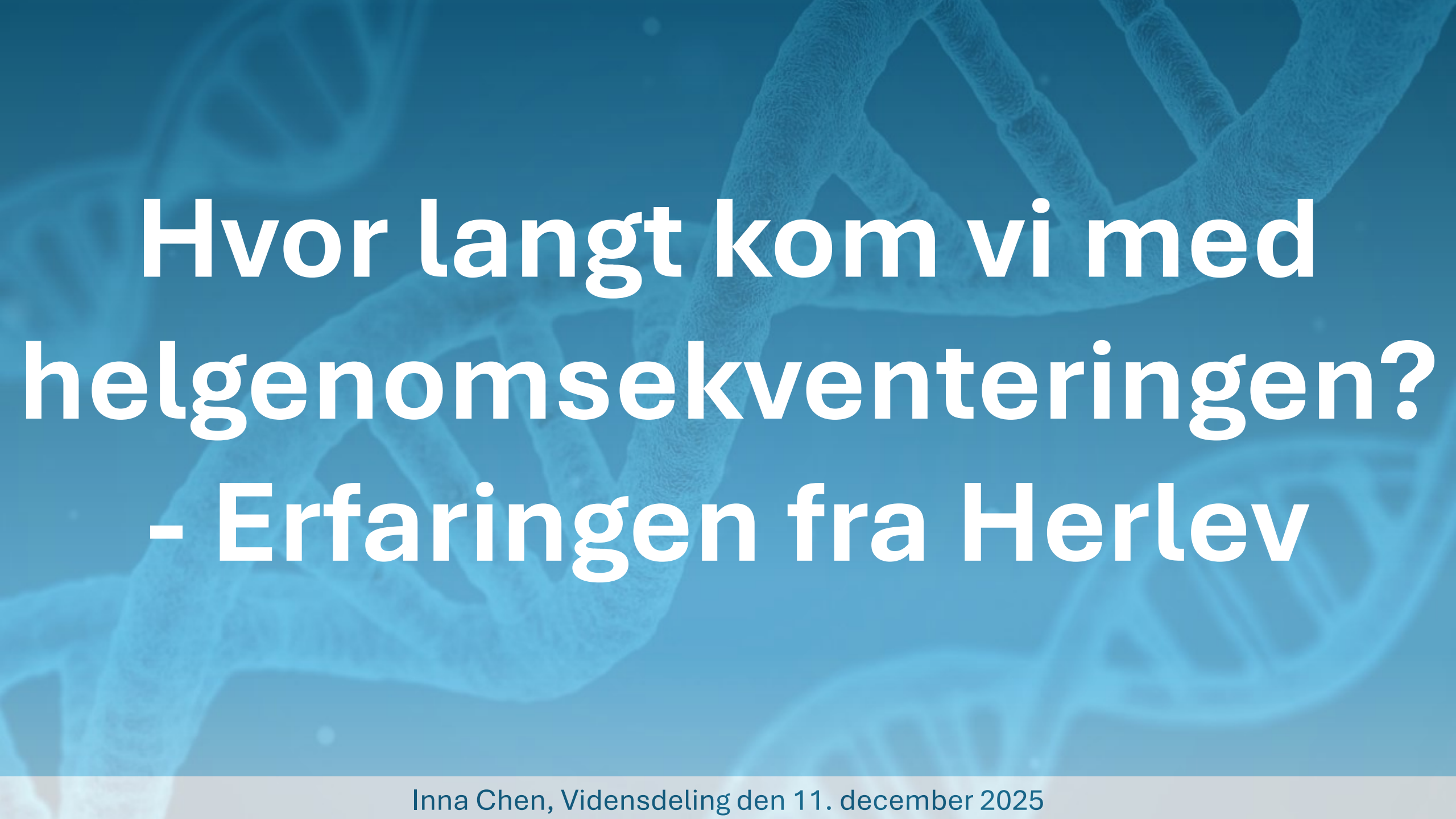
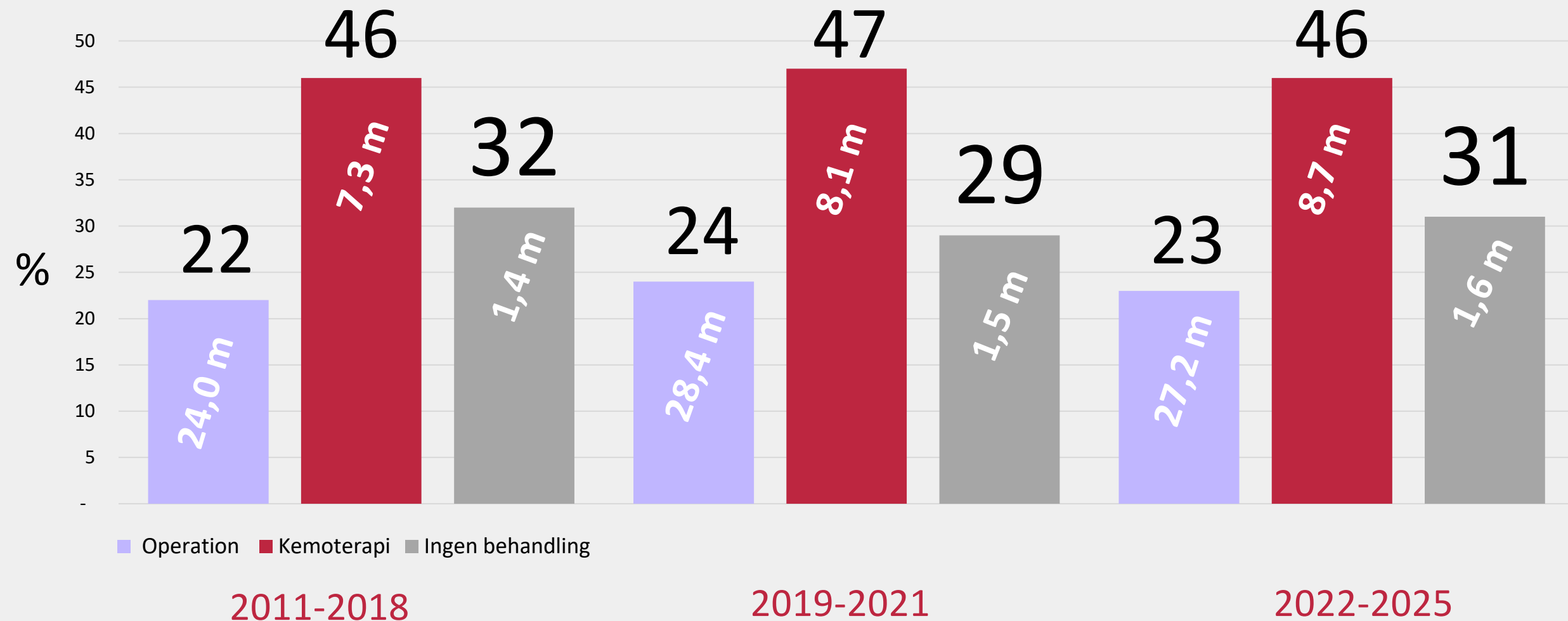




# Hvor langt kom vi med helgenomsekventeringen? - Erfaringen fra Herlev

# Baggrund og behov



# Helgenomsekventering via NGC

- **Jan 2022:** Indstilling af patientgruppen pancreas cancer til helgenomsekventering via NGC
- **Nov 2022:** Understøttet af DPCG
- **400 patienter** om år, Novo Nordisk dækker udgifterne til sekventering i 2023-24
- **~ 10 %** af tumorer har potentiel drug match baseret på genetiske alterationer (obs: coming KRAS)



DANSK PANCREAS CANCER GRUPPE (DPCG)

Sekretariat: Onkologisk Afdeling R

Odense Universitetshospital - DK-5000 Odense C

Til Nationalt Genom Center

9. januar 2023

Den 2. november 2022 holdt vi møde i Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG) og drøftede bla. helgenomsekventering af danske patienter med pancreas cancer. Som formand for DPCG fremsender jeg hermed et forslag til en mindre ændring i afgrænsningen af patientgruppen til helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center. Det drejer sig om de patienter, som bliver opereret for pancreas cancer. Hovedparten af de opererede patienter får desværre hurtigt tilbagefald af cancersygdommen indenfor de første år. Et års og 3 års overlevelsen hos disse patienter er kun hhv. 80 % og 50 % (1).

Vi ønsker at tilbyde patienter opereret for pancreas cancer at få lavet helgenomsekventering på frossent tumorvæv (fjernet ved operationen), når de kommer til den første samtale hos en kirurg eller onkolog i forbindelse med information og opstart af behandling på en afdeling i Danmark. Ved at fremrykke sekventeringen af tumorvævet vil vi hurtigere kunne tilbyde patienten evt. targeteret behandling, hvis de får tilbagefald af cancersygdommen.

Internationalt anbefales undersøgelse for germline mutationer til alle patienter med pancreas cancer, og undersøgelse af både germline og somatiske mutationer anbefales til patienter med både lokalavanceret og metastatisk pancreas cancer (2-4).

Vi håber meget, at NGC kan acceptere denne ændring og ser frem til at dette kan komme patienterne til gavn.

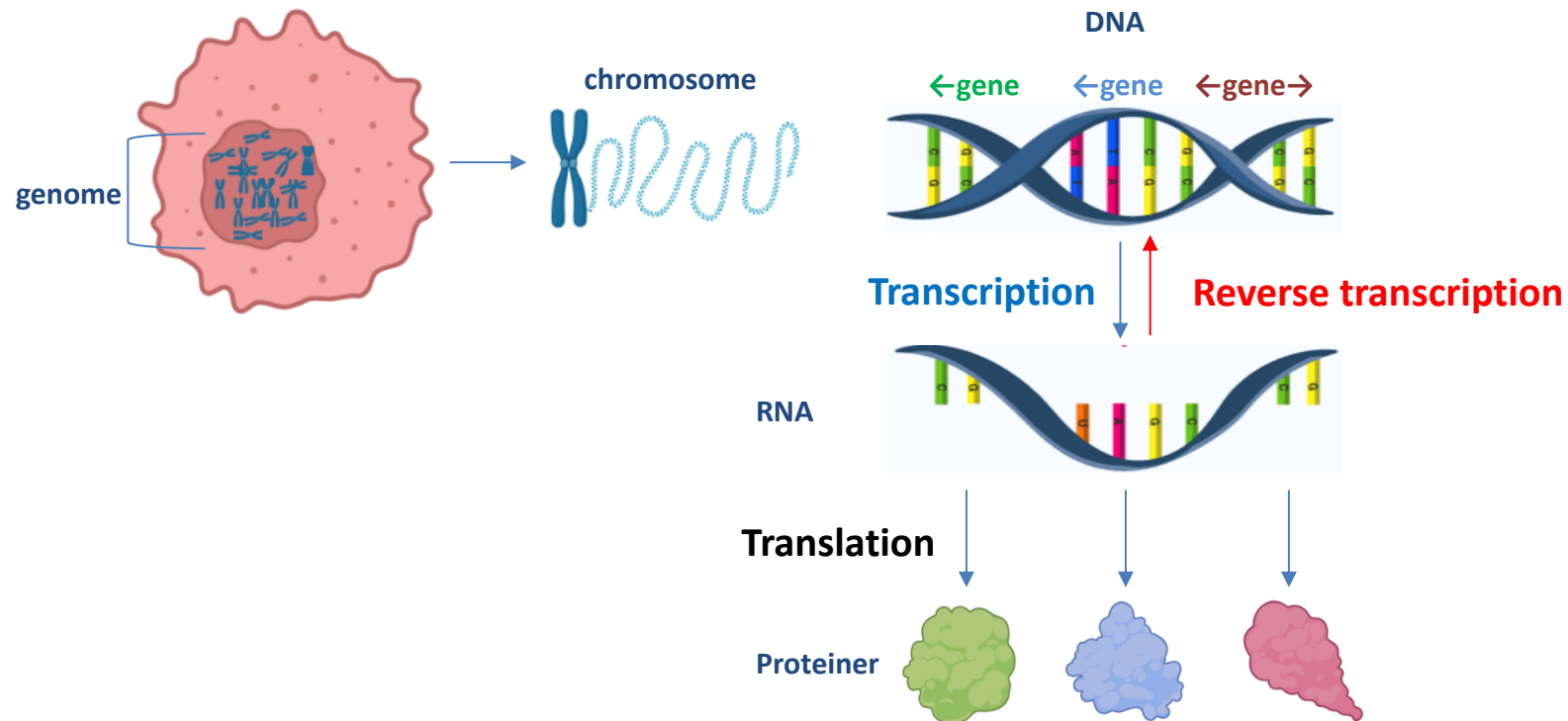
Det vil ikke få indflydelse på det antal patienter (i alt 400), der årligt vil få foretaget helgenomsekventering.

Med venlig hilsen

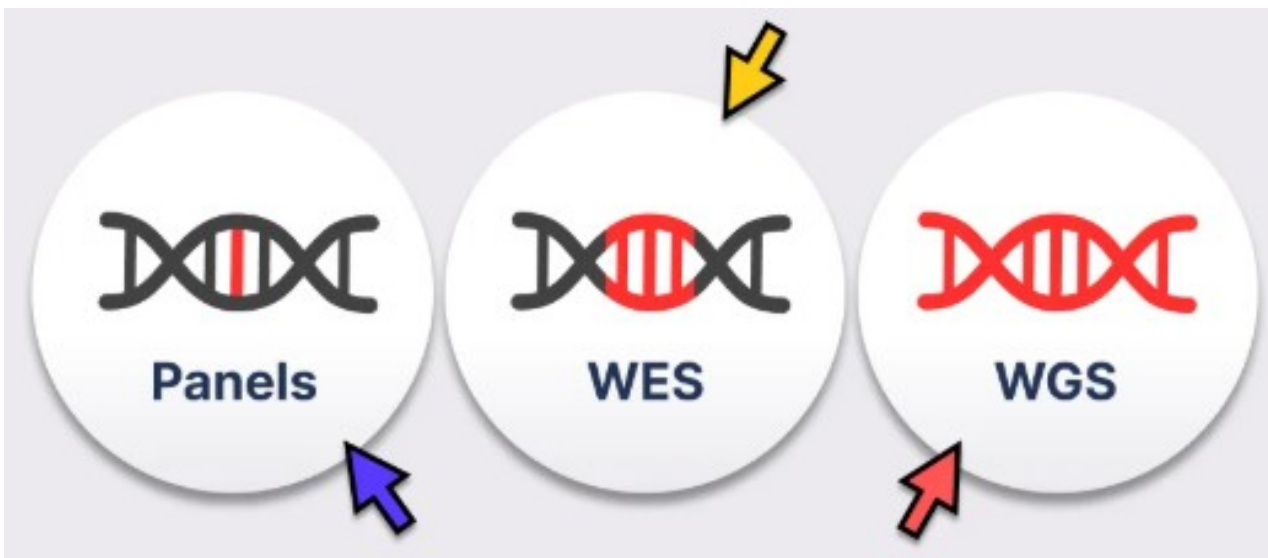
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Per Pfeiffer', is placed over the printed name.

Per Pfeiffer  
Professor, overlæge, PhD  
Formand for DPCG  
Odense Universitets Hospital

# Gen sekventering

[illegible]

# Hvad er genomisk profilering?



Rigshospitalet  
Genomisk Medicin

Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Telefon: 35454113  
Genomiskmedicin.rigshospitalet@regionh.dk

## Genomisk tumorprofil - Pancreas cancer

| Patientinformation |             |                                                 |
|--------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| CPR:               | <div></div> |                                                 |
| Navn:              |             |                                                 |
| Rekv. læge:        |             |                                                 |
| Afdeling:          |             |                                                 |
|                    |             | Kliniske oplysninger:<br><b>Pancreas cancer</b> |

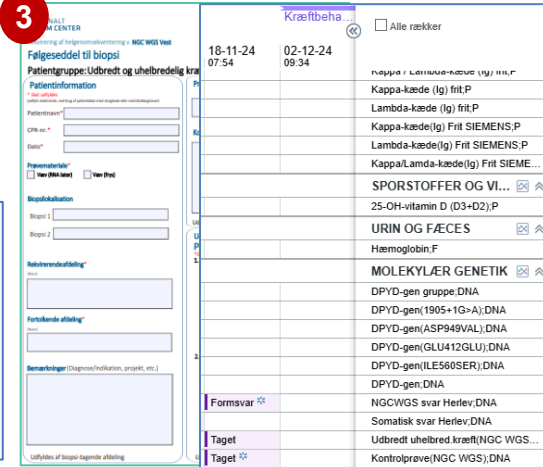
| Opsummering af resultater        |                                                                  |                                        |                                         |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Germline varianter               | Der er påvist en heterozygot patogen variant i <b>SDHA</b> .     |                                        |                                         |
| Somatiske mutationer             | Der er IKKE identificeret patogene somatiske mutationer          |                                        |                                         |
| Tumor mutationsbyrde (TMB)       | 2,5 mut/Mb                                                       |                                        |                                         |
| Mutationssignaturer              | Se Bilag 3.                                                      |                                        |                                         |
| Somatiske strukturelle varianter | Numeriske forandringer                                           | Ja <input type="checkbox"/>            | Nej <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                  | Segmentale forandringer                                          | Ja <input checked="" type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/>            |
|                                  | Kromosomalt ustabil                                              | Ja <input type="checkbox"/>            | Nej <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                  | Amplifikation: <b>NBN</b> (≥ 5 kopier), <b>MYC</b> (≥ 5 kopier). |                                        |                                         |
|                                  | Se overblik over genomisk profil i Bilag 1.                      |                                        |                                         |
| Fusionsgener                     | Der er påvist en formodet aktiverende <b>FBN1-NRG1</b> fusion.   |                                        |                                         |
| Genekspressionsprofil            | Proliferationsindex: 6,70<br>Genekspressionsprofil (se Bilag 2). |                                        |                                         |

## Biopsier til DS+WGS (RH)



Information, samtykke,  
rekvision, biopsy, BP

(EPC00357)



# Onkolog

## Kemoterapi start



## National tumorboard

## Drug match

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |                                                                                                                                 |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  <b>Rigshospitalet</b><br>Genomisk Medicin                                                                                                                      |                                                               | Blegårmsvej 9, 2100 København Ø<br>Telefon: 35454119<br>Genomiskmedicin.righospitalet@regionh.dk                                |  |
| <b>Genomisk tumorprofil - Pancreas cancer</b>                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                                                                                                                 |  |
| <b>Patientinformation</b>                                                                                                                                                                                                                          |                                                               |                                                                                                                                 |  |
| CPR:                                                                                                                                                                                                                                               |                                                               | Prøvenr:                                                                                                                        |  |
| Navn:                                                                                                                                                                                                                                              |                                                               |                                                                                                                                 |  |
| Rekv. læge:                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               | Kliniske oplysninger                                                                                                            |  |
| Afdeling:                                                                                                                                                                                                                                          |                                                               | <b>Pancreas cancer</b>                                                                                                          |  |
| <b>Opsummering af resultater</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                               |                                                                                                                                 |  |
| Germline varianter                                                                                                                                                                                                                                 | Der er påvist en heterozygot patogen variant i <b>BRCA2</b> . |                                                                                                                                 |  |
| Somatiske mutationer                                                                                                                                                                                                                               | Der er påvist følgende udvalgte somatiske mutationer:         |                                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |                                                                                                                                 |  |
| Tumor mutationsbyrde (TMB)                                                                                                                                                                                                                         | 4,2 mut/Mb                                                    |                                                                                                                                 |  |
| Mutationssignaturer                                                                                                                                                                                                                                | Se Bilag 4.                                                   |                                                                                                                                 |  |
| Kromosomale forandringer                                                                                                                                                                                                                           | Numeriske forandringer<br>Segmentale forandringer             | Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/><br>Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> |  |
| Høj andel af normalvæv kan have påvirket aflæsning af kaptalsændringer og HRD.<br>Se overblik over genomisk profil i Bilag 1 samt variationer for udvalgte gener i Bilag 2.<br>Beregnet score for HRD: <b>54 (Positiv)</b> (se metodebeskrivelse). |                                                               |                                                                                                                                 |  |

The diagram shows three small blue microcentrifuge tubes on the left, each containing a red sample. A large red plus sign is positioned between the first and second tubes. To the right of the plus sign are two larger, clear centrifuge tubes with yellow caps, representing the final combined samples.

## Biopsier til DS+WGS (RH)



Information, samtykke,  
rekvision, biopsy, BP

(EPC00357)

**Patientinformation**  
vedrørende omfattende  
genetisk analyse

## 2. udgave

informeret samtykke til  
behandling, der indebærer  
omfattende genetisk analyse

Lægens informationer

Rekvirerende læge, afdeling, hospital: \_\_\_\_\_

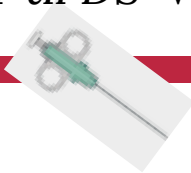
Indikation for undersøgelse: \_\_\_\_\_

Jeg har informeret denne patient/forældre/værge/nærmeste pårørende m.v. om de mulige resultater og begrænsninger ved omfattende genetisk analyse. Vi har drøftet de konsekvenser, dette kan have, og opbevaring af patientdata.

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| Dato | Personalenavn med blokbogstaver |
|------|---------------------------------|

Patientens navn: \_\_\_\_\_ CPR: \_\_\_\_\_

☐ Jeg bekræfter, at jeg ønsker den genetiske analyse foretaget.



# Onkolog

# Onkolog

## Kemoterapi start



## National tumorboard

## Drug match

[illegible]



**Rigshospitalet**  
 Genomisk Medicin

Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
 Telefon: 35454113  
 Genomiskmedicin.rigshospitalet@regionh.dk

## Genomisk tumorprofil - Pancreas cancer

| Patientinformation                                                                                                                                          |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| CPR:                                                                                                                                                        | <div></div> |
| Navn:                                                                                                                                                       |             |
| Rekv. læge:                                                                                                                                                 |             |
| Afdeling:                                                                                                                                                   |             |
| <div>           Prøvenr:           <div></div> </div> <div>           Kliniske oplysninger           <div></div> </div> <div> <b>Pancreas cancer</b> </div> |             |

Kirurger informerer om

- ~5% er ikke egnet til behandling
- ~5% andre diagnoser

# Genprofil bestilles kun ved sikker diagnose

# Patientinformation og samtykke

Google genom center

Alle Billeder Videoer Nyheder Shorts-videoer Bøger Net Mere  
Anmeldelser Om Billetter Fra ejeren Menu Vejviser

Nationalt Genom Center  
<https://www.ngc.dk>

Nationalt Genom Center

I Nationalt Genom Center arbejder vi for at understøtte, at læger og forskere ved hjælp af patienters gener og sygdommes årsager kan udvikle ...

## Blanketter og vejledninger

Find blanketter og vejledninger til brug for omfattende genetiske ...

## Om NGC

Nationalt Genom Center er omdrejningspunkt for en ...

NATIONALT  
GENOM CENTER

Du er her: Forside / Blanketter og vejledninger

## Blanketter og vejledninger

I nedenstående oversigt finder du Nationalt Genom Centers blanketter og vejledninger. Klik på det ønskede link for at gå direkte til materialet.

### HELGENOMSEKVENTERING

- Rekvisition: Sekventeringscenter Vest
- Rekvisition: Sekventeringscenter Øst
- Indikationer og kriterier for patientgrupper
- Faglige anbefalinger for patientgrupper

### SAMTYKKE

- Samtykkeblanketter
- Lovpligtig patientinformation
- Vejledning om mundtlig information til patienten ifm. skriftligt samtykke
- Vævsanvendelsesregistret

### INDBERETNING

- Vejledning om aktørers indberetning af oplysninger til Nationalt Genom Center

### ØVRIGE

- Oplysning til forsøgsdeltagere om databehandling
- Habilitetserklæring og politik
- Rejsegodtgørelse for eksterne
- NGC Infrastruktur

### Svære arvelige hudsygdomme

### Sjældne sygdomme hos voksne

### Udbredt og uhelbredelig kræft

Rekvisitionsblanket for patientgruppen Uhelbredelig kræft

Rekvisition - blod

Rekvisition - biopsi

→ Information til rekvisitioner

# Smartphrase for bestilling af genomisk profil

Pt informeres om mulighed for **helgenomsekventering via National Genom Center**. Der er udleveret skriftlig patientinformation <https://www.ngc.dk/blanketter-og-vejledninger#lovpligtig-patientinformation-og-informeret-samtykke> <https://www.ngc.dk/blanketter-og-vejledninger#samtykkeblanket>. Informeres om formål, risici og frivillighed. Vejledes vedrørende eventuelle tilfældighedsfund. Informeres om begrænsningerne i undersøgelsen vedrørende arvelige genforandringer og at der således ikke er tale om en undersøgelse, der kan afklare endegyldigt om der er arvelige sygdomsdisponerende genforandringer.

Patienten har givet skriftlig og mundtlig samtykke til helgenomsekventering efter behørig betænkningstid samtykke. Tilbydes ekstra betænkningstid, men ønsker ikke dette.

Informeres om risici til biopsi i form af smerter, og i sjældne tilfælde blødning, betændelse, perforation og galdelækage. Patienten accepterer risici og har givet mundtlig samtykke til biopsi. Patienten har fået information på skrift <https://intranet.regionh.dk/pim/Lists/PDPDocuments/Vaevsproever-i-leveren-eller-andre-organer-i-bughulen---Biopsi-med-mellemnaal-eller-finnaal-21530.pdf>

## **Vedr. Antitrombotisk behandling**

Modtager pt. antitrombotisk behandling: {AL-onko-ja/nej:27385}

Ptt er informeret om pause AK behandling \* dage før indgrebet.

Der bestilles

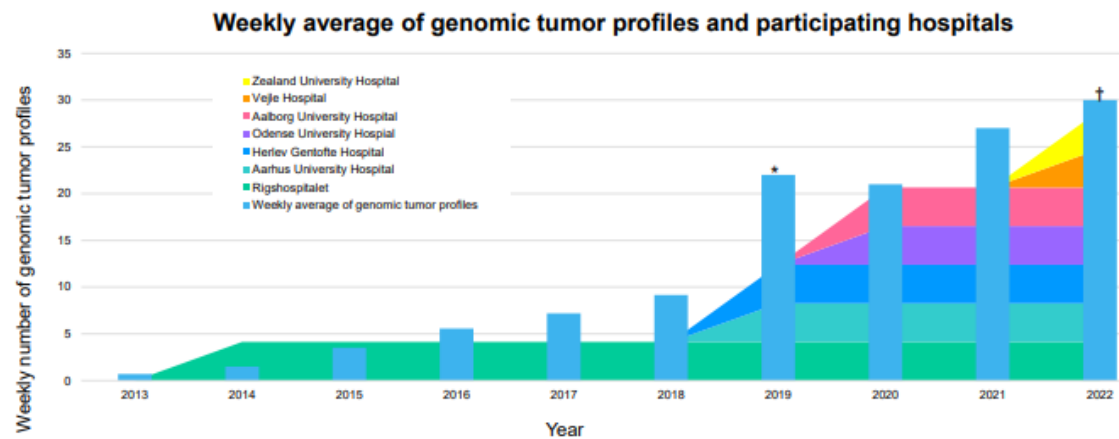
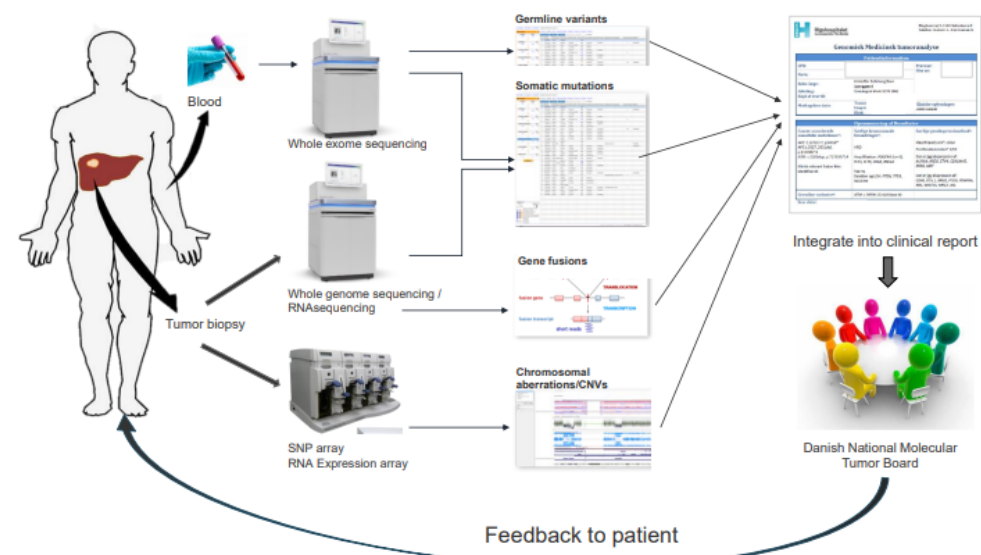
Rp UL biopsi mhp helgenomsekventering

Rp BP (EPC00357) dd

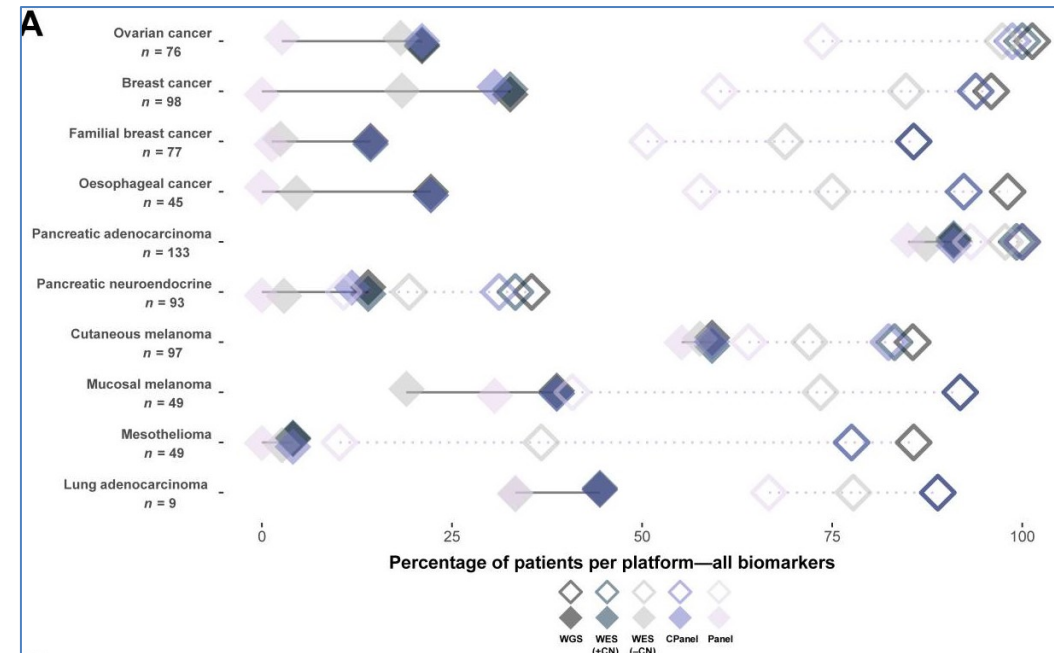
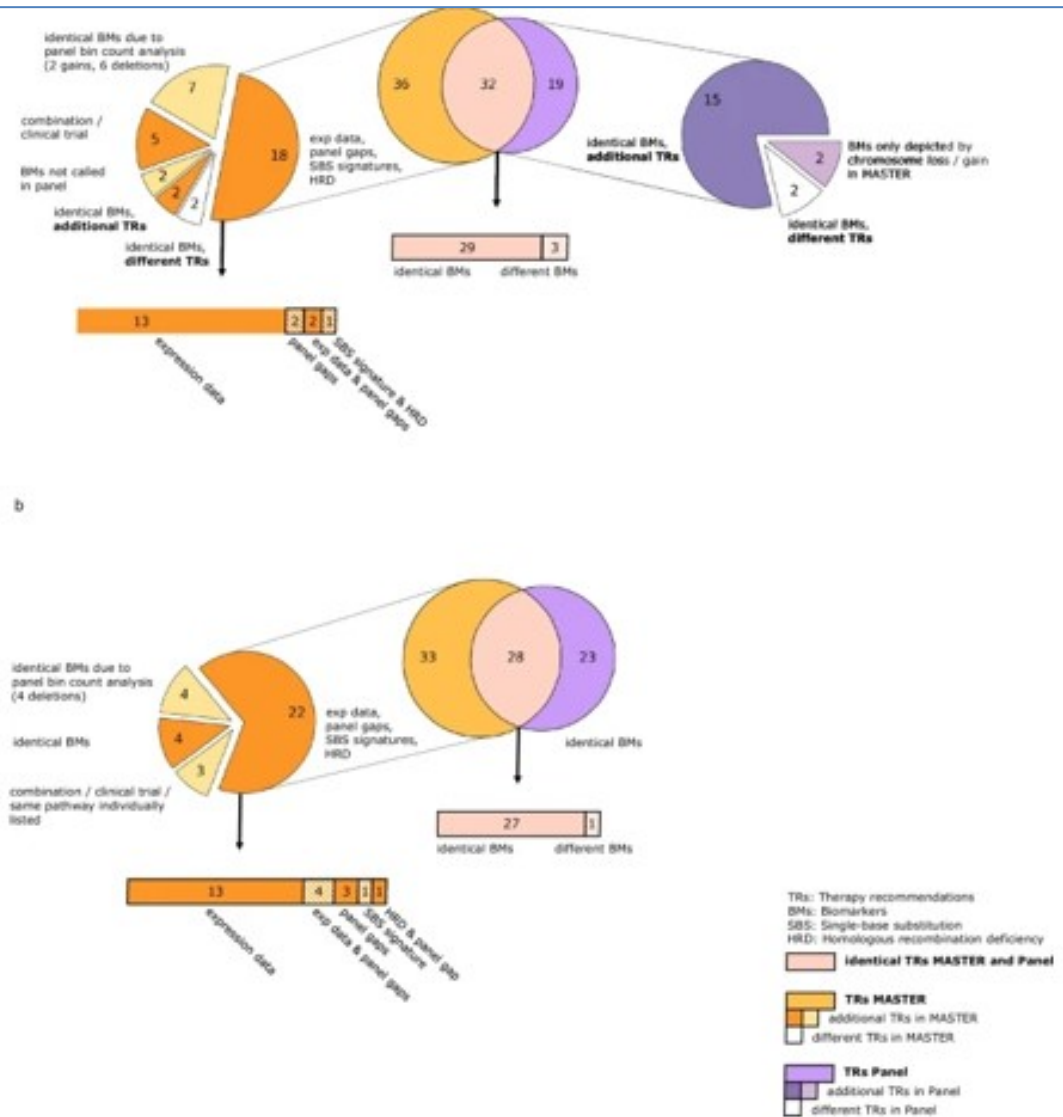
Rp Rekvisition <https://www.ngc.dk/blanketter-og-vejledninger#NGCWGSEast> + samtykke indskannes under medie/filstyring og rekvisition sendes til Ultralyd

# Danish National Molecular Tumor Board

Ugentlig, virtuelt molekylært tumorboard, der kvalificerer gen profil svar, foreslår relevant behandling med deltagelse af onkologer, patologer og molekylære biologer



# WGS vs. panel sekventering ?



## 202 prøver i alt

✓ **Enige resultater: 188 prøver (93,1%)**

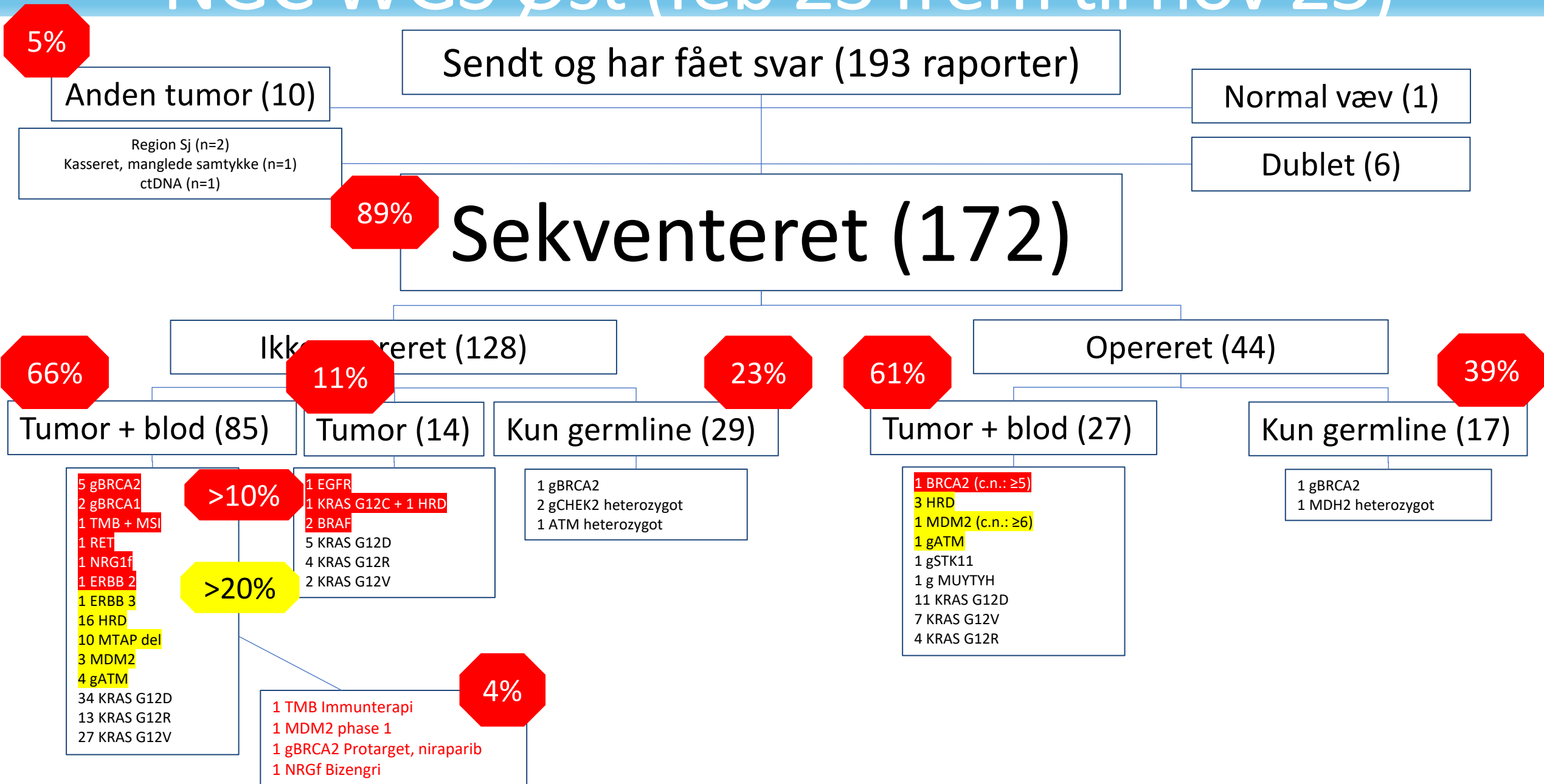
Høj TMB (begge metoder):  
23 prøver (11,4%)

Lav TMB (begge metoder):  
165 prøver (81,7%)

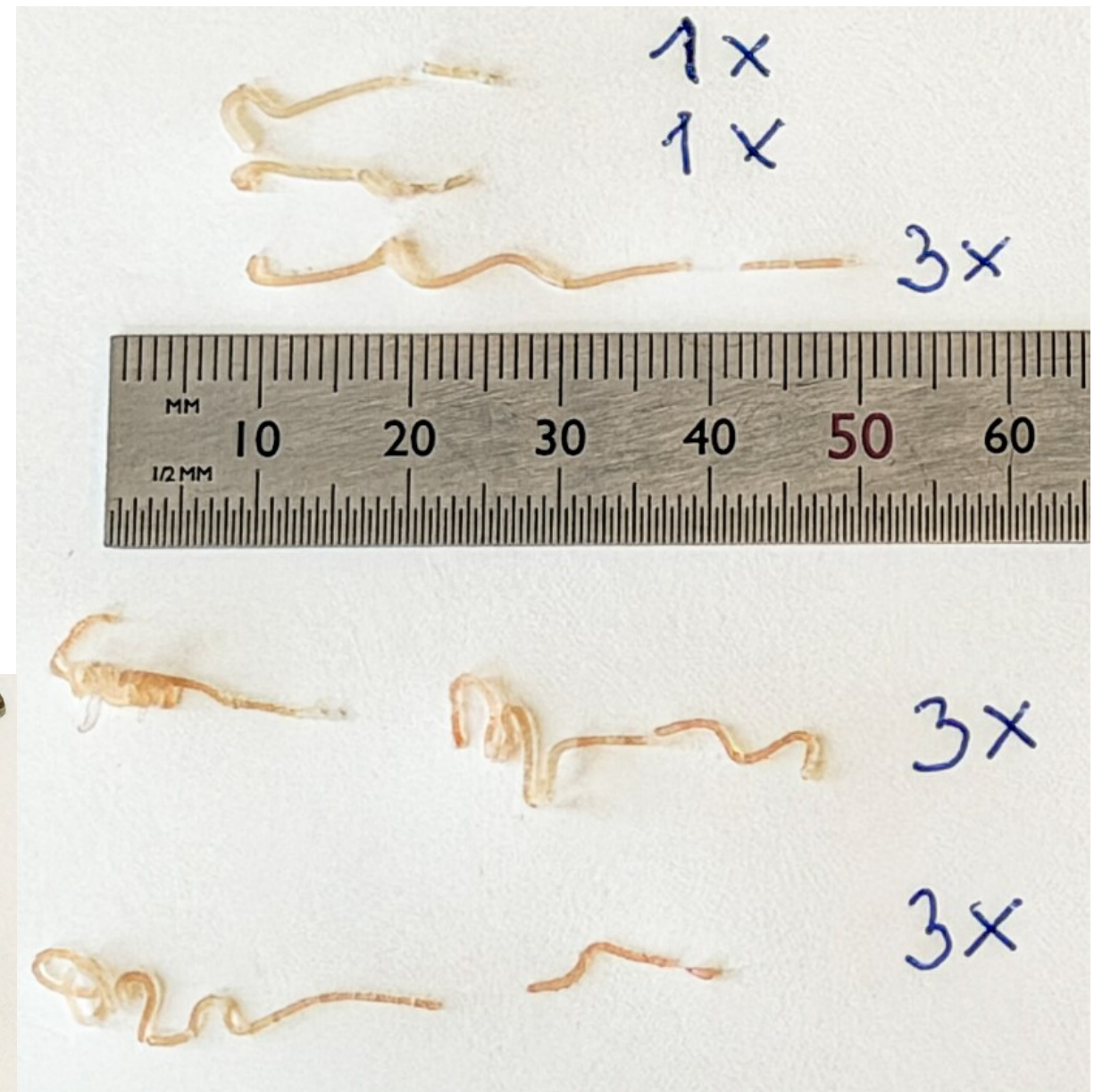
✗ **Uenige resultater: 14 prøver (6,9%)**

TE-WGS høj | TP lav: 8 prøver  
 TE-WGS lav | TP høj: 6 prøver

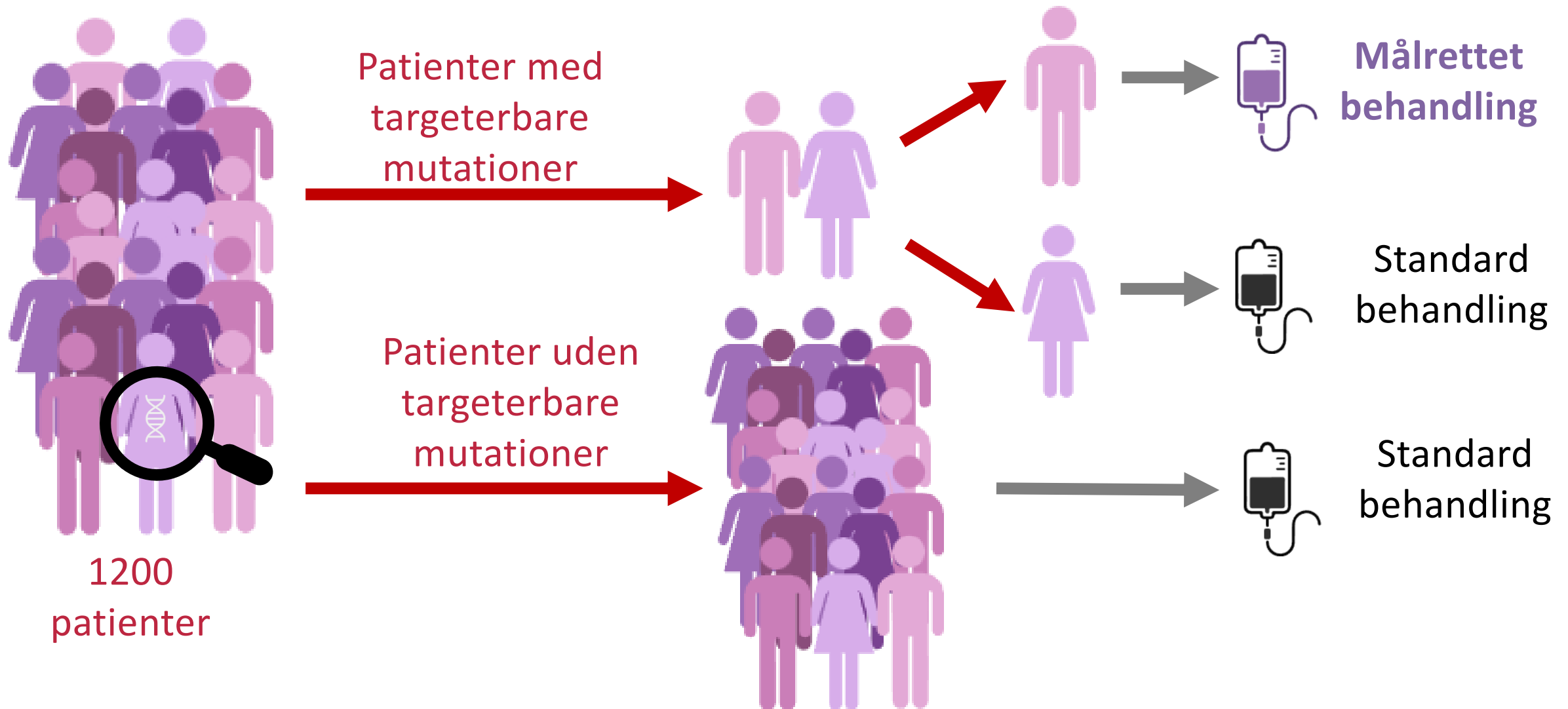
# NGC WGS Øst (feb 23 frem til nov 25)



# Endoskopiske biopsier



# TAILOR-PANC: Målrettet versus standard behandling ved fremskreden bugspytkirtelkræft



# Onkologisk anbefaling 2025

**Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling**, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS-vildtype, bør omfattende molekylær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt targeterbare varianter (B)

# ESMO Guidelines

## Ongoing

Vidar-1 Anocca: Phase 1/2 FIH Studies of TCR-T Therapy Targeting mutKRAS in mPDAC or LAPC with **Specific mutKRAS** and HLA

A Phase 1b Study of AMG 193 With Chemotherapy in Pancreatic Cancer With Homozygous **MTAP-deletion**

## Coming

A Randomized, Phase 2/3 Study Comparing BMS-986504 with Gem/Nab versus Placebo with Gem/Nab in mPDAC Harboring Homozygous **MTAP Deletion**

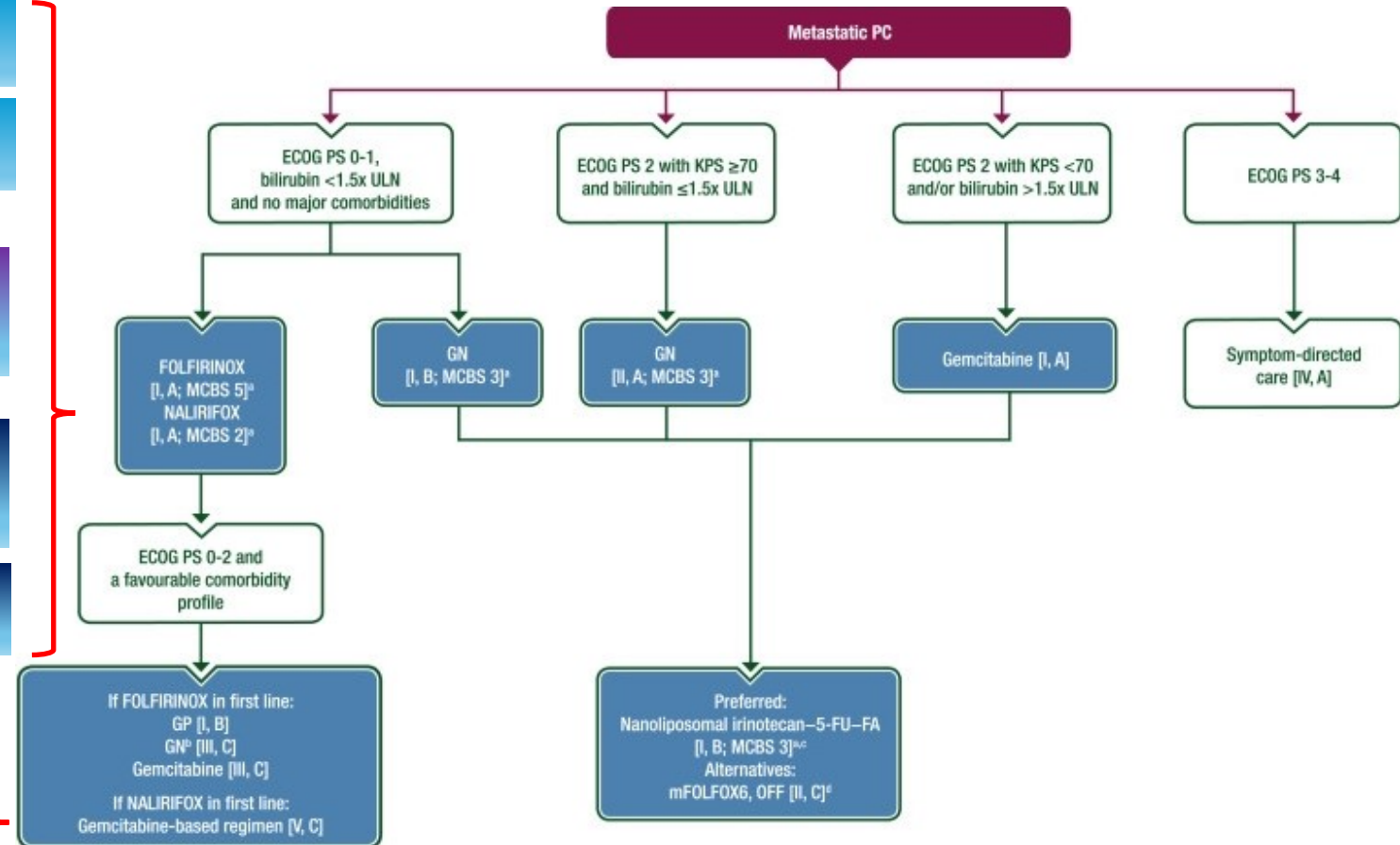
## Selection

RASolute 303: A Phase 3 Multicenter, Open-label, Randomized, 3-Arm Study of Daraxonrasib Monotherapy or Daraxonrasib Plus Gem/Nab versus Gem/Nab as a First-Line Treatment in mPDAC

A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Chemotherapy With or Without INCB161734 in **KRAS G12D-Mutated** mPDAC

## Selection

Phase 3, Randomized, Open-Label Trial of TNG462 versus SOC Chemotherapy as Second-Line Metastatic Therapy in PDAC with **MTAP Loss**



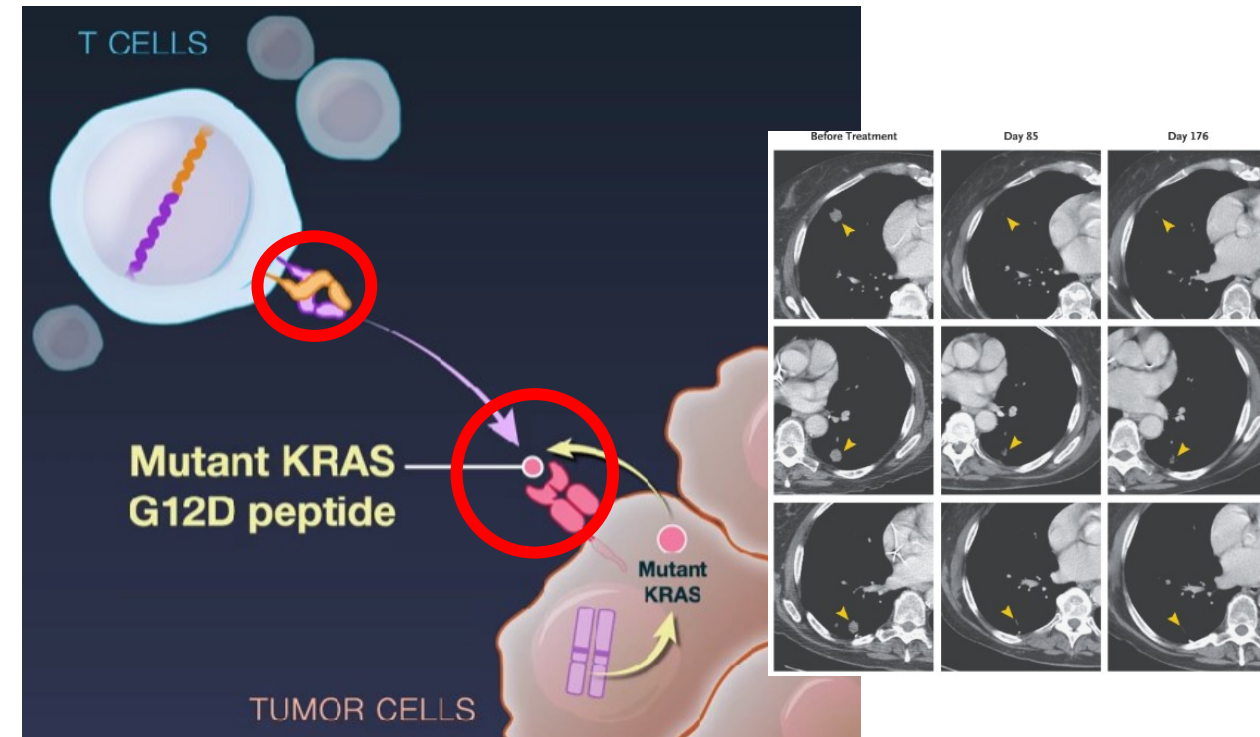
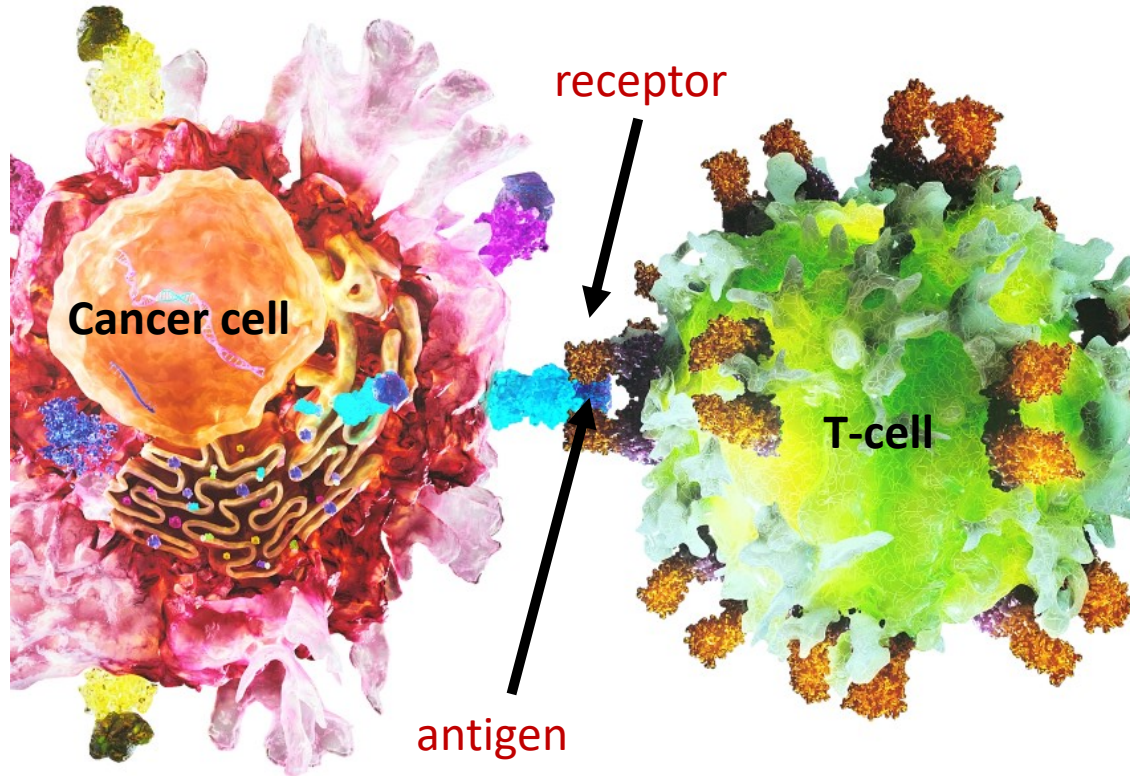
# TCR-gen modifeceret terapi

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

## BRIEF REPORT

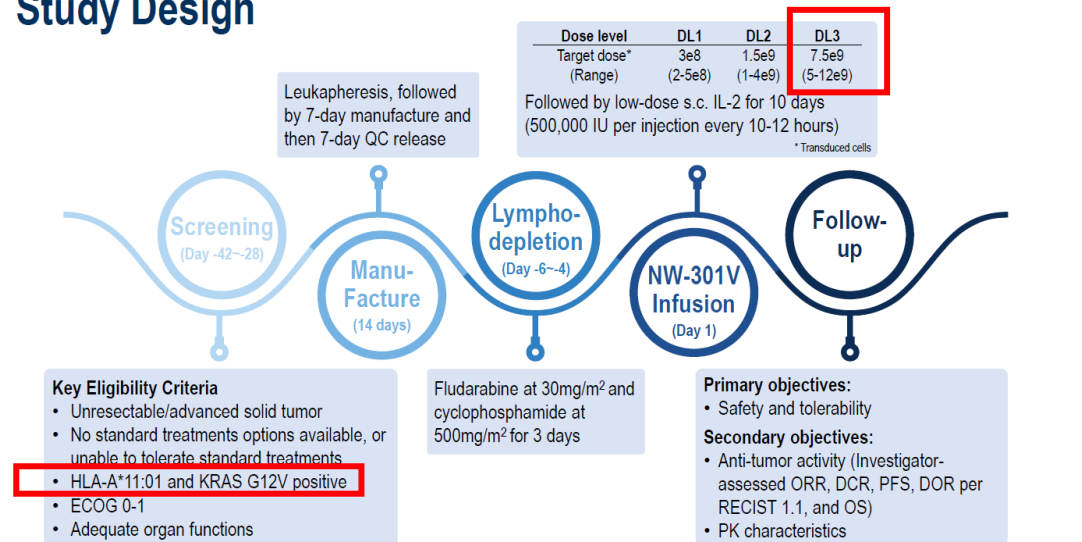
### Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer

Rom Leidner, M.D., Nelson Sanjuan Silva, B.S., Huayu Huang, M.S., David Sprott, B.S., Chunhong Zheng, Ph.D., Yi-Ping Shih, Ph.D., Amy Leung, B.S., Roxanne Payne, M.N., Kim Sutcliffe, B.S.N., Julie Cramer, M.A., Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D., Bernard A. Fox, Ph.D., Walter J. Urba, M.D., Ph.D., and Eric Tran, Ph.D.



# FIH Phase 1 Study of TCR-T Therapy Targeting KRAS G12V in Metastatic Solid Tumors

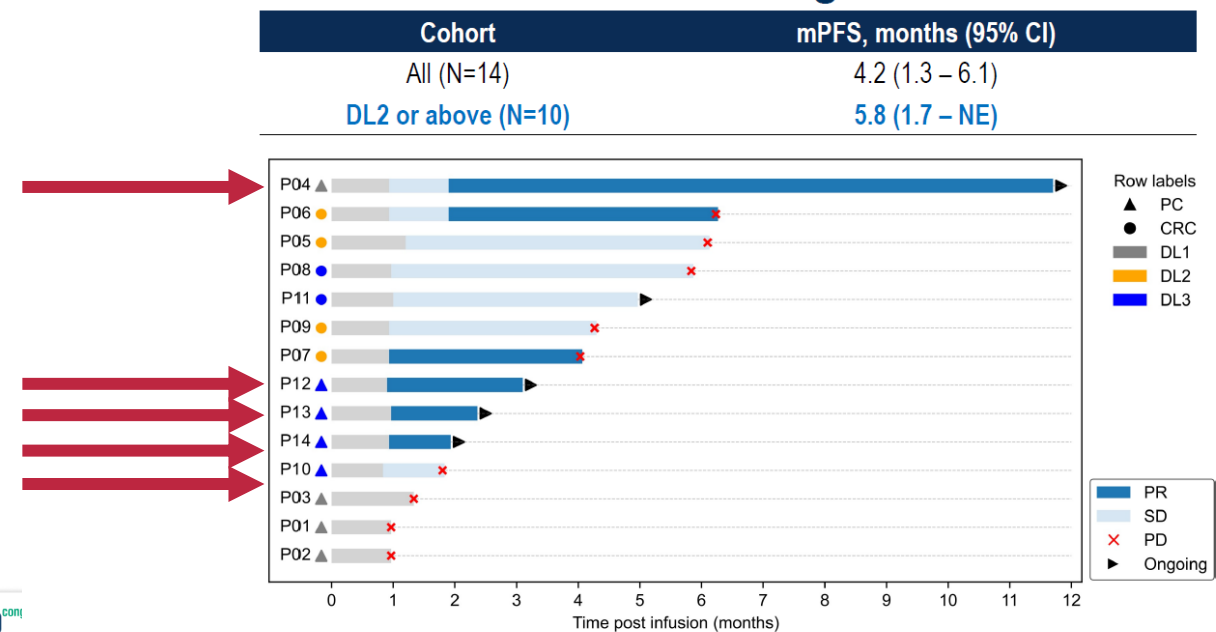
## Study Design



Xueli Bai, Ph.D., M.D.  
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

DL: Dose level; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; s.c.: subcutaneous; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; QC: quality control.

## NW-301V Demonstrates Promising Duration



Xueli Bai, Ph.D., M.D.  
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

DL: Dose level; BOR: best overall response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; mPFS: median progression-free survival; CI: confidence interval; NE: not estimable. All statistics reported were calculated using Kaplan-Meier (KM) estimates.

# FIH Phase 1 Study of TCR-T Therapy Targeting KRAS G12V in Metastatic Solid Tumors

## Study Design

Leukapheresis, followed by 7-day manufacture and

| Dose level   | DL1     | DL2     | DL3      |
|--------------|---------|---------|----------|
| Target dose* | 3e8     | 1.5e9   | 7.5e9    |
| (Range)      | (2-5e8) | (1-4e9) | (5-12e9) |

Followed by low-dose s.c. IL-2 for 10 days (500,000 IU/kg injection every 10-12 hours)

## NW-301V is Well Tolerated

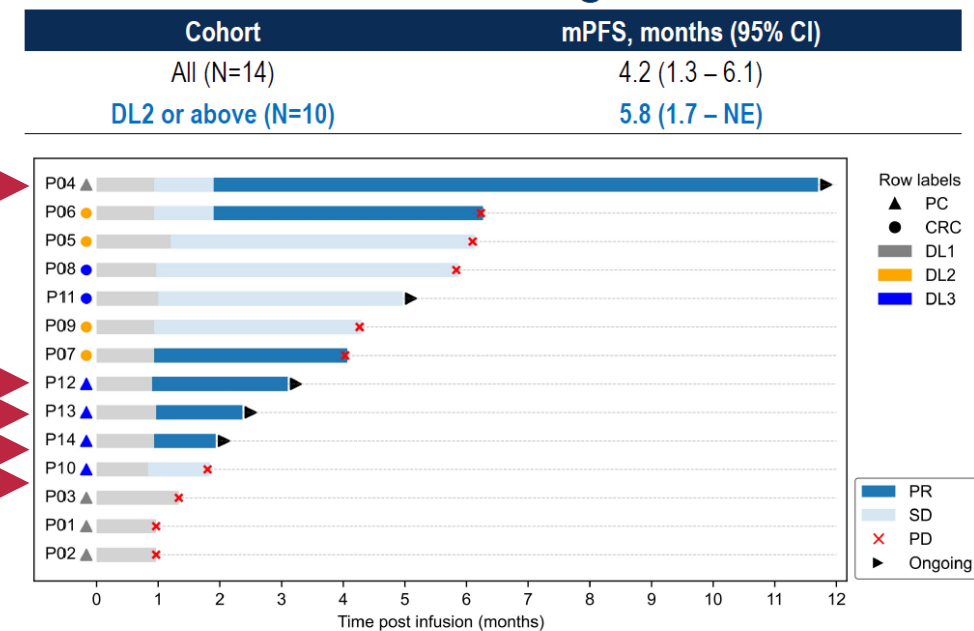
- NW-301V demonstrated **favorable safety profile**
  - No occurrence of DLT or Grade 5 AEs
  - Most AEs  $\geq$  Grade 3 were hematological toxicities related to lymphodepletion
  - CRS occurred in 6/14 (42.9%) patients, all of grade 1-2
  - No occurrence of ICANS

### All TRAEs $\geq$ Grade 3 or Occurring in $>10\%$ Patients

| Treatment-related Adverse Event* (N=14) | Any Grade N (%) | $\geq$ Grade 3 N (%) |
|-----------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Fever                                   | 12 (85.7%)      | —                    |
| Lymphocyte count decreased              | 11 (78.6%)      | 11 (78.6%)           |
| White blood cell decreased              | 11 (78.6%)      | 7 (50.0%)            |
| Anemia                                  | 9 (64.3%)       | 2 (14.3%)            |
| Neutrophil count decreased              | 8 (57.1%)       | 7 (50.0%)            |
| Cytokine release syndrome               | 6 (42.9%)       | —                    |
| Aspartate aminotransferase increased    | 6 (42.9%)       | 2 (14.3%)            |
| Alanine aminotransferase increased      | 6 (42.9%)       | 2 (14.3%)            |
| Platelet count decreased                | 6 (42.9%)       | 2 (14.3%)            |
| Hypoalbuminemia                         | 5 (35.7%)       | —                    |
| Malaise                                 | 4 (28.6%)       | —                    |
| Sinus tachycardia                       | 3 (21.4%)       | —                    |
| Alopecia                                | 3 (21.4%)       | —                    |
| Gamma-glutamyl transferase increased    | 2 (14.3%)       | —                    |
| Hypomagnesemia                          | 2 (14.3%)       | —                    |
| Dyspnea                                 | 2 (14.3%)       | —                    |
| Nausea                                  | 2 (14.3%)       | —                    |
| Vomiting                                | 2 (14.3%)       | —                    |
| Diarrhea                                | 2 (14.3%)       | —                    |
| Abdominal pain                          | 2 (14.3%)       | —                    |

\* Coded and graded according to CTCAE version 5.0. TRAEs are AEs related to NW-301V, lymphodepleting therapy, or IL-2.

## NW-301V Demonstrates Promising Duration



M.D.

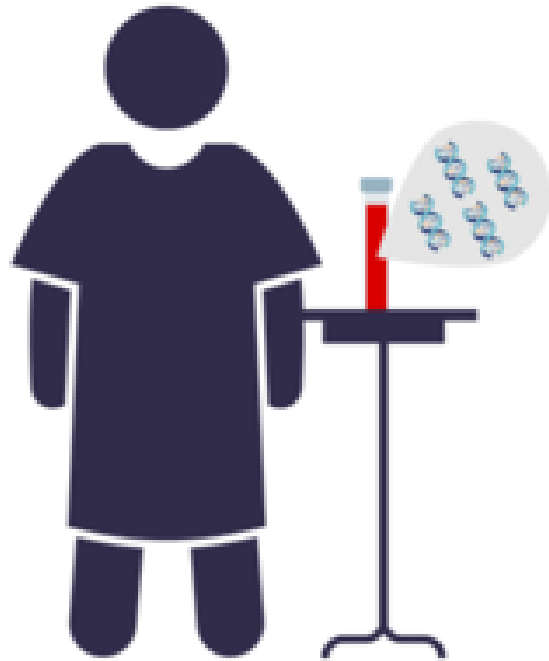
presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

DL: Dose level; BOR: best overall response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; mPFS: median progression-free survival; CI: confidence interval; NE: not estimable. All statistics reported were calculated using Kaplan-Meier (KM) estimates.

BERLIN 2025 ESMO congress

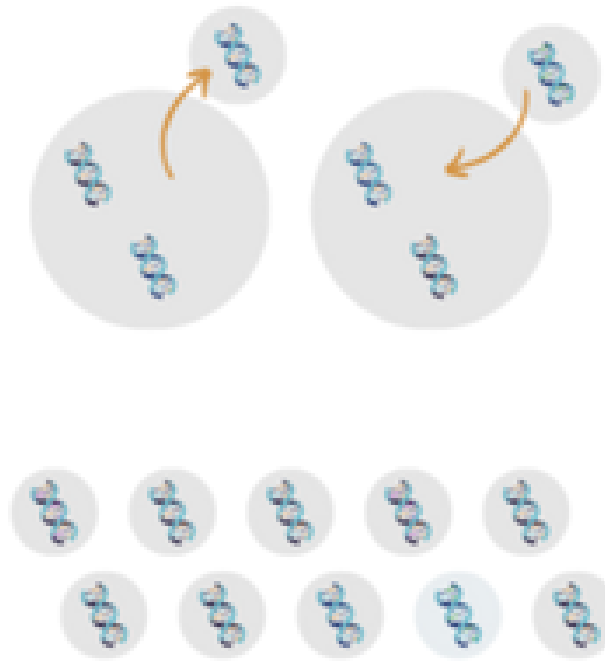
# TCR-gen modificeret T-terapi - FIH for patienter med mutKRAS pancreaskræft

## Step 1

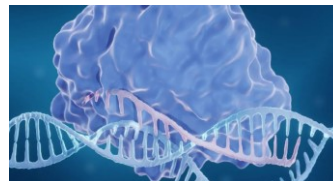


Blodudtagning og  
celleopsamling (RH)

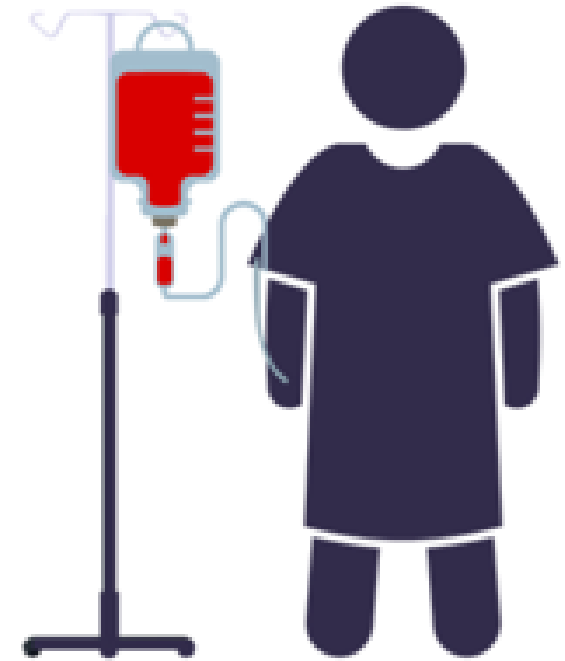
## Step 2



De opsamlede celler modificeres genetisk  
og formeres på laboratoriet (Stockholm)



## Step 3



De ændrede celler føres  
tilbage til kroppen (Herlev)

# Konklusion

- **WGS/NGS kan integreres i pancreascancerforløb**
  - Data identificerer relevante drug match
  - Styrker patientseleksion til kliniske studier
- **Næste skridt: optimal logistik, turnaround time, omkostninger, flere targets**