

00:06 RM: Hallo, mein Name ist Ruben Mesa und ich bin der Direktor des May's Cancer Center bei UT Health San Antonio. Und ich werde von meiner Kollegin hier in unserem Zentrum begleitet, von Dr. Robyn Scherber, einer fokussierten Klinikerin und Forscherin. Willkommen Robyn.

00:26 RM: Dieses Video ist aus einer Reihe, Updates, die wir zu myeloproliferativen Neoplasmen produzieren. Es gab viele Dinge, die wir mit Ihnen teilen können, aktuelle Informationen, sowohl aus dem Jahr 2019, als auch von den jüngsten Kongressen in Europa und den USA: zu hämatologischen Malignomen sowie zu myeloproliferative Neoplasien.

Lassen Sie uns zunächst einige Punkte behandeln, auf die Dr. Scherber und ich einen großen Schwerpunkt gelegt haben, nämlich Symptome und Lebensqualität bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien. Robyn, Sie haben in diesem Sommer einige wichtige Dinge vorgestellt, einschließlich Fragen in Zusammenarbeit mit unseren Kollegen aus Dänemark.

### **Body Mass Index und Symptombelastung**

01:14 RS: Wir haben uns die Rolle des Body-Maß-Indexes angesehen, der auf Gewicht und Größe eines Menschen basiert, den Zusammenhang zwischen Körperbau und Symptomlast. Wir sehen, dass Patienten mit sehr, sehr hohem oder sehr, sehr niedrigem Body-Maß-Index tendenziell höhere Symptome aufweisen, und Menschen, die auf einer Art Mittelweg unterwegs sind, die geringste Symptombelastung haben. Dies deutet darauf hin, dass eine Änderung der Ernährung und der allgemeinen Körperzusammensetzung möglicherweise Auswirkungen auf die Symptome hat.

01:52 RM: Jetzt forschen Sie auch aktiv – Glückwunsch zu Ihrem ersten Stipendium für die Untersuchung von MPN-Patienten und die Auswirkung bestimmter Diäten auf MPN und ihre Symptome.

### **Der Einfluss von Diät und Meditation auf MPN**

02:10 RS: Ich habe vor kurzem ein Stipendium erhalten, das sich mit einer anderen Art der Ernährung befasst: insbesondere mit ketogener Ernährung. Dem Versuch, sehr wenig Zucker oder Kohlenhydrate zu essen, und wie sich dies auf das Blutbild und die Symptombelastung auswirkt, wie sich der MPN-Krankheitsverlauf verhält.

02:34 RM: Wir sind also zuversichtlich, dass sich möglicherweise durch geänderte Ernährung die Entzündung und möglicherweise auch Symptome bessern. Dies ist Teil der Bemühungen, an denen Dr. Scherber sowie Mitarbeiter wie Dr. Huberti und andere arbeiten: wir betrachten die Auswirkung der Ernährung; wir betrachten die Auswirkung von Meditation mit der Calm App in randomisierten Studien; wir betrachten Yoga. Und andere Möglichkeiten, wie sich MPN-Patienten auch während einer stabilen medizinischen Therapie besser fühlen können. Wir arbeiten auch sehr intensiv mit der MPN-Research Foundation

zusammen. Wir spielen in einem größeren Team, das eine Registrierungsstudie mit dem Namen "myMPN" entwickelt hat. Robyn, erzählen sie ein bisschen über „myMPN“, wofür sich Patienten anmelden können.

### **my MPN-Register-Studie und Mutationen**

03:29 RS: myMPN ist ein Online-Register für Patienten mit MPN, also Essentieller Thrombozythämie, Polyzythämie Vera und Myelofibrose. Das myMPN-Register will mehr über den gesamten Krankheitsverlauf wissen. So können Patienten online gehen und eine Einschätzung der Symptombelastung erhalten. Wir fragten sie nach verschiedenen Merkmalen im Zusammenhang mit ihrer Krankheit, ob sie in der Vergangenheit eine Phlebotomie hatten oder Knochenmarkbiopsien. Die Registrierung ermöglicht es Personen, ihren Verlauf im Laufe der Zeit zu verfolgen, einschließlich Symptomen oder anderen krankheitsbedingten Ereignissen. Einige der aufregenden Daten, die wir kürzlich beim EHA-Kongress vorgestellt haben, beim Kongress der European Hematology Association, waren der Zusammenhang zwischen verschiedenen molekularen Mutationen oder Veränderungen in der DNA und der Symptombelastung. So konnten wir feststellen, dass Patienten mit Jak2-Mutation oder mit MPL-Mutation eine höhere Symptombelastung aufweisen als Patienten mit Calreticulin-Mutation. Weitere Informationen hierzu finden Sie auf der Website der MPN-Research Foundation. Dort finden Sie einen Link zur Teilnahme an dieser Register-Studie, sofern Sie dies noch nicht getan haben.

### **Fedratinib – ein neuer Jak2-Inhibitor**

04:32 RM: Jetzt gibt es viele Aktualisierungen zu neuen Therapien für MPNs und etwas, von dem ich weiß, dass es für alle, die dieses Video ansehen, eine enorme Verbesserung darstellt. Lassen Sie uns zunächst einige der neuen Informationen und anstehenden Änderungen hervorheben, zu den drei aktiven Jak-Inhibitoren, die zur Zeit getestet werden, parallel zur zugelassenen Therapie von Ruxolitinib.

Der erste dieser Wirkstoffe, den ich hervorheben möchte, ist Fedratinib. Fedratinib ist auch ein Jak2-Hemmer. Und in diesem Sommer haben wir ein Update und eine Analyse einer früheren Studie vorgestellt. Für Fedratinib gab es eine Vorabstudie, ein Vergleich mit Placebo bei Patienten mit starker Myelofibrose, die eine Verbesserung der Splenomegalie und der Symptome zeigte. Dieses Medikament wurde eine Zeit lang ausgesetzt, da eine geringe Nebenwirkung, eine neurologische Nebenwirkung, bei etwa 1% der Patienten, eingehender untersucht wurde.

05:46 RM: Dieses Problem wurde gelöst und wird in einer neuen prospektiven Studie untersucht. Bei dieser Studie handelte es sich um die aktualisierte Analyse der Jakarta-2-Studie, bei der Fedratinib bei Patienten eingesetzt wurde, bei denen Ruxolitinib zuvor versagt hatte. Und ich tat dies zusammen mit Dr. Claire Harrison und vielen weiteren Forschern. Bei dieser Analyse wurden modernere Kriterien verwendet als früher. Wir verwendeten eine Reihe strenger

Kriterien, um zu definieren, was ein Ruxolitinib-Fehler war. Wir untersuchten nur Patienten, die mit Ruxolitinib ausreichend behandelt worden waren, um die Therapie wirklich zu evaluieren, und dann Patienten, die eine adäquate Studie mit Fedratinib hatten. Damit stellten wir fest, dass ein Drittel oder mehr der Patienten, bei denen Ruxolitinib mit relativ strengen Kriterien versagt hatte, von Fedratinib profitierte. Diese und andere Informationen werden derzeit von der FDA geprüft, um festzustellen, ob und für welche Patienten Fedratinib zugelassen werden sollte. *(Anmerkung: Fedratinib wurde am 16. August in USA zugelassen. W)*

### **Momelotinib – ein weiterer neuer Jak2-Inhibitor**

Parallel dazu wurde Momelotinib, ein Jak2-Hemmer, der zuvor Vorteile bei der Besserung von Anämie und Thrombozytopenie gezeigt hatte, als Frontlinien-Therapie gegen Ruxolitinib getestet. Derzeit stehen Studien an, in denen Momelotinib bei Patienten untersucht wird, bei denen Ruxolitinib in der Vergangenheit versagt hat. Diese Studien sollten in Kürze veröffentlicht werden, damit sich die Patienten möglicherweise in die Studie einschreiben können.

### **Pacritinib – noch ein weiterer neuer Jak2-Inhibitor**

Das dritte Medikament ist Pacritinib. Robyn möchte ihnen ein kleines Update geben und sie daran erinnern, was Pacritinib ist und wo es getestet werden kann.

07:24 RS: So ähnlich wie Momelotinib und unsere anderen Jak-Hemmer wurde Pacritinib speziell bei der Einstellung niedriger Thrombozyten untersucht. So gibt es also die Studien, die im Hinblick auf die Analyse noch nicht abgeschlossen sind, aber man hat vor, eine neue Studie zu starten, speziell für Patienten mit niedrigen Blutplättchen oder im allgemeinen mit einem weniger proliferativen Blutbild. Es ist spannend, die Entwicklung all dieser Jak-Inhibitoren zu beobachten.

### **Kombinations-Studien mit Lenadomid, Pomadomid and Thalidomid**

07:54 RM: Seit über acht Jahren gibt es eine zugelassene Therapien für Myelofibrose mit Ruxolitinib. Wir sind zusammengekommen, um noch mehr darüber zu lernen. Zu den Neuigkeiten aus diesem Sommer gehören eine Reihe verschiedener Kombinationsstudien, die sich als vielversprechend erwiesen. Frühere Kombinationsstudien haben laut einer Studie, die ich zusammen mit Kollegen durchgeführt habe, einige Vorteile gezeigt, darunter Ruxolitinib mit Danazol. Patienten mit Danazol reagieren häufig auf Splenomegalie und Symptome, aber auch auf eine Anämie. Es gibt jedoch einige neue Kombinationsstudien, über die kürzlich berichtet wurde. Robyn möchte ein paar Details mit Ihnen teilen.

08:35 RS: Im Dezember haben wir einige Neuigkeiten über die Kombination von Ruxolitinib mit einem anderen Wirkstoff namens Lenalidomid gehört. Diese Patienten scheinen eine signifikante Verbesserung der Thrombozytopenie zu

verzeichnen. Die zweite Kombination befasste sich mit Ruxolitinib plus einem Medikament namens Pomalidomid. Es ist sehr ähnlich zu Lenalidomid. Sie stellten einige Verbesserungen bei der Anämie und bei der Thrombozytopenie fest. Das Aufregende an diesen beiden Wirkstoffen ist jedoch, dass es möglich ist, Lenalidomid und Thalidomid „Open Label“ verwenden zu können, oder dass wir es verschreiben können, weil es in anderen Umgebungen bereits von der FDA zugelassen ist.

### **Ruxolitinib und Lymphom-Risiko**

09:19 BM: Kürzlich gab es einige veröffentlichte Berichte, die besorgniserregend waren: dass Patienten unter Ruxolitinib ein leicht erhöhtes Risiko für Lymphome oder andere Krebsarten wie Hautkrebs haben könnten.

09:37 RS: Ja. Einige unserer Kollegen am Hauptstandort von MD Anderson in Houston analysierten daher ihre Patientenpopulation und stellten bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, kein erhöhtes Lymphomrisiko fest. Bei der Konferenz der European Hematology Association gab es zwei weitere Studien, die sich erneut mit dieser spezifischen Patientenpopulation befassten, um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ruxolitinib und dem Risiko von Lymphomen besteht, und sie sahen kein erhöhtes Risiko.

### **Leicht erhöhtes Risiko von Hautkrebs**

10:07 RM: Ausgezeichnet, sehr beruhigend! Wir haben jedoch ein leicht erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs bei Patienten gesehen, die mit Ruxolitinib behandelt werden. Jetzt ist es schwierig, den Beitrag des Medikaments zu kennen. Zum Teil haben viele dieser Patienten zuvor Hydroxyurea erhalten, von dem bekannt ist, dass es das Risiko für Hautkrebs ohne Melanom erhöht. Zweitens wissen wir aus bevölkerungsbasierten Studien, dass bei Patienten mit MPN unabhängig von der Therapie eine höhere Rate von Nicht-Melanom-Hautkrebskrankungen auftritt. Es ist etwas Wichtiges, etwas, auf das man achten muss. Und ich denke, in diesem Sommer sollten alle Patienten mit MPN darauf achten, gute Sonnenschutzmittel zu verwenden und auf jeden Fall gut dermatologisch versorgt zu sein. Es gibt ein erhöhtes Risiko, wahrscheinlich für viele von uns, aber insbesondere für diejenigen, die MPN haben.

### **Ropeginterferon**

11:06 RM: Wir hatten auf dem ASH 2018-Treffen Neuigkeiten zur Vorabstudie von Pegyliertem Interferon alpha 2a im Vergleich zu Hydroxyharnstoff bei Patienten mit ET und PV vorgestellt. Es wurde sowohl ein Nutzen des Pegylierten Interferons als auch von Hydrea festgestellt. Man könnte sagen, dass sie gleichwertig, oder beide gleich wirksam waren und unterschiedliche Auswirkungen auf die Symptome hatten.

Wir erfahren in diesem Sommer auch Neuigkeiten zu Ropeginterferon, einem neuen Medikament, das aus Taiwan und Österreich stammt. Es gab eine Studie an Patienten mit PV, die zwischen Ropeginterferon und Hydroxyharnstoff

randomisiert wurden. Robyn, was waren die Ergebnisse und welche Auswirkungen könnte diese auf die Zulassung in Europa haben?

11:58 RS: Nun, wir konnten sehen, dass Ropeginterferon einen großartigen Beitrag zur Kontrolle des Blutbildes geleistet hat, was wir erhofft hatten, wie wir es schon in früheren Studien erlebt hatten. Wir haben auch gesehen, dass es Hinweise auf molekulare Reaktionen gibt, bei denen die Anzahl der Mutationen im Blut abnimmt. Das ist alles sehr aufregend. Dies hat die Europäische Union veranlasst, über Ropeg auf dem Weg zu einer möglichen Arzneimittelzulassung nachzudenken. *(Anmerkung: Besremi wurde am 15. Februar 2019 in der EU zugelassen, kommt im September 2019 in Deutschland in den Handel. W)*

12:28 RM: Für MPN-Patienten bedeutet dies zunächst, dass es in Europa noch nicht zugelassen ist, aber in naher Zukunft wahrscheinlich sein wird. *(Überholt, siehe Anmerkung oben.)* Die Zulassung in den USA ist unabhängig davon, wird aber sicher von den Erfahrungen in Europa beeinflusst. Möglicherweise wird es in Zukunft eine Zulassung in den USA geben, möglicherweise müssen aber noch zusätzliche Daten gesammelt werden. Es ist etwas, das wir sehr genau beobachten und mit Ihnen teilen werden, sobald mehr bekannt ist, über verschiedene MPN-Institutionen wie MPN Advocacy, die MPN Research Foundation und natürlich unsere Website.

### **Neue Medikamente in Entwicklung**

Schließlich gibt es viele neue Medikamente, die in der Forschung sind und die wir ebenfalls vorstellen wollen. Eine Klasse von ihnen umfasst Wirkstoffe, die möglicherweise zur Verbesserung der Anämie beitragen können. Dies war zunächst, wie auf der EHA-Konferenz besprochen, Sotatercept. Robyn informiert Sie über dieses Medikament und die Ergebnisse, die wir gesehen haben.

13:32 RS: Man schaute sich Sotatercept bei besonders schwierigen Umständen an. Bei Myelofibrose-Patienten, die nicht auf Ruxolitinib reagierten oder wo Ruxolitinib seine Wirkung verloren hatte. In dieser Situation konnten wir feststellen, dass sich die Anämie deutlich bessert. Und das ist eine besonders herausfordernde Situation, weil Ruxolitinib die Anämie tatsächlich verschlimmern kann. Da wird weiter geforscht.

14:03 RM: Und es gibt ein verwandtes Medikament der gleichen Firma namens Luspatercept. Dieses Medikament war in einer Studie, an der ich beteiligt war. Es gab Luspatercept allein oder in Kombination mit Ruxolitinib bei Patienten, um die Anämie zu verbessern. Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen. Wir sehen vorläufig einige positive Ergebnisse. Und wir werden mehr darüber berichten, da dies möglicherweise auf dem bevorstehenden Treffen der American Society of Hematology im Dezember 2019 näher erläutert wird.

## **Das MPN Research Consortium**

Als nächstes untersucht das MPN-Research Consortium eine Reihe von Versuchen, die wissenschaftlich fundiert sind. Man will neue Wege zur Bekämpfung der Myelofibrose bei bestimmten Patienten finden, bei denen Ruxolitinib versagt hat. Das Evac-Konsortium wird vom National Cancer Institute finanziert, unter Leitung meiner Kollegen Aaron Hoffman und I. John Mascarenas. Und es gibt noch viele andere Forscher. Wir machen die erste dieser Studien, die in unserem Zentrum und in anderen MPN-Research-Zentren des Consortiums durchgeführt werden. Robyn möchte Ihnen etwas über diese Studien erzählen.

### **TGFb Inhibitor AVID200**

15:13 RS: Das Avid 200-Medikament wird erneut bei Patienten untersucht, die möglicherweise nicht gut auf Ruxolitinib angesprochen haben oder aus irgendeinem Grund nicht vollständig dosiert werden können. Dieses Medikament ist ein TGF-Beta-Hemmer. Das bedeutet im Grunde genommen, dass es hilft, einen der Schlüsselwege zu hemmen, von denen man weiß, dass er zur Knochenmarkfibrose beiträgt. Die Hoffnung ist also, dass dieser TGF-Beta-Hemmer die Knochenmarkfibrose lindern könnte.

### **BET inhibitor CPI-0610**

15:43 RM: Beim Kongress der EHA haben wir ein Update über einige positive Ergebnisse mit einem BET-Hemmer von Constellation Pharmaceuticals erhalten. Könnten Sie uns etwas darüber erzählen?

15:56 RS: In der Studie hat man sich diesen BET-Inhibitor angesehen. Der andere Name ist CPI-0610. Und es gibt eine laufende Studie, die dies in drei verschiedenen Umgebungen untersucht. Man untersucht dies hauptsächlich bei Patienten, die bereits Ruxolitinib hatten, aber möglicherweise nicht mehr ansprechen oder eine Progression hatten. Man untersucht es auch in Kombination mit Ruxolitinib bei Patienten, die möglicherweise wiederum keine optimale Reaktion zeigen. Und drittens, bevor sie Ruxolitinib hatten. In der frühen Analyse der Studie, die durchgeführt wurde, zeigte sich eine Verbesserung der Symptombelastung, die sehr vielversprechend aussieht. Sie zeigte eine Besserung der Anämie und bei einigen Patienten eine Besserung der Knochenmarkfibrose.

### **LSD1 inhibitor IMG 7289**

16:42 RM: Lassen Sie uns abschließend über die Ergebnisse mit dem LSD1-Hemmer sprechen, die für Myelofibrose vorliegen. Und Sie können unsere bevorstehende ET-Studie, die Sie leiten, vorwegnehmen.

16:57 RS: Auch hier sind es aufregende Daten. LSD1-Inhibitor, auch IMG 7289 genannt, zielt speziell auf das Wachstum der Megakaryozyten ab, der Zellen, aus denen die Blutplättchen entstehen. Spannend ist auch, dass es helfen kann,

Entzündungen zu lindern. Man untersucht, ob man möglicherweise die Knochenmarkfibrose lindern könnte. Es gibt ein frühes Signal, dass es Patienten, die auf Ruxolitinib nicht optimal angesprochen haben oder die aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sind, es zu tolerieren, bei der Symptombelastung und der Verringerung der Milz hilft. Wir werden mit diesem Medikament eine Studie zur Behandlung der Essentiellen Thrombozythämie beginnen, in der untersucht wird, wie dieses Medikament die Thrombozyten senkt und das Blutbild sowie die Symptombelastung kontrolliert.

### **Abschließende Gedanken**

- 17:55 RM: Hoffentlich haben wir Ihnen ein Gefühl für die vielen Möglichkeiten vermittelt, die helfen sollen, die Ressourcen für MPN-Patienten zu verbessern, sowohl mit neuen therapeutischen Arzneimittelstudien als auch mit nicht-pharmakologischen Studien, um Symptome und Schwierigkeiten zu lindern. Patienten stehen vor unserem Zentrum und brauchen jeden Tag Hilfe. Wir haben jetzt Studien für Patienten mit ET, Myelofibrose und sogar eine neue PV-Studie für Patienten, die Phlebotomien für PV erhalten. Es sind also viele spannende Dinge im Gange, auf die man hoffen kann. Robyn, worauf freuen Sie sich im nächsten Jahr, wenn wir mehr über MPN erfahren?
- 18:48 RS: Ich denke, dass wir insgesamt Fortschritte machen. Wir suchen nach Therapien, die dazu beitragen, Anämie und Thrombozytopenie zu lindern, aber auch die Symptombelastung zu verbessern, und die immer das Ziel haben, möglicherweise eine Heilung zu finden.
- 19:03 RM: In der Tat werden viele aufregende Dinge in der Zukunft diskutiert, einschließlich immunbasierter Therapien, zellbasierter Therapien, potenzieller Impfstoffe gegen Calreticulin oder sogar der Bearbeitung von Genen unter Verwendung von sogenannten Zinkfinger-Ansätzen oder CRISPR. So viel mehr gibt es in der Zukunft. Bitte nutzen Sie auch hier unsere beiden Websites und wir werden diese Videos weiterhin als Ressource für MPN-Patienten anbieten. Vielen Dank!

*Ich danke Cheryl Petruk vom Canadischen MPN-Forum, die mir bei der Transkription des Textes half. Werner, [www.mpn-netzwerk.de](http://www.mpn-netzwerk.de), August 2019*