

Fuld fart på med personlig medicin....



LyLe 29.09.2018

*Helle Egeberg Hother, Forskningssygeplejerske og Kirsten Grønbæk, Professor, Overlæge
Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet/
BRIC, Københavns Universitet, Denmark*

Hvad er personlig medicin?



Personlig Medicin

Personlig Medicin er behandling, hvor man ved hjælp af fx genetisk information kan tilpasse behandlingen til den enkelte patient. Personlig Medicin betyder mindre unødigt og virkningsløs behandling og færre bivirkninger for patienten.

Præcisions Medicine National Cancer Institute:

Bruge information om den enkelte patients gener, proteiner og miljø til at forbygge, diagnosticere og bekæmpe sygdom

NATIONAL STRATEGI FOR PERSONLIG MEDICIN

Danske Regioner har i fællesskab med regeringen i december 2016 udarbejdet og offentliggjort en national strategi for Personlig Medicin. Strategien skal sikre, vi i Danmark har fokus på at sikre konsolidering, koordinering og fælles retning for den samlede indsats inden for Personlig Medicin.

Overordnet har strategien fokus på:

- At skabe grundlaget for udvikling af bedre og mere målrettede behandlinger til gavn for patienterne gennem brug af viden og nye teknologier
- At styrke de etiske, juridiske og sikkerhedsmæssige aspekter forbundet med anvendelsen af genetisk information i sundhedsvæsenet
- At etablere en fælles governance-struktur og et stærkere samarbejde på tværs af landet – både i sundhedsvæsenet og i forskningsverdenen
- At etablere et samarbejde om en sikker, fælles og sammenhængende teknologisk infrastruktur
- At igangsætte relevante forsknings – og udviklingsprojekter

Hvorfor vente på politikerne?



Clinical –Academic Group (CAG)

**Program for
Translational Hæmatology (PTH)**



Deltagere i CAG og PTH*

Københavns Universitet

- Kristian Helin, Prof, BRIC og MSKCC*
- Krister Wennerberg, Prof, Drug Screen*
- Kyoung-Jae Won, Lektor, Bio-informatik*

Rigshospitalet

- Kirsten Grønbæk, Prof, Overlæge*
- Bo Porse, Prof, Klinikchef Finsen laboratoriet*
- Kim Theilgaard-Mönch, Overlæge, Lektor*
- Henrik Sengeløv, Overlæge, Lektor

Herlev Hospital

- Claudia Schöllkopf, Overlæge

Roskilde Hospital

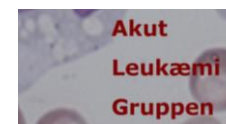
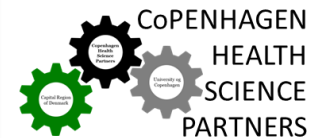
- Morten Krogh Jensen, Overlæge

Andre deltagere

- Klinikere
- Sygeplejersker
- Postdoc (MDs/PhDs)
- PhD studenter (MD/MSc)

Samarbejdspartnere

- Klinikere og videnskabsfolk
- Biotek og farmaceutisk industri



Van Andel Research Institute—Stand Up To Cancer
Epigenetics Dream Team

Vores mål er at
forbedre behandlingen
og
helbrede flere patienter
med blodkræft

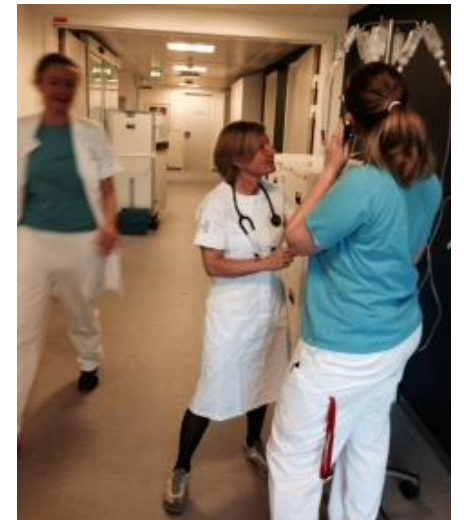
.....vi starter lige med MDS og AML

AML og MDS



- 100 nye tilfælde af AML og 110 nye tilfælde af MDS pr år
- Patienterne behandles på de hæmatologiske afdelinger i Roskilde, Herlev og på Rigshospitalet

CAG betyder at alle sjællandske patienter vil kunne tilbydes at indgå i projektet

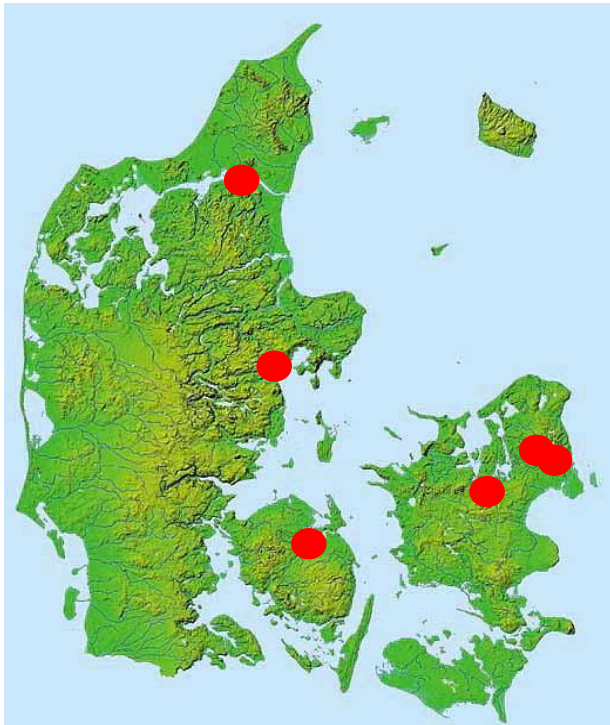


AML og MDS – Hvorfor ikke hele Danmark?

- Totalt i DK: ca 200 nye tilfælde af AML og 230 nye tilfælde af MDS pr år

- **2018: Fælles ansøgning om et nationalt:**

Kræftens Bekæmpelses Kræftforskningscenter for Præcisionsmedicin i Blodkræft



Ålborg:
Professor Karen Dybkær
Afdelingslæge, PhD Anne Roug

Århus:
Professor Peter Hokland
Overlæge, PhD Hans Beier Ommen

Odense:
Profesor Niels Abildgaard
Overlæge PhD, Claus Marcher

Fase I enheden, Rigshospitalet:
Overlæge PhD Martin Hutchings

Hvorfor personlig medicin?



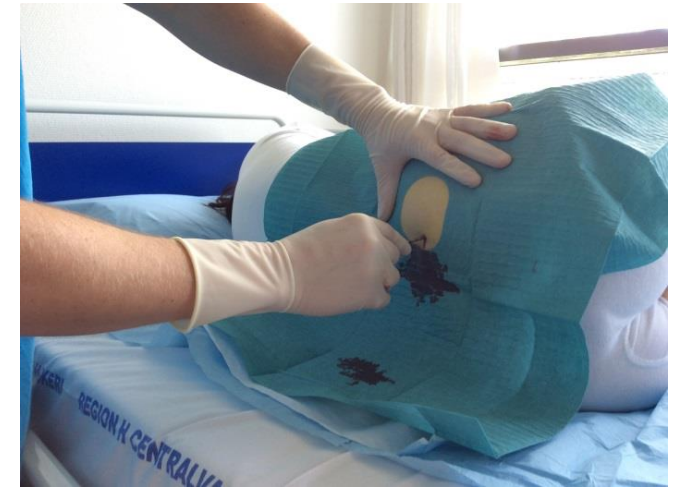
Den kliniske udfordring - AML

- På trods af mange kliniske forsøg er der stadig en del patienter der ikke bliver helbredt
- Udfordringen vil stige, da vi bliver flere ældre og flere patienter overlever anden cancer med risiko for at udvikle terapirelateret MDS og AML
- Nye behandlinger er påkrævet!



Den kliniske udfordring - MDS

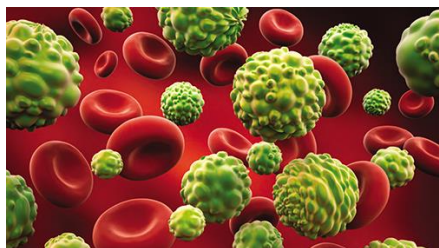
- Trods talrige kliniske trials findes der stadig ingen lægemidler, der kan helbrede MDS patienter
- Yngre patienter kan i nogle tilfælde helbredes med transplantation af ny knoglemarv fra en fremmed donor



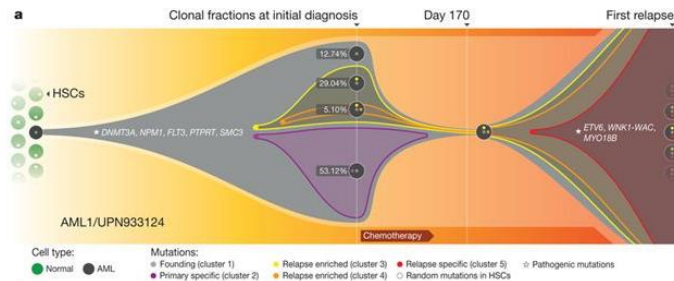
Hvordan griber vi det så an?



WP1: Karakterisering af AML/MDS patientmateriale

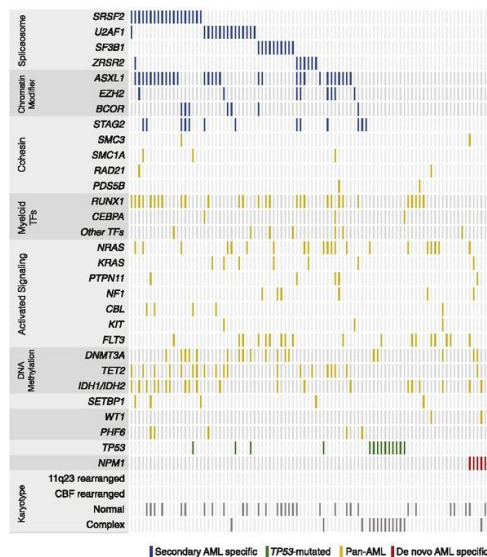


Tumor heterogenitet

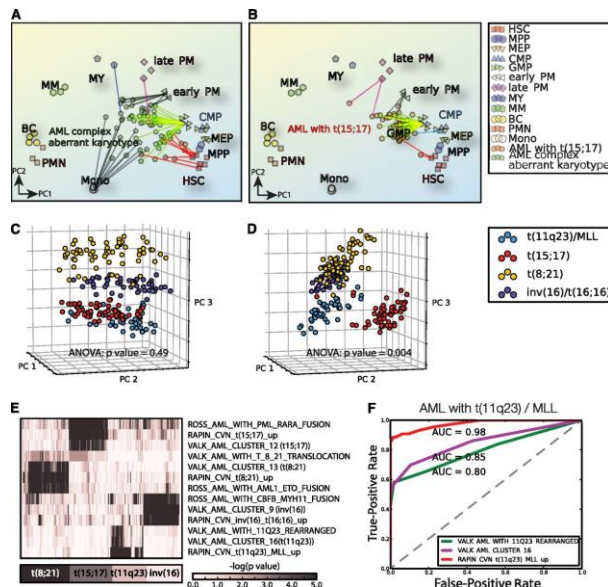


Biobank med kliniske materiale for Sjællandske AML/MDS patienter

Mutations analyser



Gen ekspressions analyser



Karakterisering af AML/MDS

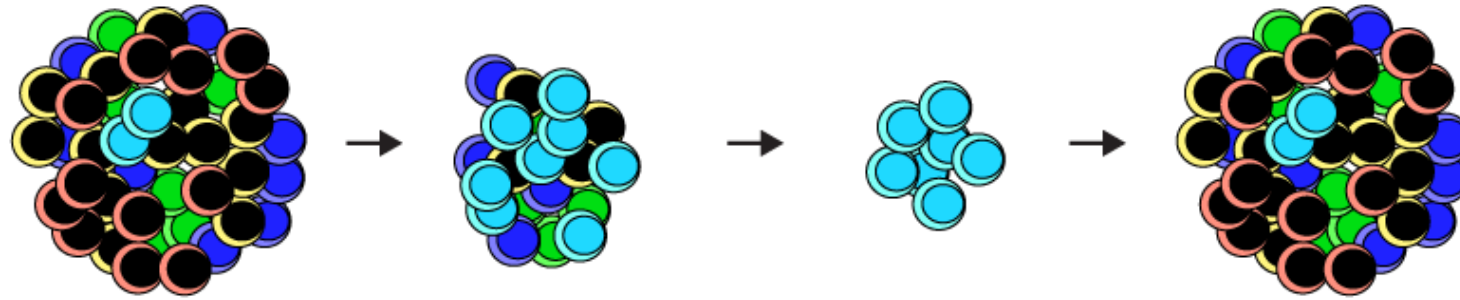
- Hel Genomisk sekventering
- Atac sekventering
- Genekspressions analyser

Udbytte

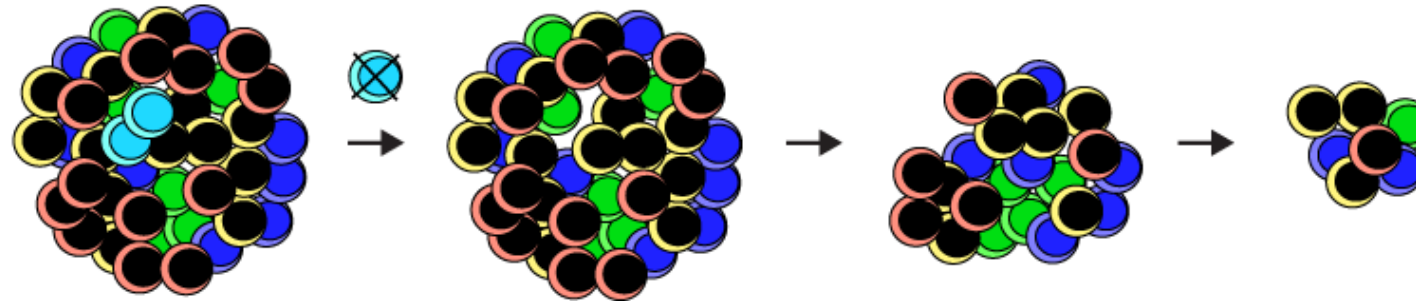
- Patientstratificering
- Forståelse af tumor heterogenitet
- Biomarkører
- Identifikation af mulige nye targets

Cancer Stam Cell model - Betydning for behandling

a) Conventional therapy

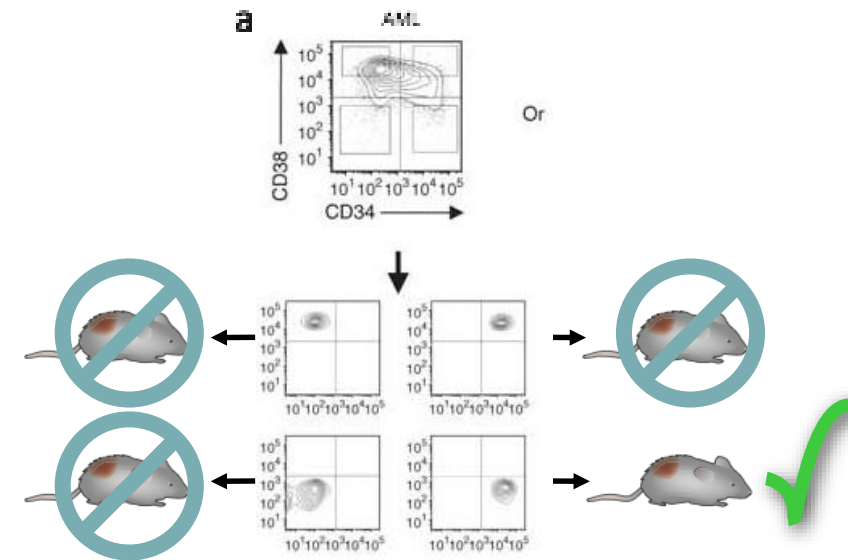
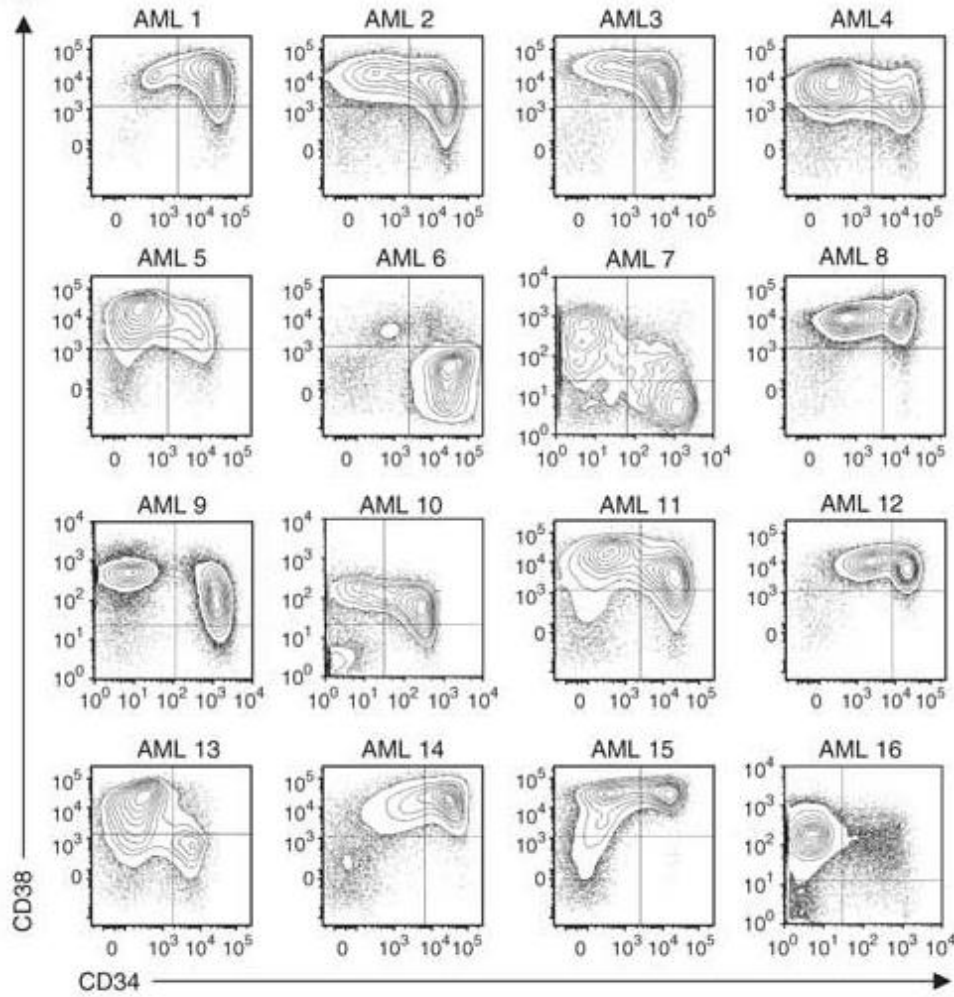


b) CSC-specific treatment



Finde leukæmiske stamceller - Kræver Patient-specifik Screening

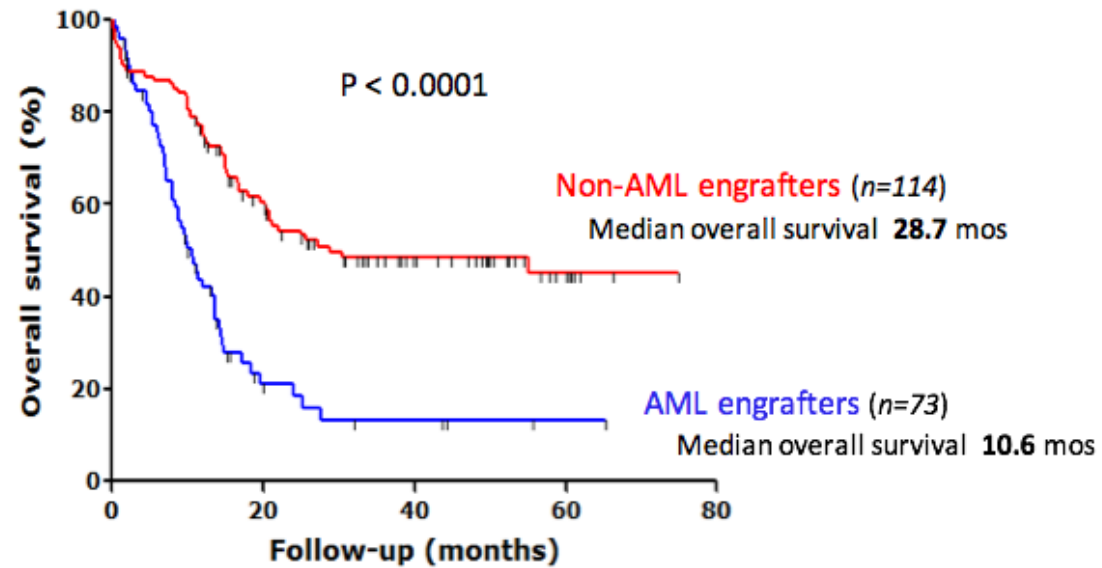
Ikke alle leukæmier er ens:



Først når de leukæmiske stam celler er identificeret kan man lave de molekylære sammenligninger

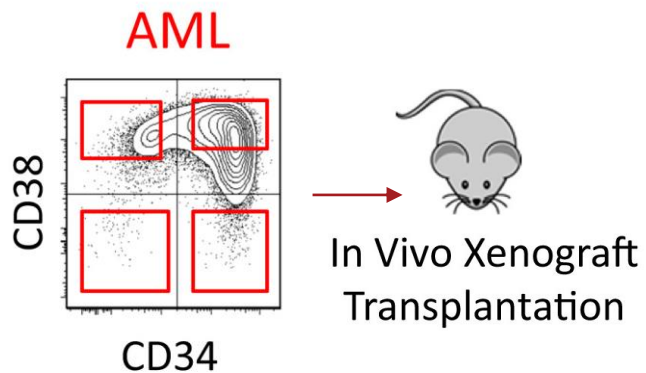
Er cancer stamceller klinisk relevante?

Survival post-induction chemotherapy

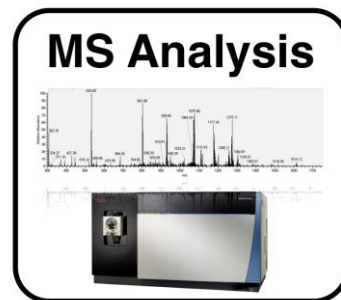


WP2: Cancer stamceller i MDS/AML

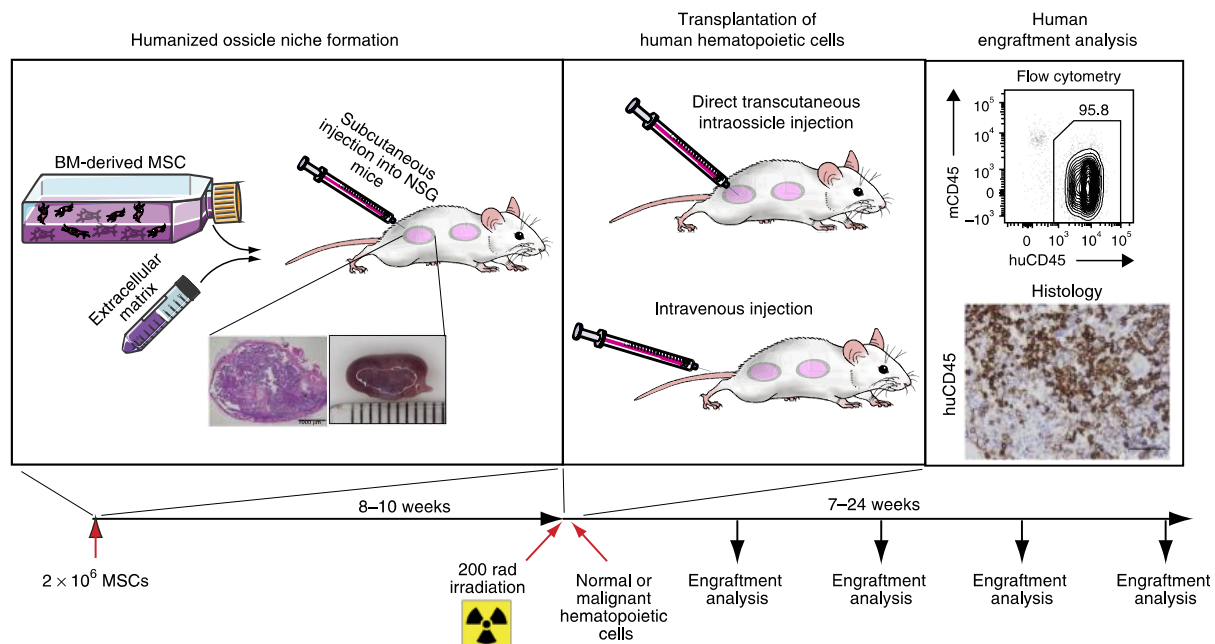
CSC identifikation



Proteomics



Ossicle metoden



Cancer stamceller

- Giver anledning til tumor
- Ofte resistent over for brugte terapi
- Giver derfor anledning til tilbagefald

PDX models anvendes til


- Identifikation af CSC'er
- Præ-klinisk model
- Ekspansion af patient materiale

Udbytte

- Identifikation af CSC'er
- Forståelse af CSC heterogenicitet og evolution
- Udvikling af PDX modeller

Cancer præcisionsmedicin er kompliceret

- Mutations profilering er ikke tilstrækkeligt til at forstå cancerbiologi
- Betydningen af præcisionsmedicin som alene er drevet af cancer genomics forventes at være begrænset



SHIVA: Trial of Personalized Cancer Care Disappoints
Alexander M. Castellino, PhD
September 23, 2015
5 comments

EDITORS' RECOMMENDATIONS

One Biopsy Not Enough to Reveal Genetic Landscape of a Tumor

Genomic Medicine News & Perspectives

My Alerts
Click the topic below to receive emails when new articles are available.
Add "Genomic Medicine"

RELATED DRUGS & DISEASES

- Malignant Neoplasms of the Small Intestine
- Pathologic Findings in Small Cell Bladder Carcinoma
- Skin Cancer - Merkel Cell Carcinoma

The idea of personalized cancer care based on expanding the boundaries of precision medicine. Numerous studies have suggested that therapy targeted at molecular changes can have better effects.

However, the first randomized trial to compare the results of precision medicine rather than standard of care rather disappointing results. There was no difference between the two treatment groups.

The results from this trial, known as SHIVA, were published in *Oncology*. The study was also presented earlier at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015 annual meeting.

The trial was conducted in 195 patients with metastatic cancer. The patients were randomly assigned to receive either standard of care or precision oncology (used off label) chosen on the basis of the physician's choice. The median follow-up time was 2.3 months for patients receiving therapy based on tumor genomics.

The results showed a median PFS of 2.3 months for patients receiving therapy based on tumor genomics compared with 2.3 months for patients receiving standard of care.

"So far, no evidence from randomised clinical trials outside their indications on the basis of tumour genomics has been observed," said the corresponding author and principal investigator, Dr. Alexander M. Castellino, from the Department of Medical Oncology, Institut Curie, France.

"Our findings suggest that off-label use of molecularly targeted therapy should be discouraged, and enrolment into clinical trials should be encouraged."

"SHIVA is a notable trial. It is the first to test, with

nature International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive

Archive | Volume 537 | Issue 7619 | Outlook | Article

NATURE | OUTLOOK

Perspective: The precision-oncology illusion

Vinay Prasad

Nature 537, S63 (08 September 2016) | doi:10.1038/537S63a
Published online 07 September 2016

PDF | Citation | Reprints | Rights & permissions | Article metrics

Precision oncology has not been shown to work, and perhaps it never will, say experts.

Subject terms: Personalized medicine

Precision oncology promises to pair individuals with cancer with drugs that target the specific mutations in their tumour, in the hope of producing long-lasting remission and extending their survival. The basic idea is to use genetic testing to link patients with the drugs that will work best for them, irrespective of the tissue of origin of their tumour. Enthusiasm has been fuelled by reports of

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

Limits to Personalized Cancer Medicine

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., and John A. Hickman, D.Sc.

RESEARCH PROGRAMS

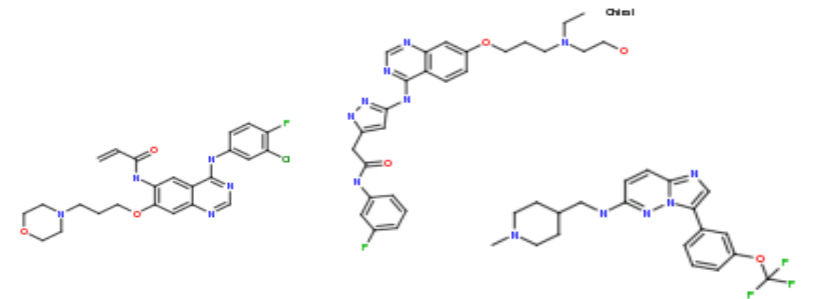
Rapid advances in the molecular characterization of tumors, including complete gene sequencing of multiple cancers in the Cancer Genome Project, have led to an increased understanding of the molecular pathways that underlie cancer. These genomic changes differentiate tumors from normal tissues, permitting targeted treatments for several types of tumor and thereby extending survival and improving patients' quality of life. Examples include trastuzumab for human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)-expressing breast cancer¹ and vemurafenib for melanomas that express mutated

There is a strong focus on personalized medicine by large cancer centers and those who fund research. In his State of the Union address, President Barack Obama announced that he had allocated \$215 million in the 2016 U.S. budget for precision medicine, of which \$70 million is allocated to the National Cancer Institute (NCI) to support research and clinical trials of personalized cancer medicine as part of the Cancer Moonshot Initiative.⁴ Almost all the 69 NCI-supported cancer centers have websites that empha-

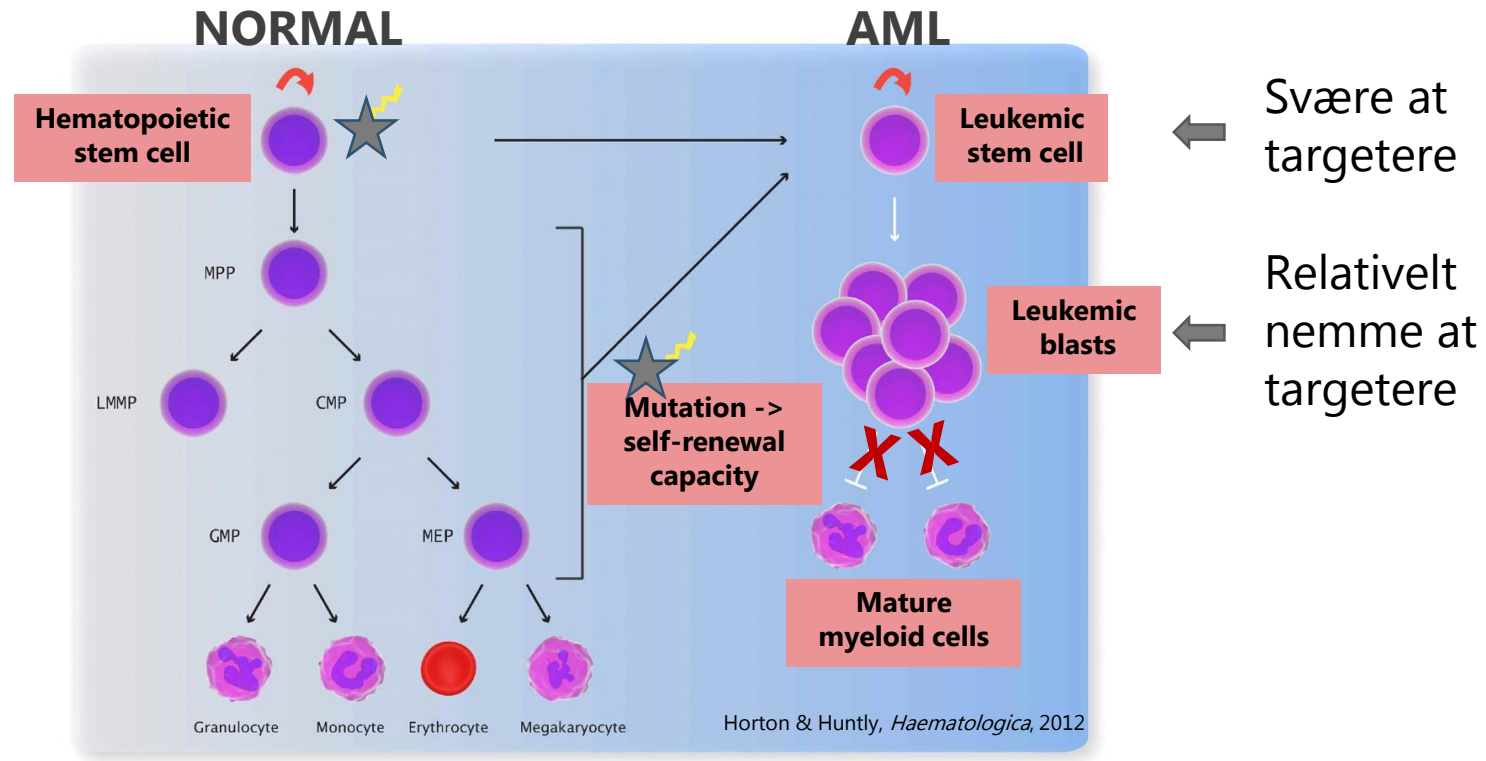
Kan direkte testing af kemo af på kræftstamceller forbedre præcisionsmedicin?

- next-generation cancer præcisions medicin?

- Kemo-respons profiler kan linkes til genetiske forandringer og andre molekylære mønstre



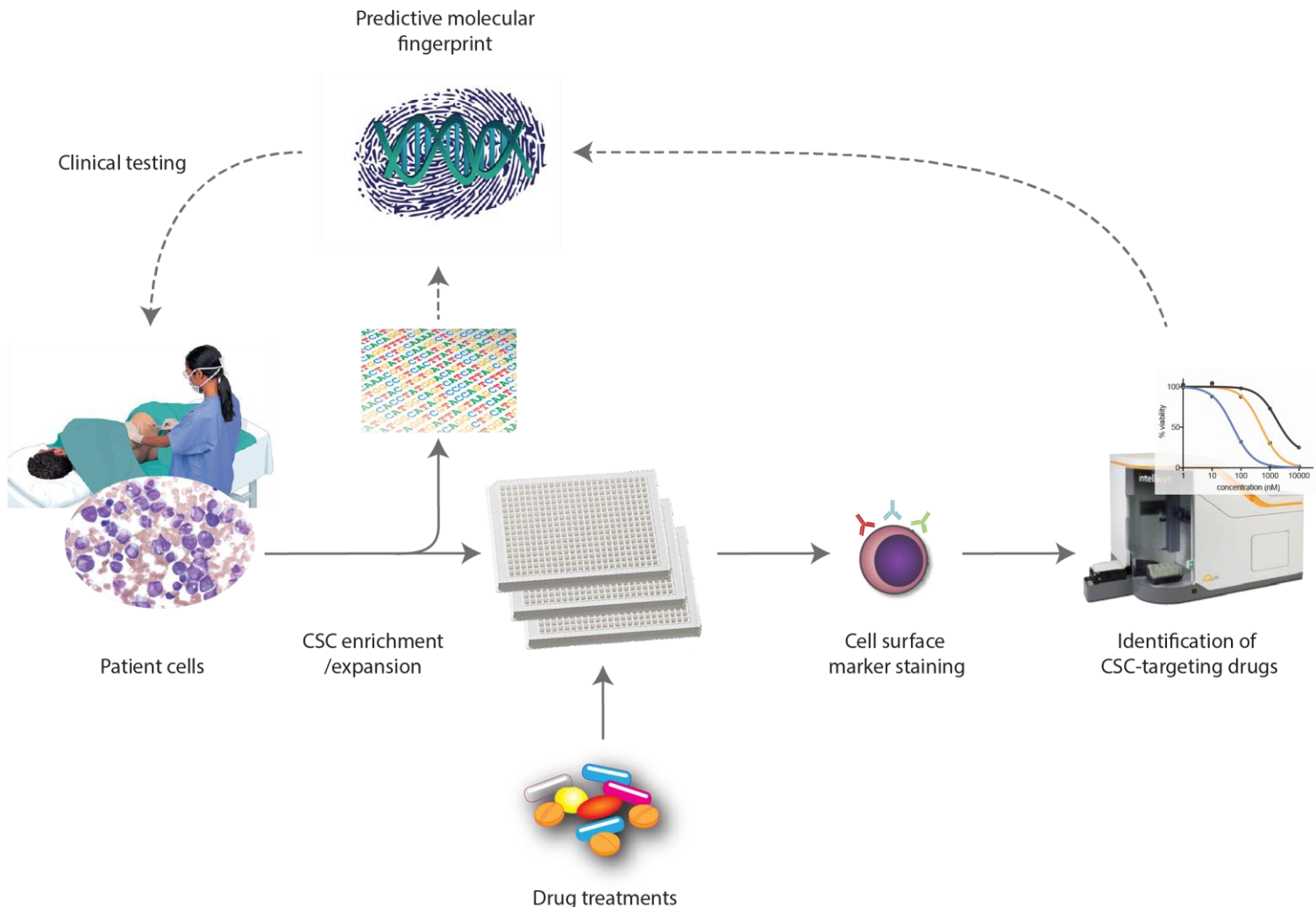
Specifikt ramme (targetere) kræftstamceller - og "få cellerne til at opføre sig ordentligt" (opmodne)



Kan vi targetere de leukæmiske stamceller?

WP3: Implementering af personlig medicin (in real-time)

Krister



Screening platform

- Sorter CSC'er og optimer betingelser for at dyrke CSC'er *in vitro*
- Test CSC'er for sensitivitet for godkendte lægemidler og kemiske stoffer i kliniske forsøg

Udbytte

- Identifikation af lægemidler der direkte rammer CSCs
- Et vigtigt skridt på vejen mod præcisionsmedicin

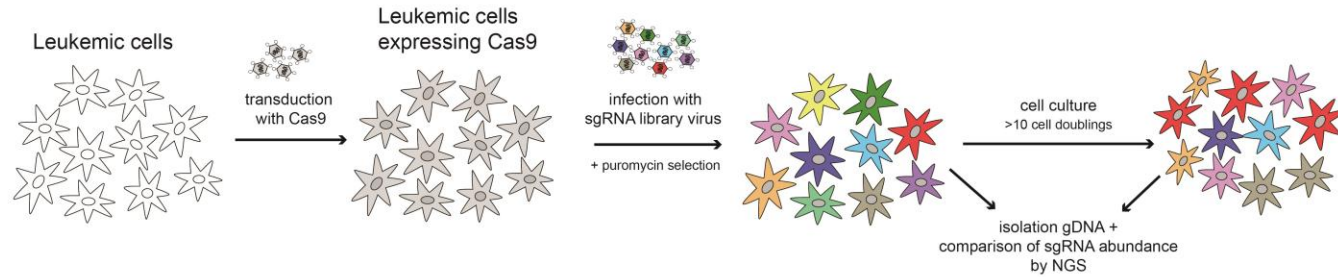
Drug screening



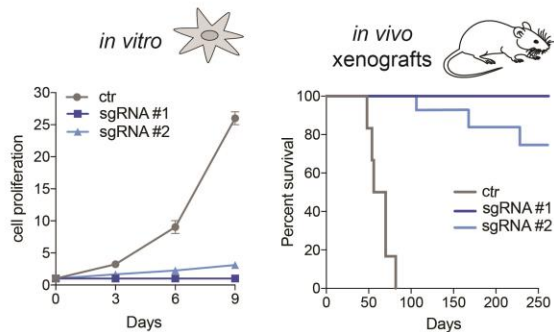
- **Krister Wennerberg - Rekrutteret fra FIMM i Helsinki**
- **4 ansatte**
- **Etableret på Rigshospitalet**
- **Et fuldautomatisk robot system (BioSero) vil kunne køre fra Nov/Dec 2018**

WP4: Nye targets til behandling af AML og MDS

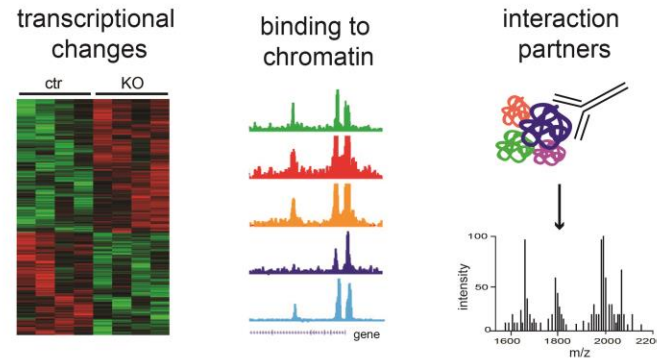
1. Cell model and CRISPR-Cas9 screen



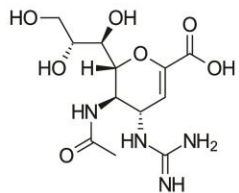
2. Validation of hits



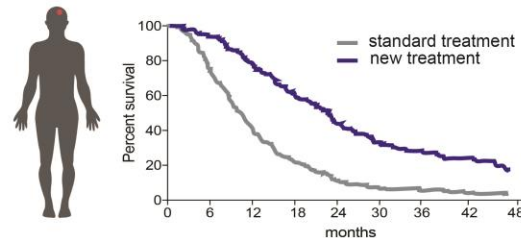
3. Biochemical/Biological function



4. Inhibitor development (Biotech/Pharma collaboration)



5. Perspective: Clinical Trials (WP5)



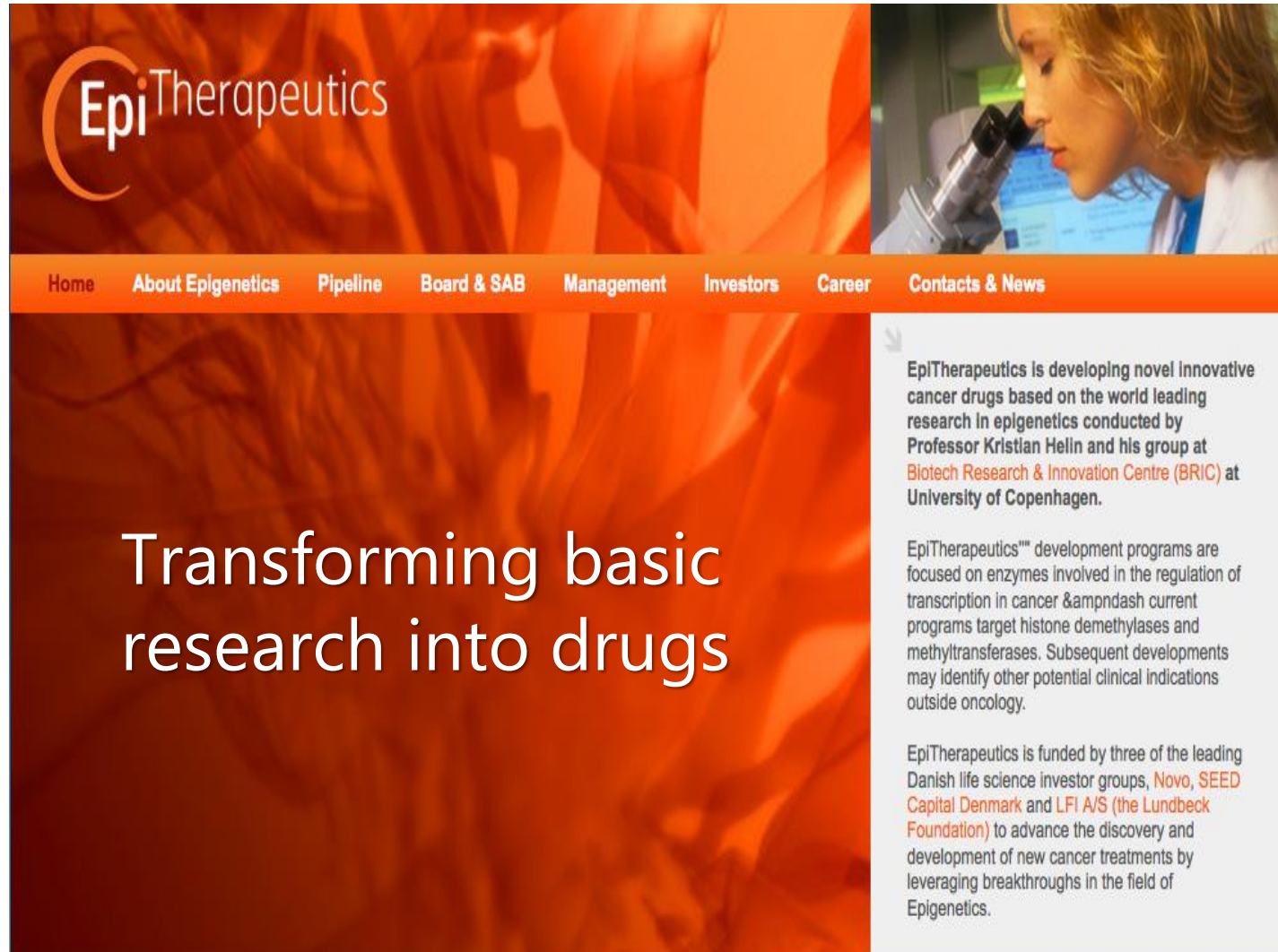
Identifikation af nye targets

- CRISPR-Cas9 screen *in vitro* og *in vivo* af PDX og GEMMs for potentielle targets
- Efterfølgende validering, karakterisering og forståelse

Udbytte

- Nye targets for udvikling af ny medicin til behandling af AML og MDS patienter
- Samarbejder med biotek/pharma til at udvikle nye lægemidler

Udvikling af inhibitorer af histone demethylaser



EpiTherapeutics

Home About Epigenetics Pipeline Board & SAB Management Investors Career Contacts & News

Transforming basic research into drugs

EpiTherapeutics is developing novel innovative cancer drugs based on the world leading research in epigenetics conducted by Professor Kristian Helin and his group at Biotech Research & Innovation Centre (BRIC) at University of Copenhagen.

EpiTherapeutics' development programs are focused on enzymes involved in the regulation of transcription in cancer — current programs target histone demethylases and methyltransferases. Subsequent developments may identify other potential clinical indications outside oncology.

EpiTherapeutics is funded by three of the leading Danish life science investor groups, Novo, SEED Capital Denmark and LFI A/S (the Lundbeck Foundation) to advance the discovery and development of new cancer treatments by leveraging breakthroughs in the field of Epigenetics.

EpiTherapeutics (2008-15)

- Baseret på gruppens fund af histone demethylaser
- Udvikle specifikke inhibitorer af histone demethylaser, primært til cancer behandling
- 20-25 ansatte
- Solgt til Gilead i 2015
- Fase I kliniske studier

WP5: Kliniske Forsøg

- **At teste nye lægemidler i kliniske forsøg som hidtil (first line)**
- **At behandle patienter med tilbagefald eller resistent sygdom vejledt af drug screen – f.eks før transplantation**
- **At designe nye kliniske trails baseret på vore fund ved drug screen**
- **At afprøve nye lægemidler udviklet sammen med industrien**
- **Livskvalitetsstudier**

Udbytte

- **Optimeret patientbehandling**

Kliniske forsøg

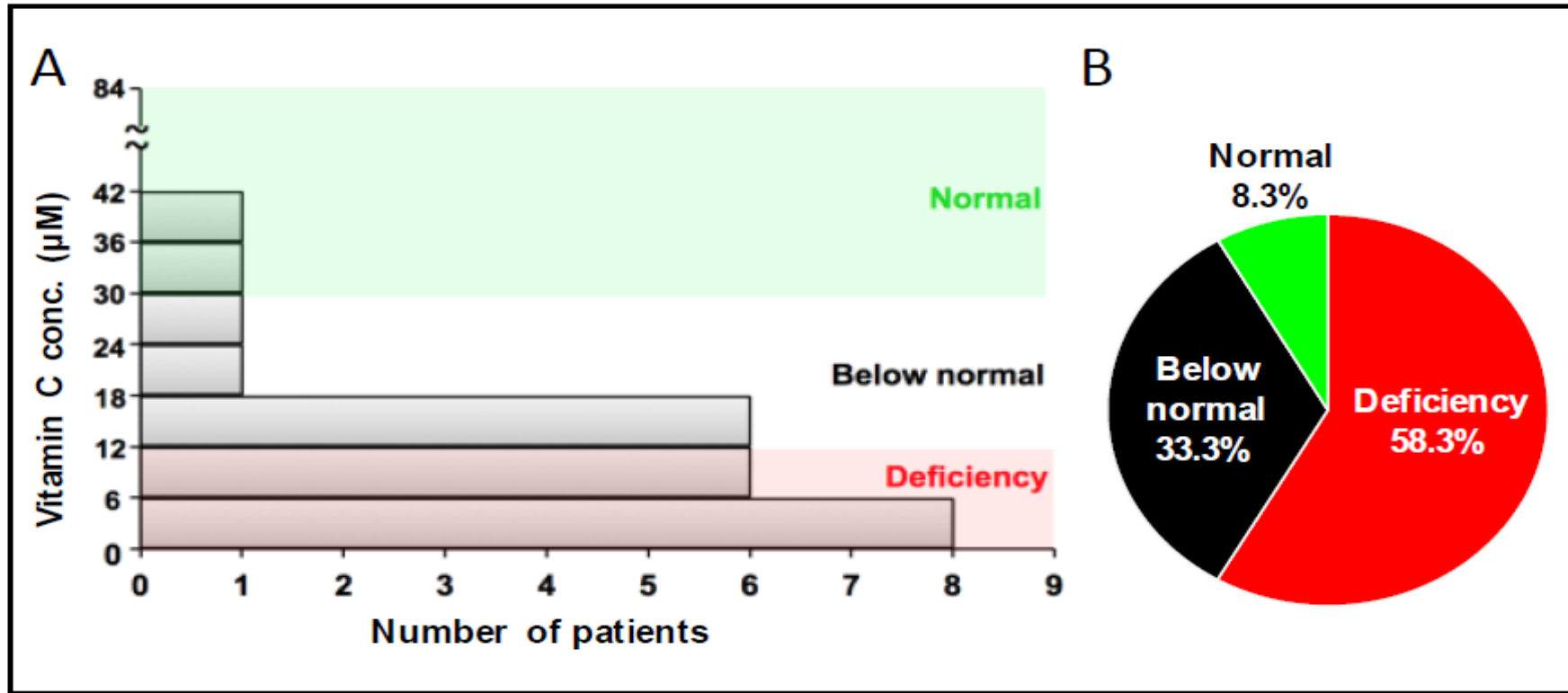
Hvor er vi lige nu?



The background of the slide is a vibrant orange color, overlaid with several slices of fresh oranges. Scattered across the orange slices are several white, round, oval-shaped pills, some of which have a vertical score line. In the upper right corner, there is a pile of fine white powder. The text is centered in the middle of the image.

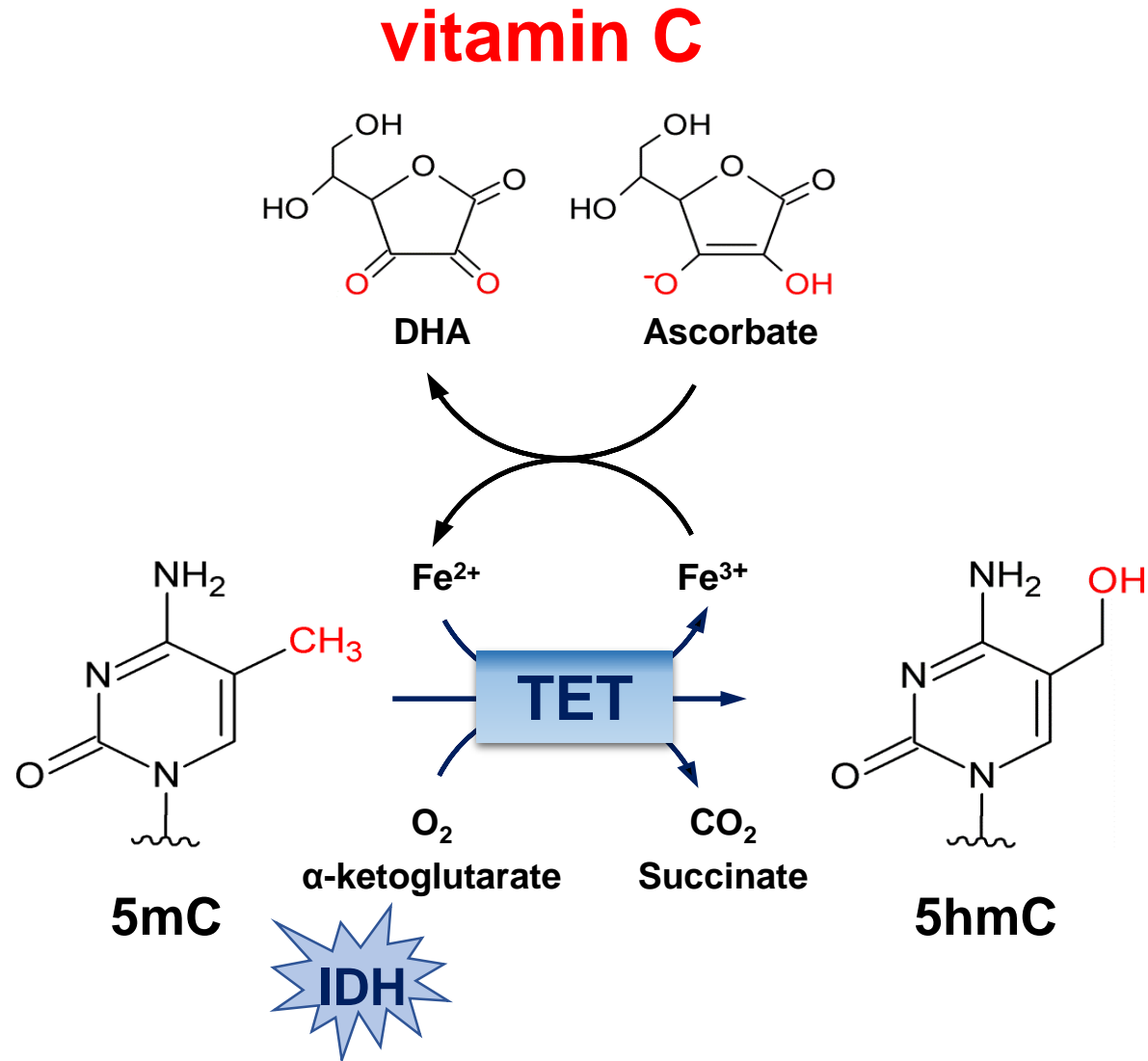
**Kan vi forbedre effekten af
AZA?**

Hæmatologisk patienter har lavt vitamin C

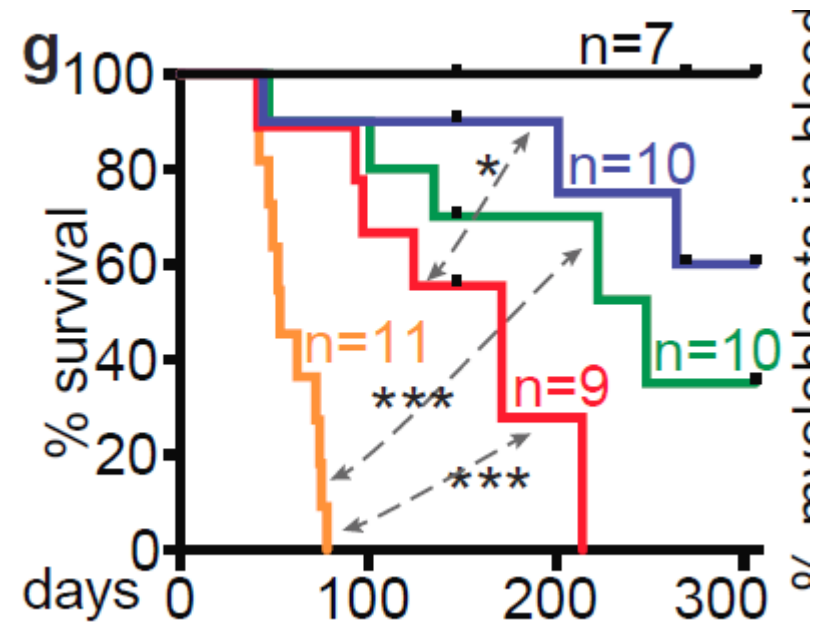
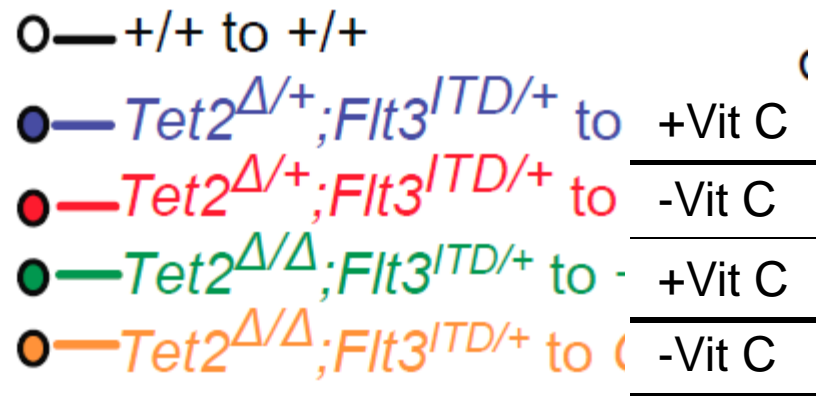


Liu et al, PNAS, sep 2016

Vitamin C: Essential for the function of many enzymes

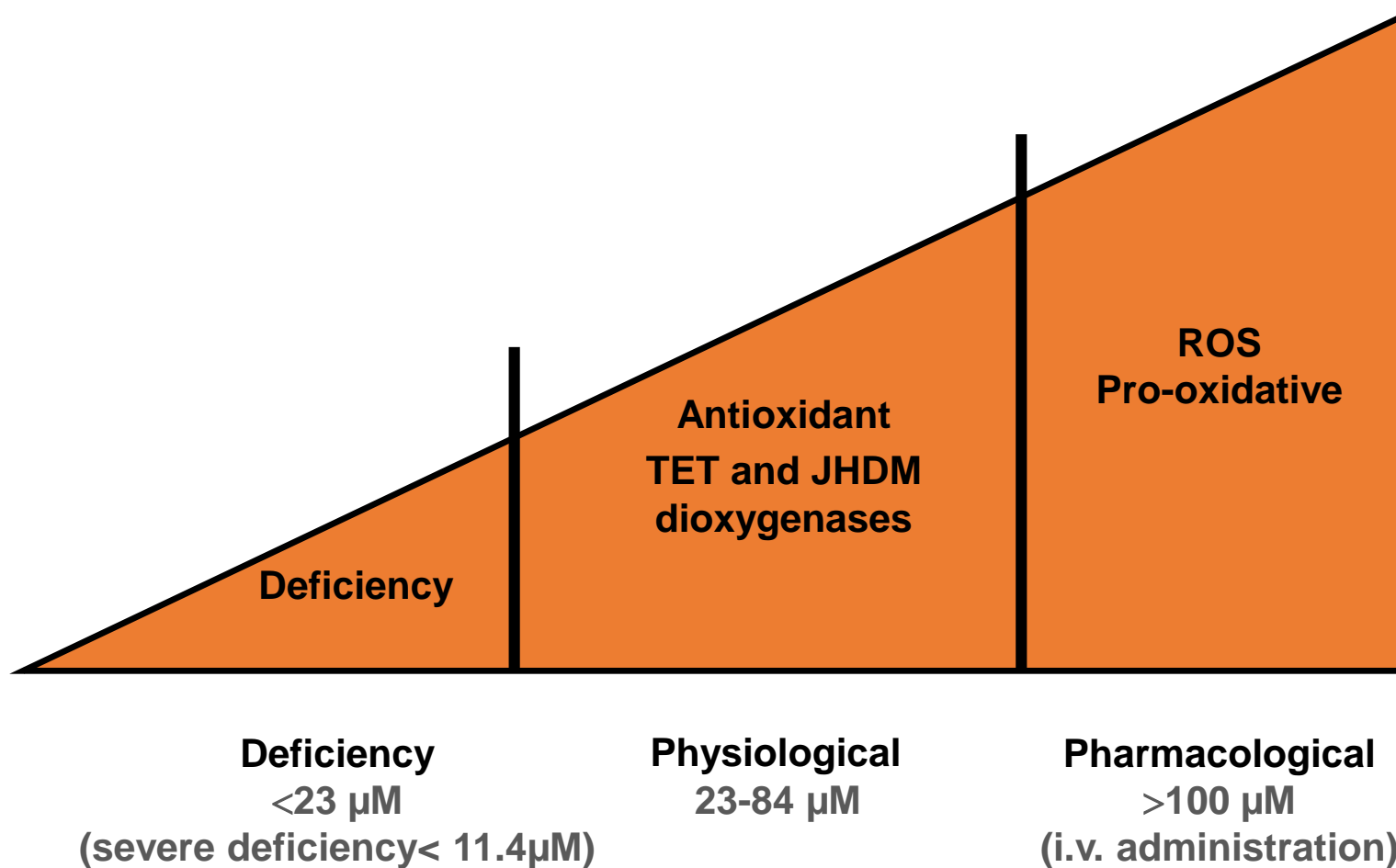


Vitamin C compensates for the loss of TET2



Agathocleous M et al . Nature. 2017 Sep 28;549(7673):476-481.

Plasma vitamin C levels



*Modified from Gillberg et al
Sem Cancer Biol. 2018*

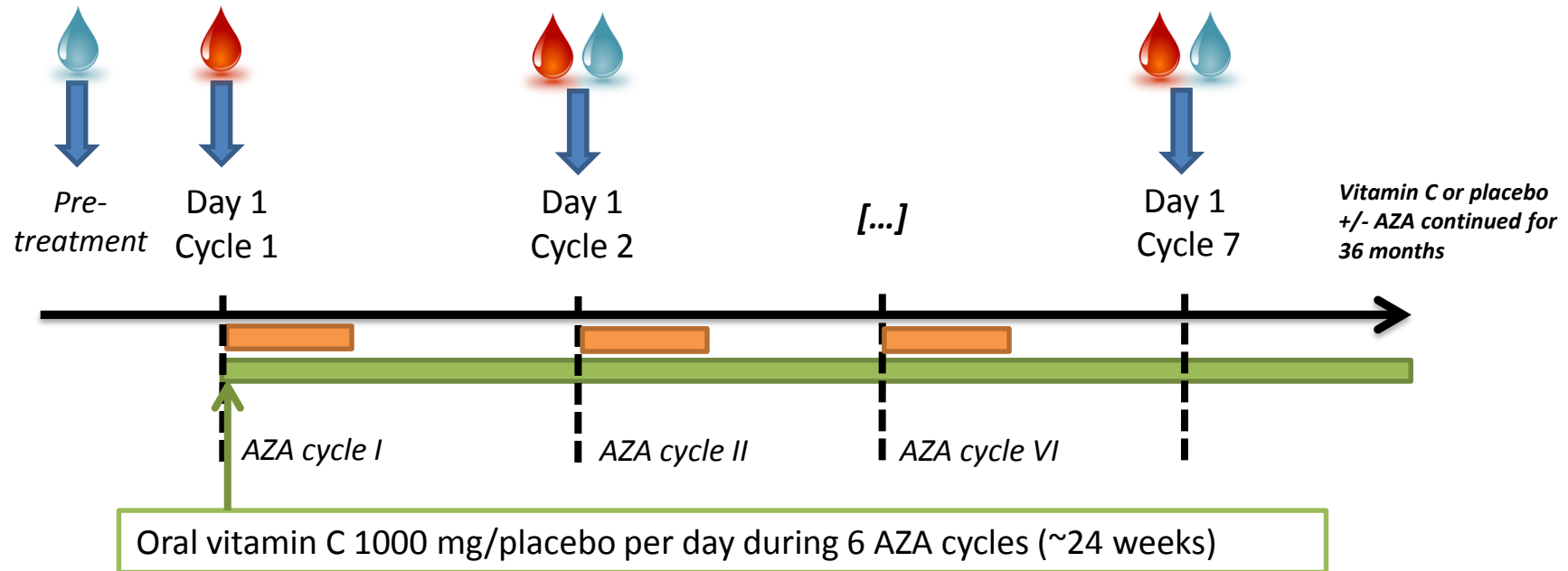
Konklusion


- **Vores primære undersøgelser tyder på at vidaza og vitamin C “samarbejder” om at fjerne metylering = “få cellerne til at opføre sig ordentligt”**
- **Man ved bare ikke hvorfor AML og MDS patienter har lavt vitamin C**
- **Det kunne jo være kræftcellen bruger vitamin C**
- **Vi bliver derfor nødt til at lave en stor klinisk undersøgelse af om det er godt eller skidt at tilføje vitamin C**

**WHATS NEXT:
RANDOMISEREDE, DOUBLE BLINDEDE, PLACEBO KONTROLLEREDE
KLINISKE FORSØG**

EVITA -Study outline

Higher-risk MDS and CMML, combination with AZA cohort,
N=182; 2:1



 AZA 100 mg/m²/d SC for 5 days (Mon-Fri)

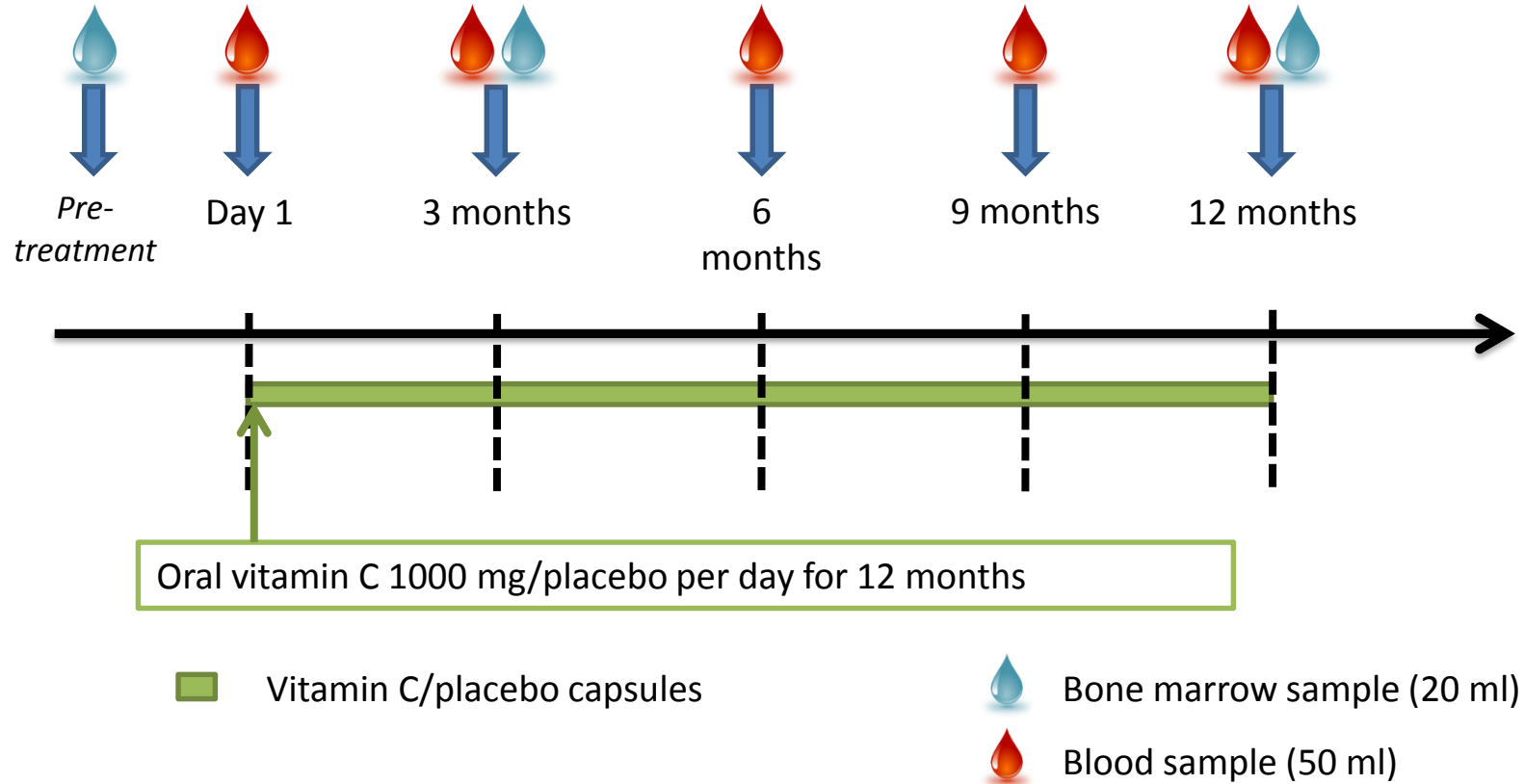
 Intake of vitamin C/placebo

 Bone marrow sample (20 ml)

 Blood sample (50 ml)

Study outline

CCUS, low-risk MDS, and CMML-0/1 cohort



WP5: Livskvalitetsstudier !

- **Hvilken værdi - og ulempe - oplever patienten ved tidlig diagnostik?**
- **Hvorledes oplever patient og pårørende at få ny viden om særlige genetiske/molekylære forhold hos patienten og i visse tilfælde i familien?**
- **Hvorledes oplever patienten en relativ aggressiv forsøgsbehandling sammenlignet med standard behandlingen?**
- **Hvad betyder patientens sociale og økonomiske situation for deltagelse og gennemførelse af projektet**
- **Andre forslag?**

Udbytte

- **Identifikation af nye interventionsområder for psyko-social støtte til MDS/AML patienter**
- **Afdække nye behov for rådgivning til patienter og pårørende i forbindelse med genetisk diagnostik**

WP6: Kliniske og biologiske markører

- Målet er at finde biomarkører med relevans for:
- Tidlig diagnostik (f.eks. progression)
- Tidlig detektion af mulig tilbagefald efter den første behandling
- Biomarkører for lægemiddelrespons
- Prognostiske biomarkører som har behandlingskonsekvens: f.eks. for udvælgelse af patienter til transplantation

Udbytte

- Mulighed for tidlig igangsættelse/ændring af behandling/ vælge den rigtige behandling

Undervisning

- **Klinisk personale – nye behandlingskoncepter**
- **Translational forskning kun lidt berørt i de nuværende uddannelser**
- **Efteruddannelse af hæmatologer**
- **Bygge bro mellem basalforskning, klinik og industri**

Positiv: NM_001127208.2:c.912del (32%)
Positiv: NM_001127208.2:c.3149_3150insTT (36%)*



Patientinddragelse

Undervisning

- Patientforeninger
- Interessegrupper



Undervisning - praktisk

- Blodprøvetagning
- "Chemo-to-go, please!"



Patientinvolvering i projektet

- "Patient Advocates" – Marika, Pauline og Niels



– Hvor meget fart er der så egentlig på?

- Klinisk projektkoordinator ansat November 2017 –Helle –Forskningskoordinator og Sygeplejerske
- Bioanalytiker ansat November 2017 –Emil –bioanalytiker
- Biobankning og inklusion I PTH RH og Herlev – fra marts 2018
- Prof Krister Wenneberg + gruppe (drug screen) ansat januar 2018 - Drugscreeningsfacilitet opbygges på Rigshospitalet – Klar slut 2018.
- Rekrutteret personale til sekventering – Jakob, December 2017
- Rekrutteret 2 biologer til PDX modeller – Christophe og Alex Januar 2018
- Rekrutteret bioinformatik leder Kyoung-Jae Won 1 April.
- Øvrige personel stort set på plads
- Godkendelser, på plads Januar 2018... **Vi venter på juristerne...**
- Indsamling af patientprøver fra hele Sjælland – **Vi venter stadig på juristerne.....**
- Inklusion af patienter fra region Syddanmark – **Og – Vi venter stadig på juristerne.....**

Implementering – Hvor er vi nu ?

Fundraising

- Novo Nordisk Fonden (100 mio DKK/3.5 år) “Program for Translational Hematology”
 - Skal genansøges allerede efterår/vinter 2019
- Clinical Academic Group (1 million DKK) + 3 1-årige PhD' er

Ansøgt:

Opslag – Knæk Cancer

- **Proposals for Two National Cancer Research Centers - 20 mio DKK/5 år**

TAK til Patienter og pårørende

Van Andel Research Institute/SU2C

Hitoshi Ohtani

Minmin Liu

Zachary Madaj

Gangning Liang

Casey O'Connell

Steve Baylin

Peter A. Jones

Karolinska Institute

Johanna Ungerstedt

Eva Hellström-Lindberg



Van Andel Research Institute—Stand Up To Cancer
Epigenetics Dream Team



University of Copenhagen

Jens Lykkesfeldt

Imperial College London

Ammar Nasif

Petra Hajkova

KG lab/BRIC, University of Copenhagen, Rigshospitalet

Stine Ulrik Mikkelsen

Andreas Due Ørskov

Linn Gillberg

Johanne Bay Mogensen

Jakob Werner Hansen

Alexandra Søegaard Helbo

Helle Egeberg Hother