
- Nye lægemidler angriber mål/genfejl
- Fremtid: Kortlægning af udvalgte kræftgener mhp individuel design af kræftbehandling
- Vi har ikke brug for patienter til vores forsøg, men forsøg til vores patienter!

