

Huvudprövare Rebekka Schneider-Kramann presenterar den kliniska planen och positioneringen av tasquinimod i myelofibros

Dec 1 2023, audiocast sammandrag

Dr. Erik Vahtola, MD, PhD

Medicinsk Chef, Active Biotech

Univ.-Prof. Dr. med. Rebekka Schneider-Kramann, PhD

Director, institutet för cell- och tumörbiologi vid universitetssjukhuset i Aachen, Tyskland. Oncode huvudforskare, Oncode-institutet och docent, Cancer Center Erasmus MC, Rotterdam, Nederländerna.

Professor Schneider-Kramann presenterar sina prekliniska forskningsresultat med tasquinimod i djurmodeller av myelofibros. Resultaten ger starkt stöd till att inleda en klinisk fas II-studie i patienter med myelofibros som inte är lämpliga för behandling med JAK-hämmare.

Innan Rebekka startade sin forskargrupp vid Erasmus MC, arbetade hon mellan 2012 och 2015 som post doc-forskare i Benjamin Eberts laboratorium vid Harvard Medical School. Hennes forskning är inriktad på mikromiljöns roll i benmärgen vid myeloida maligniteter och hon har 93 publikationer i referentgranskade tidskrifter.

Tasquinimod är en ny småmolekylär immunmodulator som tidigare varit i klinisk fas III-utveckling för prostatacancer och utvärderas för närvarande i en klinisk fas I/II-studie i multipelt myelom. Två kliniska studier inom myelofibros planeras att starta under 2024, den första i Europa och den andra i USA.

Myelofibros – en sällsynt sjukdom med otillfredsställt behov av nya behandlingar

Myelofibros är en sällsynt blodcancer som tillhör en klass av myeloproliferativa neoplasmer (MPN), där en blodbildande stamcell muteras och börjar föröka sig okontrollerat vilket resulterar i att benmärgsfibros ersätter blodbildande celler i benmärgen

MPN kan klassificeras utifrån den dominerande celltypen som är involverad: polycytemia vera (PV) om överskott av röda blodkroppar dominerar eller essentiell trombocytemi (ET) vid överskott av blodplättar. Primär myelofibros (PMF) och sekundär myelofibros (post-PV MF eller post-ET MF) är sällsynta former av MPN med prevalens som sträcker sig från 2/100 000 till 100/100 000 beroende på informationskällan.

I patienter med myelofibros leder den fibrotiska benmärgens oförmåga att bilda tillräckliga blodkroppar till en kompensatorisk förstoring av mjälten. Anemi, förändringar i antalet vita blodkroppar och konstitutionella symtom är vanliga, och myelofibros är förknippat med risk för förtidig död på grund av benmärgssvikt och omvandling till leukemi.

Det finns ett **otillfredsställt kliniskt behov** av effektiva terapier med effekt på den underliggande sjukdomen och som kan hämma benmärgsfibros, samt av en biomarkör som kan förutsäga behandlingseffekt. För närvarande finns inga anti-fibrotiska terapier tillgängliga och det enda botande behandlingsalternativet, allogen stamcellstransplantation, är en

högriskprocedur och endast tillgängligt för ett fåtal utvalda patienter. JAK-hämmare inklusive ruxolitinib har använts i över 10 år för patienter med myelofibros. De är effektiva som symtomriktade behandlingar men saknar effekt på fibros. Dessutom förekommer en hög grad av utsättning av läkemedel och utvecklande av dosbegränsande förändringar i blodvärden inklusive anemi och trombocytopeni.

Tasquinimod vid myelofibros

Tumörmikromiljön är en viktig drivkraft för benmärgsfibros i myelofibros och för närvarande finns inga godkända terapier som riktar sig mot tumörmikromiljön. En preklinisk djurmodell som bär samma MPN-mutationer som hos människor utvecklades för att identifiera fibrosdrivande celler i tumörmikromiljön och för att testa effekten av tasquinimod på sjukdomens egenskaper. Djuren utvecklar de grundläggande egenskaperna hos myelofibros, inklusive mjältförstoring, förändringar i antalet blodkroppar och benmärgsfibros. Mesenkymala stromaceller 1 och 2 identifierades som fibrosdrivande celler i tumörmikromiljön. Behandling av djuren med tasquinimod resulterade i normalisering av mjältens storlek och antalet vita blodkroppar och hämning av benmärgsfibros.

Vidare visade blodprover från patienter med myelofibros att vissa markörer för inflammation som kallas alarminer (S100A8/A9) är förhöjda. Alarminkoncentrationen i blodet korrelerade med sjukdomsgraden, med högre grad av alarminer hos patienter med mer fibrotisk benmärg. Viktigt att notera är att dessa alarminer inte ökade hos friska personer dvs i normal benmärg.

Alarminer utgör ett lovande nytt mål vid behandling av myelofibros. Tasquinimod blockerar alarminsignalering och kan därför ha potential som en sjukdomsmodifierande behandling i patienter.

En **klinisk fas II-studie, TasqForce**, kommer att börja rekrytera patienter under 2024 för att utvärdera tasquinimod som ett nytt behandlingsalternativ för patienter som inte är kvalificerade för behandling med JAK-hämmare. Studien kommer att undersöka effekten av tasquinimod på mjältvolym och benmärgsfibros i patienter med primär eller sekundär myelofibros. Vidare kommer studien att testa möjligheten att använda alarminer som en användbar biomarkör för att förutsäga behandlingssvar på tasquinimod.