

# MEGALiT

– möjliggör skräddarsydd behandling mot cancer genom ett modernt studieupplägg

En multicenter fas II-kombinerad paraply- och korgstudie med omfattande insamling av biomaterial för translational forskning. Behandling sker med godkända läkemedel och planen är att tillämpa avancerade diagnostiska plattformar som beslutsstöd i dagligt kliniskt arbete. Samtidigt som man systematiskt samlar in vävnadsmaterial som kan ligga till grund för framtida forskning.

Detta är storsatsningen MEGALiT som här utförligt och högintressant beskrivs av **Hannah Karlsson**, projektledare för MEGALiT vid Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

**M**inst var tredje person kommer under sin livstid att få ett cancerbesked.<sup>1</sup> Vi ser tydligt att vården idag ställs inför situationer där patienter med avancerad cancer har progredierat på standardbehandling, och man har uttömt alla tillgängliga behandlingsalternativ. Som läkare kan det upplevas frustrerande att inte kunna erbjuda läkemedel som är godkända för andra typer av cancerformer än den

som patienten de möter har. Det finns stöd för behandling med godkända läkemedel utanför indikation, vilket kan motiveras om det sker systematiskt och inom ramen för forskning då resultaten kan samlas in på ett kontrollerat sätt och komma fler till gagn. Vi behöver därför inom en studie använda genetisk analys som grund för behandlingsbeslut, utöka prospektiv insamling av biomaterial och bereda tillgång till läke-

medel så att vi kan erbjuda jämlika förutsättningar över hela landet. För att kunna genomföra detta krävs en modell och infrastruktur som idag inte är utvecklad och tillgänglig i Sverige.

Att behandla enligt principen för precision medicin innebär att individanpassa och skräddarsy behandlingen för individen baserat på (idag främst) de genetiska egenskaperna hos en cancer ("genetiskt betingad sjukdom"). Precision medicin innebär de facto ett paradigmskifte inom cancervården. Cancer grupperas och behandlas traditionellt efter "organklass" och nationella behandlingsrekommendationer beskrivs i vårdprogrammen utifrån organspecifik tumörtyp. Konceptet precision medicin utgår ifrån att varje patient är unik med sin sjukdom och därmed utreds/diagnostiseras därefter. Genetiska markörer bidrar till att förutsäga vilken behandling som kan fungera för en specifik patient, att en målstyrd behandling kan ges till rätt patient i rätt tid.

Det är här initiativet MEGALiT kommer in i syfte att bidra till att skapa jämlik cancervård över hela landet, samt skapa ytterligare behandlingsmöjligheter för svårt sjuka cancerpatienter.

möttes i samband med ett vetenskapligt möte i USA. De fann att de hade en gemensam målbild kring den kliniska studie de ville starta och såg värdet i att slå sig samman för att jobba på bred front och undvika parallella utvecklingsspår. Arbete med att ta fram ett studieprotokoll och bygga upp en projektstruktur initierades. MEGALiT-studien presenterades även i sin dåvarande form i september 2017 för Genomic Medicine Sweden (GMS) som vid tidpunkten nyligen expanderat till ett nationellt initiativ inom precision medicin med fokus på diagnostik.

Målsättningen för MEGALiT var, och är även idag, att behandla patienter systematiskt och inom forskning med avseende på behandlingseffekt och toxicitet, i samarbete med industrin. Ett 20-tal läkemedelsbolag bjöds tidigt in till potentiellt samarbete inom studien, med stort intresse som följd. Ur denna skara har sedan ett fåtal bolag klivit fram som engagerade partners. Under 2018 anslöt även Sahlgrenska Universitetssjukhuset som samarbetspartner och ytterligare en klinik där patienter kommer att behandlas inom ramen för studien. Under studiens planeringsarbete har även en dialog kontinuerligt hållits med DRUP-teamet i Nederländerna som med sin precision medicin studie, The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial), koordinerad från Netherlands Cancer Institute (NKI) i Amsterdam, är en av våra förebilder inom precision medicin i Europa och en samarbetspartner som har stöttat MEGALiT från start samt utgör en framtida partner avseende utvärdering av studiedata.

MEGALiT har vuxit över tid och är idag en klinisk studie, ett samarbete mellan sjukvården, akademien och industrin, en möjlighet till lärande avseende implementering av precision medicin i multicentermiljö och en gruppinsats av MEGALiTs studiegrupp. I samband med studiens utformande och utveckling dyker flertalet frågeställningar och behov upp, många kända sedan tidigare – genom studien får vi en möjlighet att adressera dem. Vi har därför inlett ett brett utvecklingsarbete tillsammans med våra samarbetspartners avseende exempelvis effektiv datainsamling och provhantering, utvecklande av processer och effektiva arbetsflöden, verktyg och riktlinjer för precision medicinska studier, vilka under gång kommer att utvärderas och tillämpas i den kliniska studien MEGALiT.

**DEN KLINISKA STUDIEN MEGALiT**  
MEGALiT är en multicenter fas II-kombinerad paraply- och korgstudie med omfattande insamling av biomaterial för translationell forskning. Planen är att tillämpa avancerade diagnostiska plattformar som beslutsstöd i dagligt kliniskt arbete samtidigt som man systematiskt samlar in vävnadsmaterial som kan ligga till grund för framtida forskning. Då gentester av en cancer i ökande omfattning kan förutsäga behandlingssvar, och med dagens läkemedelsutveckling där många cancerläkemedels egenskaper/effekt riktas mot specifika genetiska avvikelser som hittas i flera olika tumörformer är precision medicin en rimlig väg att gå.

### DEN KLINISKA STUDIEN MEGALiT

Studien startar i mindre skala under början av 2020 som ett "proof of concept" med utrymme och möjlighet att optimera studieupplägget, för att sedan expandera till fler kliniker med sikte på nationell etablering i samarbete med GMS och lokala kliniska forskningsenheter.

Till en början kommer patienter med lokalt avancerad eller metastaserad solid tumör att behandlas (sarkom undantaget). I denna första del planeras drygt 150 patienter inkluderas i studien för att finna de 32 patienter som rent statistiskt förväntas ha de genetiska förändringar som kommer att behandlas inom studien. Patienterna kommer att få lämna vävnadsmaterial från sin tumör som sedan analyseras med breda

## Studien startar i mindre skala under början av 2020 som ett "proof of concept" med utrymme och möjlighet att optimera studieupplägget, för att sedan expandera till fler kliniker med sikte på nationell etablering i samarbete med GMS och lokala kliniska forskningsenheter.

### VAD ÄR MEGALiT?

När man hör ordet MEGALiT tänker nog många på enorma stenbumlingar och Stonehenge. För ett projekt som är så komplext och omfattande som detta kan det faktiskt vara en lämplig bild/föreställning att ha i bakhuvudet.

Precision medicin-projektet MEGALiT (A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial) initierades under 2017 utifrån två parallella initiativ från Uppsala och Lund där initiativtagarna till de båda projekten



## **/// Patienterna kommer att få lämna vävnadsmaterial från sin tumör som sedan analyseras med breda sekvenseringspaneler för att hitta behandlingsbara genetiska förändringar i tumörcellerna.**

sekvenseringspaneler för att hitta behandlingsbara genetiska förändringar i tumörcellerna. Ett visst antal förändringar (mutationer) har i studien matchats mot specifika läkemedel för behandling inom studien. Har patienten inte någon av dessa förändringar så kommer hon eller han att få den behandling som annars finns tillgänglig baserat på patientens sjukdom. Vi använder vävnadsprov från patientens specifika tumör och väljer det läkemedel som är målstyrt mot just de genetiska förändringar som finns i patientens tumörceller. Vilken behandling som patienten får diskuteras i en molecular tumor board som är ett multidisciplinärt möte med bred kompetens där onkologer, patologer och molekylärgenetiker deltar. I en planerad andra del av studien kommer även patienter med sarkom eller hematologisk malignitet att behandlas. Då mer evidens finns kommer man förhoppningsvis att kunna behandla tidigare än som sista linjens behandling

### **TRANSLATIONELLA STUDIER**

Inom studien kommer ett omfattande biologiskt material att samlas in för att

möjliggöra translationell forskning. Det rör sig främst om blod och tumörvävnad, men på sikt även andra kroppsvätskor. Forskningshypoteser inom projektet fokuserar bland annat på tumörens utveckling och evolution, metastasering, behandlingsrespons och -resistens. Vi vill även utreda om vi kan detektera diagnostiska och prediktiva biomarkörer specifika för tumörceller eller tumörmiljön, i andra biomaterial än tumörvävnad – i syfte att finna mindre invasiva metoder än vävnadsbiopsier för att utvärdera patienten. Samtliga patienter som inkluderas i MEGALiT-studien kommer att tillfrågas om att lämna prover för translationella forskningsstudier däribland vävnadsbiopsier som kommer att tas både vid studiestart och vid sjukdomsprogression. Blodprover kommer att samlas in kontinuerligt under hela studieförloppet för att kunna följa individuella förändringar i varje patient. Dessa blodprover kommer att analyseras i syfte att undersöka bland annat förekomst av och förändringar i nivåer av fritt cirkulerande DNA och RNA, cirkulerande tumörceller (CTCs), exosomer, proteiner och metaboliter samt undersöka patientens

immuncellsrepertoar. Det finns även planer på att inkludera fler provtyper och analyser på sikt (exempelvis saliv, urin, feces) för att bland annat undersöka patienternas mikrobiom.

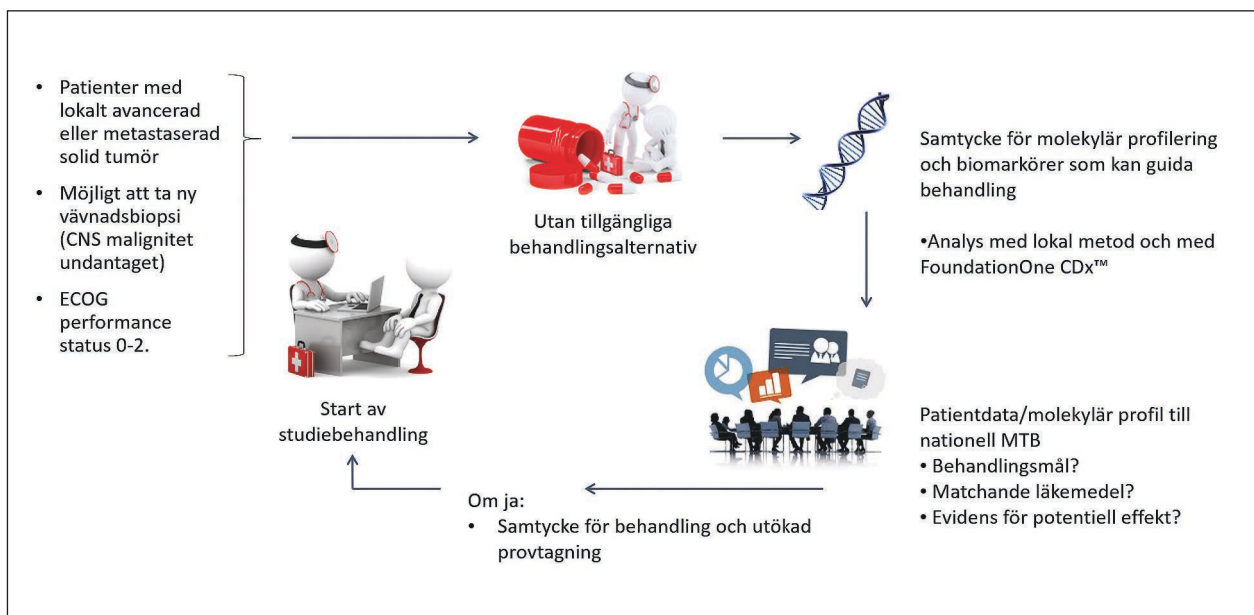
### **PRECISIONSMEDICIN – EN BIT KVAR**

Individanpassad- eller precisionsmedicin är en växande disciplin i dagens (cancer)vård, men inom precisionsmedicin har vi i Sverige en bit kvar att gå. Internationellt sett finns ett växande antal initiativ inom precisionsmedicin, men de är färre i Sverige och det finns inget med en bred klinisk förankring. Här sneglar vi bland annat på vårt grannland Danmark som redan implementerat en stor del av konceptet i klinisk rutin. DRUP-teamet i Nederländerna är en förebild och föregångare inom EU och har etablerat en studie som till dags dato har screenat över 1 200 patienter och behandlat 424 inom 144 olika korgar.<sup>2</sup> Genom samarbeten med läkemedelsindustrin har de tillgång till 114 läkemedel som kan användas inom studien. Vi vill kunna erbjuda den här typen av studie även i Sverige. Här finns fler exempel utanför Europa, såsom the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR™) Study som sommaren 2018 rapporterade att fler än 1000 deltagare registrerats i studien varav fler än 800 behandlats med terapi som selekterats inom studien.<sup>3</sup>

### **UTMANINGAR OCH SAMARBETEN**

MEGALiT-projektet delfinansieras i dagsläget av industriaktörer – Roche och Novartis och externa anslagsgivare såsom Sjöbergstiftelsen, BioCare och Lions vilket möjliggör tillgång till läkemedel, beslutsstöd/diagnostik, provhantering och resurser för logistik. Diskussioner är även pågående med ytterligare parter såsom IQVIA, BMS och GSK. Projektet har genomgående arbetat hårt för att säkra finansiering då det forskningsmässigt är svårt att konkurrera med andra, på internationell nivå mer innovativa projekt. Projektet ses även av många som ett infrastruktur-vårdutvecklingsprojekt och hamnar därmed i gränslandet mellan olika finansieringsmöjligheter trots ett stort intresse och stöd från flera aktörer inom sjukvården och industrin.

## ••• translationell forskning



MEGALiT utvecklas i samsyn med Genomics Medicine Sweden (GMS) i syfte att utveckla en tillämpad ”end to end”-modell i svensk cancervård. Vi ser att GMS arbete med ”precisionsdiagnostik” och MEGALiTs ”precisionsbehandling” tillsammans kan uppnå helheten – ”precisionsmedicin”. Därför är GMS en naturlig samarbetspartner.

I vårt utvecklingsarbete kring studien samlades vi under våren 2019 för att kartlägga utmaningar och lösningar kring digitalisering av precisionsmedicin och hur man kan underlätta behandling regionalt. I en workshop, faciliterad av IBM, deltog representanter i MEGALiT-projektet från Region Uppsala, Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Roche, Astra Zeneca, Novartis och PCG Solutions.

I en pressrelease efter workshopen beskrev Peter Asplund, study director för MEGALiT, utmaningar inom MEGALiT: ”Bristen på nationell samordning och samspel mellan världens många IT-system är en utmaning. Bland annat skiljer sig journalsystemen åt mellan regionerna. För att införa precisionsmedicin nationellt, med fokus på kvalitet, jämlikhet och genomförbarhet, krävs såväl kortsiktiga som

långsiktiga manuella och digitala lösningar. Samordning nationellt kräver nya sätt att bygga, analysera och dela stora medicinska datamängder. Samtidigt behövs nya sätt att skydda deltagarnas integritet och att deras data behandlas konfidentiellt. Utvecklingen leder till nya partnerskap och nya möjligheter för patienter att bidra till kunskap och ny forskning.”<sup>24</sup>

Under workshopen växte en vision fram som målade upp en helhetssyn av upplägget för en precisionsmedicinstudie inom cancer. Fokus låg på patienten och dennes resa genom studien och hur vi i vården kan göra den så smidig och trygg som möjligt med smidiga arbetsflöden och digitala lösningar. Visionen lever kvar som en långsiktig målsättning och drivkraft då vi startar i liten skala för att optimera studieupplägget utefter våra lärdomar under studiens gång.

När vi nu står inför en stundande studiestart är Uppsala och Göteborg startklara. Lund som har varit med i diskussionen sedan start avvaktar nu trots att man ser värdefulla mål och frågeställningar i projektet. Ställningstagandet grundar sig på projektets ekonomiska konsekvenser för deras verksamheter.

Målsättningen är nu att projektet ska expandera nationellt och i första hand omfatta samtliga universitetssjukhus. För att kunna utöka studien med ytterligare läkemedel är dialogen med flera företag och samarbetspartners central. Både för den pågående studien och nästa del.

### REFERENSER:

1. Socialstyrelsens cancerregister, Cancerfonden i samarbete med Folkhälsomyndigheten
2. van der Velden, D. L., et al. (2019). "The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs." *Nature* 574(7776): 127-131.
3. Mangat, P. K., et al. (2018). "Rationale and Design of the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study." *JCO Precis Oncol* 2018.
4. <https://www.akademiska.se/om-oss/press-och-kommunikation/pressrum/#/pressreleases/satsning-paa-precisionsmedicin-ska-oeka-tillgangen-till-laekemedelsbehandling-foer-svaart-cancersjuka-2870374>

HANNAH KARLSSON, PROJEKTLEDARE VID KFUE, KLINISKA FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSENHETEN, BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANNAH.KARLSSON@AKADEMISKA.SE

