
Status persontilpasset onkologisk systembehandling i Norge anno 2022 / IMPRESS studien

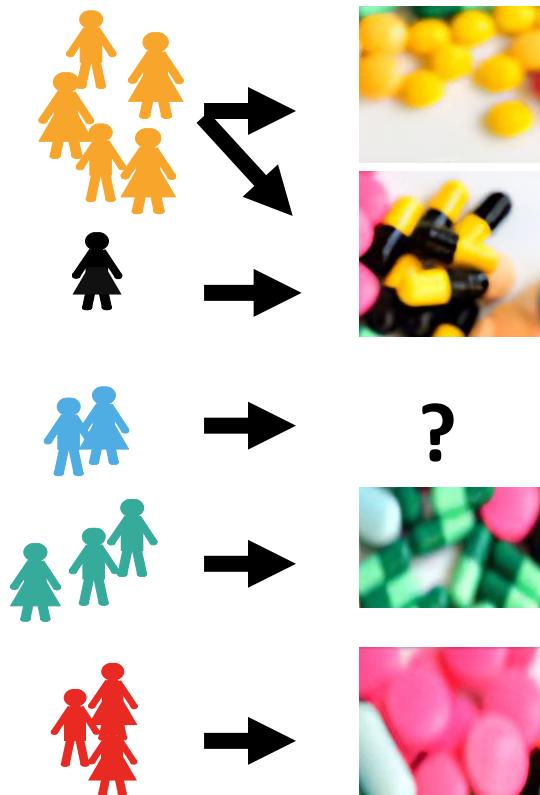
Åslaug Helland, Onkolog

Kreftbehandling – store endringer siste tiden

One size fits all



Precision Medicine



Requirements:

Sufficient molecular diagnostics available

Knowledge on new drugs and mechanisms

Available drugs

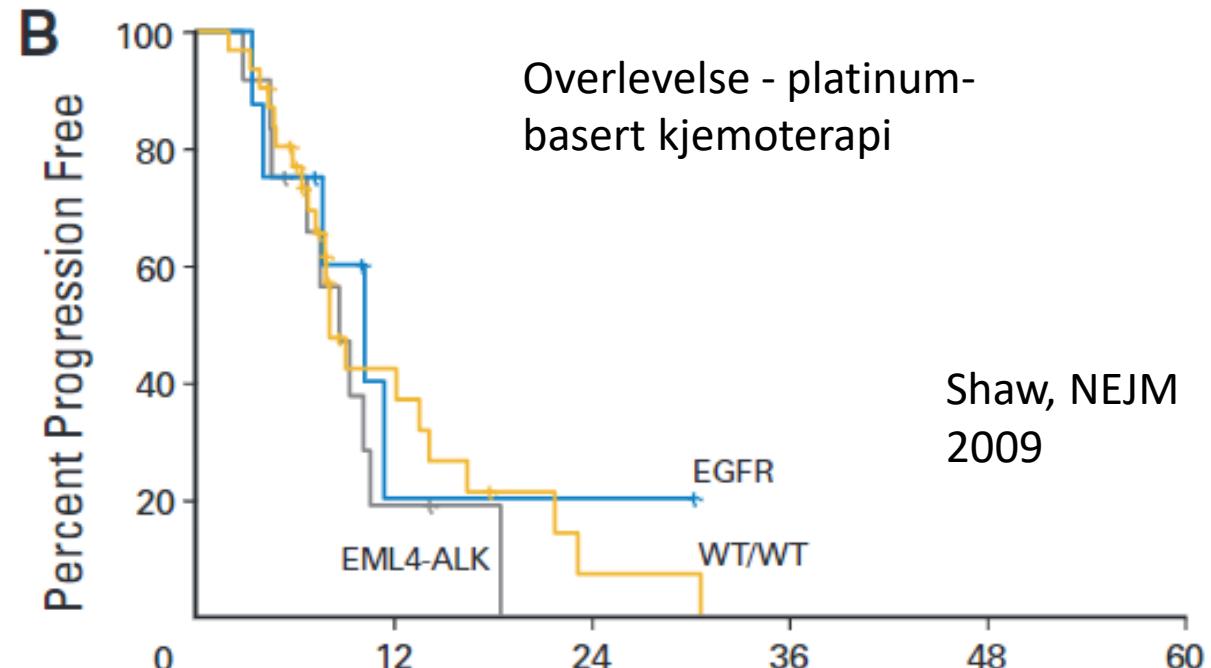


«The genes, not only the tissue, will steer the treatment»

Dr John Mendelsohn,
Past President, MDACC,
Texas

ALK-positiv sykdom

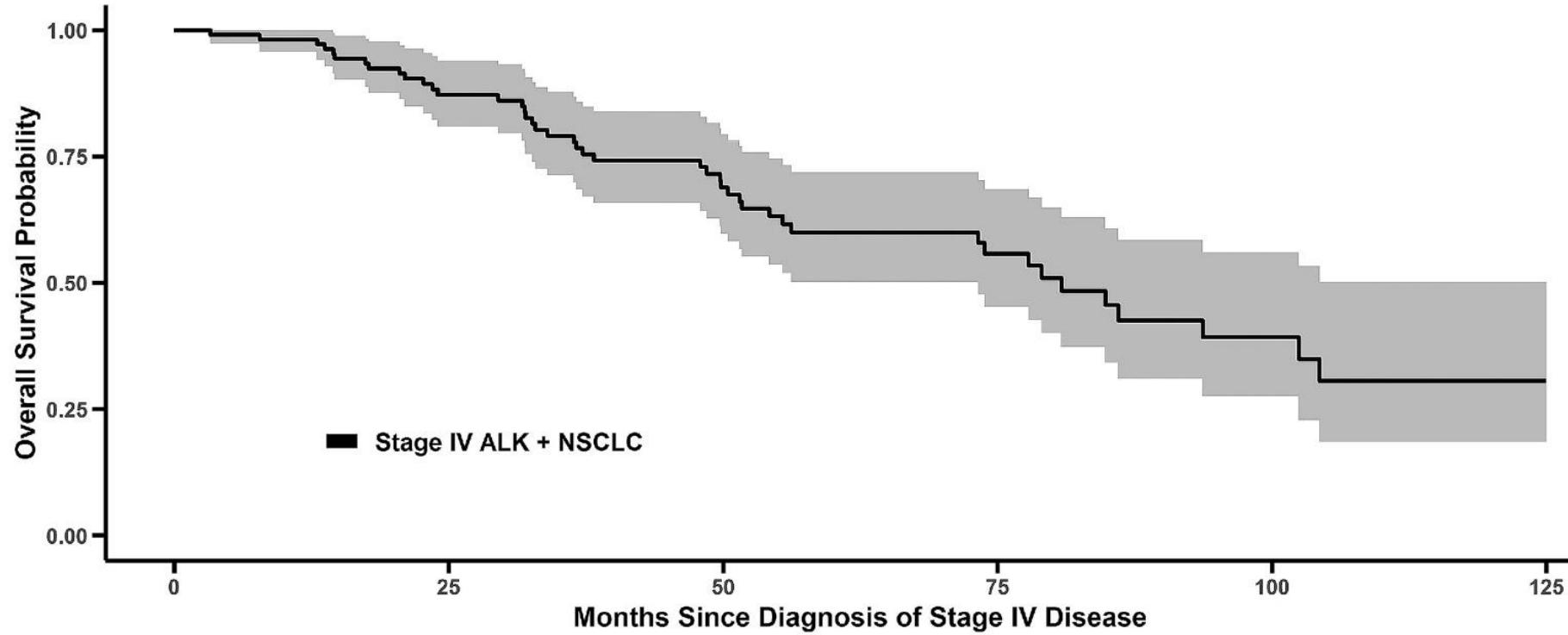
2-5% av pasientene med NSCLC



Cancer in Norway 2016

Table 8.1: Five-year relative survival by primary site, stage and period of diagnosis, 1977–2016, males

ICD-10	Site	Stage	Relative survival (%)							
			1977–81	1982–86	1987–91	1992–96	1997–01	2002–06	2007–11	2012–16*
C33–34	Lung, trachea	Total	6.1	7.5	7.3	8.1	8.9	10.3	13.0	16.0
		Localised	13.8	17.4	16.1	22.5	33.7	41.1	44.6	53.3
		Regional	5.9	8.0	9.4	8.4	9.3	11.8	15.4	19.4
		Distant	0.7	0.5	0.8	0.5	0.7	1.1	1.9	1.8



Number at risk

■ 110 80 50 25 10 1



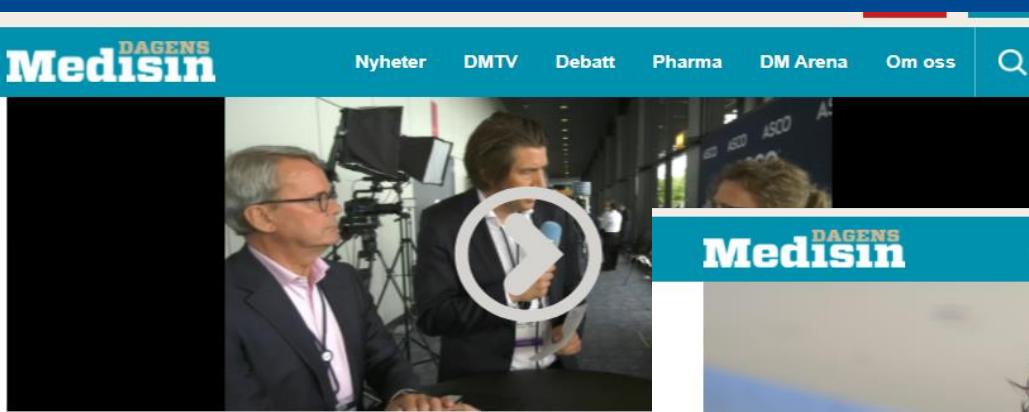
Pacheco et al, Journal of Thoracic Oncology 2019 14, 691-700 DOI: (10.1016/j.jtho.2018.12.014)

Copyright © 2018 International Association for the Study of Lung Cancer

Overlevelse stadium IV
ALK-positiv lungekreft:
**Median Overlevelse
(OS) 81 måneder (6.8 år)**

Hjernemetastaser på
diagnosetidspunkt
påvirket ikke
overlevelsen signifikant

2019: Nasjonal enighet om behov for bedret molekylærdiagnostikk



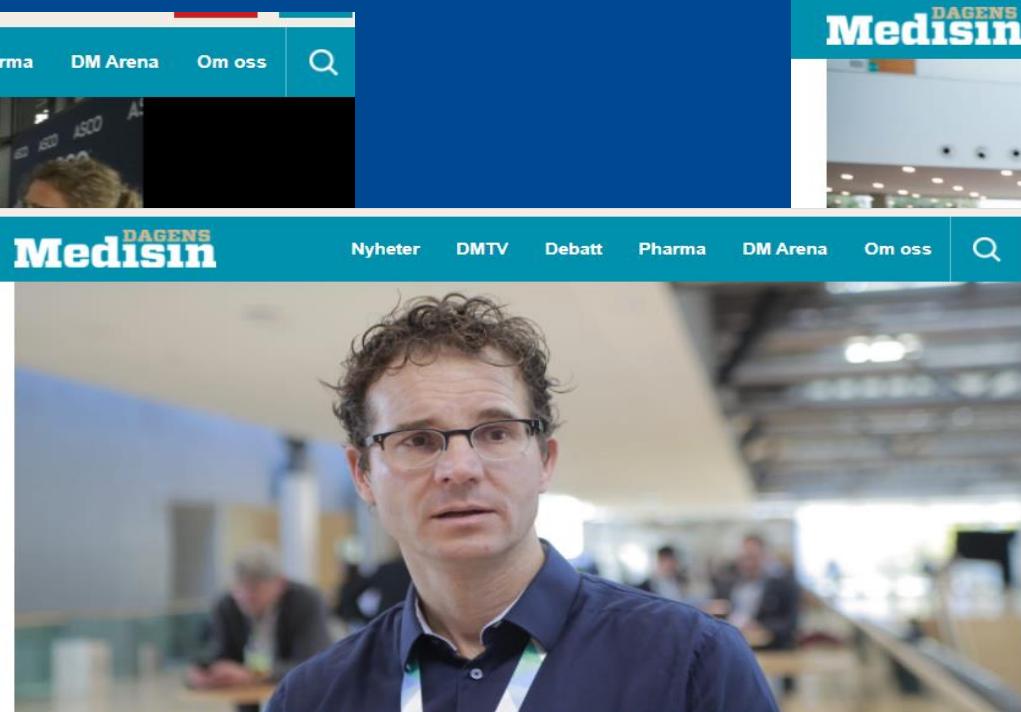
- Vi er nødt til å vurdere pasientene med gensekvensering

Melanom, lungekreft og ASCO-oppsumming er temaer for denne sesjonen.

Lasse Moe

lasse.moe@dagensmedisin.no

Publisert: 2019-06-03 — 23.34

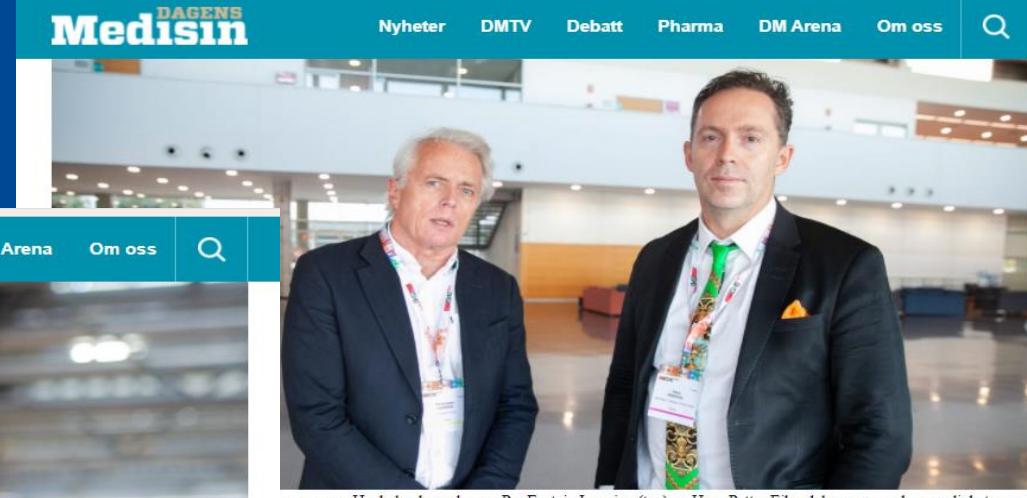


HASTER: – Det blir stadig nye tumor-agnostiske markører, som kan utnyttes i behandling. Vi trenger et raskt system for NGS (gensekvensering), sier overlege Christian Kersten ved Sørlandet Sykehus. Her avbildet under ESMO 2018, i München. Foto: Lasse Moe

Kritisk til treg innføring av gentesting

– I dag må jeg stadig oftere si til pasientene at jeg ikke kan tilby den beste utredningen, rett og slett fordi vi ikke tar de nødvendige testene, sier overlege Christian Kersten ved Sørlandet Sykehus.

Lasse Moe
lasse.moe@dagensmedisin.no



ssrene og Haukeland-overlege Per Eystein Lønning (t.v.) og Hans Petter Eikesdal mener norske myndigheter er redd for personellpasset medisin. Foto: Lasse Moe

– Vi mener Norge er for dårlig på diagnostikk

– Det innebærer at det finnes en kreftbehandling for alle pasienter – men da må det ta tid.

jonen@dagensmedisin.no

Molekylærpatologi i Norge

De fleste patologiavdelinger utfører molekylære analyser
(n=17)

- Enkeltmarkør analyser

10 av 17 avdelinger har tatt i bruk « neste generasjons sekvensering », NGS:

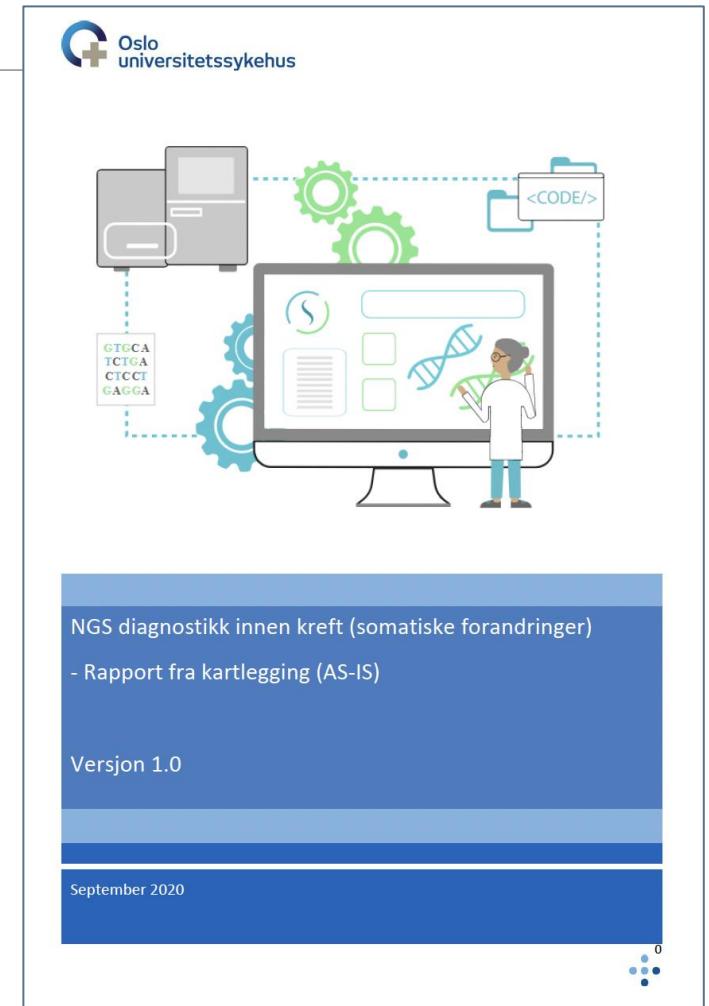
- Kan analysere mange gener samtidig for samme prøve
- Kan ha samme analyse på tvers av tumortyper

Teknologi: to ulike teknologier benyttes:

- Illumina (store sykehus) & Thermo Fisher (IonTorrent)

Genpaneler: ulike størrelser

- Små paneler (50-100 gener), mellomstore (100-400 gener), store (mer enn 400 gener)



NGS: store versus små genpaneler

Små genpanel:

- Kan ikke identifisere «profiler», eks. Tumor mutasjons byrde (TMB) eller genomisk ustabilitet (GI)
- Egnet for gener som man undersøker ofte for og i mange krefttyper
- Raskere og mer automatisert (sekvenseringen)
- Krever mindre kompetanse da det er «kjente» forandringer man leter etter
- Mindre krav til tilpasset IT struktur

Store genpanel:

- Trengs for å identifisere «profiler», eks. Tumor mutasjons byrde (TMB) eller genomisk ustabilitet (GI)
- Viktig for å finne lavfrekvente varianter
- Kostbare og tar tid (sekvenseringen)
- Krever kompetanse (bioinformatikk, molekylærbiologi, patologi og onkologi)
- Krever tilpasset IT struktur

Nytt initiativ for innføring av persontilpasset kreftbehandling

Viten

Kjetil Taskén, professor, Universitetet i Oslo og leder, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus

Åslaug Helland, professor, Universitet i Oslo og forskningsleder, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus

Sigbjørn Smedland, professor, Universitet i Oslo og leder, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus

Hege Russnes, overlege, Laboratorieklinikken, Oslo universitetssykehus – leder, nasjonalt kompetansenettsverk for presisjonsmedisin

Gro Live Fagereng, spesialrådgiver forskning og strategi, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus

Tverrfaglig forskning og offentlig-privat samarbeid endrer behandling.

Det gjøres fantastisk mye flott kreftforskning i Norge. Vi kan forstå de molekylære årsakene til utvikling av kreft hos hver enkelt pasient, kartlegge svulsten og hvilke medikamenter den responser på. Videre kan vi lage modeller for hvordan effekten av behandlingen vil være. Vi kan undersøke hvorfor pasientens svulst etter hvert blir motstandsdyktig mot behandlingen.

Potensialet for endring i forskningen øker når det legges til rette for tverrfaglig tilnærming som inkluderer medisinsk jus, helseøkonomi, statistikk og IKT.

Forskningsfronten flytter seg stadig, og mulighetene øker. Det gjøres stadig nye

FAKTA

Presisjons-medisin innen kreft

Kreft skyldes forandringer i arvestoffet.

Med moderne teknologi kan vi undersøke i detalj forandringer i kreftsvulsten hos hver enkelt pasient.

diagnostikk i gang over hele Norge.

► 2. Vi må få opp volumet av kliniske studier med persontilpasset tilnærming.

► 3. Vi må jobbe parallelt med at presisjonsmedisin innføres i ordinær kreftbehandling som en del av helsetjenestetilbuddet.

Ny studie for presisjonsmedisin

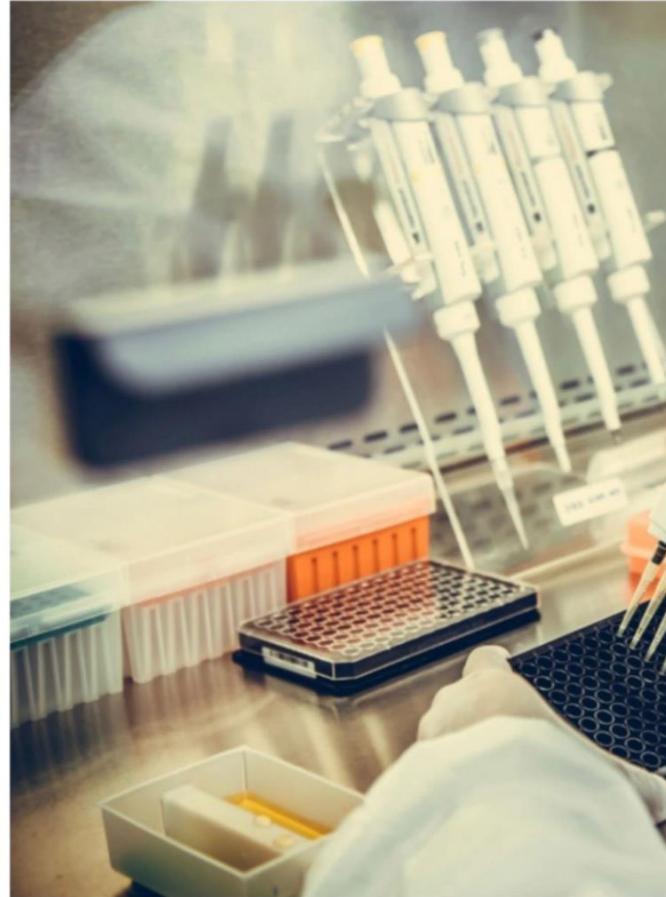
For å få til dette har familiene innen kreftforskning, kreftdiagnostikk og kreftbehandling over hele Norge jobbet sammen med andre offentlige aktører og en rekke industripartnere for å starte en stor nasjonal presisjonsmedisin studie innen kreft (IMPRESS-Norway).

Studien vil på grunnlag av utvidede genanalyser kartlegge hvilke genetiske endringer

nostiske tilbuddet er godt i gang ved flere av de største sykehusene. Målet er at alle kreftpasienter som er aktuelle for deltagelse i kliniske studier, får tilbud om utvidet molekylær diagnostikk hvor mer enn 500 gener kartlegges. Resultatene vil bli diskutert i et nasjonalt, tverrfaglig panel. Dersom analysene viser at pasientens svulst har endringer som kan behandles med målrettet terapi, kan vedkommende henvises til en aktuell klinisk studie i Norge eller i utlandet eller til IMPRESS-Norway.

I dialog om legemidler

IMPRESS-Norway er i dialog med 15 legemiddelselskaper om å bidra med godkjente genvarianter til å kartlegge hvilke genetiske endringer



For at pasientene skal kunne få individualisert diagnostikk og behandling der det er sannsynlig at det kan ha betydning for utfall av sykdommen, må tre ting skje.

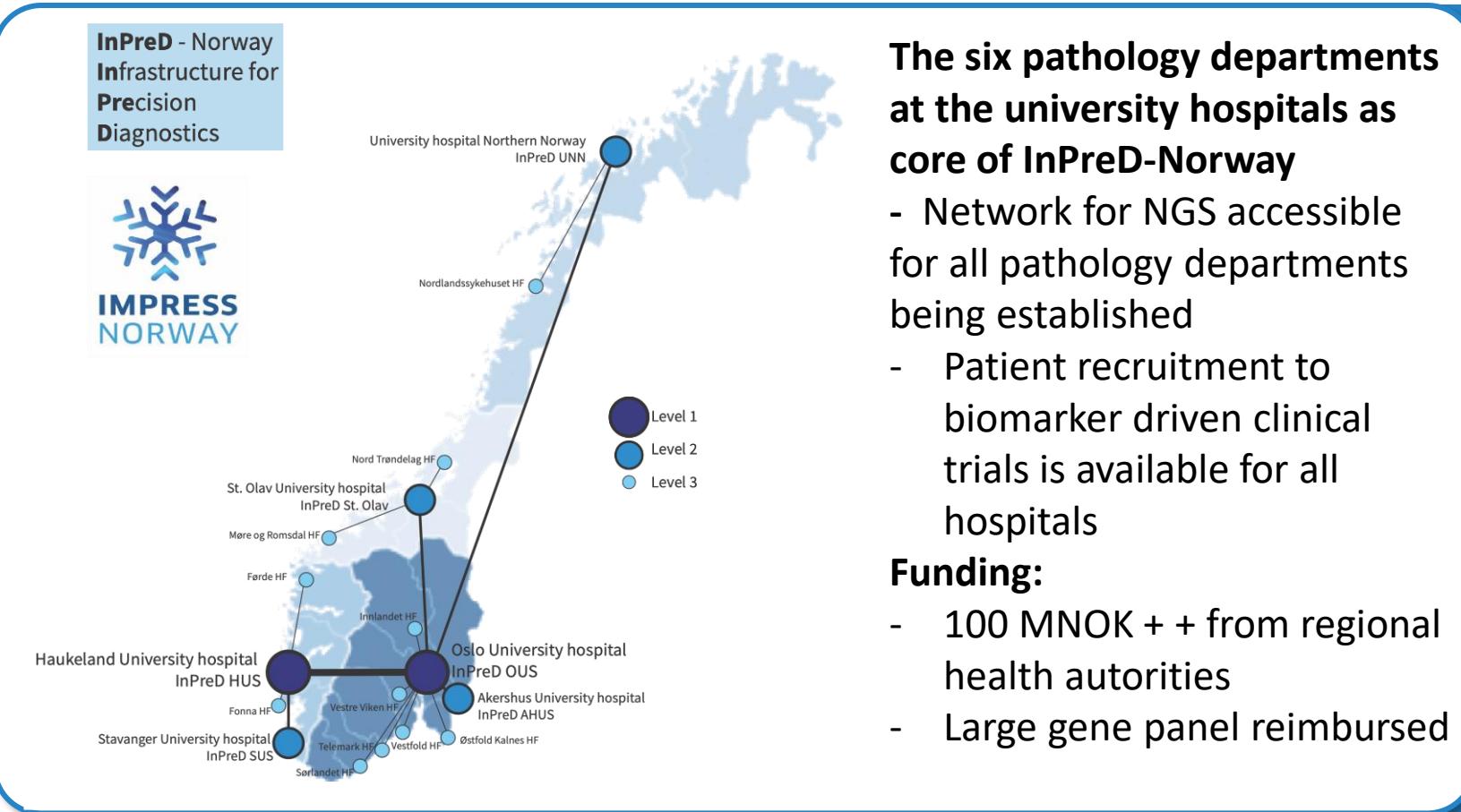
- 1. Vi må få avansert molekylær kreftdiagnostikk i gang over hele Norge.
- 2. Vi må få opp volumet av kliniske studier med persontilpasset tilnærming.
- 3. Vi må jobbe parallelt med at presisjonsmedisin innføres i ordinær kreftbehandling som en del av helsetjenestetilbuddet.

Ca. 250–500 pasienter vil kunne delta i den nye kreftstudien pr. år. Mer enn 500 gener vil kunne kartlegges hos hver pasient.
Foto: Illustrasjonsfoto: Shutterstock, NTB



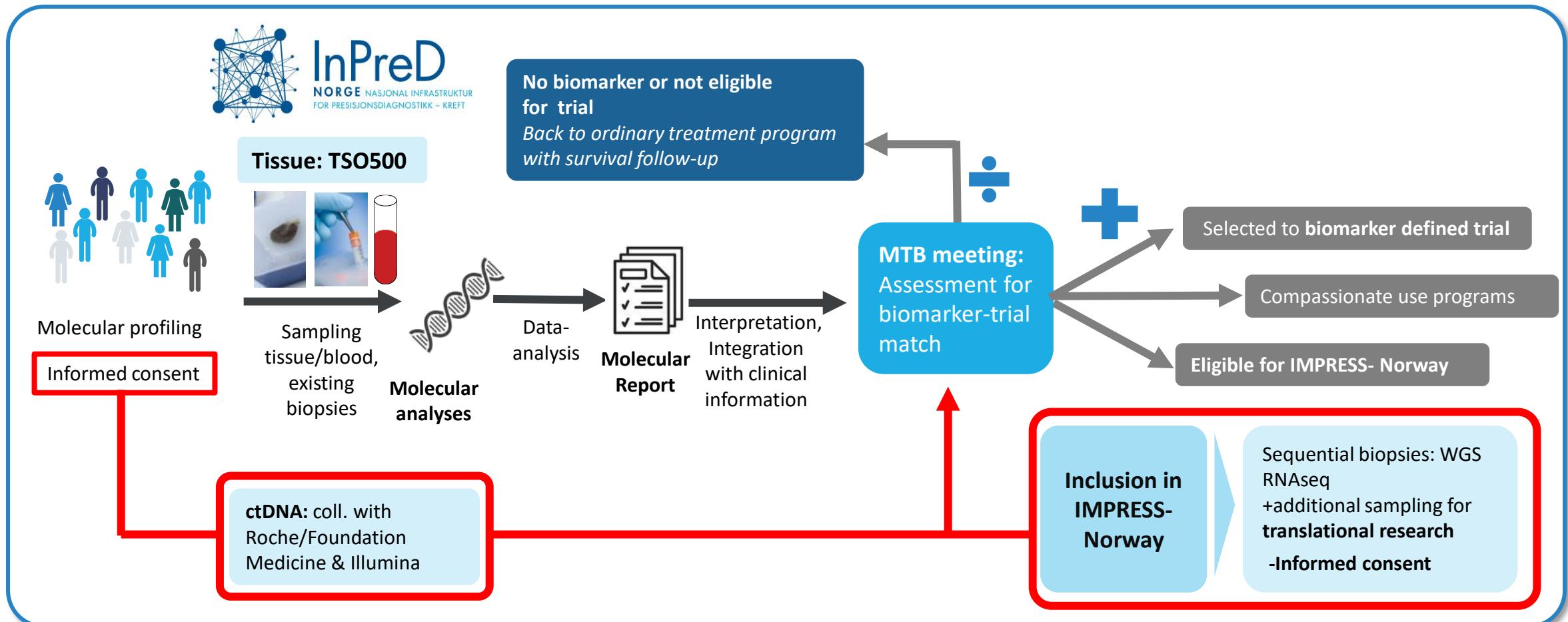
Sigbjørn Smedland (leder av Kreftklinikken), Gro Live Fagereng (Institutt for kreftforskning), Åslaug Helland (prosjektleder, kreftforsker), Kjetil Taskén (leder Institutt for kreftforskning), Hege Russnes (forsker og leder for Nasjonalt kompetansenettsverk for presisjonsmedisin).

Utvikling innen molekylærpatologi – del av tjenesten



Aim: Equal access to expanded molecular testing – and experimental treatment for cancer patients

InPreD: Diagnosis and assessment for cancer patients where experimental treatment and clinical trial inclusion is an option



XX
DECMTB
OUS

IPD00xx Ovarial cancer

TSO500 DNA
RNA XX NOV MTB Report
Pipeline: 2.0.0.70/ 0.8.4/GRCh37/Tumor only

F/43y

Patient

Ovarian cancer
Y of D: 20xx

Tumor type

Metastasis

FF
Sample type

~30%

Tumor content

IPD0011-D01/R03-M01-F03

SUMMARY OF KEY FINDINGS



Biomarkers potentially relevant for immune therapy

High TMB

Gene	Variant	Type	VAF/CNG	Variant GoF/LoF	Pathway/function
BRCA2	Gln3047Ter	Stop gained	0.32	Likely LoF	DNA repair/HRR pathway

Variant classification:

The variant is a stop gain in the DNA binding domain (exon 24/27) of BRCA2 resulting in likely loss of function due to a truncated protein product.

Additional results: Variants of unknown significance (VUS) in treatment relevant genes

Gene	Variant	Functional Domain	Comments
BRAF	Glu695Gln	Kinase domain	The sensitivity to BRAFi of this variant is unknown. V600 BRAF mutated tumors can be targeted by BRAF inhibitors..
FGFR2	Glu1336Lys	none	The variant is of unknown functional consequence. Sensitivity to mTOR inhibitors is unknown.
MTOR	Glu1336Lys	none	The variant is of unknown functional consequence. Sensitivity to mTOR inhibitors is unknown.

Gene	Variant	Type	VAF
BRCA2	Q3047X	stop_gained	0.32
BRAF	E695Q	missense	0.26
CYLD	V500M	missense	0.31
XPO1	S387C	missense	0.31
MTOR	E1336K	missense	0.27
STAT3	E272K	missense	0.25
ESR1	Q226X	stop_gained	0.38

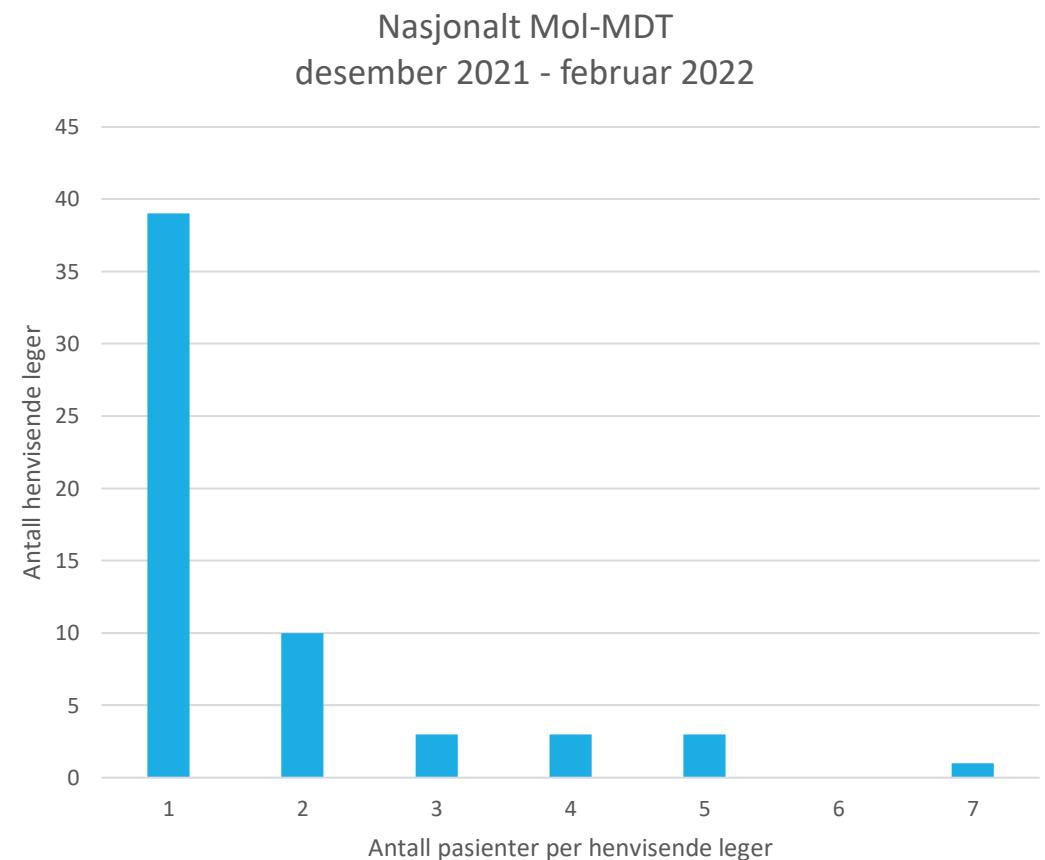
- In COSMIC- hotspot
- In COSMIC
- Novel
- In COSMIC and GL_DB

Nasjonalt Mol-MDT - viktig kompetanseheving

Henvisende leger blir innkalt til Nasjonalt Mol-MDT for gjennomgang av molekylær funn.

Desember 2021 tom Februar 2022 :

- 102 pasienter diskutert på Mol-MDT
- 59 behandlende/henvisende leger
- Alle helseregioner representert
- Alle sykehus med unntak av ett representert



Små pasientgrupper – samarbeid nødvendig for å lære mest mulig



Expanded use of existing anticancer drugs

ProTarget

A Danish Nationwide Clinical Trial
on Targeted Anti-Cancer Treatment
based on Molecular Profiling

FINPROVE

DRUG REDISCOVERY
PROGRAM IN FINLAND



Canadian Profiling and Targeted Agent
Utilization Trial (CAPTUR)



The Drup-trial

LETTER

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1600-x>

The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs

D. L. van der Velden^{1,2,21}, L. R. Hoes^{1,2,3,21}, H. van der Wijngaart^{2,3,4,21}, J. M. van Berge Henegouwen^{2,3,5,21}, E. van Werkhoven⁶, P. Roepman⁷, R. L. Schilsky⁸, W. W. J. de Leng⁹, A. D. R. Huiterna^{10,11}, B. Nuijen¹¹, P. M. Nederlof¹², C. M. L. van Herpen¹³, D. J. A. de Groot¹⁴, L. A. Devries¹⁵, A. Hoeben¹⁶, M. J. A. de Jonge¹⁷, M. Chalabi^{1,18}, E. F. Smits^{2,19}, A. J. de Langen¹⁹, N. Mehra¹³, M. Labots⁴, E. Kapiteijn⁵, S. Sleijfer^{2,17}, E. Cuppen^{3,7,20}, H. M. W. Verheul^{4,13}, H. Gelderblom⁵ & E. E. Voest^{1,2,3*}

The large-scale genetic profiling of tumours can identify potentially actionable molecular variants for which approved anticancer drugs are available^{1–3}. However, when patients with such variants are treated with drugs outside of their approved label, successes and failures of targeted therapy are not systematically collected or shared. We therefore initiated the Drug Rediscovery protocol, an adaptive, precision-oncology trial that aims to identify signals of activity in cohorts of patients, with defined tumour types and molecular variants, who are being treated with anticancer drugs outside of their approved label. To be eligible for the trial, patients have to have exhausted or declined standard therapies, and have malignancies with potentially actionable variants for which no approved anticancer drugs are available. Here we show an overall rate of clinical benefit—defined as complete or partial response, or as stable disease beyond 16 weeks—of 34% in 215 treated patients, comprising 136 patients who received targeted therapies and 79 patients who received immunotherapy. The overall median duration of clinical benefit was 9 months (95% confidence interval of 8–11 months), including 26 patients who were experiencing ongoing clinical benefit at data cut-off. The potential of the Drug Rediscovery protocol is illustrated by the identification of a successful cohort of patients with microsatellite instable tumours who received nivolumab (clinical benefit rate of 63%), and a cohort of patients with colorectal cancer with relatively low mutational load who experienced only limited clinical benefit from immunotherapy. The Drug Rediscovery protocol facilitates the defined use of approved drugs beyond their labels in rare subgroups of cancer, identifies early signals of activity in these subgroups, accelerates the clinical translation of new insights into the use of anticancer drugs outside of their approved label, and creates a publicly available repository of knowledge for future decision-making.

is taken into consideration. However, with regards to drug sensitivity, the importance of a given genetic or molecular variant is usually tested in the subtype of cancer that most frequently contains this variant. The importance of the same variant in other cancers often remains unknown. Third, as drug development is challenging for rare subtypes of cancer, this can create inequality in care¹². Finally, with growing pressure from society to increase the success rate of drug-development trials¹³, there is hesitation amongst payers to reimburse large-scale sequencing efforts before they have proof that these efforts will make healthcare more sustainable. As a result, we are not using the full potential of rapidly expanding technological advances, knowledge of biomarkers and the spectrum of approved anticancer drugs for our patients.

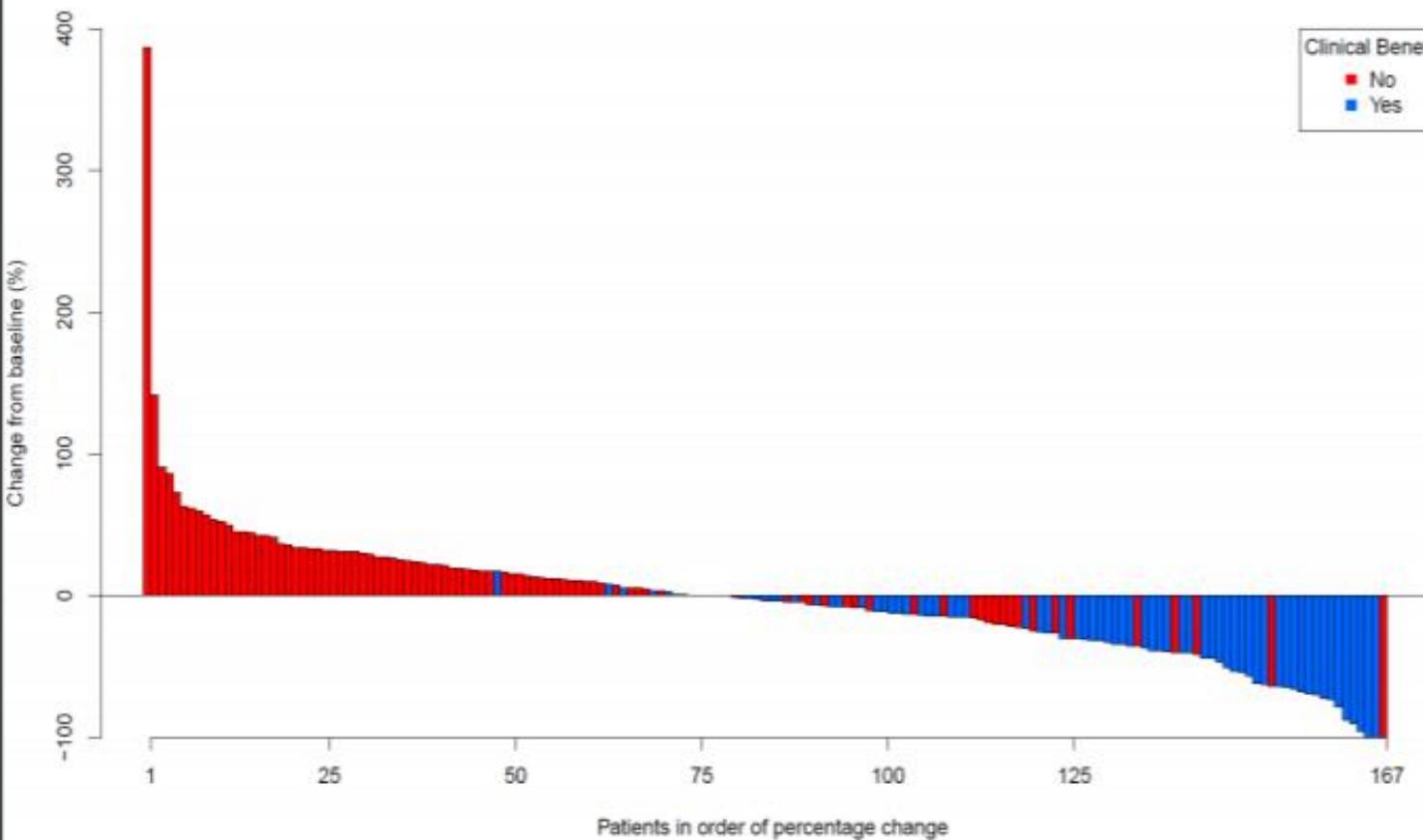
The Center for Personalized Cancer Treatment was founded in 2010¹⁴ to address these issues. In this network (which now connects 45 hospitals in the Netherlands), patients with all types of metastatic cancer are offered the opportunity to undergo a fresh tumour biopsy for whole-genome sequencing (WGS) before starting systemic anticancer treatment. The WGS results are combined with treatment outcomes in a national, centralized database for research purposes, and returned to the physician who is treating the patient for future planning of treatment. This initiative has contributed to the identification of potentially actionable variants in cancers that are not routinely tested for these variants. To provide treatment opportunities for patients in whom such variants were identified (while simultaneously collecting clinical outcomes), we began the Drug Rediscovery protocol (DRUP), in which we seek to expand the use of targeted therapies that have been approved by the European Medicines Agency (EMA) and/or US Food and Drug Administration (FDA) beyond the approved indications of these therapies.

The DRUP is an ongoing, prospective multi-drug and pan-cancer trial. Patients who are eligible can thus be considered for treatment with a drug that has been approved for another indication, or even for a drug that has not yet been approved.

High inclusion rate (46%)

High level of clinical benefit (34%)

CLINICAL BENEFIT WAS OBSERVED IN 34% OF THE 215 TREATED PATIENTS



Clinical benefit was observed across all treatment types:

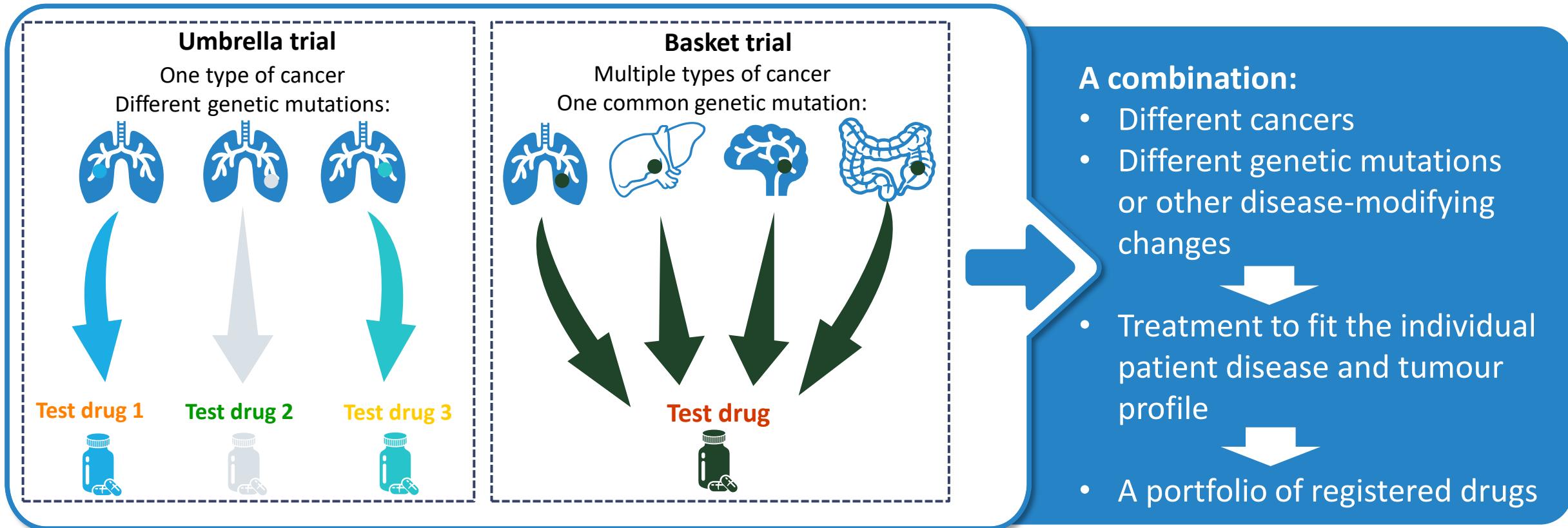
- immunotherapy ($n=79$; CB=38%),
- small molecule (including PARP) inhibitors ($n=81$; CB=36%),
- monoclonal antibodies ($n=55$; CB=27%).

IMPRESS-Norway:

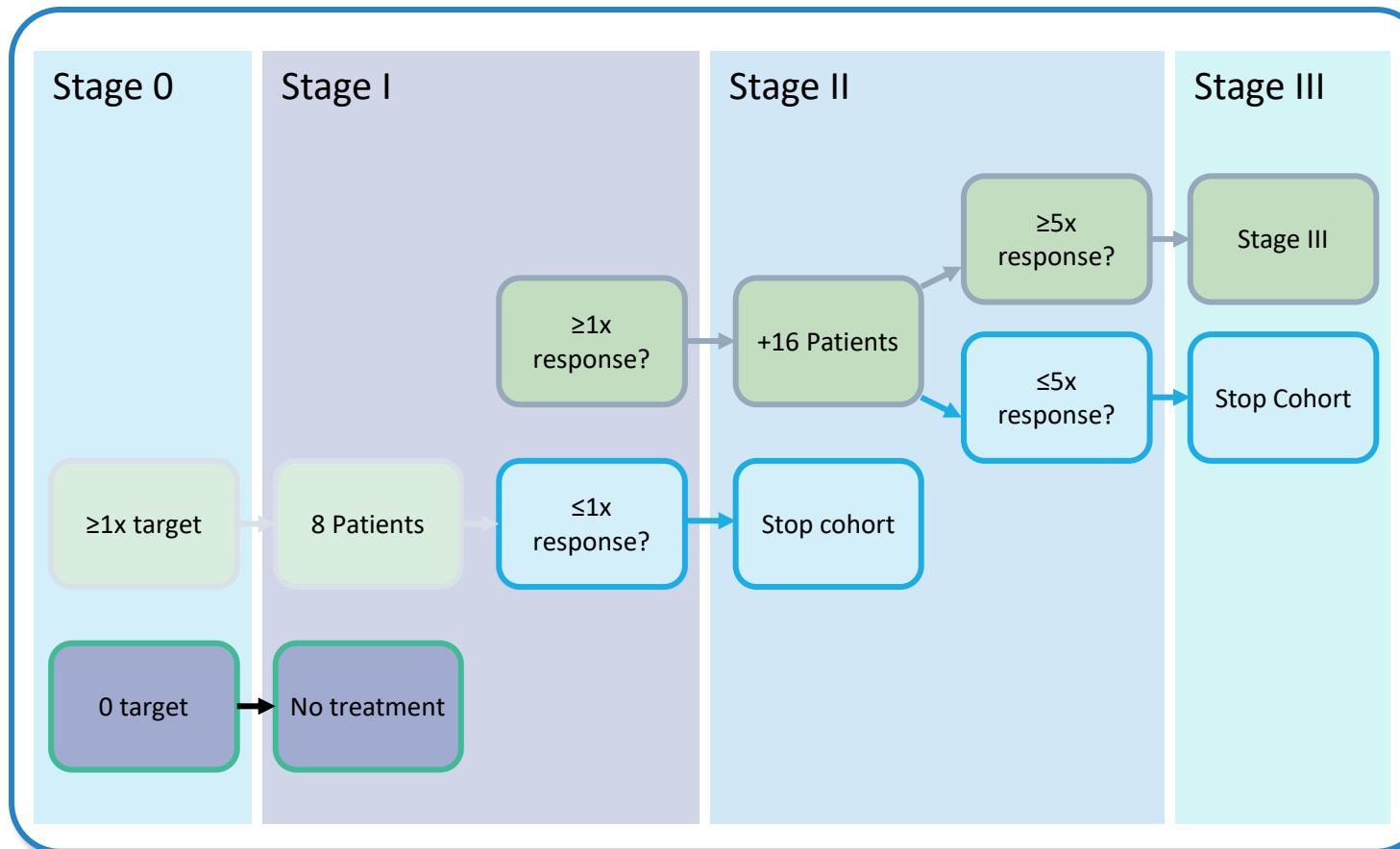
Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway



Study-design: combined umbrella-basket, Simon two-stage model



Study-design: combined umbrella-basket, Simon two-stage model



Eligible patients with identified actionable targets with matching drug from the study drug portfolio will be included in an IMPRESS-Norway cohort

A cohort will consist of patients with the same indication and same actionable target.

Stage 3 - ekspansjonskohort

- Aktuelt når ≥ 5 av 24 pasienter i en kohort har nytte av behandlingen etter 16 ukerts behandling
 - Da har man data på effekt, median/gjennomsnittlig varighet av behandlingen
 - Legemiddelet har en kjent pris / er allerede godkjent
 - Legemiddelet har kjent bivirkningsprofil
 - Frekvensen / forventet antall pasienter er kjent
- Firma betaler behandling i 16 uker (+50000 per pasient til sykehuset som behandler),
 - Det offentlige overtar finansieringen av legemiddelet etter 16 uker
 - Nylig vedtak på Olaparib / biallelisk inaktivert BRCA1/2

Unntak på gruppenivå for olaparib som monoterapi til behandling av pasienter med biallelik BRCA1/2-mutasjoner (inaktivering) for pasienter som er deltakere i IMPRESS-Norway

Fagdirektørene i de regionale helseforetakene besluttet 14. februar 2022 å gi unntak på gruppenivå for olaparib som monoterapi til behandling av pasienter med metastatisk kreft og biallelik BRCA1/2-mutasjoner (inaktivering) som har progrediert på standard behandling, og som er deltakere i IMPRESS-Norway.

Behandlingen er aktuell ved alle kreftformer med unntak for pasientgrupper der olaparib allerede har markedsføringstillatelse.

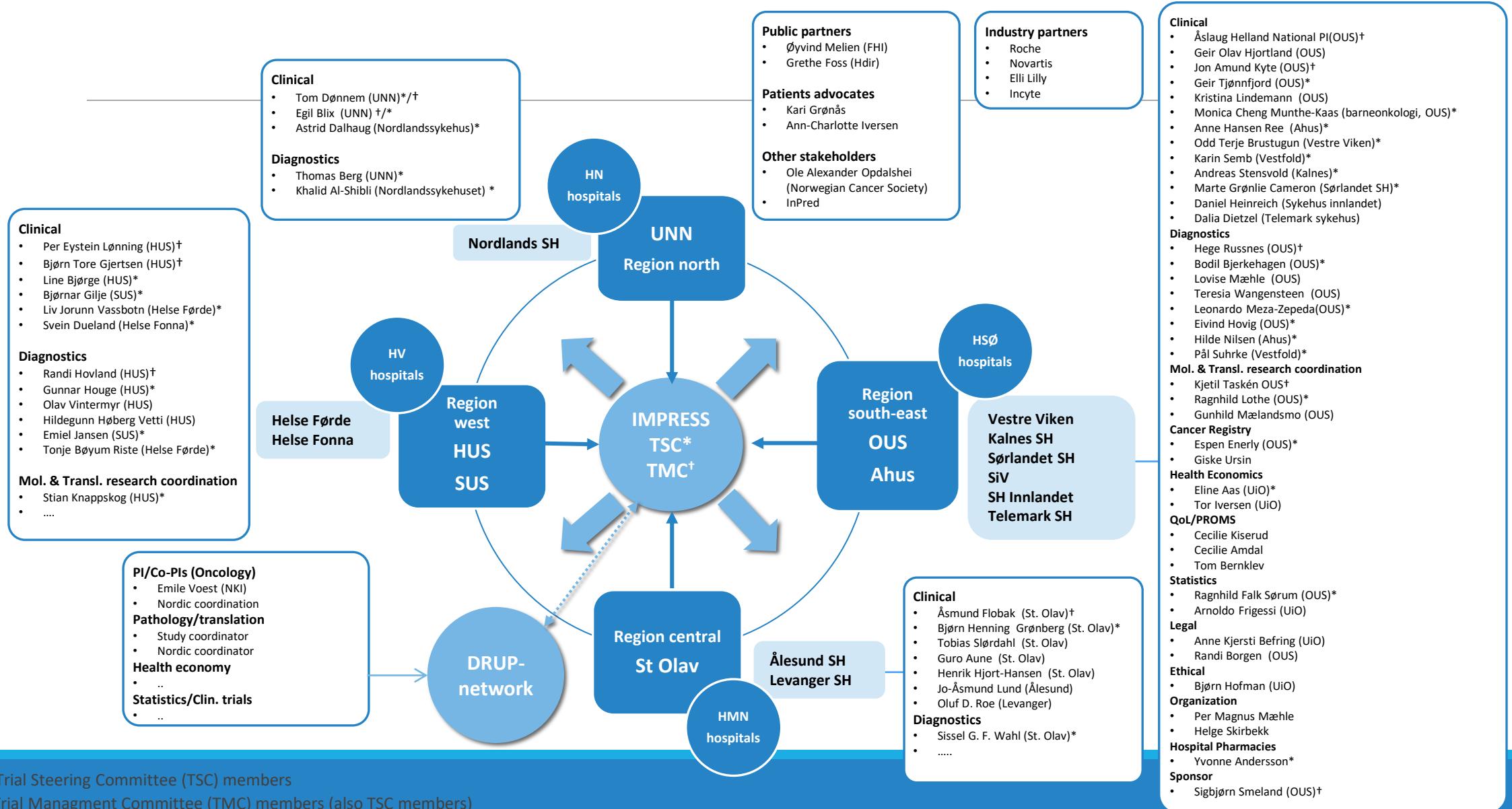
Pasientene skal følges opp i en særskilt behandlingskohort i den nasjonale studien IMPRESS-Norway, for å fremskaffe dokumentasjon om effektene av slik behandling.

IMPRESS-Norway



- Aktuelt for pasienter med avansert kreftsykdom etter standard behandling
- Aktuelle pasienter screenes med utvidet genpanel – pt TSO500 + ctDNA analyser
- En hovedprotokoll og medikamentspesifikke manualer
- Resultater diskuteres i nasjonalt molekylært MDT-møte
- Hvis funn indikerer inklusjon i annen klinisk studie eller IMPRESS-Norway kohort -> henvisning til studieinklusjon
- Farmaceutisk / diagnostisk industri deltar med legemiddel / diagnostikk
- Alle medikamenter er godkjent av EMA / FDA – brukes utenfor indikasjon
- Biobanking (WGS, RNAseq), livskvalitetsmålinger
- Standard responseevaluering(RECIST osv) og monitorering – GCP
- Kopling til helseregister - helseøkonomianalyser

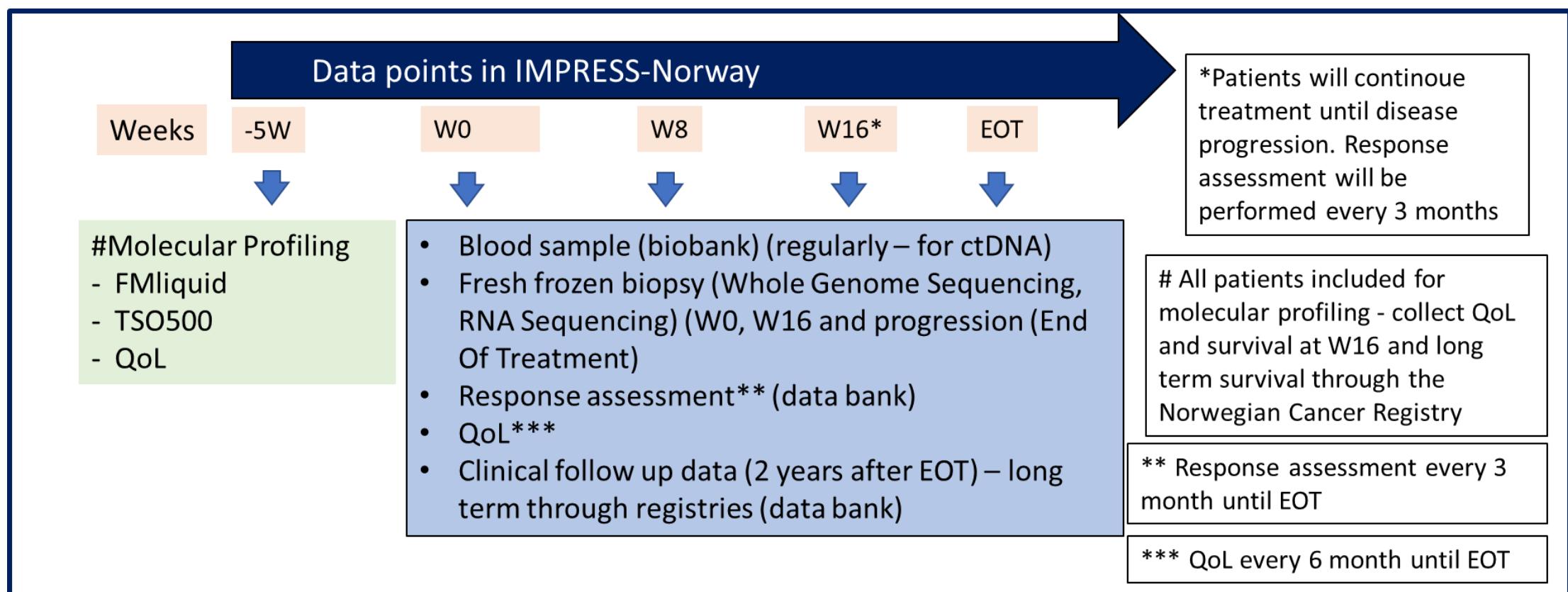
IMPRESS-Norway: Organisasjonskart



*Trial Steering Committee (TSC) members

†Trial Management Committee (TMC) members (also TSC members)

Extensive collection of data





IMPRESS-NORWAY:

1:1 Meetings with Pharma Companies from March 2020

AbbVie
Astra Zeneca
Bayer
BMS
Merck Serono
MSD
Novartis
Pfizer
Roche
Sanofi
Amgen
Astellas
GSK
Takeda
Karyopharm Blueprint medicines
Eli Lilly
Pierre Fabre
InCyte
Daiichi-Sankyo
Janssen

April 2020 – May 2020: Internal evaluation ongoing

June 2020 – applications and moving to decisions

- Company-specific processes
- Involvement of and decision making on Nordic, European, Global level within Pharma

January 2021 – Roche enters IMPRESS-N with 8 drugs, number of treatment slots and project with Roche Dagnostics / Foundation Medicine on Ct-DNA

June 2021 – Novartis enters IMPRESS-N with 2 drugs,

September 2021- Eli Lilly enters IMPRESS with 1 drug

December 2021 – Illumina enters IMPRESS-N with 500 patients receiving liquid biopsies

February 2022 – InCyte enters IMPRESS-N with 1 drug

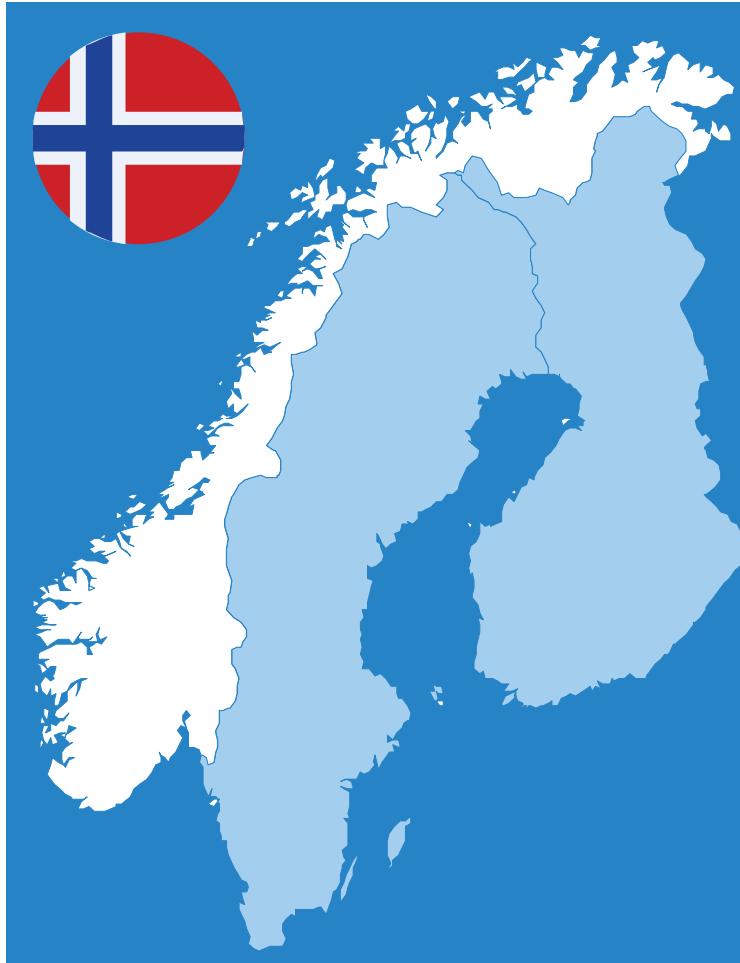
March 2022: Expansion cohort decision RHF

April 2022: Novartis adds 2 drugs

April 2022: Contract signed with AstraZeneca – expansion cohort olaparib

	Drug	Company	Status
1	Alecensa (alectinib)	Roche	Included
2	Phesgo (pertuzumab and trastuzumab)	Roche	Included
3	Tecentriq (atezolizumab)	Roche	Included
4	Avastin (bevacizumab)	Roche	Included
5	Cotellic (cobimetinib)	Roche	Included
6	Zelboraf (vemurafenib)	Roche	Included
7	Erlivegde (vismodegib)	Roche	Included
8	Rozlytrek (entrectinib)	Roche	Included
9			
10	Tafinlar (dabrafenib)	Novartis	Included
11	Mekinist (trametinib)	Novartis	Included
12	Piqray (alpelisib)	Novartis	
13	Tabrecta (capmatinib)	Novartis	
14			
15			
16	Lynparza (olaparib)	AstraZeneca	
17			
18	Retsevmo (selpercatinib)	Eli Lilly	June 2022
19	Pemazyre (pemigatinib)	Incyte	June 2022
20	Melfalan	Generic	Included
21	Imatinib	Generic	Mid-May 2022
22			
23			

Implementing precision cancer medicine in Norway via interconnected initiatives:



InPreD Norway:

National infrastructure for precision diagnostics

IMPRESS-Norway:

Improving public cancer care by implementing precision medicine
in Norway

TRAIN:

Tumour Response Evaluation using Artificial Intelligence for Norway

INSIGHT / INCLUDE:

Regulatory framework for implementing precision medicine into the
Norwegian health care system

CONNECT Public-private partnership:

Norwegian Precision Cancer Medicine Implementation Consortium

Hva er etablert siden 2019?

Status og videre plan

InPreD: platform for utvidet diagnostikk for kliniske studier

- Utvidet molekylær diagnostikk etablert OUS+Ahus. Haukeland klare til sommeren. TrHeim, Tromsø, Stavanger ila ca ett år. Og andre store sykehus underveis

IMPRESS-Norway: Nasjonal studie for alle med avansert kreft

Kopling til Kreftregisteret

Innsamling av forskningsdata / materiale for flere ulike fagfelt

Kompetanseheving nasjonalt

Samarbeid med farmaceutisk og diagnostisk industry (CONNECT)

Plan for ekspansjonskohorter

Etablering av nasjonalt molekylært MDT-møte



Takk for oppmerksomheten