



MPN- Therapien in Zukunft

Betroffenen Anlass 2025, St. Gallen



Thomas Lehmann,
LA Hämatologie-Onkologie/Pathologie

Kantonsspital
St.Gallen

Join at menti.com | use code 1420 6952

Mentimeter

Was sind ihre Erwartungen an zukünftige Therapien?



← ⓘ → End presentation

0/2



Agenda



- 1. Essentielle Thrombozytose**
- 2. Polycythämia vera**
- 3. Primäre Myelofibrose**
- 4. Studien in St. Gallen**

1. Essentielle Thrombozytose

Essentielle Thrombozytose



- Pegylierte Interferone
 - Surpass-ET, Phase III
 - Patienten mit Resistenz oder Intoleranz auf Litalir
 - Ropeg-INF (250ug, 350ug, 500ug) oder Anagrelide
 - Ansprechen nach 9 und 12 Monaten, JAK2 Allelfrequenz, Symptome, Thromboembolische Ereignisse, Milzgrösse
- Tc < 400G/l und Lc < 9,5G/l erreicht in 56% vs 6%
- Stabilisierung oder Abnahme Milzgrösse in 88% vs 54%
- Symptomstabilisierung oder Abnahme in 71.4% vs 33.7%
- Keine Blutungen oder Thromboembolien 84.6% vs 51.8%

Essentielle Thrombozytose



- Pegylierte Interferone
- Exeed-ET, Phase II
 - Patienten Zytoreduktiv naiv oder HU/Anagrelid Vortherapie
 - Ropeg-INF (250ug, 350ug, 500ug)
- Rekrutierung abgeschlossen, erste Resultate demnächst erwartet

Essentielle Thrombozytose



- Bromodomain Inhibitor (Pelabresib)
 - MANIFEST, Phase II
 - Resistent oder Intolerant auf Litalir
 - $T_c > 600 \text{ G/l}$ und mind 2 Symptome
 - Ziel CHR ($T_c < 400 \text{ G/l}$, $L_c < 10 \text{ G/l}$) und normale Milzgrösse
 - Bestätigte CHR 40% (@w12 mediane $T_c 446 \text{ G/l}$, $L_c 8.2 \text{ G/l}$)
 - TSS Reduktion in 86%, mediane Abnahme 31%
 - Hb blieb stabil
- Nebenwirkungen: Nausea 60%, Diarrhoe 35%, Dysgeusie 35%
-Blutungs- oder thromboembolische Ereignisse in 30%

Essentielle Thrombozytose



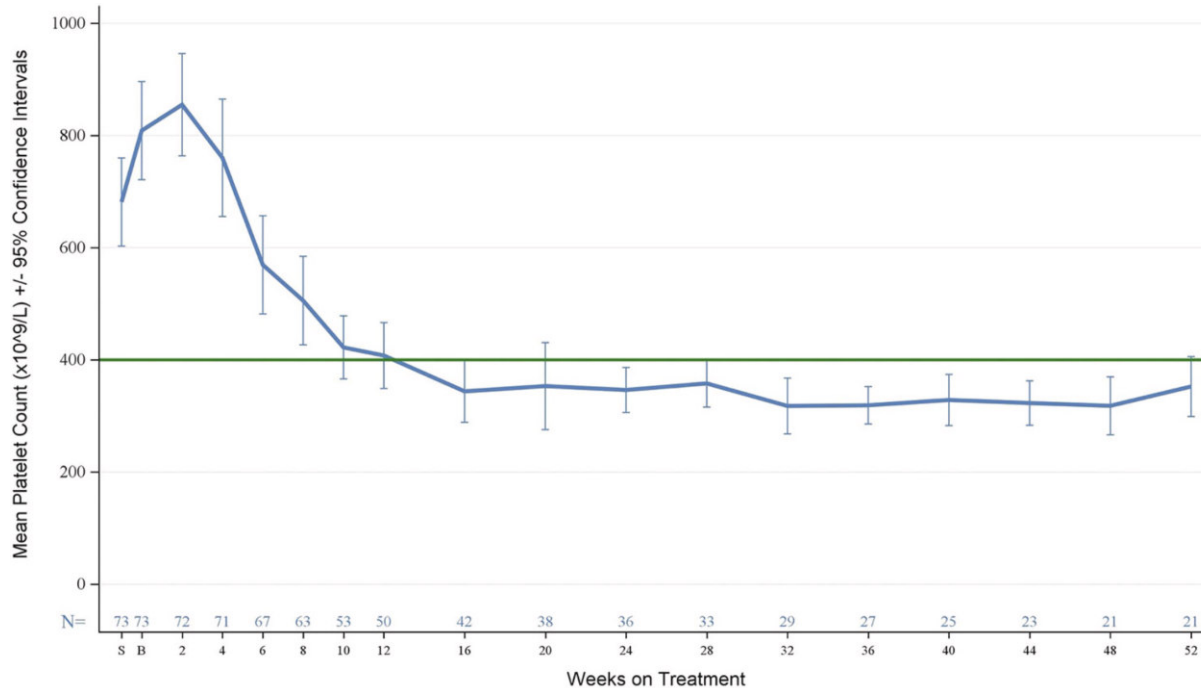
- LSD1 Inhibitor (Bomedemstat), po Phase 2 Studie
 - Reistent oder Intolerant auf mind 1 Standardbehandlung
 - Ziel Tc < 400 G/l ohne thromboembolische Ereignisse
- >24 Wochen Therapie
- 61/64 Patienten (95%) erreichten Tc < 400G/l ohne Thromboembolie
 - Hb blieb stabil
 - Baseline MPN-SAF TSS >20 (28/73), nach 24 Wochen 78% gaben eine Verbesserung an, bei 52% Verbesserung >10 Punkte

Nebenwirkungen: Dysgeusie 55%, Verstopfung 38%, Arthralgie 27%

Essentielle Thrombozytose



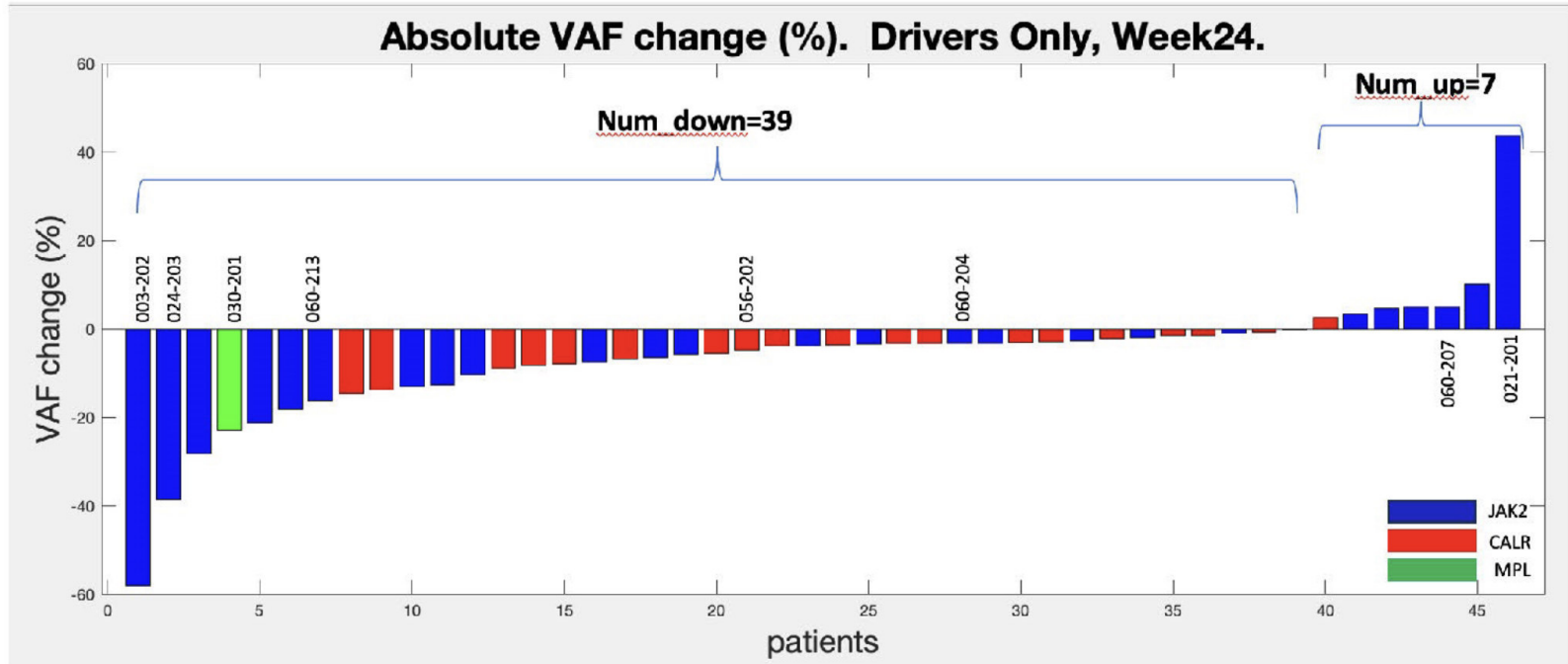
- LSD1 Inhibitor (Bomedemstat), po Phase 2 Studie



Essentielle Thrombozytose



- LSD1 Inhibitor (Bomedemstat), po Phase 2 Studie



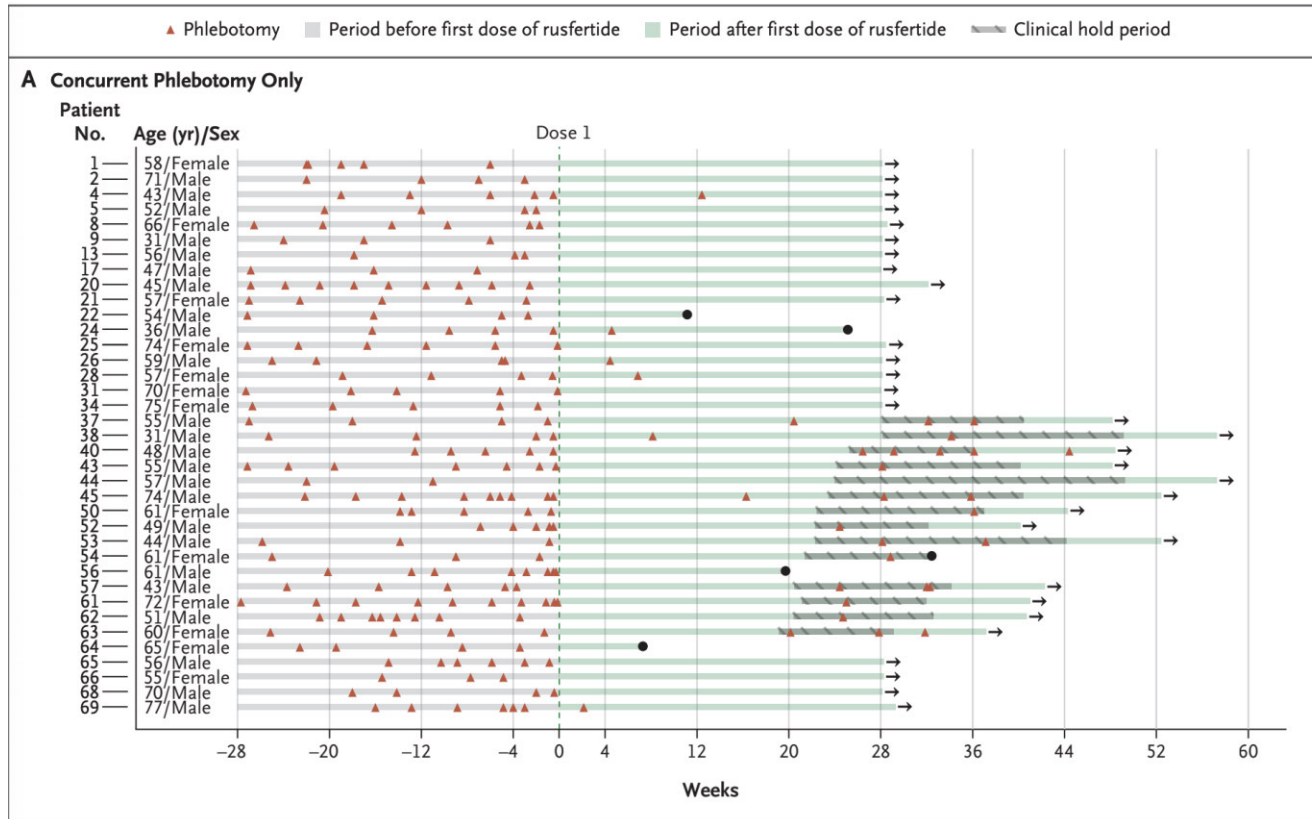
2. Polycythämia vera

Polycythämia vera- Rusfertide

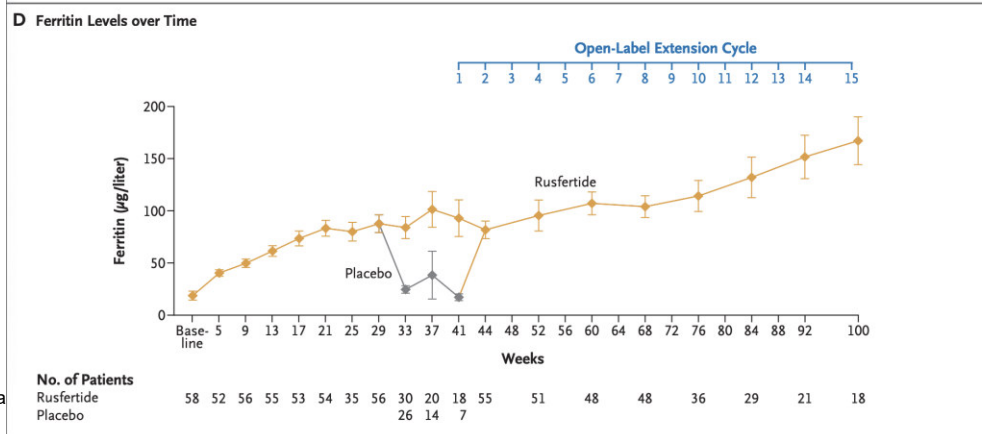
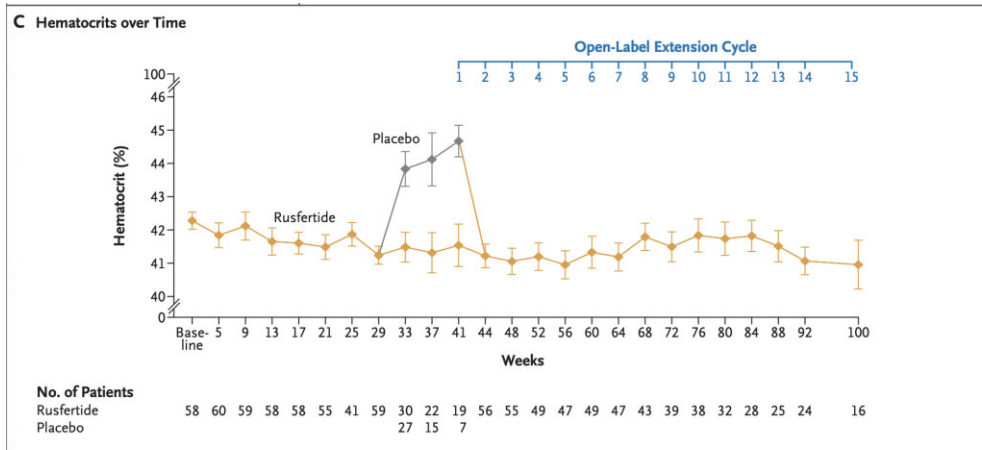


- Phase 2 REVIVE Studie
 - Ziel Hämatokritkontrolle ohne Aderlässe; MPN-SAF
 - in 28 Woche vor Start durchschnittlich 8.7 +/-2.9 Aderlässe
- Nebenwirkungen Grad 3 in 13%
 - Lokale Reaktion an Injektionsstelle 86%
 - Müdigkeit 26%
 - Pruritus 24%
 - Nausea 20%

Polycythämia vera- Rusfertide



Polycythämia vera- Rusfertide

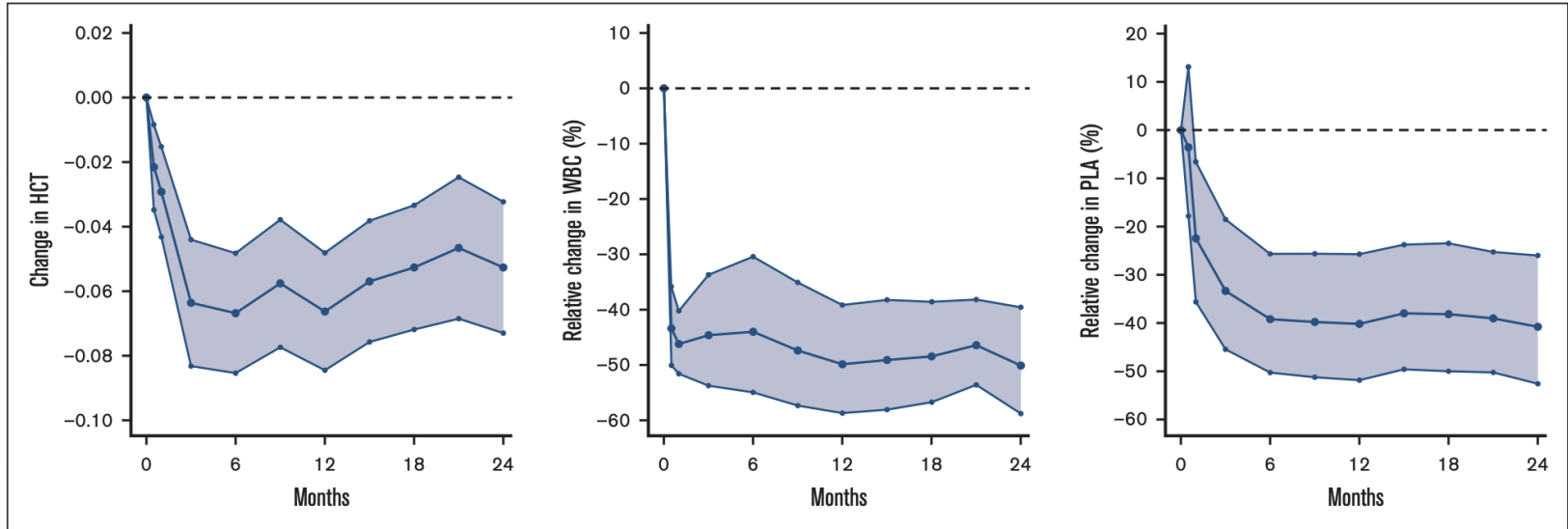


Polycythämia vera- Ruxolitinib/Interferon

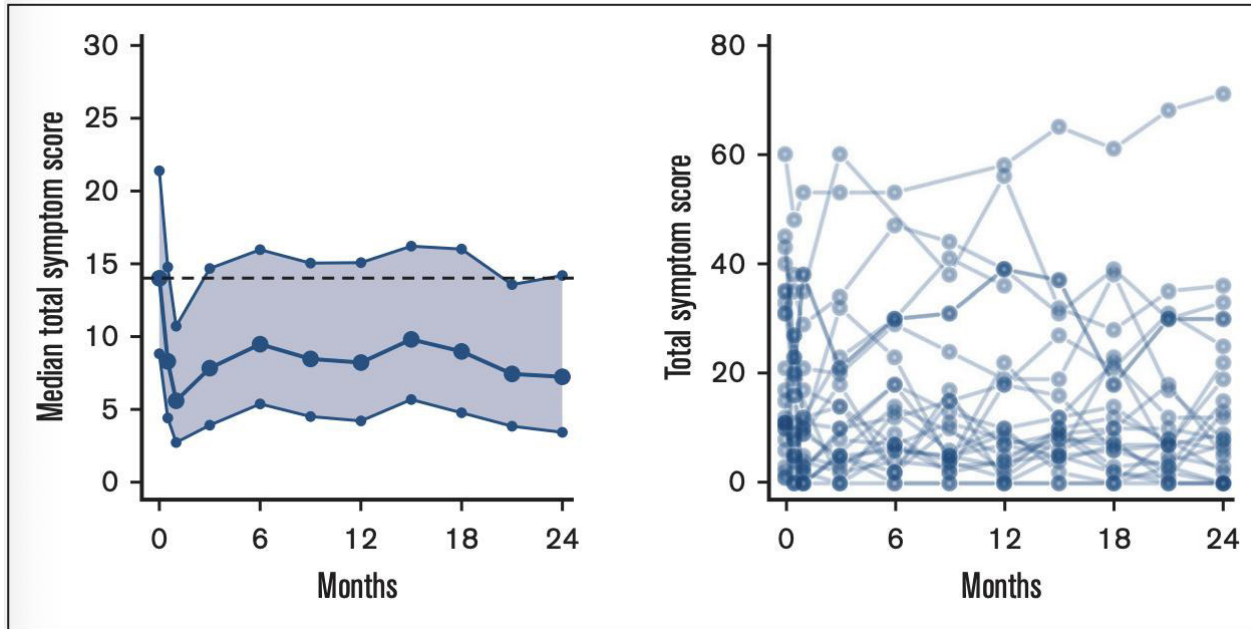


- Phase 2 COMBI II Studie
 - Neudiagnostizierte PV, n=25
 - Ziel Sicherheit, Blutbild, MPN-SAF, JAK2 Allelfrequenz (VAF)
 - Start mit Pegasys 45ug/Woche und Ruxolitinib 10mg 2x/d
- Blutbild Remissionsrate 56% nach 2 Jahren (12% CR, 44% PR)
- MPN-SAF: Verbesserung Nachtschweiss, Juckreiz, Knochenschmerz
- JAK2 VAF Abnahme von 47% auf 7%, 60% molekulare Remission

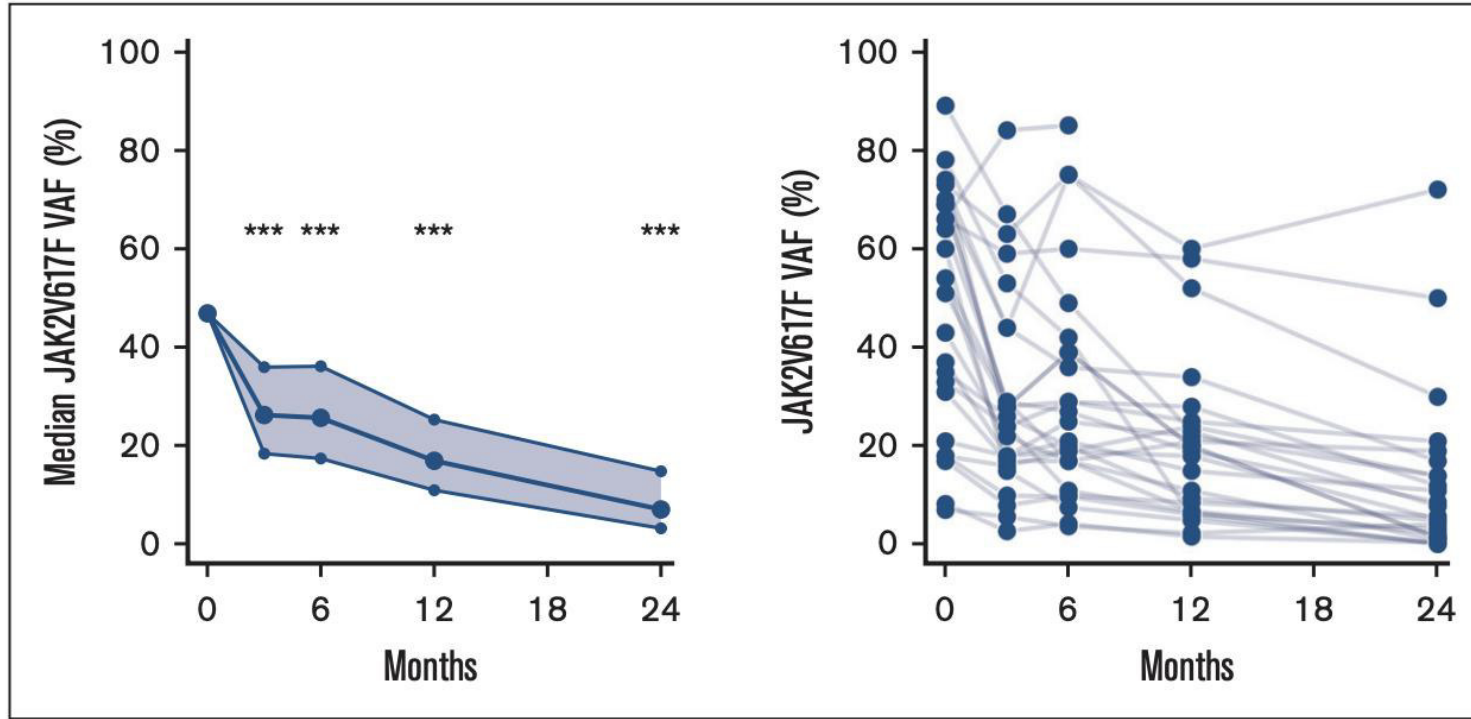
Polycythämia vera- Ruxolitinib/Interferon



Polycythämia vera- Ruxolitinib/Interferon



Polycythämia vera- Ruxolitinib/Interferon



3. Primäre Myelofibrose

BMS-986158, a potent BET inhibitor, in combination with ruxolitinib or fedratinib in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis: updated results from a phase 1/2 study

David Lavie,¹ Vincent Ribrag,² Michael Loschi,³ Costas K. Yannakou,⁴ Maan Alwan,⁵ Adi Shacham Abulafia,⁶ Jesús María Hernández-Rivas,⁷ Yulia Volcheck,⁸ Chun Yew Fong,⁹ Massimiliano Bonifacio,¹⁰ Jean-Jacques Kiladjian,¹¹ Jean-Christophe Ianotto,¹² Valentin García-Gutiérrez,¹³ Alessandra Tucci,¹⁴ Blanca Xicoy,¹⁵ Haifa Al-Ali,¹⁶ Moshe Talpaz,¹⁷ Jonathan M. Gerber,¹⁸ Indu Raman,⁴ Ciprian Tomuleasa,¹⁹ Si Tuen Lee-Hoeflich,²⁰ Sharmila Das,²¹ Bin Wu,²⁰ Qian Zhao,²² Eunhee Kim,²³ Oriana Esposito,²⁴ Yu Liu,²⁰ Zariana Nikolova,²⁴ Christopher Tehlirian,²⁰ Shodeinde Coker,²² Rosa Ayala²⁵

¹Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (DITEP), Gustave Roussy Institute of Cancer, Villejuif, France; ³Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France; ⁴Epworth HealthCare, Melbourne, Victoria, Australia; ⁵Perth Blood Institute, West Perth, Western Australia, Australia; ⁶Institute of Hematology, Davidoff Cancer Center, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; ⁷Hematology Department, Hospital Universitario de Salamanca and Dept. of Medicine, University of Salamanca, Spain; ⁸Department of Hematology, Assaf Harofeh Medical Center, Tzrifin, Israel; ⁹Department of Haematology, Austin Hospital, Heidelberg, Victoria, Australia; ¹⁰Department of Medicine, Section of Hematology, Verona University and Azienda Izenda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Verona, Italy; ¹¹Centre d'Investigations Clinique (CIC 1427), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, INSERM, Université Paris 7, Paris, France; ¹²Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, France; ¹³Translational Hematology Group, IRYCIS, Hospital Universitario Ramon y Cajal, and Alcala University, Madrid, Spain; ¹⁴Hematology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; ¹⁵Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; ¹⁶Universitätsklinikum Halle, Halle, Germany; ¹⁷University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹⁸University of Massachusetts Chan Medical School, Worcester, MA, USA; ¹⁹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania; ²⁰Bristol Myers Squibb, Cambridge, MA, USA; ²¹Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ²²Bristol Myers Squibb, Lawrenceville, NJ, USA; ²³Bristol Myers Squibb, Berkeley Heights, NJ, USA; ²⁴Centre for Innovation and Translational Research Europe, A Bristol Myers Squibb Company, Seville, Spain; ²⁵Hematology and Hemotherapy Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO, Complutense University, CIBERONC, Madrid, Spain

CA011-023: open-label phase 1b/2 study of BMS-986158 + RUX (1L MF) or BMS-986158 + FED (2L MF)

Dose-escalation phase

Dose-expansion phase^b

Inclusion criteria

- Primary or secondary MF
- ECOG PS ≤ 2
- DIPSS risk score of
 - Intermediate-1 with symptoms
 - Intermediate-2
 - High risk

Part 1A: 1L MF (RUX-naïve)

BMS-986158 2.0, 3.0, or 3.75 mg QD
5 days on/2 days off + RUX 15 mg BID

Part 2A1: 1L MF combination
BMS-986158 2.0 or 3.0 mg +
RUX 10 mg BID

Part 2A2: 1L MF combination
BMS-986158 2.0 mg + RUX
previously tolerated dose

Part 1B: 2L MF (RUX-exposed)

BMS-986158 0.5, 0.75, 1.0,^a or 1.25 mg QD
5 days on/2 days off + FED 400 mg QD

Part 2B1: 2L MF combination
BMS-986158 RP2D +
FED 400 mg QD

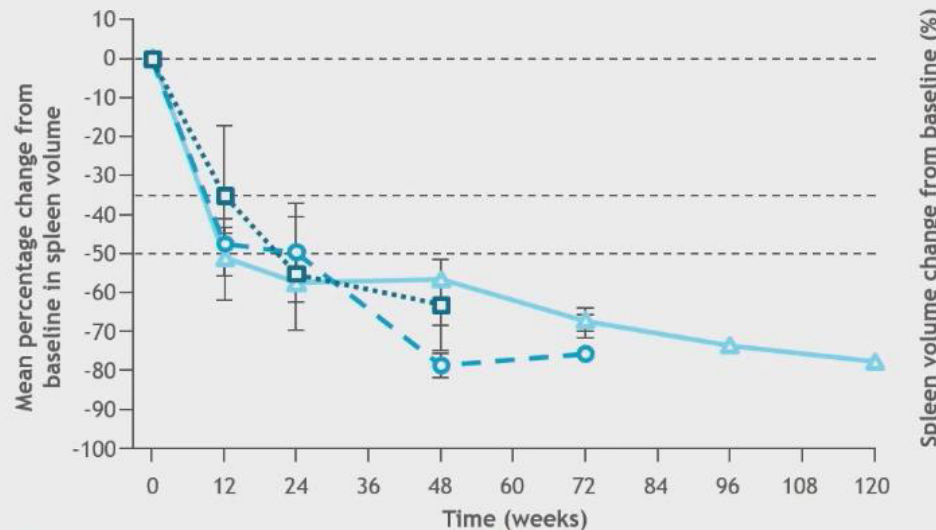
Part 2B2: 2L MF monotherapy^c
BMS-986158 RP2D

Objectives of dose-escalation phase

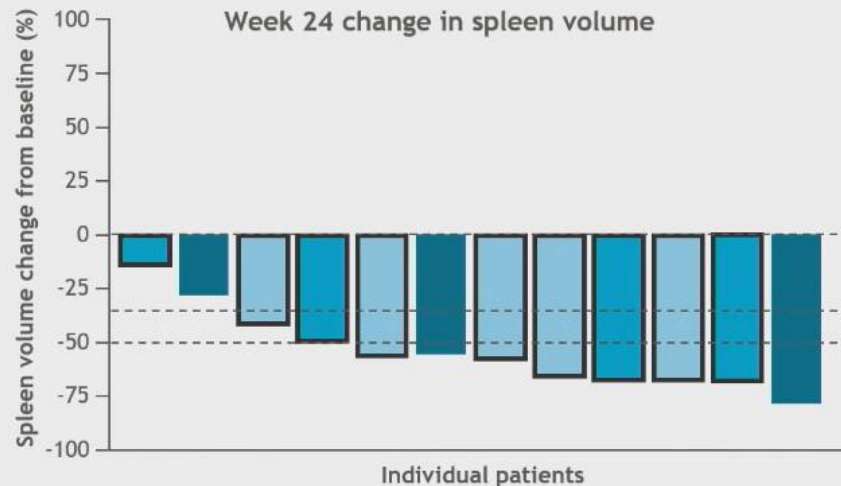
- **Primary:** Safety and tolerability, MTD and/or RP2D
- **Key secondary:** Preliminary efficacy based on SVR
- **Key exploratory:** Assessment of pharmacodynamic markers (*JAK2*^{V617F} VAF, BMF)

^a1.0-mg dose evaluated at the default schedule and the alternate schedule of 5 days on/2 days off for 3 weeks; week 4 off treatment. ^bPart 2A is ongoing, Part 2B has not yet opened for enrollment. Part 2A3 (not shown) is a cohort for patients with low platelet counts ($75-99 \times 10^9$ L) dosed at 1.25 mg BMS-986158 + 5 mg RUX. ^cPatients with inadequate response may crossover to receive BMS-986158 + FED after C6, or before C6 in the event of PD. BID, twice daily; BMF, bone marrow fibrosis; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MTD, maximum tolerated dose; QD, once daily; PD, progressive disease; RP2D, recommended phase 2 dose; SVR, spleen volume reduction;

Spleen volume reduction^a: BMS-986158 + RUX (1L MF, Part 1A)



- △ BMS-986158 2 mg + RUX 15 mg (n = 5)
- BMS-986158 3 mg + RUX 15 mg (n = 7)
- BMS-986158 3.75 mg + RUX 15 mg (n = 4)



- △ BMS-986158 2 mg + RUX 15 mg
- BMS-986158 3 mg + RUX 15 mg
- BMS-986158 3.75 mg + RUX 15 mg

SVR35, BMS-986158 2 mg + RUX 15 mg		SVR35, BMS-986158 3 mg + RUX 15 mg	
12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks
4/5 (80%)	5/5 (100%)	5/7 (71%)	3/4 (75%)

Data cutoff: Aug 18, 2023. Data shown are from dose escalation phase only. Horizontal lines represent -35% and -50% change in spleen volume from baseline.

^aBy MRI/CT central review. CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; SVR35, spleen volume reduction \geq 35%.

Primäre Myelofibrose- ADORE Studie



Study design



Patients with MF and a suboptimal response to ruxolitinib alone

Part 1: Safety and tolerability (Phase 1b)

Ruxolitinib + siremadlin (N = 23)

Ruxolitinib + rineterkib (N = 9)

Ruxolitinib + crizanlizumab (N = 6)

Ruxolitinib + sibatolimab (N = 2)

Ruxolitinib + NIS793 (N = 4)

Primary endpoint:
Incidence and severity
of DLTs within the first
2 treatment cycles

Primäre Myelofibrose- ADORE Studie



Safety

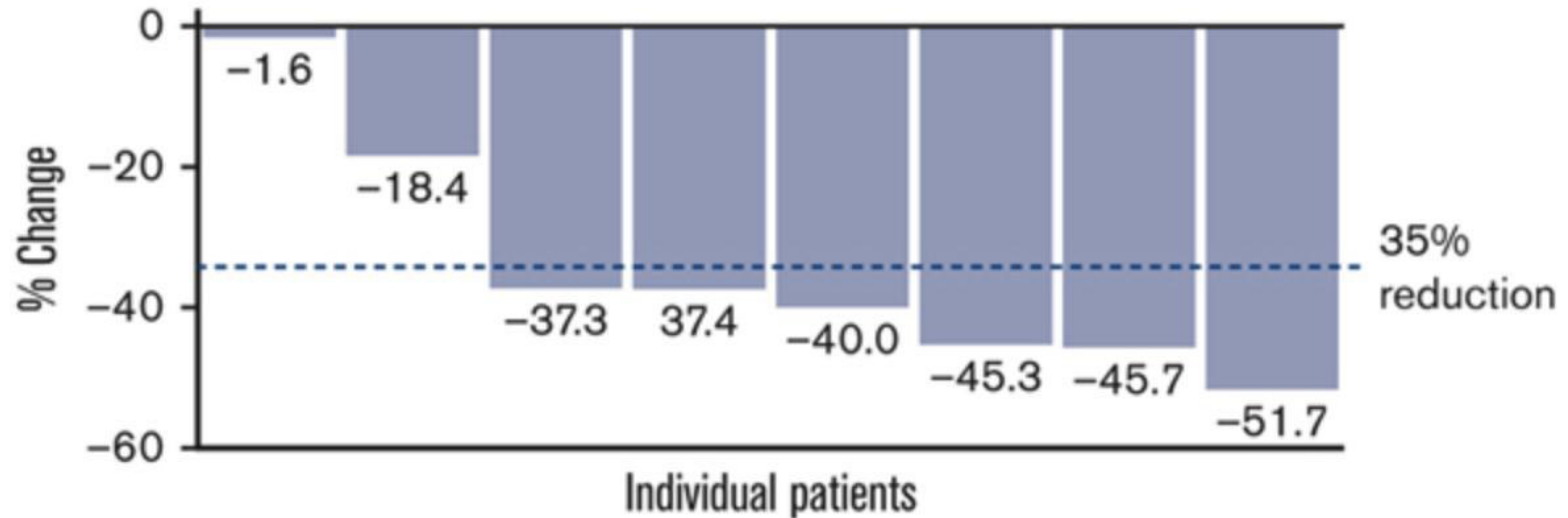
(Ruxolitinib + siremadlin, N = 23)

- **Siremadlin doses studied:** 20, 30, and 40 mg
- **DLT within the first 2 treatment cycles:**
 - 1 out of 7 evaluable patients (G4 thrombocytopenia and neutropenia) at 30 mg
 - 2 out of 5 evaluable patients (1 G3 and 1 G4 thrombocytopenia) at 40 mg
- **RP2D:** 30 mg
- **Most frequent AEs:**
 - Gastrointestinal (nausea and diarrhea)
 - Hematological (thrombocytopenia, anemia, and neutropenia)

Primäre Myelofibrose- ADORE Studie



**Change in spleen volume from baseline at week 24
(Ruxolitinib + siremadlin 30 mg, n = 8)**



4. Studien in St. Gallen

POIESIS Studie- Phase 3



- Kombination Ruxolitinib mit Navtemadlin für Patienten mit Myelofibrose, die auf Ruxolitinib alleine nicht genügend ansprechen
- 1. Phase Rux Monotherapie (n= 600 Patienten)
- 2. Phase Randomisierung Rux/Nav oder Rux/Placebo (n= 180)

POIESIS Studie- Phase 3



Wer kann in der Rux-Mono Phase mitmachen?

- intermediäre oder hochrisiko Myelofibrose (IPSS)
- Milzvolumen $>450\text{cm}^3$
- TSS ≥ 10 (MFSAF)
- Thrombozyten $> 100\text{G/l}$
- Leukozyten $< 50\text{G/l}$

POIESIS Studie- Phase 3



Wer kann in der 2. Phase Rux plus Navtemadlin/Placebo mitmachen?

- Patienten mit optimalem Ansprechen (TSS und Milzreduktion) oder Rux refraktäre Patienten wird Studie beendet
- Patienten mit suboptimalem Ansprechen und stabiler Ruxolitinib-Dosierung über 8 Wochen werden randomisiert
- Navtemadlin 240mg/d (d1-7/26d Zyklus) oder Placebo
- Therapie wird fortgeführt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder unakzeptablen Nebenwirkungen

POIESIS Studie- Phase 3



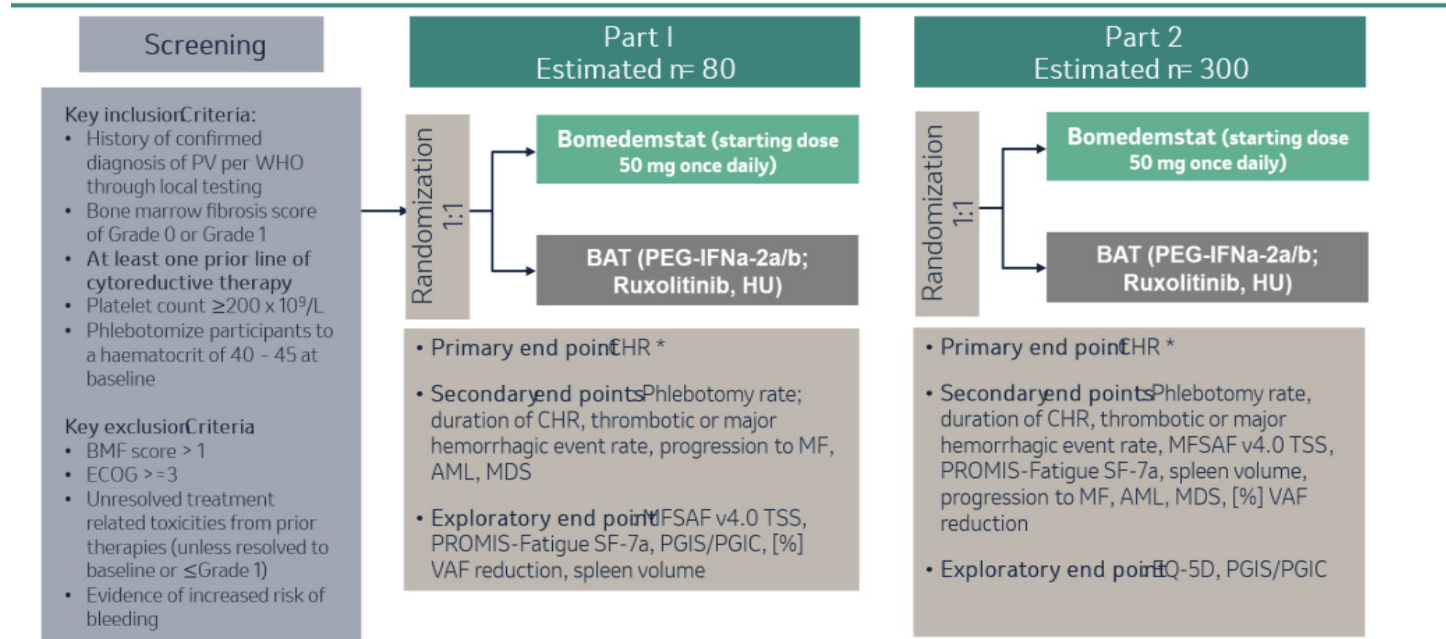
Wichtigste Fragestellungen der Studie:

- Rate der Reduktion der Milzgrösse von mind 35% nach 24W
- Rate der Reduktion der Symptome (TSS) von mind 50% nach 24W
- Leukämiefreies Überleben
- Dauer bis zum Fortschreiten der Erkankung
- Gesamtüberleben

Bomedemstat in PV Phase II/III



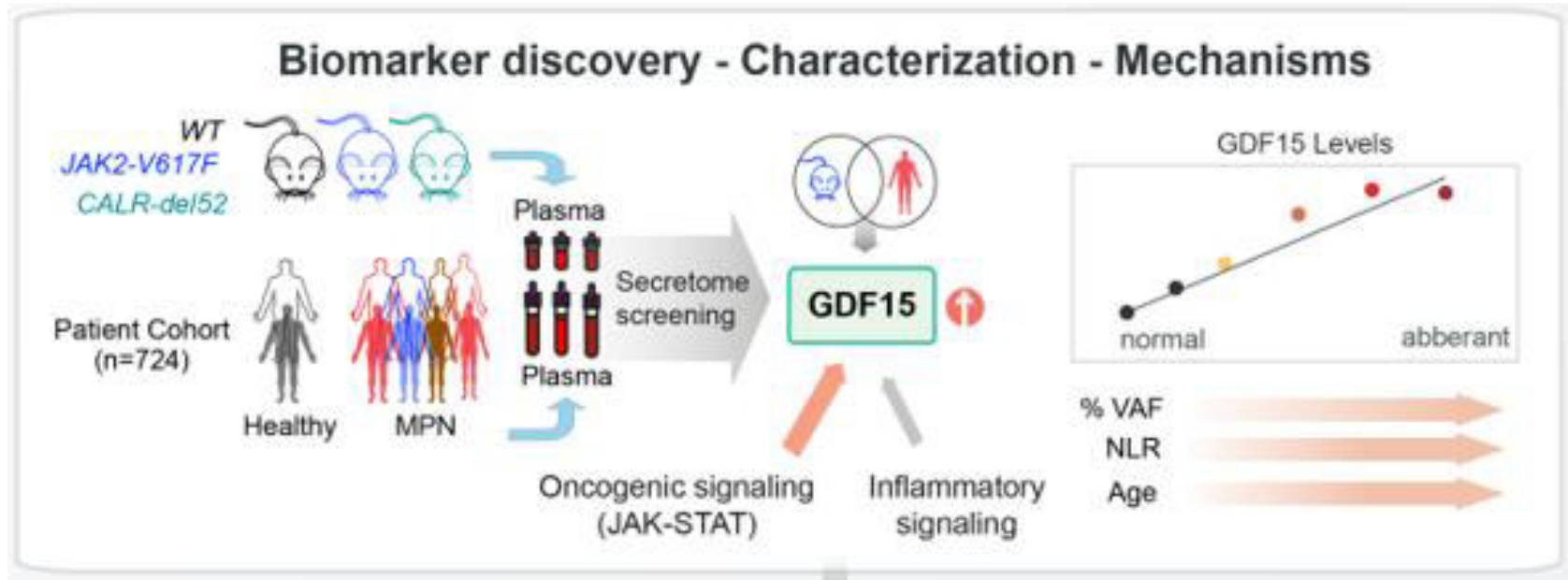
Randomized Phase II/III 2L+ trial in PV



* CHR by week 52: Not eligible for phlebotomy within the last 12 weeks, and platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, and white blood cell count $\leq 10 \times 10^9/L$

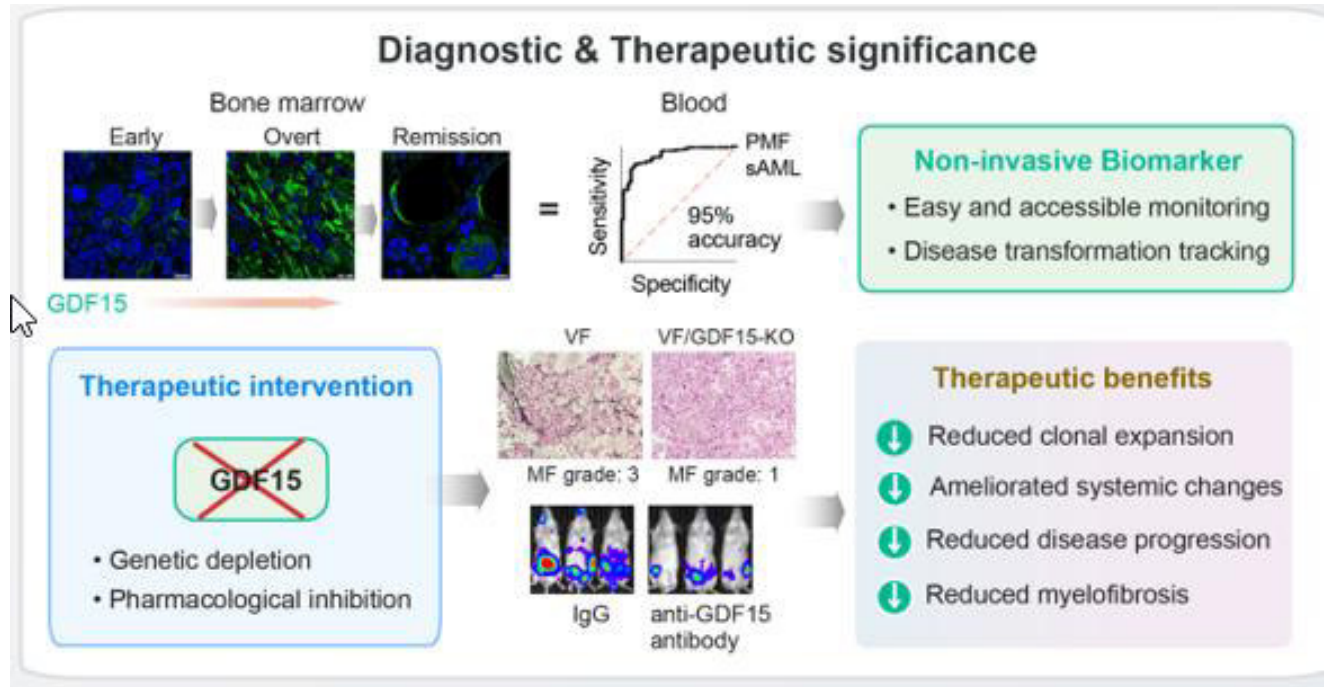


GDF15-Inhibitor in MF



- GDF15-Werte korreliert mit MPN Schweregrad und ermöglichen eine nicht-invasive Vorhersage des Fortschreitens der Myelofibrose

GDF15-Inhibitor in MF



GDF15-Blockade unterdrückt die klonale Expansion und verlangsamt das Fortschreiten der Myelofibrose bei MPNs



Kompetent
Umfassend
Nah

**Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit.**