

Systemtherapien 2

molekulare Präzisionstherapie - Signaltransduktionsinhibition

Stefan Balabanov

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

USZ

Themenblock „ Grundlagen der Diagnostik und Therapie “, 11.11.2024

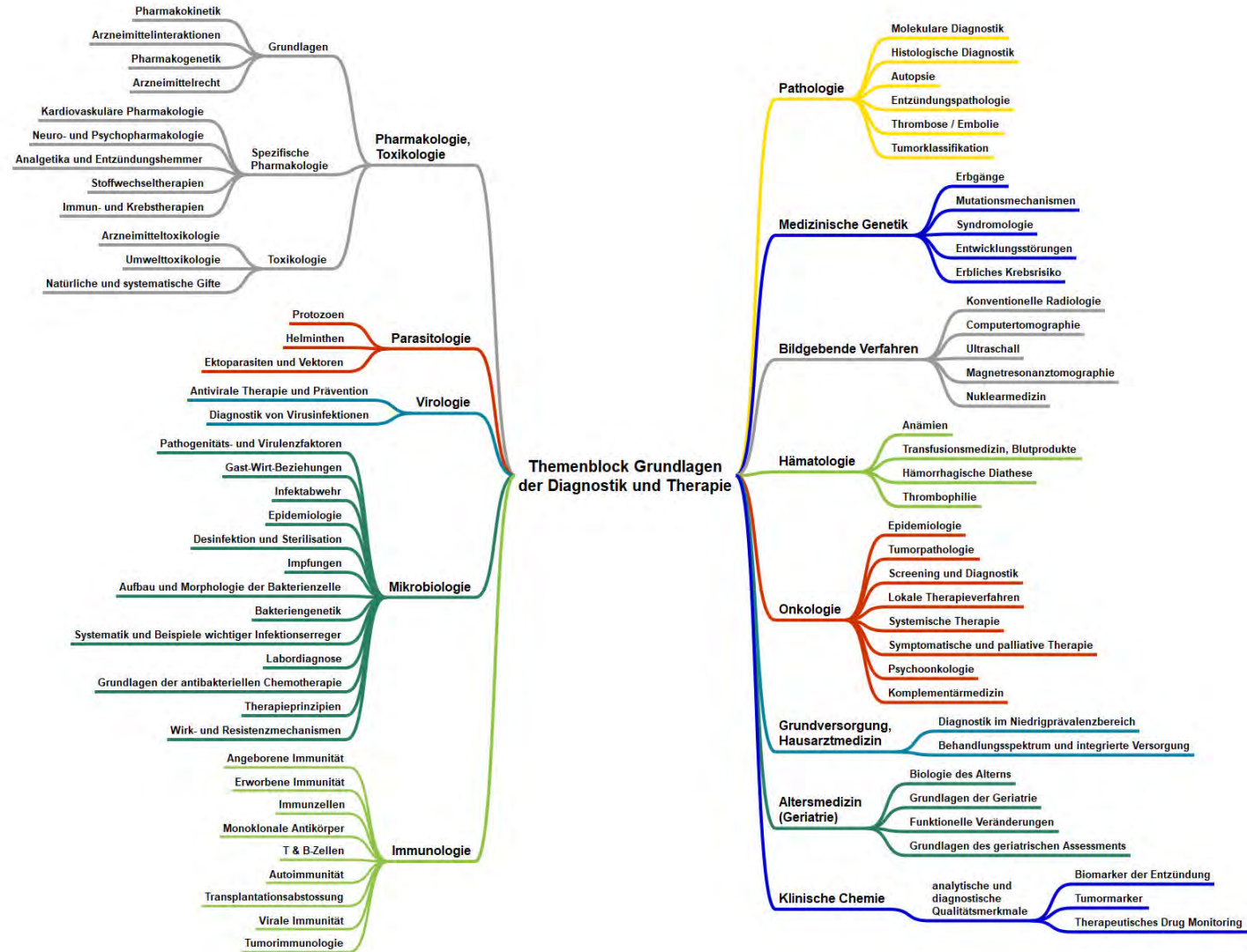


Systemtherapie 2 (molekulare Präzisionstherapie - Signaltransduktionsinhibition u.a. mit Fallbeispielen)

Lernziele der Lektion

1. Sie können beschreiben was "zielgerichtete" (targeted) Therapie bedeutet (Ein TKI hemmt eine molekulare Struktur).
2. Sie können das Vorgehen bei Hämatotoxizität beschreiben (Anämie: Epo und TF, Neutropenie: G-CSF, Thrombopenie: TF).
3. Sie können beschreiben was Mabs (Monoklonale Antikörper) und was Nibs (Inhibitoren) sind, und wo sie wirken (Mabs extrazellulär, Nibs intrazellulär).
4. Sie können den Baum der Tyrosin-Kinasen erklären (Nibs sind meist TKI, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren).
5. Sie können die Hauptnebenwirkungen von Multikinasen-Inhibitoren nennen (Hauttoxizität, GI-Toxizität).

Mindmap



Fallbeispiel 1

Anamnese:

- 53 jährige Patientin
- bekannte art. Hypertonie

Klinische Symptome:

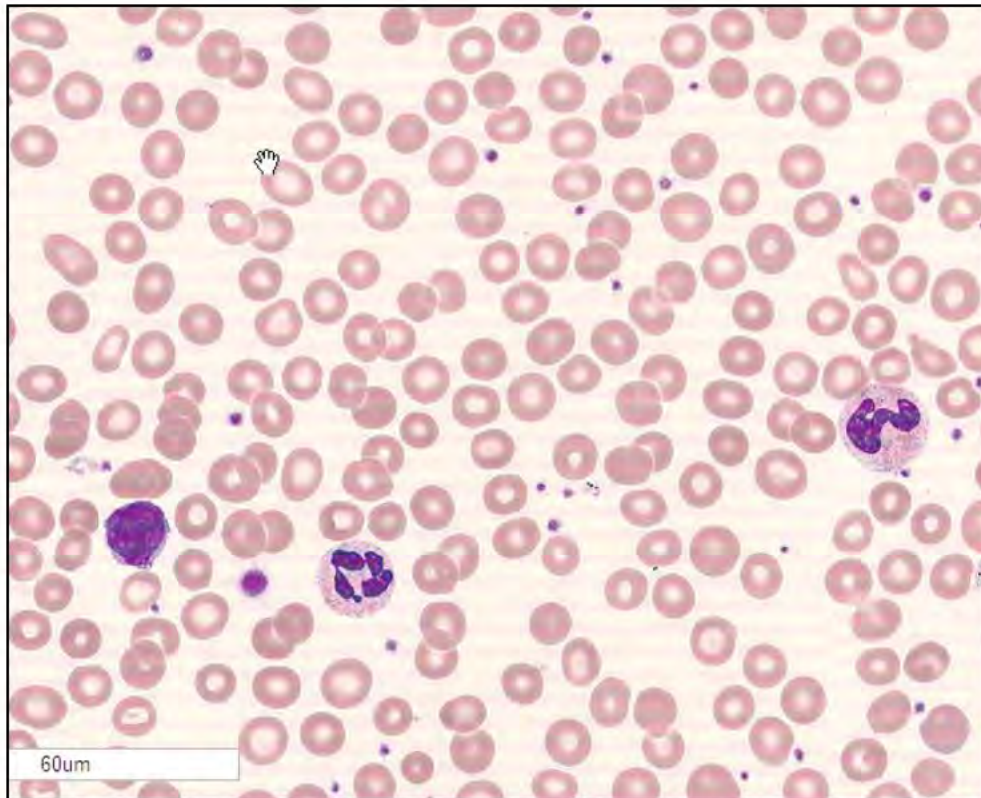
- seit 3-4 Monaten zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Schmerzen im li. Oberbauch
- Vorstellung bei HA => BB Kontrolle

| Eingangs Datum | | 15.04.15 |
|-----------------------------|-----------------|----------|
| Wochentag Zeit | | Mi 15:48 |
| Bemerkungen | | |
| Klinischen Angaben | | neue AL |
| Blutstatus | | |
| Hämoglobin | g/l 117-153 | * 102 |
| Hämatokrit | l/l 0.350-0.460 | * 0.321 |
| Erythrozyten | T/l 3.9-5.2 | * 3.86 |
| MCV | f1 80-100 | 83.0 |
| MCH | pg 26-34 | 26.5 |
| MCHC | g/l 310-360 | 319 |
| Mikrozyten | % 0-2.0 | * 4.3 |
| Makrozyten | % 0-2.0 | 0.1 |
| Hypochrome Ec | % 0-2.0 | * 7.8 |
| Hyperchrome Ec | % 0-2.0 | 1.5 |
| RDW | % 11.0-14.8 | * 16.9 |
| Retikulozyten (automatisch) | % 0.4-2.5 | * 2.81 |
| Retikulozyten (automatisch) | G/l 27.0-132.0 | 108 |
| Reti.-MFR (automatisch) | % 1-11 | * 16 |
| Reti.-HFR (automatisch) | % 0-2 | * 23 |
| RET-He | pg 30.5-35.5 | * 27.8 |
| Thrombozyten (automatisch) | G/l 143-400 | 365 |
| MPV | f1 7.2-11.1 | |
| PDWA | f1 | |
| PCT | % | |
| Vd. L-SHIFT (automatisch) | + Keine (0) | +++ |
| Leukozyten | G/l 3.0-9.6 | * 204.70 |
| Blutbild | | |
| Neutrophile (automatisch) | G/l 1.40-8.00 | * 181.30 |
| Monozyten (automatisch) | G/l 0.16-0.95 | * 4.13 |
| Eosinophile (automatisch) | G/l 0.00-0.70 | * 4.14 |
| Basophile (automatisch) | G/l 0.00-0.15 | * 20.83 |
| Lymphozyten (automatisch) | G/l 1.50-4.00 | * 9.92 |
| LUC (automatisch) | % 0.0-4.0 | 2.6 |

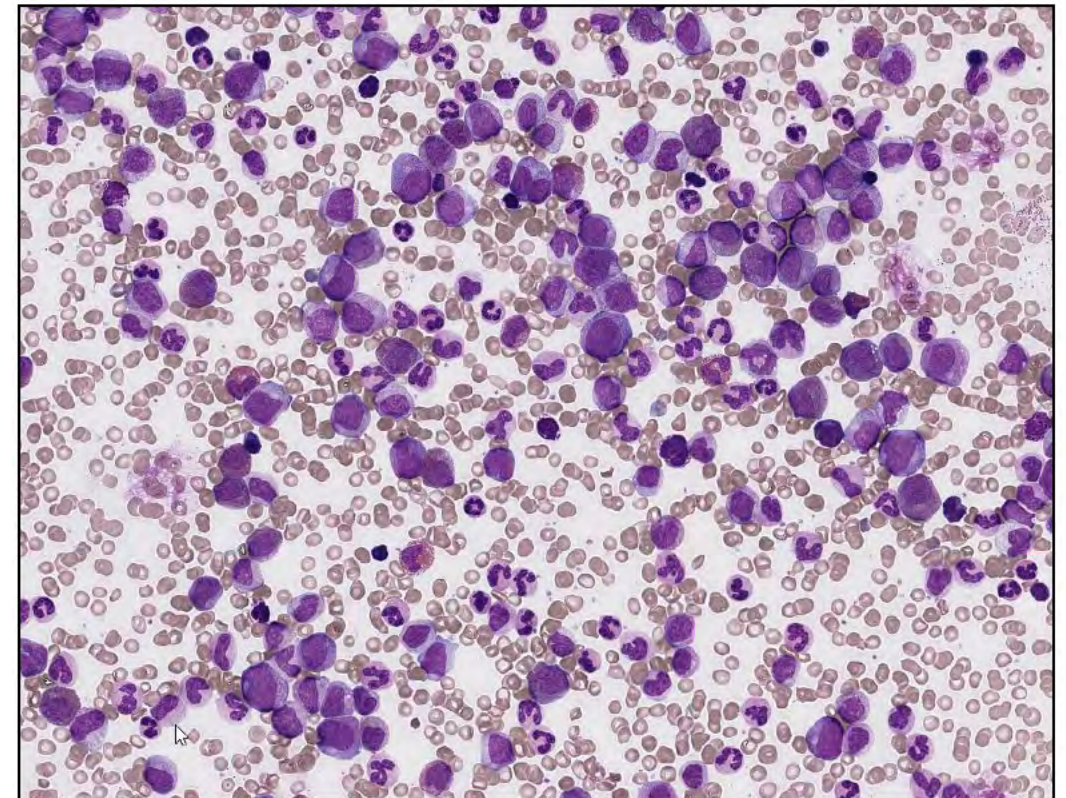
Labor-Untersuchungen – peripheres Blut

Mikroskopisches Blutbild

Normales Blutbild:



Blutbild der Patientin:

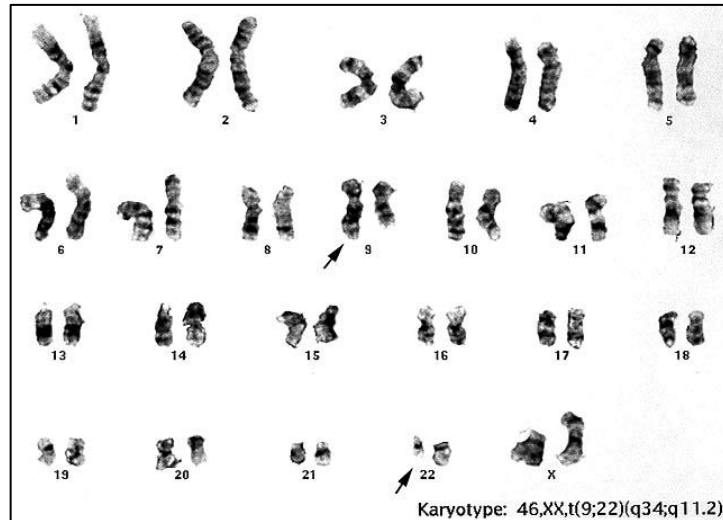


massiv gesteigerte und linksverschoben Myelopoiese

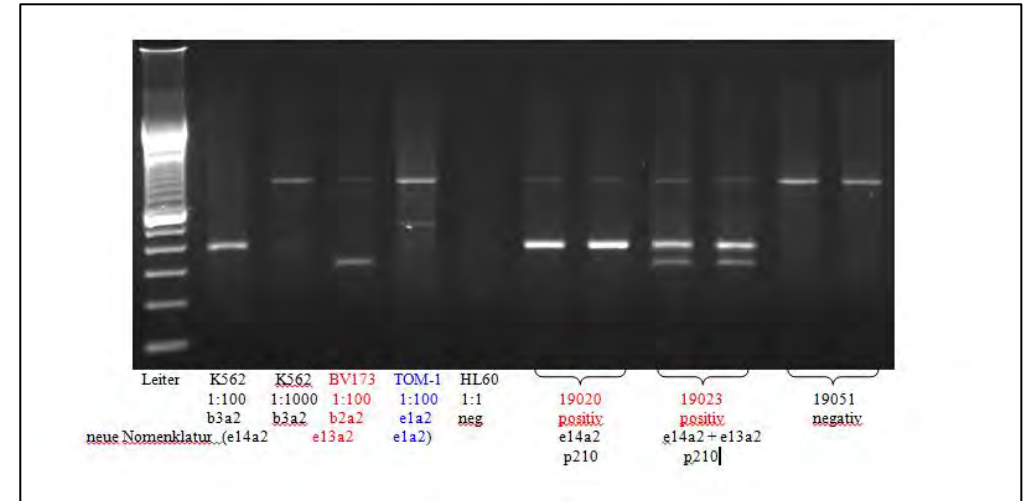
Labor-Untersuchungen – peripheres Blut

1) Genetische Untersuchung

Zytogenetik - Karyotyp



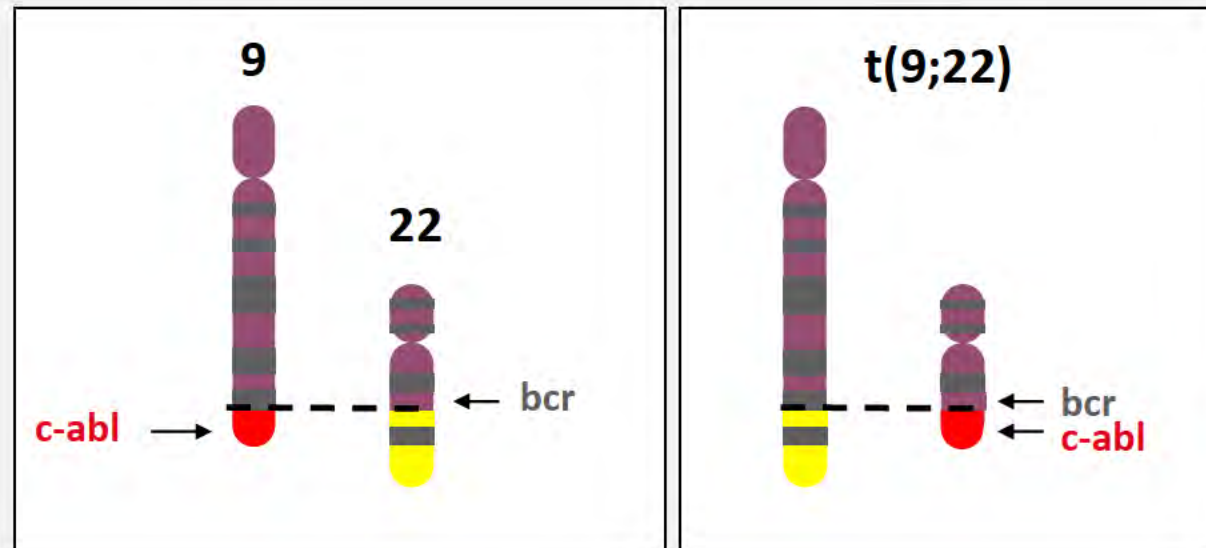
Qualitative PCR für Bcr-Abl



Diagnose: chronische myeloische Leukämie (CML)

CML – Pathophysiologie

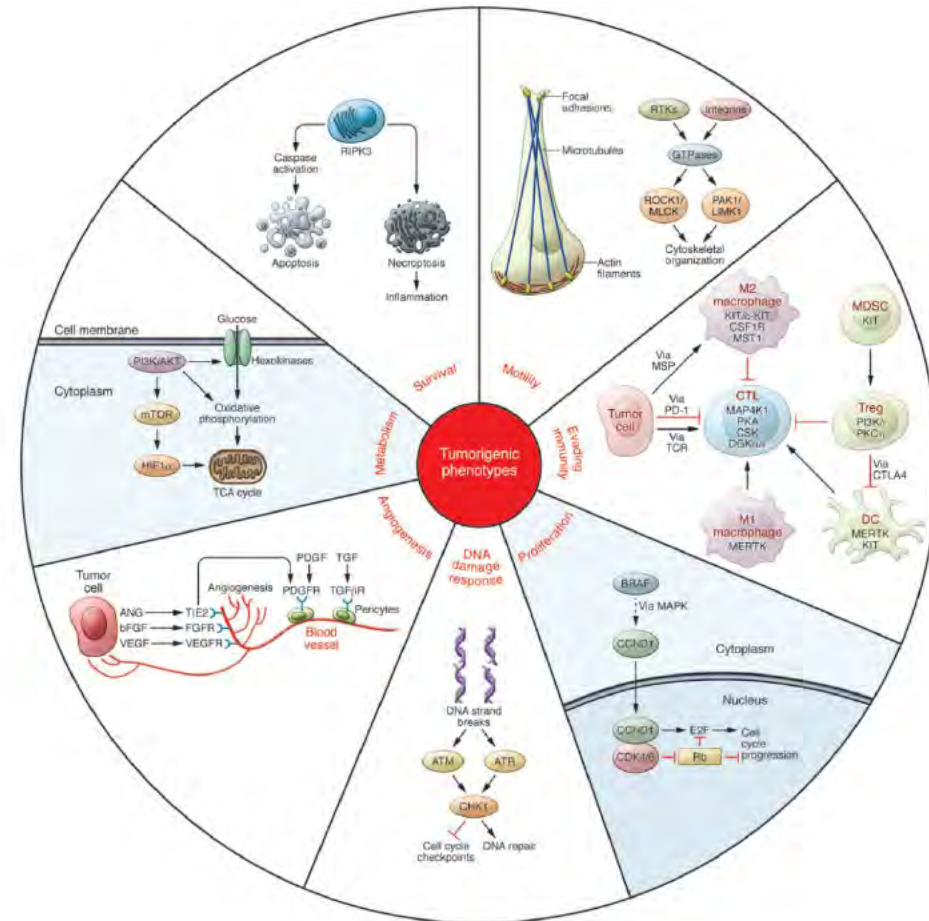
- CML ist charakterisiert durch eine spezifische chromosomale Veränderung: **Philadelphia (Ph) chromosome**
- die daraus entstehende Tyrosinkinase ist dauerhaft aktiviert und fördert das Wachstum von hämatopoietischen Zellen



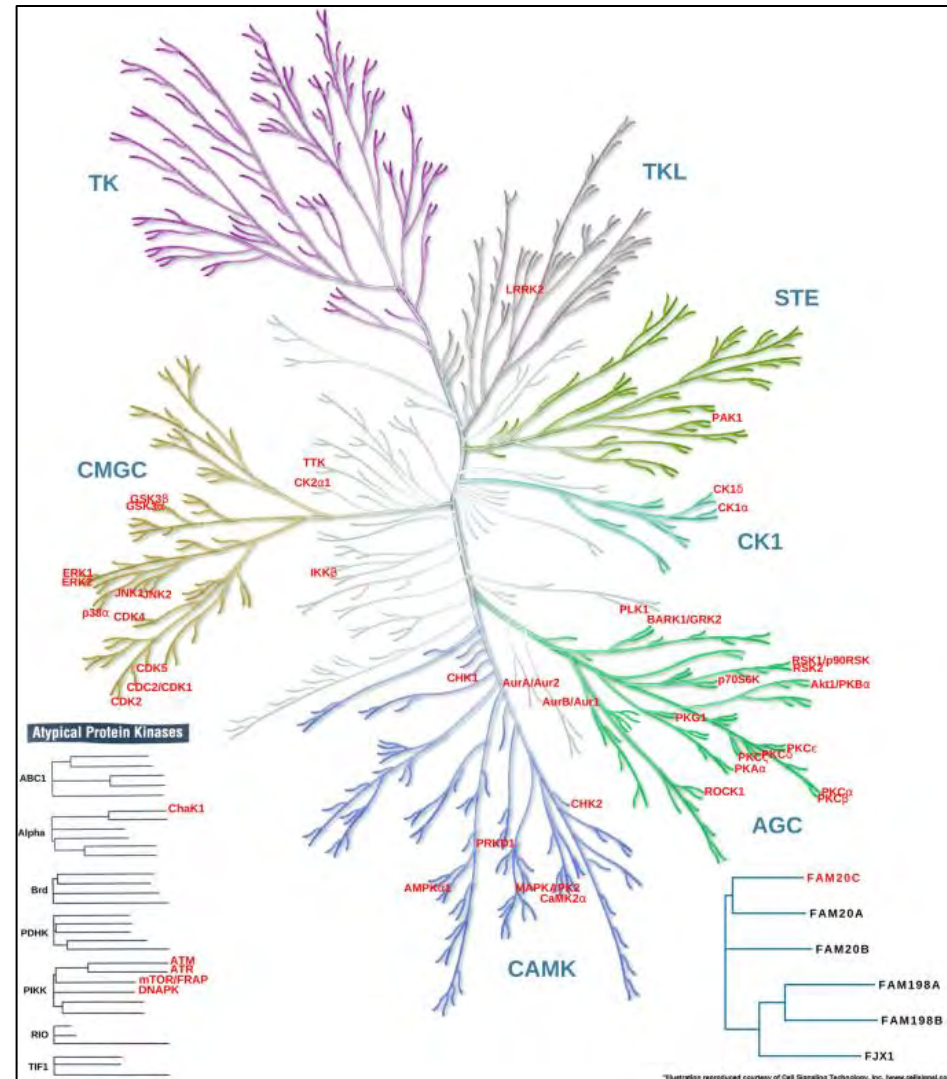
Funktion von Tyrosinkinassen in normalen und malignen Zellen

Funktion:



1. Survival
2. Proliferation
3. Metabolismus
4. Immunität
5. Angiogenese
6. Migration und Mobilität
7. DNA Reparatur



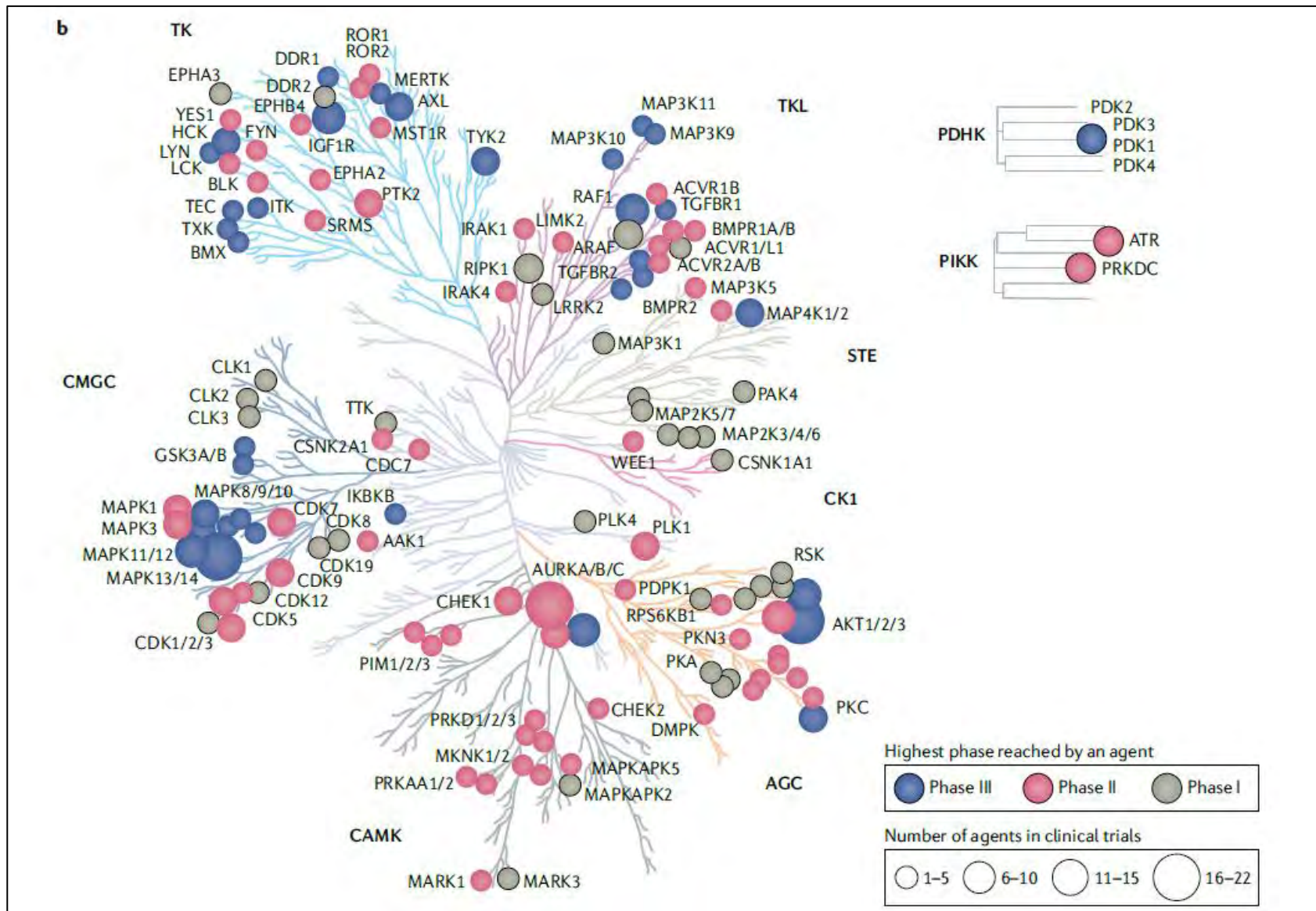
518 Kinasen werden im humanen Genome kodiert



Aktivierung von Kinasen in malignen Erkrankungen

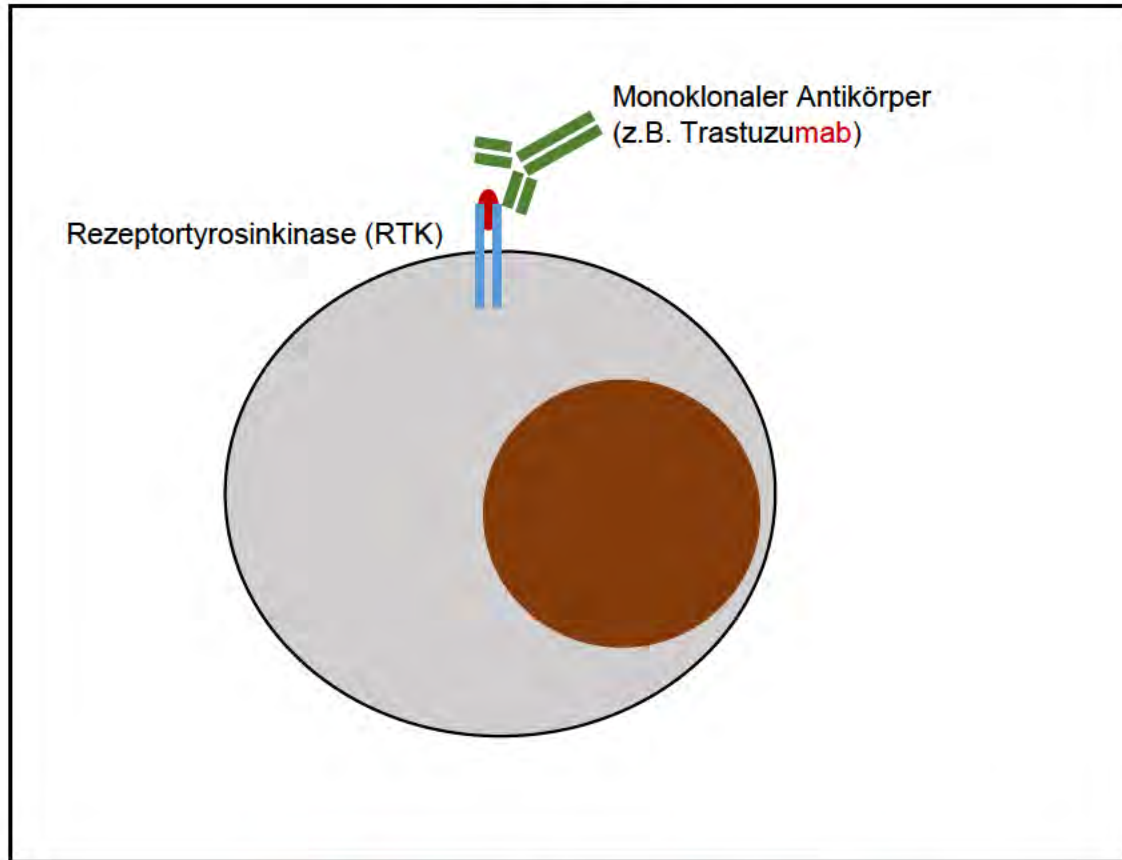
| | Mechanismus | Kinasen |
|---|---------------------------------|---|
|  | Punktmutationen | ACVR1B, ACVR2B, AKT1, ALK, ALPK2, ATM, BRAF, CDK12, CDK4, EGFR, EPHA2, ERBB2, ERBB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, JAK2, KIT, MAP2K1, MAP3K1, MAP4K3, MET, MTOR, PIK3CA, SGK1, STK19, TGFB2 |
|  | Genamplifikationen der Kinasen | CDK4, CDK6, CRKL, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, IGF1R, KIT, MET, PAK1, PDGFRA, PIK3CA, PRKCI |
| | Genamplifikationen der Liganden | FGF19 (FGFR4), HGF (MET), NRG1 (ERBB3), VEGFA (VEGFR) |
|  | Genfusionen | ALK, ABL1, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, JAK2, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PRKACA, PRKCA, PRKCB, RAF1, RET, ROS1, SYK |

Kinasen als Angriffspunkt für Therapien



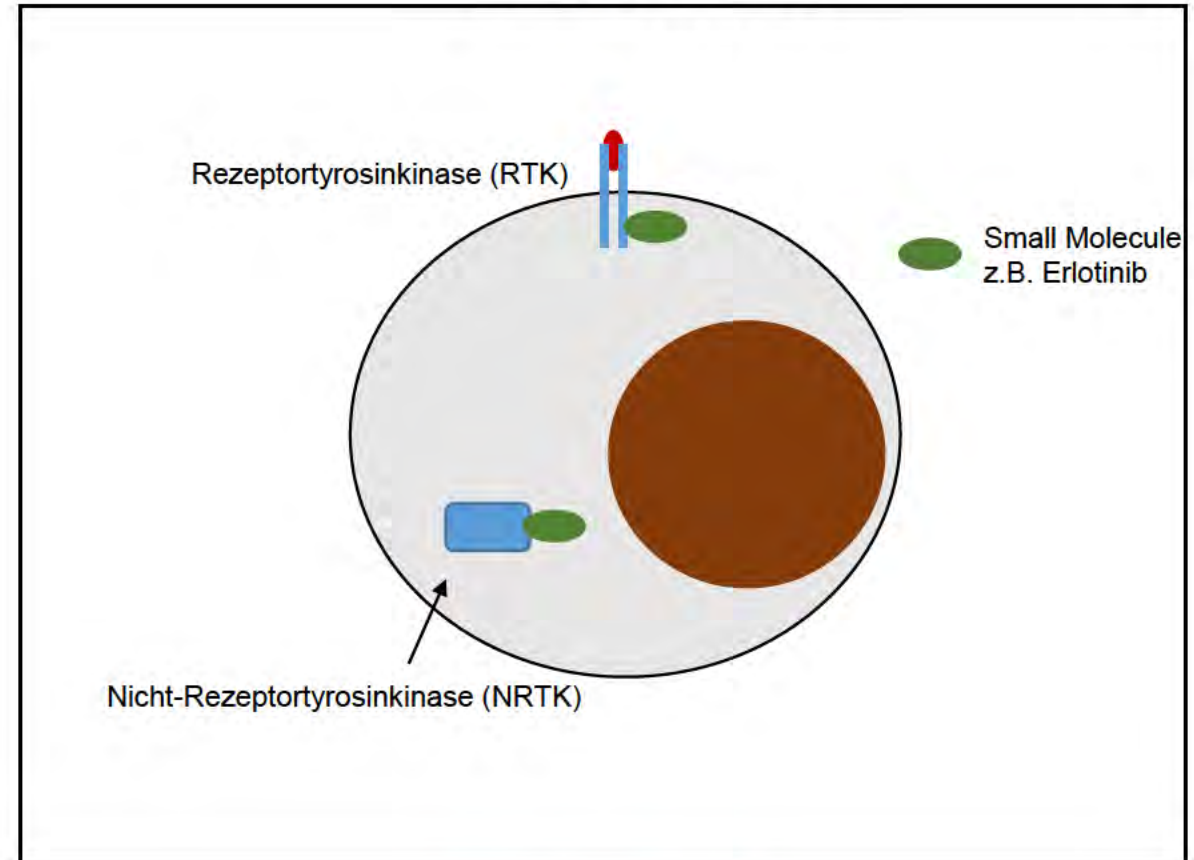
Kinasen als Angriffspunkt für Therapien

Antikörper



Mabs (Monoklonale Antibodies)

Small Molecules

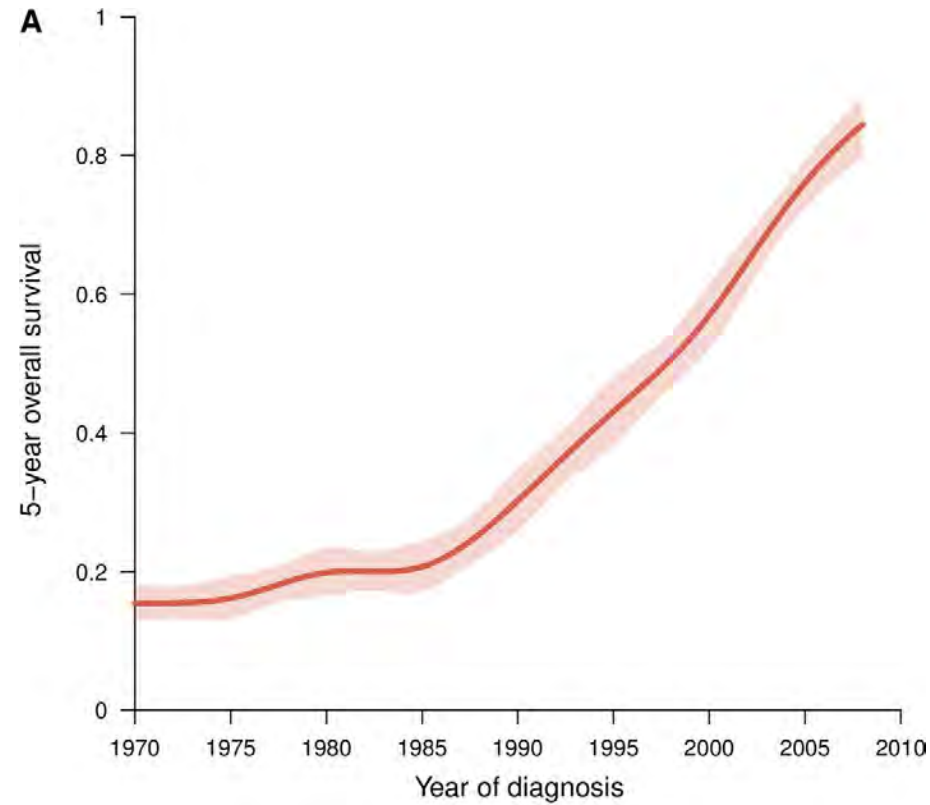


Nibs (Inhibitors)

Fallbeispiel 1

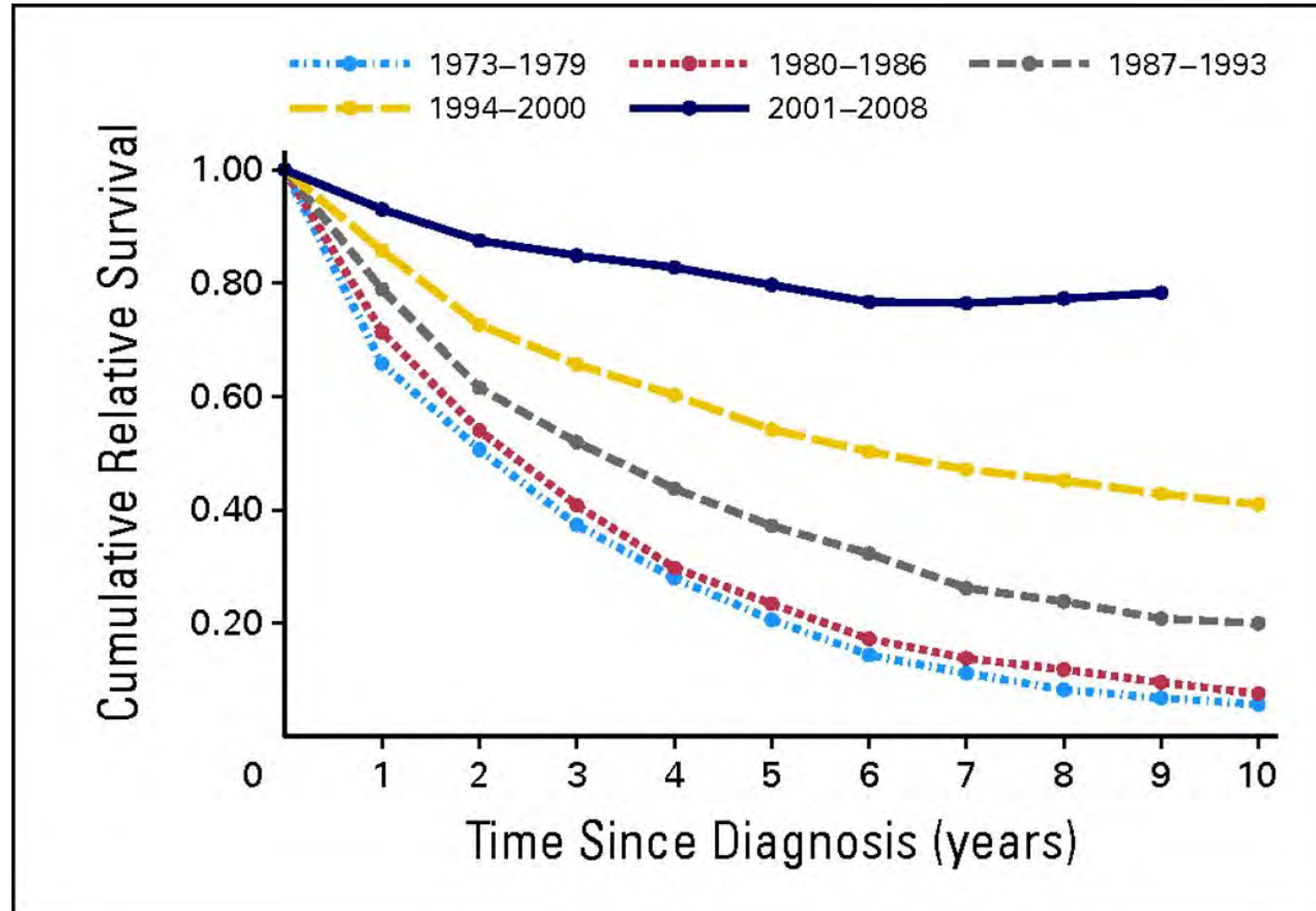
Frage: Wie sind die Chancen der Patientin bzgl. des Langzeitüberlebens?

5-Jahresüberleben von CML Patienten in den letzten 40 Jahren



Deutliche Verbesserung des Überlebens von CML-Patienten in den letzten 20 Jahren

Relatives Überleben von CML Patienten



TIME

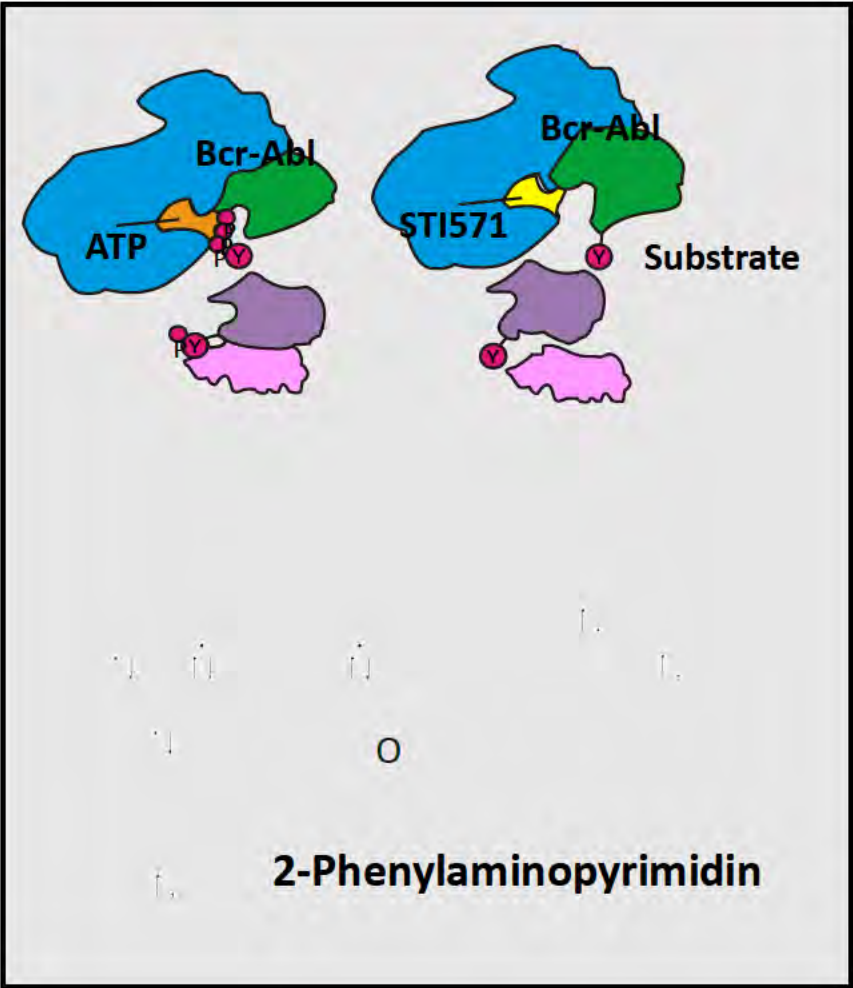
THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC**
combat cancer by targeting only the
diseased cells. Is this the breakthrough
we've been waiting for?



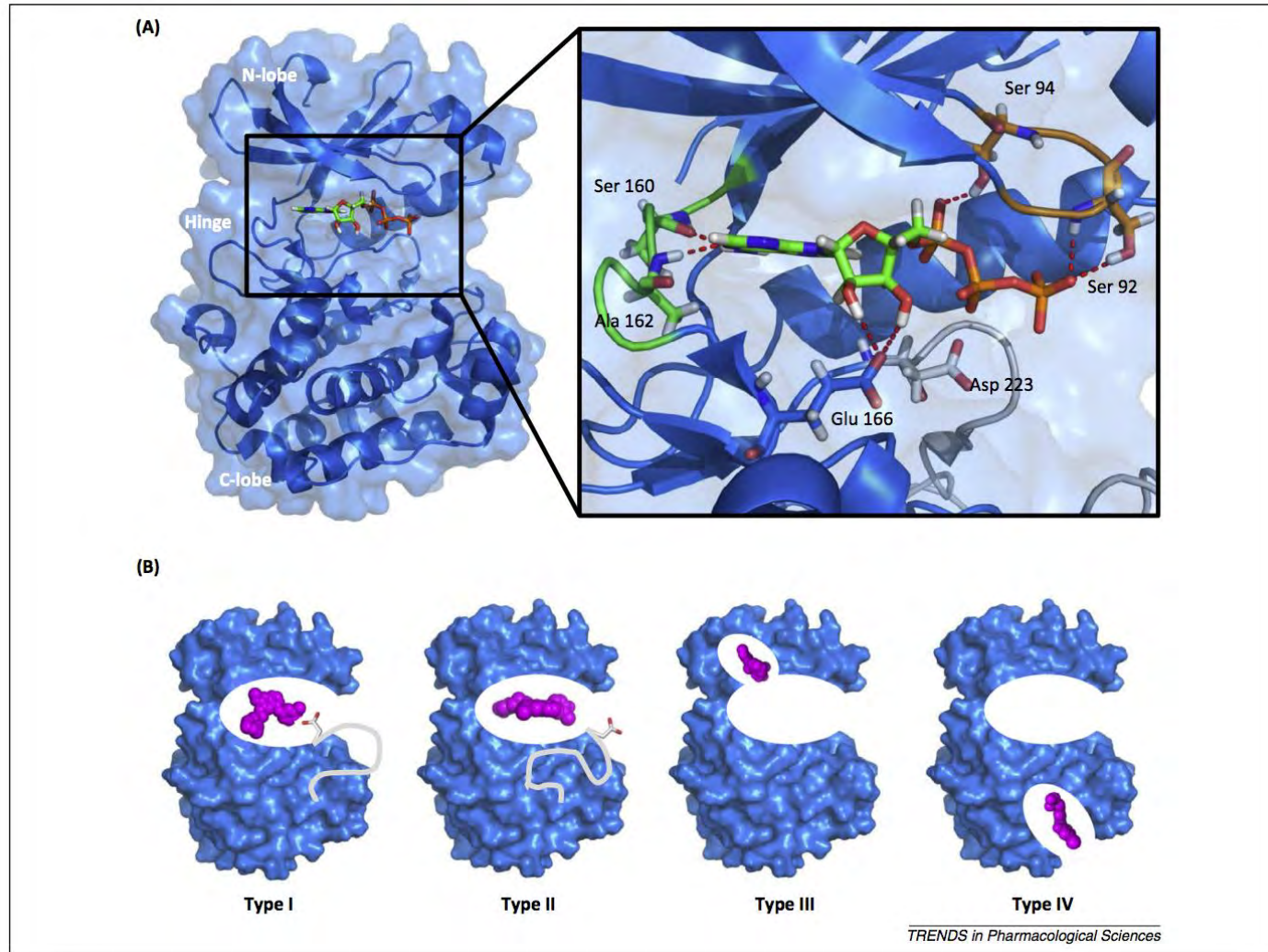


Imatinib (Glivec®) - Wirkmechanismus-



| Selectivity of Glivec | |
|-------------------------|----------|
| Kinase | IC50[μM] |
| v-ABL | 0,1–0,3 |
| p210 ^{bcr-abl} | 0,25 |
| p190 ^{bcr-abl} | 0,25 |
| PDGF R | 0,1 |
| c-kit | 0,1 |

Wirkungsmechanismus von TKI



Typ I:
- bindet die aktive Kinase

kompetitive TKI

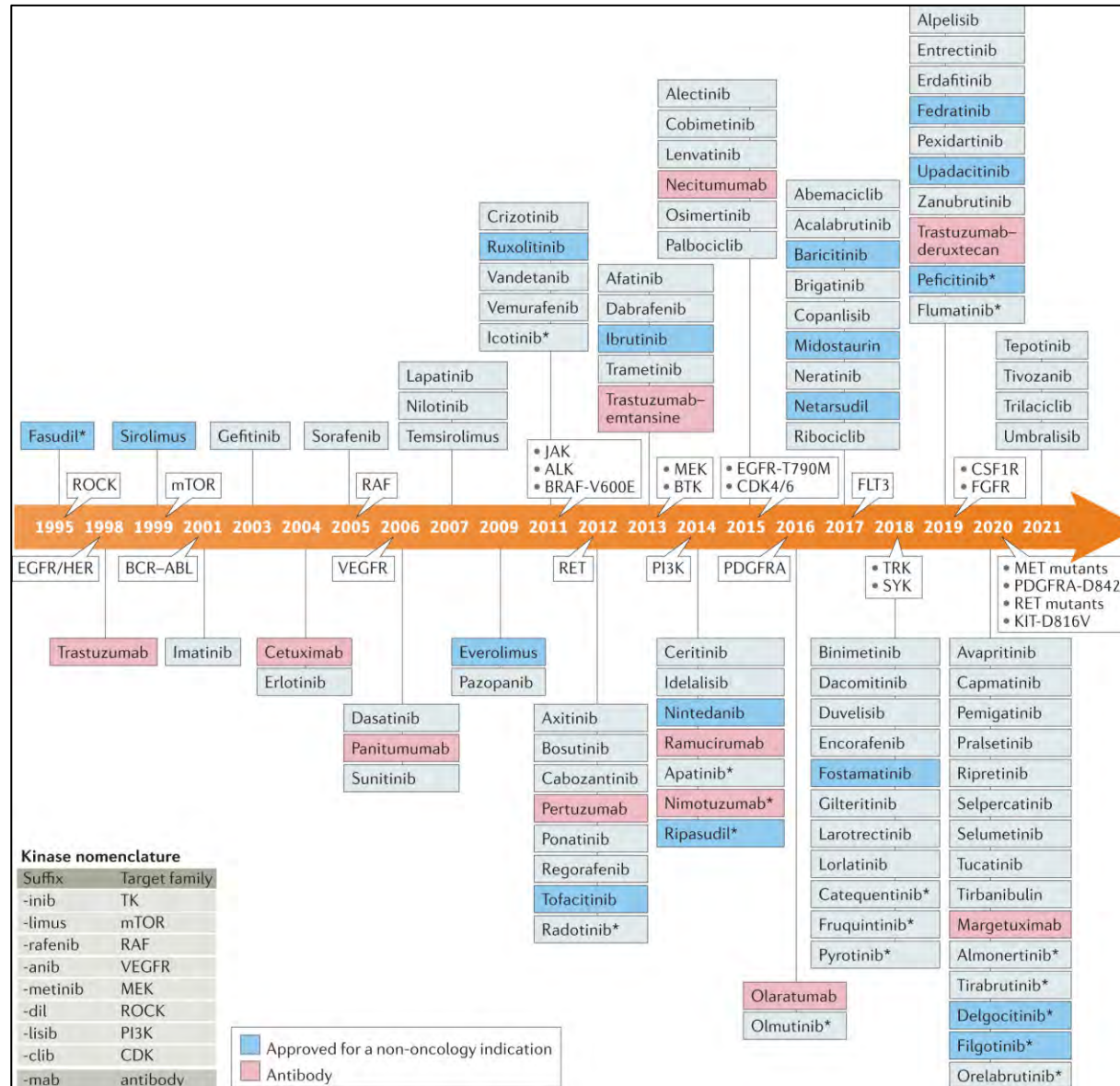
Typ II:
- bindet und stabilisiert
die inaktive Kinase

Typ III:
- bindet in der unmittelbaren
Nähe der Kinasedomäne

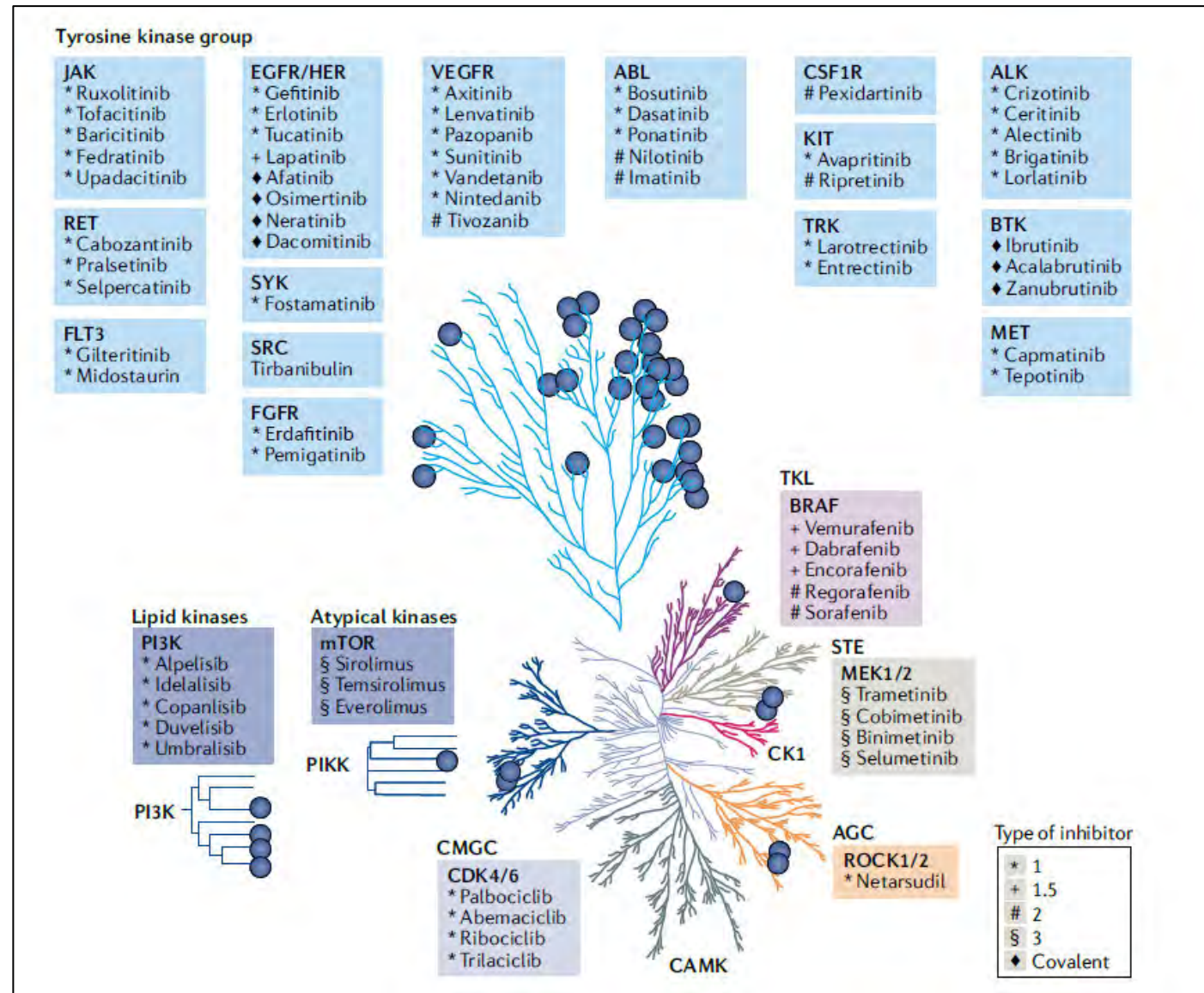
allosterische TKI

Typ IV:
- bindet entfernt von der
Kinasedomäne

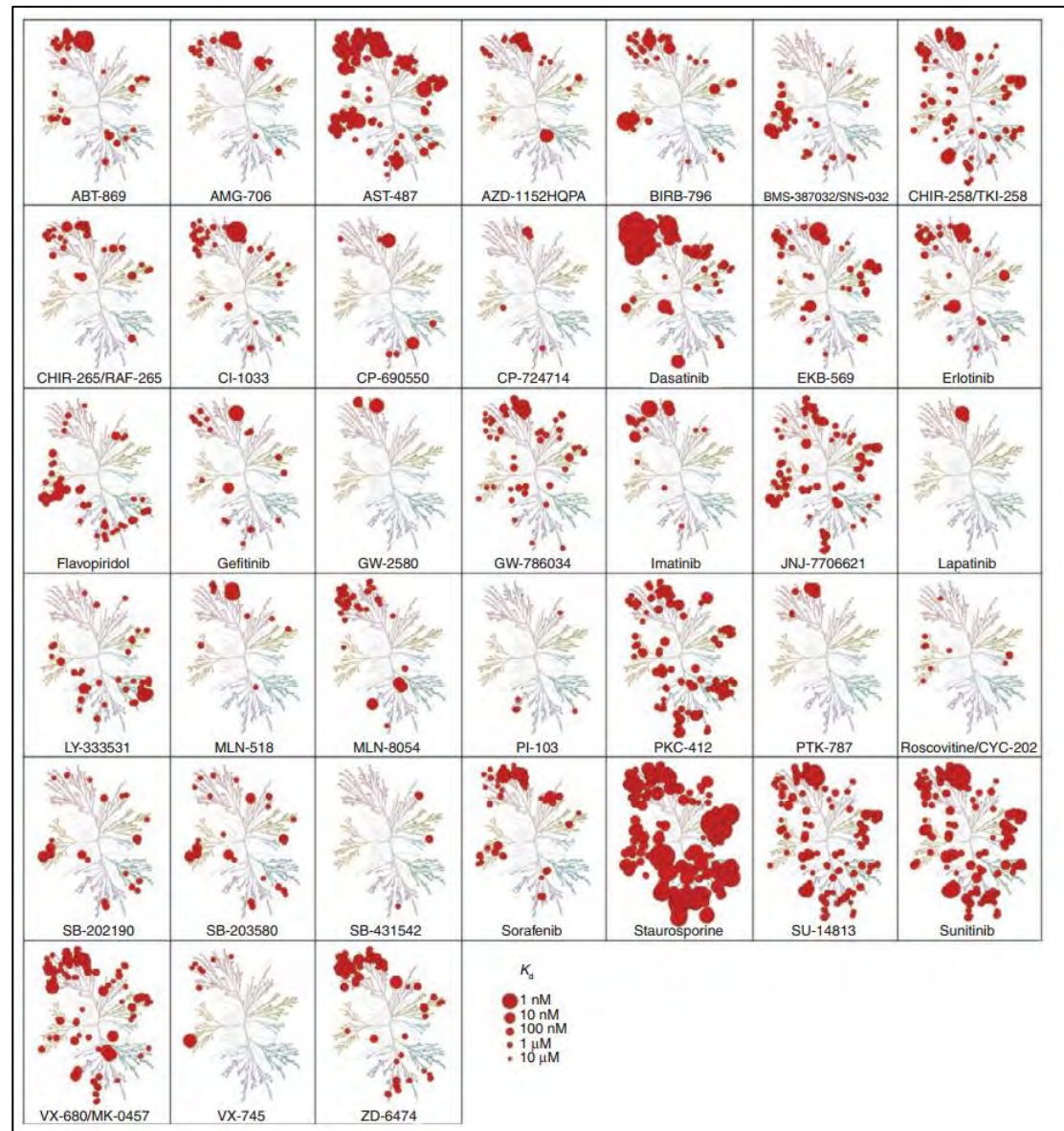
Zugelassene TKIs – Stand 2021



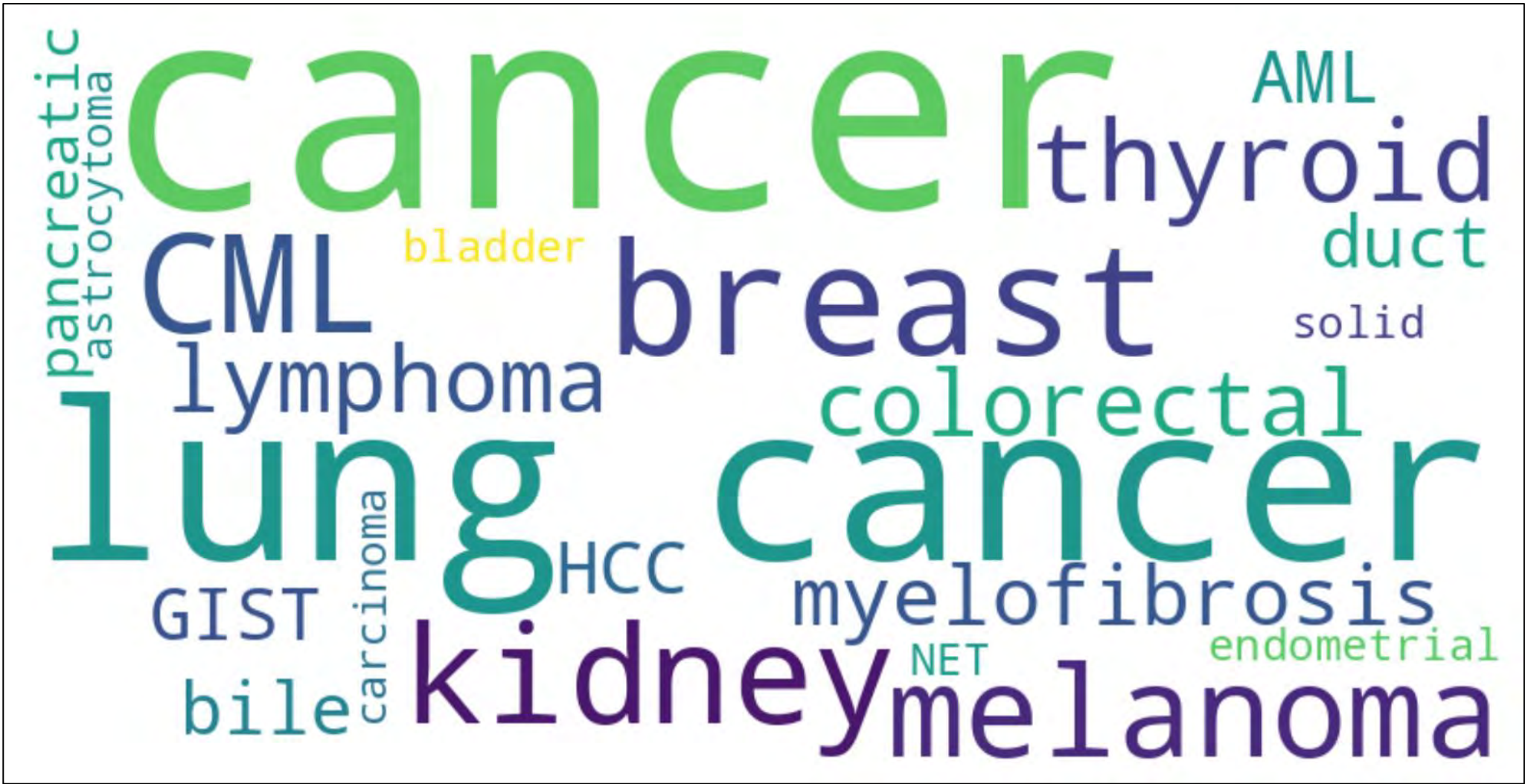
Zugelassene TKIs – Stand 2021



Spezifität der TKI



Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Onkologie



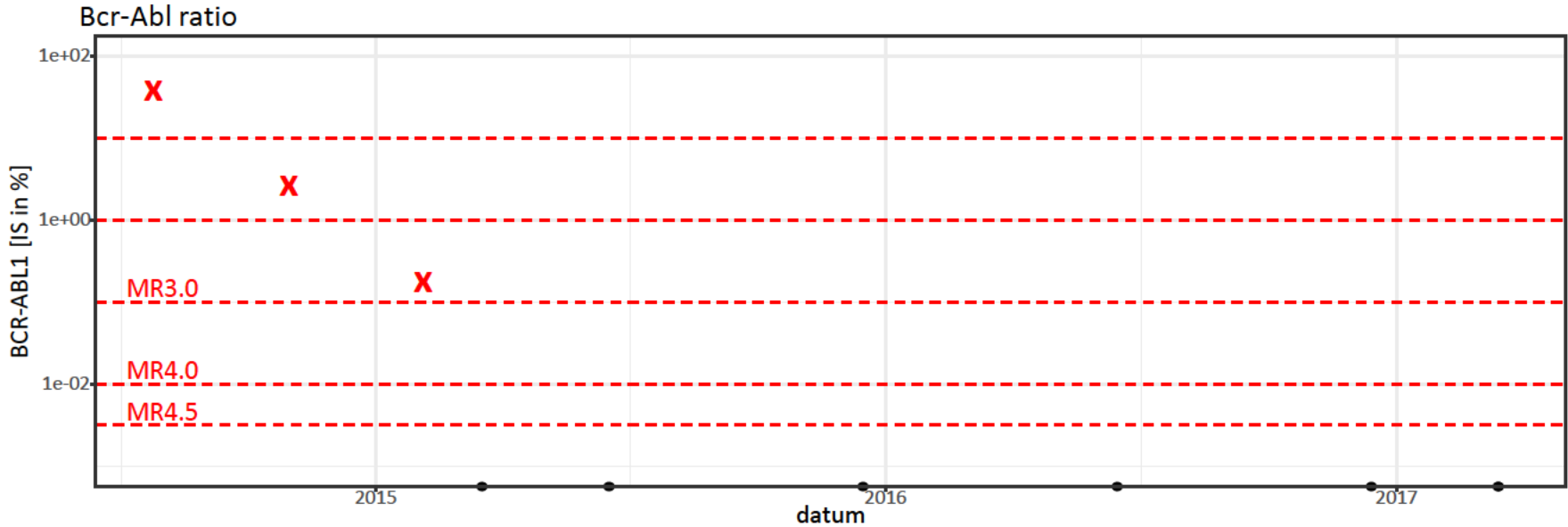
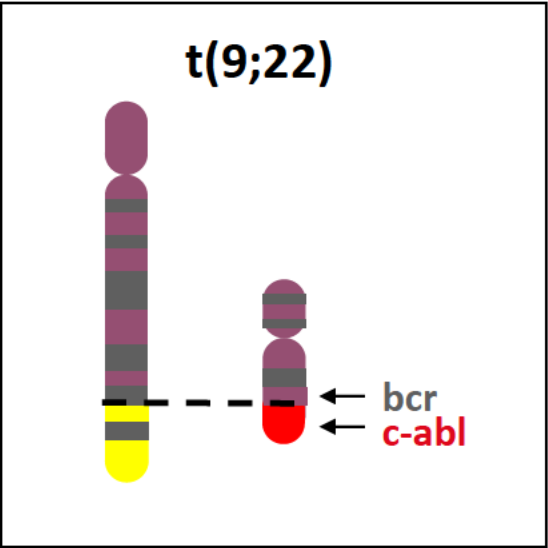
Fallbeispiel: CML

Start Imatinib 400 mg 1-0-0 p.o. ab dem 27.04.2015

- sehr gute Verträglichkeit -

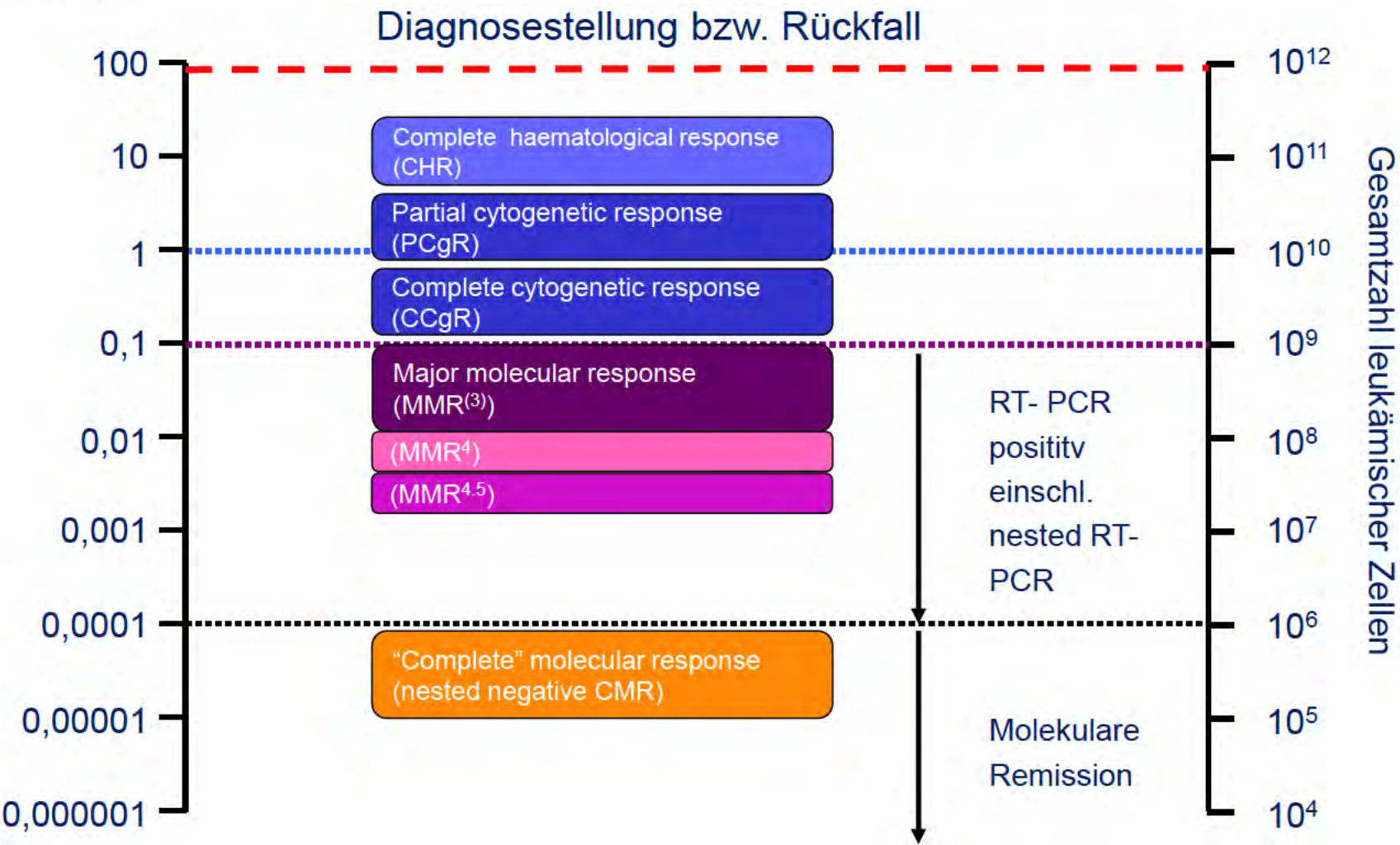
| | | Eingangs Datum | 27.04.15 | 06.05.15 | 12.05.15 | 28.05.15 |
|-----------------------------|-----|----------------|----------|----------|----------|----------|
| | | Wochentag Zeit | Mo 14:05 | Mi 14:15 | Di 10:54 | Do 08:56 |
| Bemerkungen | | | (11) | (11) | (11) | |
| Klinischen Angaben | | | | | | |
| Blutstatus | | | | | | |
| Hämoglobin | g/l | 117-153 | * 106 | * 106 | * 105 | * 115 |
| Hämatokrit | l/l | 0.350-0.460 | * 0.326 | * 0.327 | * 0.325 | 0.358 |
| Erythrozyten | T/l | 3.9-5.2 | 3.97 | * 3.86 | * 3.84 | 4.20 |
| MCV | fl | 80-100 | 82.2 | 84.6 | 84.7 | 85.4 |
| MCH | pg | 26-34 | 26.8 | 27.4 | 27.4 | 27.4 |
| MCHC | g/l | 310-360 | 327 | 324 | 323 | 321 |
| Mikrozyten | % | 0-2.0 | * 5.5 | * 4.6 | * 4.9 | * 5.1 |
| Makrozyten | % | 0-2.0 | 1.0 | 1.9 | 2.0 | 0.8 |
| Hypochrome Ec | % | 0-2.0 | * 7.7 | * 9.4 | * 10.7 | * 9.2 |
| Hyperchrome Ec | % | 0-2.0 | 1.8 | 1.5 | 1.6 | 1.9 |
| RDW | % | 11.0-14.8 | * 18.2 | * 19.0 | * 19.5 | * 18.9 |
| Retikulozyten (automatisch) | % | 0.4-2.5 | | | | |
| Retikulozyten (automatisch) | G/l | 27.0-132.0 | | | | |
| Reti.-MFR (automatisch) | % | 1-11 | | | | |
| Reti.-HFR (automatisch) | % | 0-2 | | | | |
| RET-He | pg | 30.5-35.5 | | | | |
| Thrombozyten (automatisch) | G/l | 143-400 | * 459 | * 569 | 280 | 148 |
| MPV | fl | 7.2-11.1 | | | | |
| PDWA | fl | | | | | |
| PCT | % | | | | | |
| Vd. L-SHIFT (automatisch) | | + Keine (0) | +++ | ++ | + | 0 |
| Leukozyten | G/l | 3.0-9.6 | * 129.80 | * 84.28 | * 38.28 | 5.89 |
| Blutbild | | | | | | |
| Neutrophile (automatisch) | G/l | 1.40-8.00 | * 109.60 | * 71.42 | * 32.01 | 4.11 |
| Monozyten (automatisch) | G/l | 0.16-0.95 | * 3.45 | * 3.23 | * 1.28 | * 0.15 |
| Eosinophile (automatisch) | G/l | 0.00-0.70 | * 2.41 | * 1.10 | 0.59 | 0.16 |
| Basophile (automatisch) | G/l | 0.00-0.15 | * 10.99 | * 4.58 | * 1.00 | 0.08 |
| Lymphozyten (automatisch) | G/l | 1.50-4.00 | * 10.26 | * 7.04 | 2.94 | * 1.28 |
| LUC (automatisch) | % | 0.0-4.0 | 3.1 | 1.8 | 1.2 | 1.9 |

Molekulares Monitoring der CML

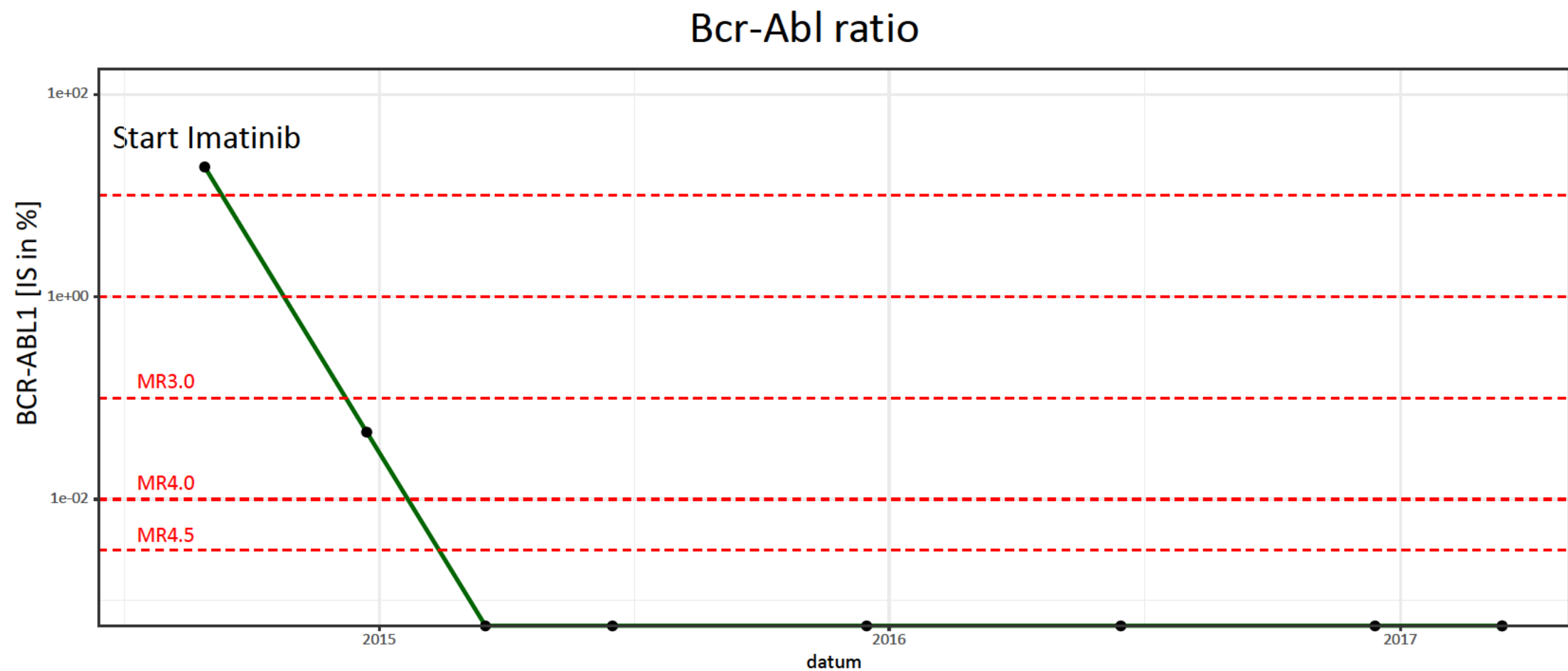


CML: Ansprechparameter und ELN Kriterien

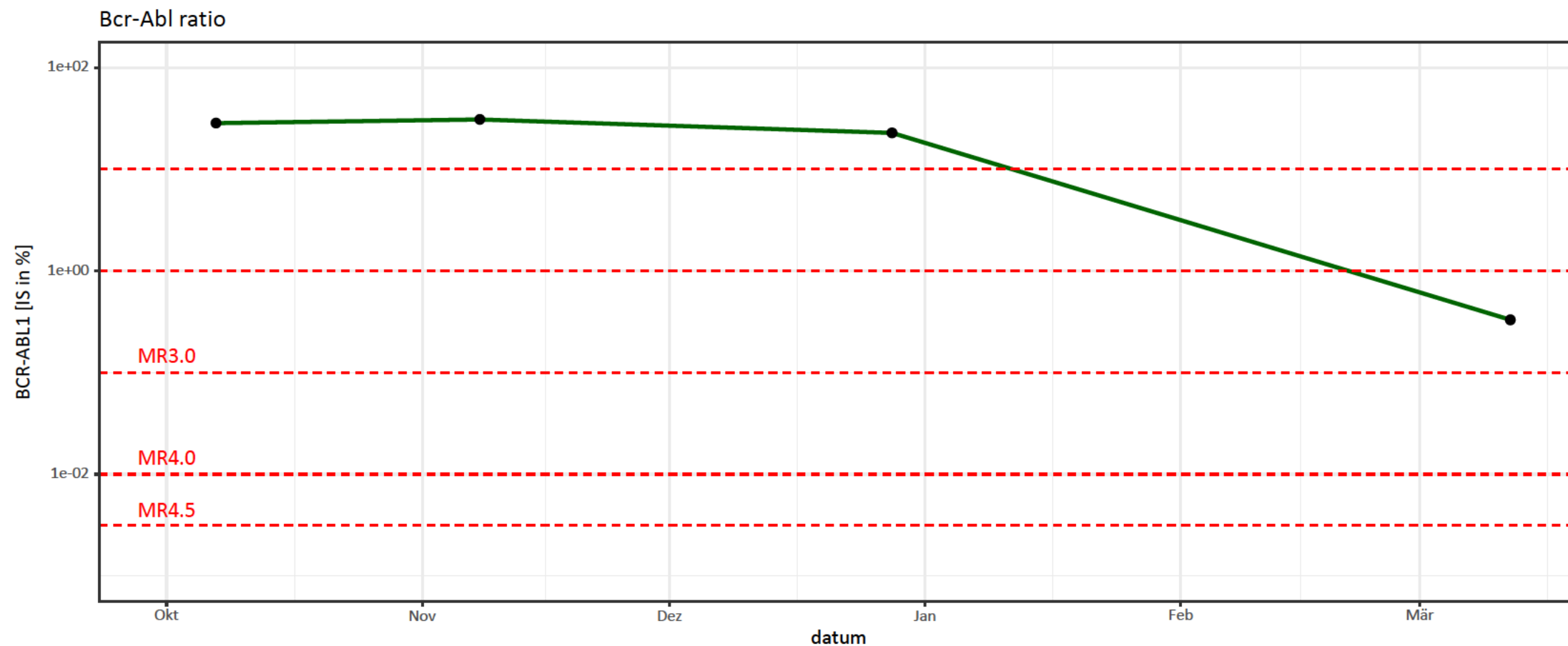
BCR-ABL %
International Scale (IS)



Perfektes Ansprechen auf die TKI Therapie



Schlechtes Ansprechen auf die Therapie



Mutationsanalyse der Kinasedomäne

| | |
|--------------------|--|
| Material: | EDTA-Blut |
| Auftragsnummer: | 00997482 |
| Probenentnahme: | 08.12.2011 10:00 |
| Probeneingang: | 09.12.2011 09:18 |
| Resultatfreigabe: | 20.12.2011 |
| Klinische Angaben: | CML Verlauf, ansteigende Leukozyten. Compliance? |

| Analyse | Methode | Resultat |
|--------------|---------------|---------------------------|
| ABL-Mutation | Sequenzierung | mutiert ① E255K (1127G>A) |

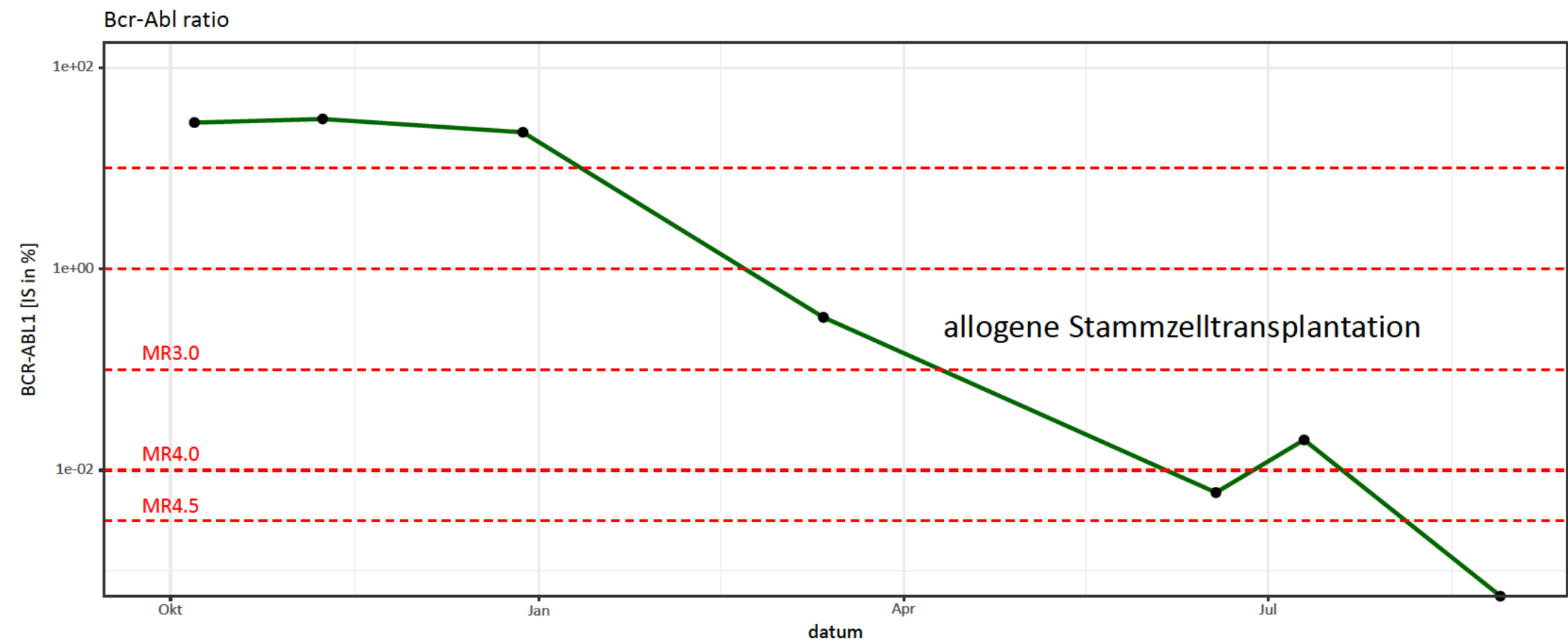
- ① Im ABL-Gen konnte die Mutation E255K (1127G>A) nachgewiesen werden, welche als Ursache einer sekundären Resistenz auf Imatinib beschrieben wurde. Die Mutation liegt im P-loop der ABL-kinase, der ATP-Bindungsstelle, und bewirkt in vitro eine starke Resistenz gegen Imatinib. Im Gegensatz dazu wurde in der Blutprobe vom 8.11.2011 keine ABL Mutation detektiert.

Nachweis einer Mutation in der Kinasedomäne

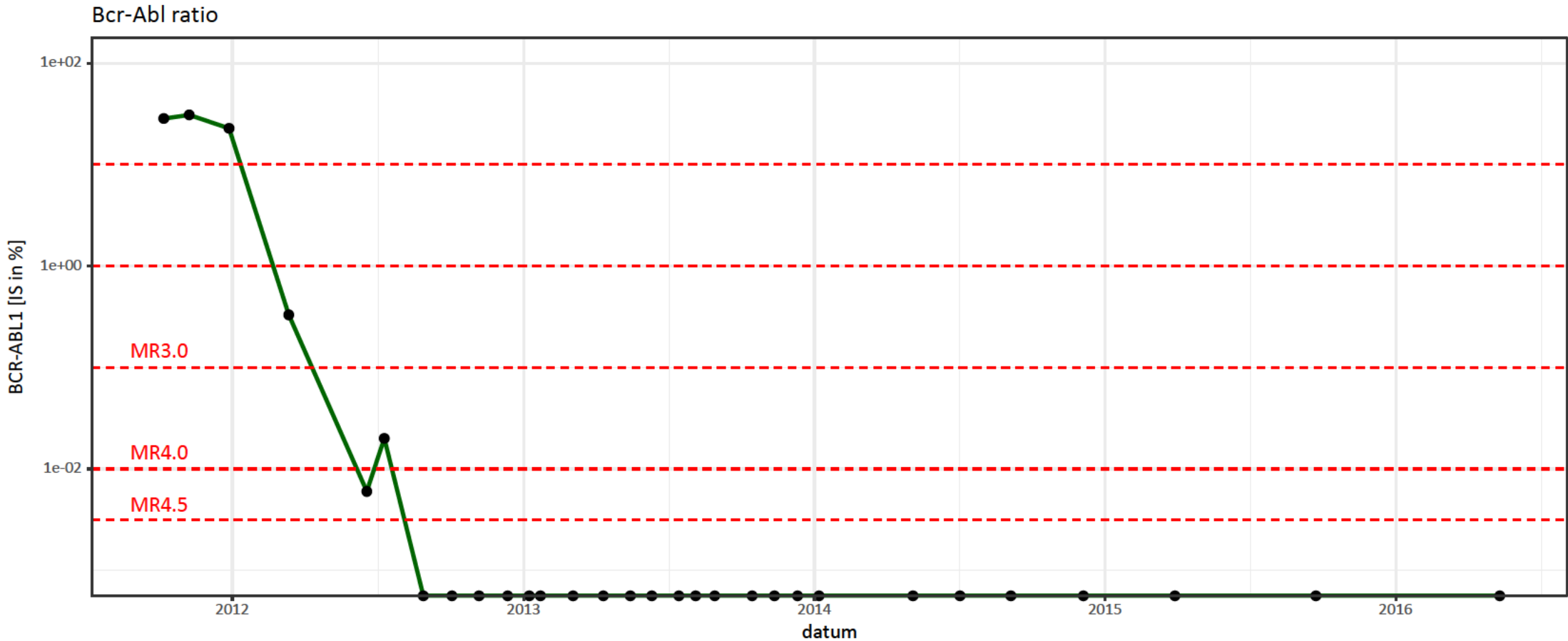
Therapiewechsel bei Identifikation einer Mutation

| Bcr-Abl | Imatinib (nM) | Nilotinib (nM) | Dasatinib (nM) |
|---------|---------------|----------------|----------------|
| Wildtyp | 260 | 13 | 0.8 |
| M244V | 2000 | 38 | 1.3 |
| G250E | 1350 | 48 | 1.8 |
| Q252H | 1325 | 70 | 3.4 |
| Y253F | 3475 | 125 | 1.4 |
| Y253H | >6400 | 450 | 1.3 |
| E255K | 5200 | 200 | 5.6 |
| E255V | >6400 | 430 | 11 |
| V299L | 540 | n.a. | 18 |
| F311L | 480 | 23 | 1.3 |
| T315A | 971 | 61 | 125 |
| T315I | >6400 | >2000 | >200 |
| F317L | 1050 | 50 | 7.4 |
| F317V | 350 | n.a. | 53 |
| M351T | 880 | 15 | 1.1 |
| E355G | 2300 | n.a. | 1.8 |
| F359V | 1825 | 175 | 2.2 |
| V379I | 1630 | 51 | 0.8 |
| L387M | 1000 | 49 | 2.0 |
| H396P | 850 | 41 | 0.6 |
| H396R | 1750 | 41 | 1.3 |

Schlechtes Ansprechen auf die Therapie



Schlechtes Ansprechen auf die Therapie

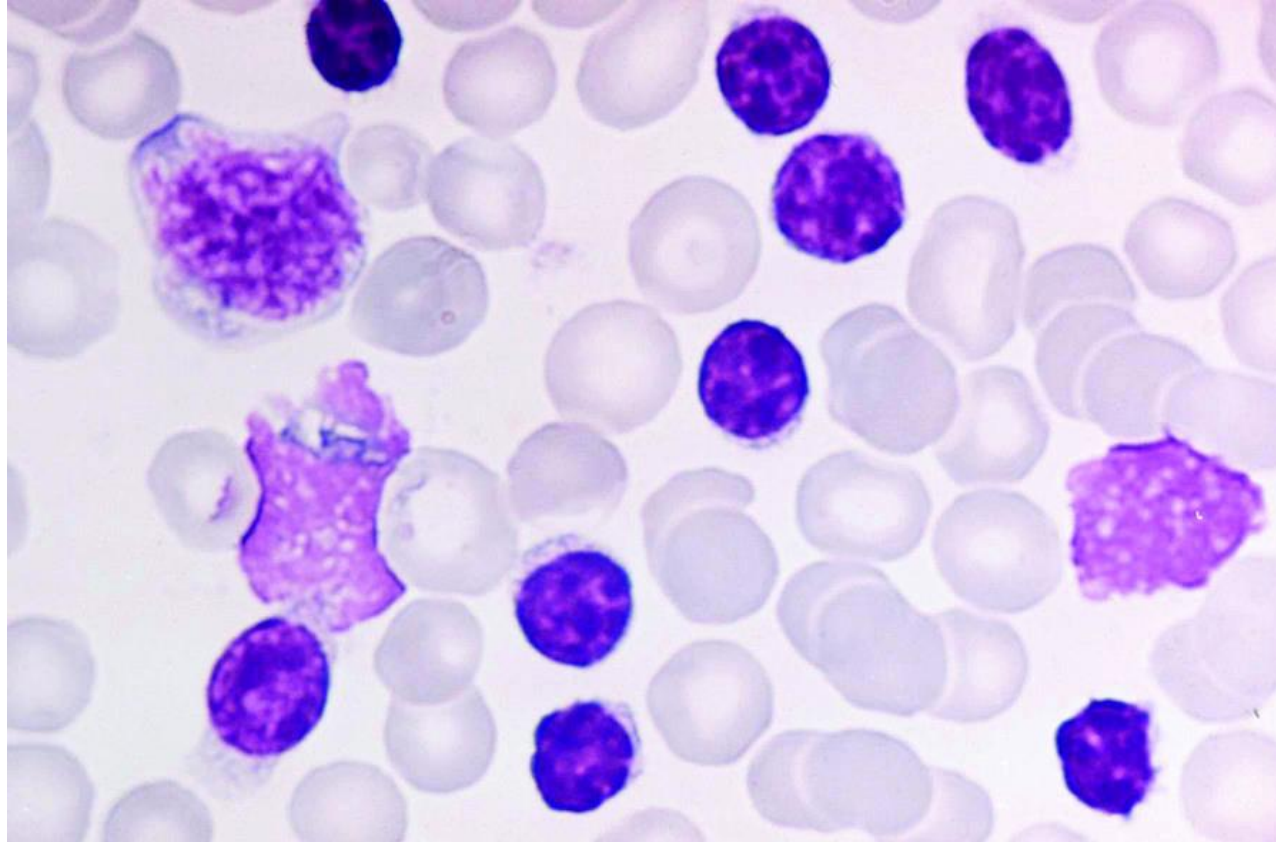


Fallbeispiel 2:

75 jähriger Patient

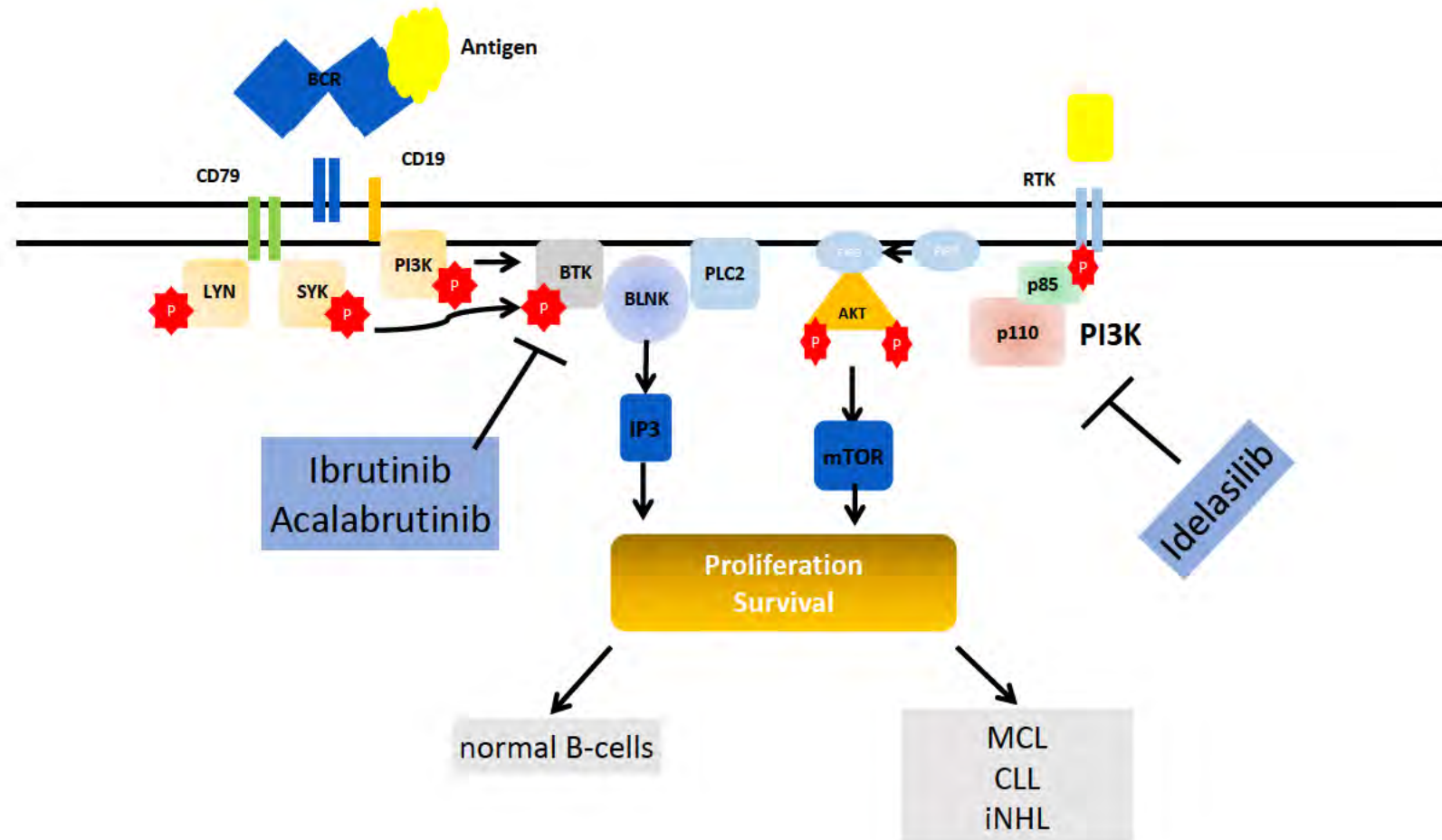
| | | | |
|--|-----|----------------|----------|
| <div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> </div> | | Abnahme Datum | 01.02.16 |
| | | Wochentag Zeit | Mo 02:15 |
| | | Eingangs Datum | 01.02.16 |
| | | Wochentag Zeit | Mo 15:34 |
| Bemerkungen | | | |
| Blutstatus | | | |
| Hämoglobin | g/l | 134-170 | * 126 |
| Hämatokrit | l/l | 0.400-0.500 | * 0.386 |
| Hämatokrit zentrifugiert | l/l | 0.420-0.520 | |
| Erythrozyten | T/l | 4.2-5.7 | * 4.16 |
| MCV | f1 | 80-100 | 92.8 |
| MCH | pg | 26-34 | 30.2 |
| MCHC | g/l | 310-360 | 325 |
| Mikrozyten | % | 0-2.0 | 0.6 |
| Makrozyten | % | 0-2.0 | 1.4 |
| Hypochrome Ec | % | 0-2.0 | 1.9 |
| Hyperchrome Ec | % | 0-2.0 | 0.5 |
| RDW | % | 11.0-14.8 | 14.2 |
| Thrombozyten (automatisch) | G/l | 143-400 | 157 |
| Vd. L-SHIFT (automatisch) | | + Keine (0) | 0 |
| Leukozyten | G/l | 3.0-9.6 | * 76.98 |
| Blutbild | | | |
| Neutrophile (automatisch) | G/l | 1.40-8.00 | 7.26 |
| Monozyten (automatisch) | G/l | 0.16-0.95 | * 1.27 |
| Eosinophile (automatisch) | G/l | 0.00-0.70 | 0.15 |
| Basophile (automatisch) | G/l | 0.00-0.15 | * 0.77 |
| Lymphozyten (automatisch) | G/l | 1.50-4.00 | * 57.53 |
| LUC (automatisch) | % | 0.0-4.0 | * 13.0 |

Peripheres Blut



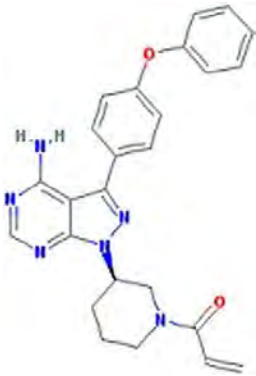
DIAGNOSE: CLL (chronische lymphatische Leukämie)

Aktivierte Kinasen in lymphatischen Neoplasien



Brutons Kinase Inhibitor - Ibrutinib

Pharmakologie

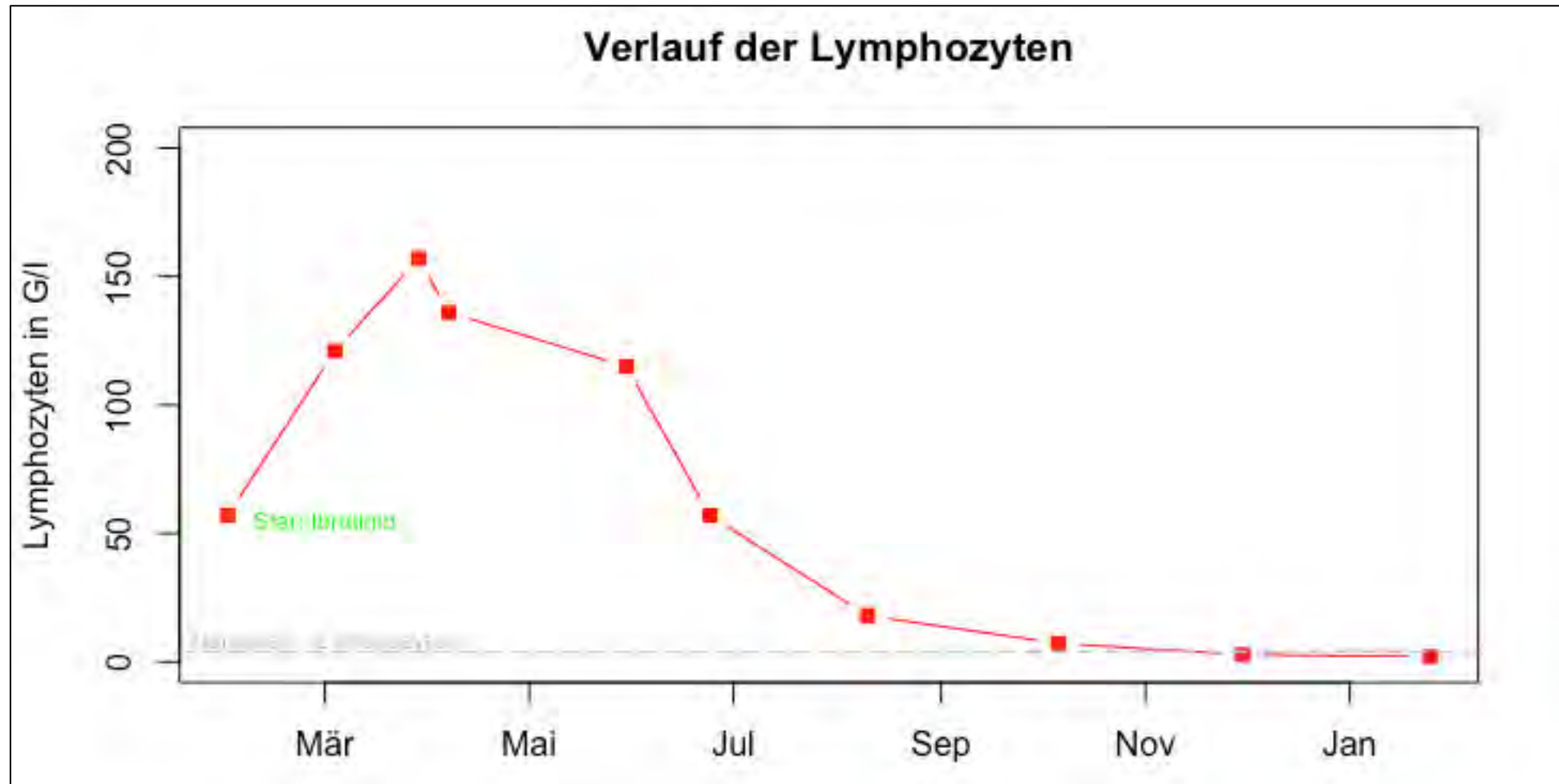


- selektiver und irreversibler Inhibitor of BTK
- kovalent Bindung an Cystein-481
- Inhibiert auch andere Kinasen mit einem Cystein in der Kinasedomäne (e.g. EGFR, HER2)

Nebenwirkungen

- Insgesamt gut toleriert (47% grade 1-2 and 2% grade 3-4)
- Fatigue ist die häufigste Nebenwirkung (30%)
- Blutungen
- Kardiale Rhythmusstörungen

Ansprechen auf die Therapie



Brutons Kinase Inhibitor - Ibrutinib

Daten aus klinischen Studien

CLL

- Effektiv in Patienten mit einem CLL Rezidiv¹: RR 71%, 83%OS after 2 y
- Effektiv in Patienten mit neudiagnostizierten CLL²: ORR 71%, 96% PFS after 2 y
- Effektiv in CLL Patienten die schlecht auf Chemotherapie ansprechen³: 18-mt PFS was 78%, for p53+ 72.4%

Mantelzelllymphom

- Effektiv in Patienten mit einem Rezidiv⁴: RR 68%, CR 21%, PFS 14 mt³

Andere Lymphome

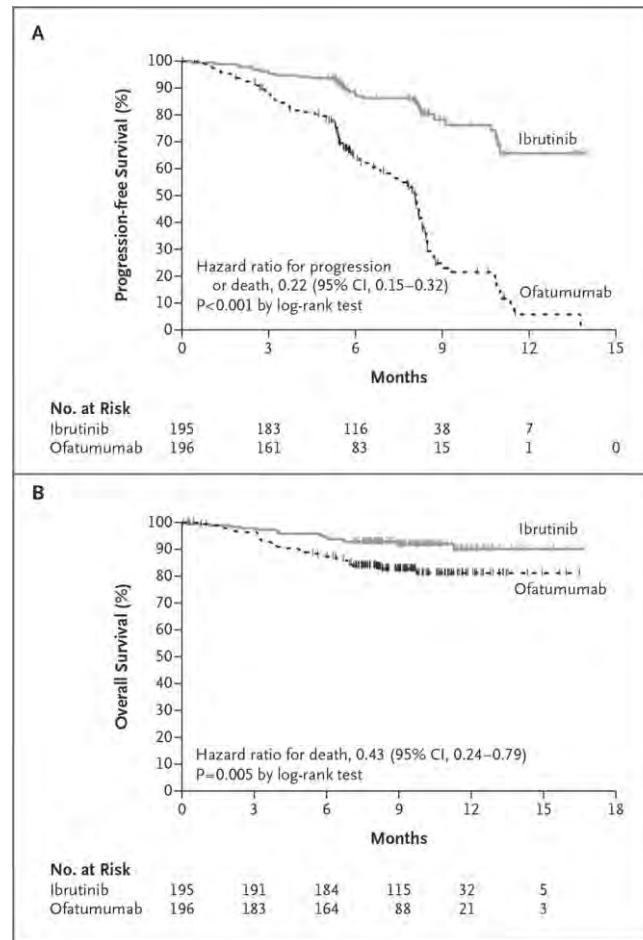
- Ibrutinib kann die Effektivität einer Immunchemotherapie erhöhen⁴

¹Byrd et al., NEJM, 2013; O'Brain et al., Lancet Oncology, 2014, ³Burger et al., Lancet Oncology, 2014;

⁴Wang et al., NEJM, 2013, Younes et al., Lancet Oncology, 2014

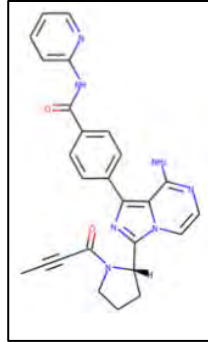
Brutons Kinase Inhibitor - Ibrutinib

Randomized phase 3 trial, Ibrutinib vs. Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE)

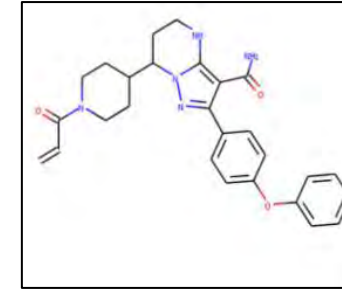


Brutons Kinase Inhibitor – 2. Generation

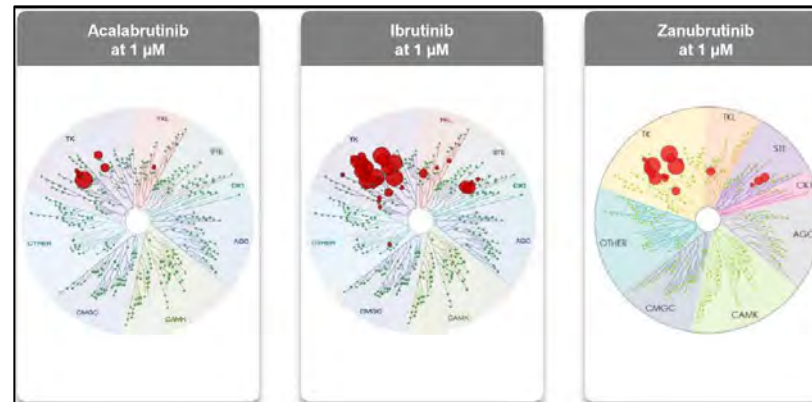
Acalabrutinib (Calquence®)



Zanubrutinib (Brukinsa®)

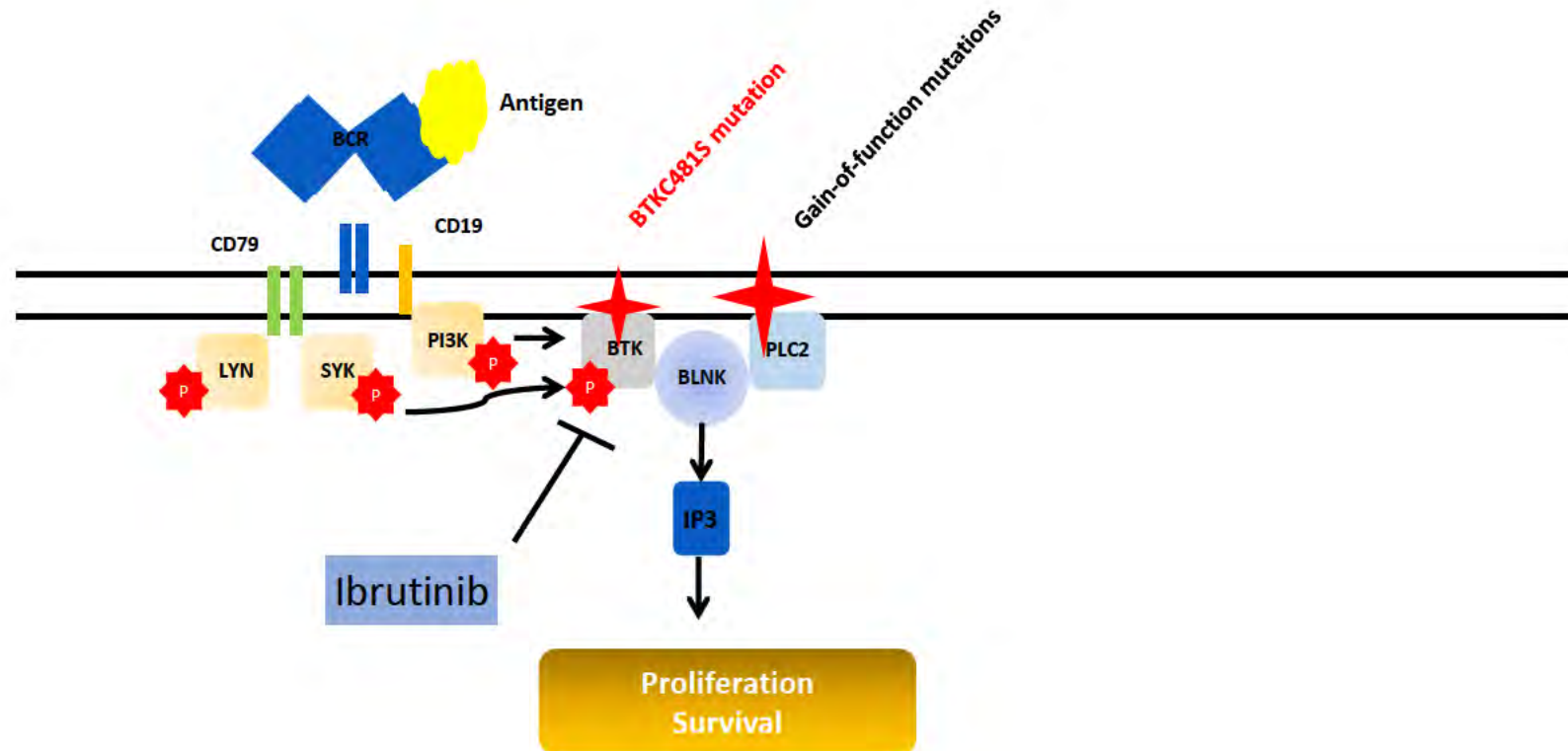


- 2 weitere irreversible (non-covalent) BTK Inhibitoren
- höhere Selektivität für BTK und weniger off-target Kinaseinhibition
- Weniger Nebenwirkungen bzgl. Rhythmusstörungen und Blutungen

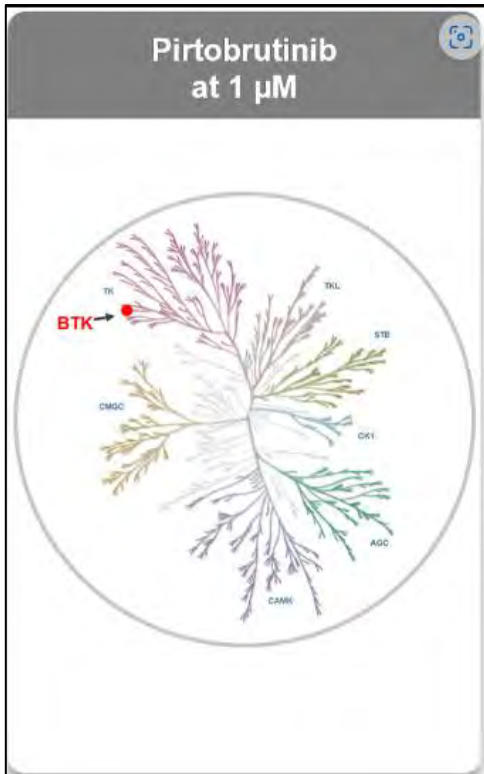
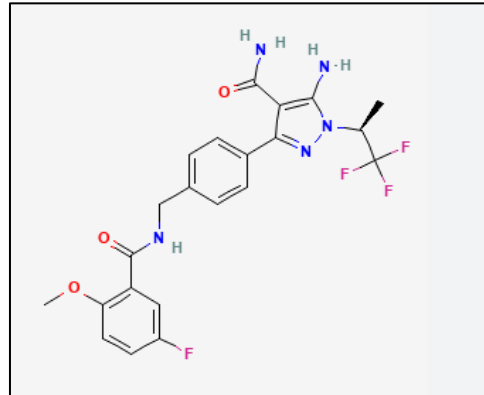


Resistenzen gegenüber Ibrutinib

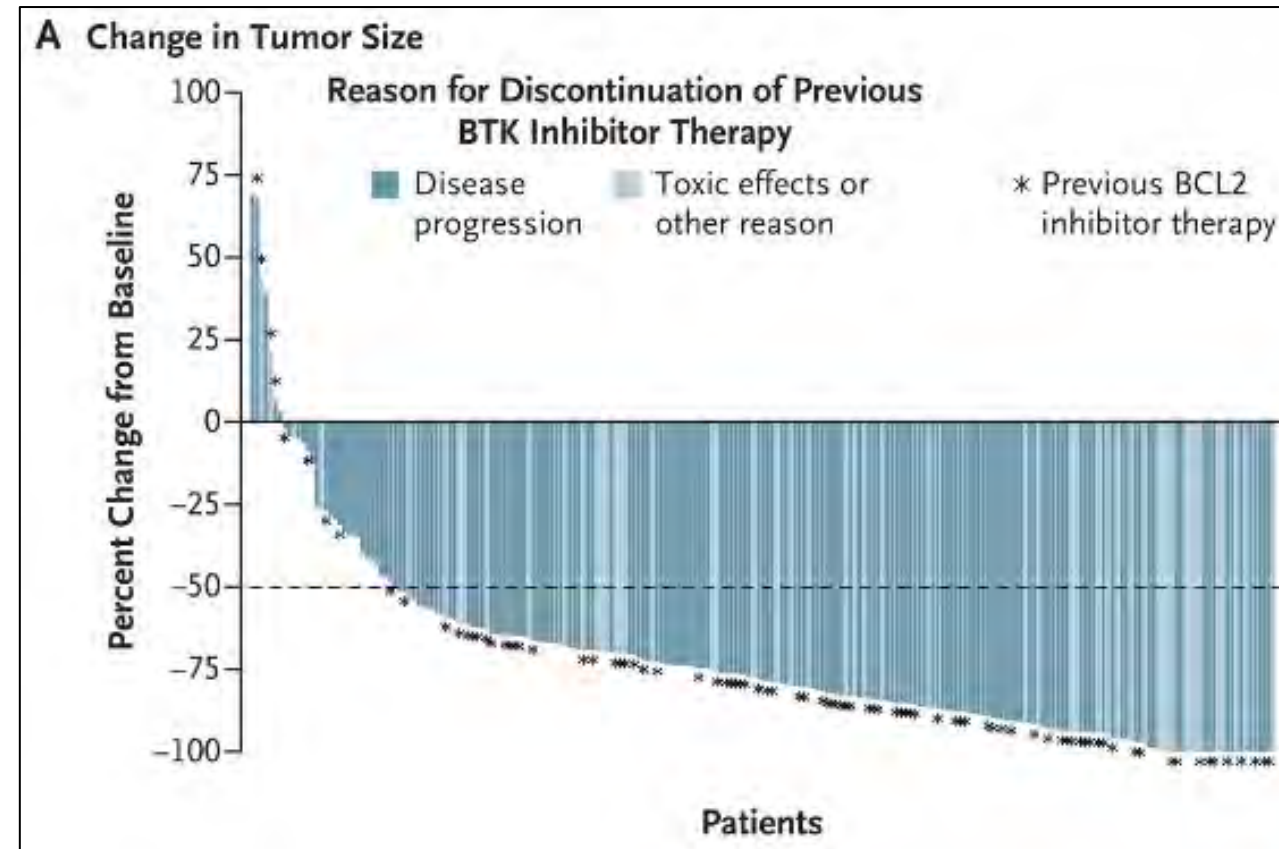
Whole exome sequencing of Ibrutinib refractory patients



Brutons Kinase Inhibitor – Pirtubrutinib



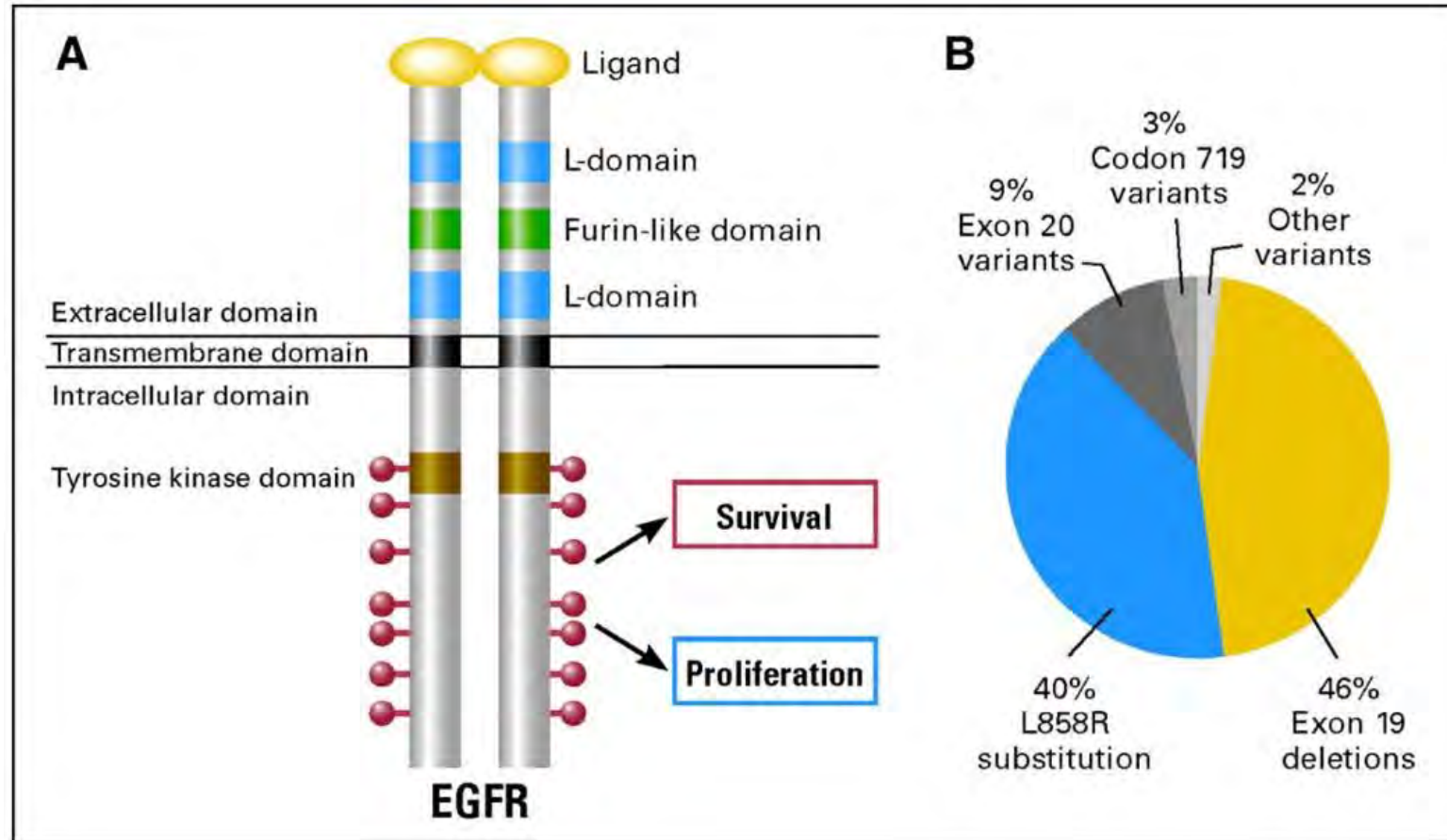
Effektivität nach Versagen einer vorgängigen Therapie mit einem BTK Inhibitor



Mato et al., NEJM, 2023

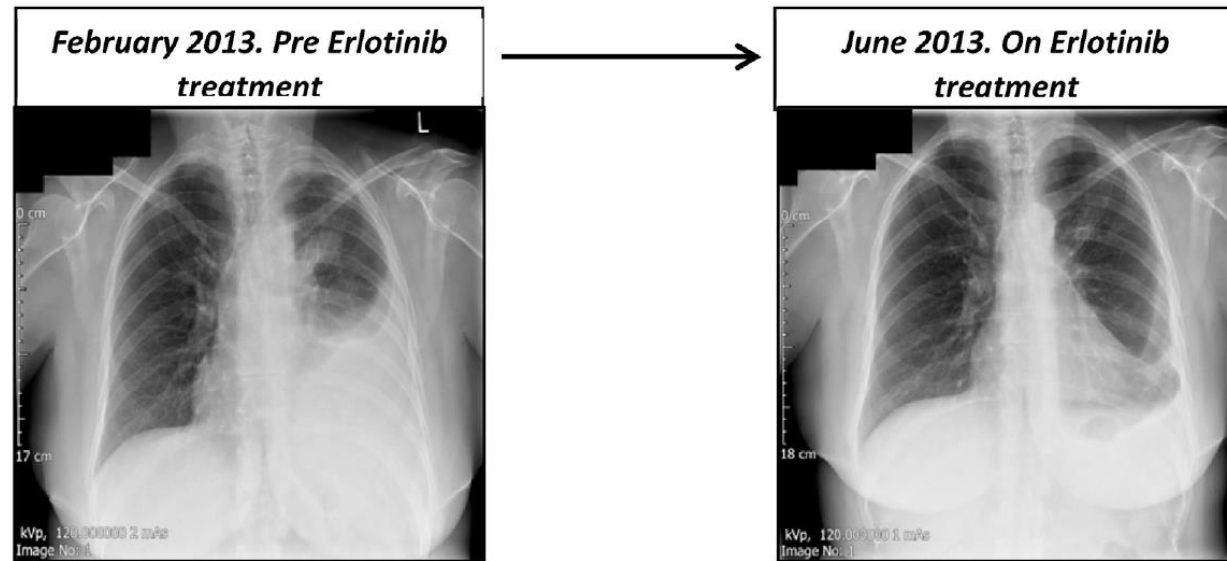
Bernstein et al., JCI, 2024

Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom



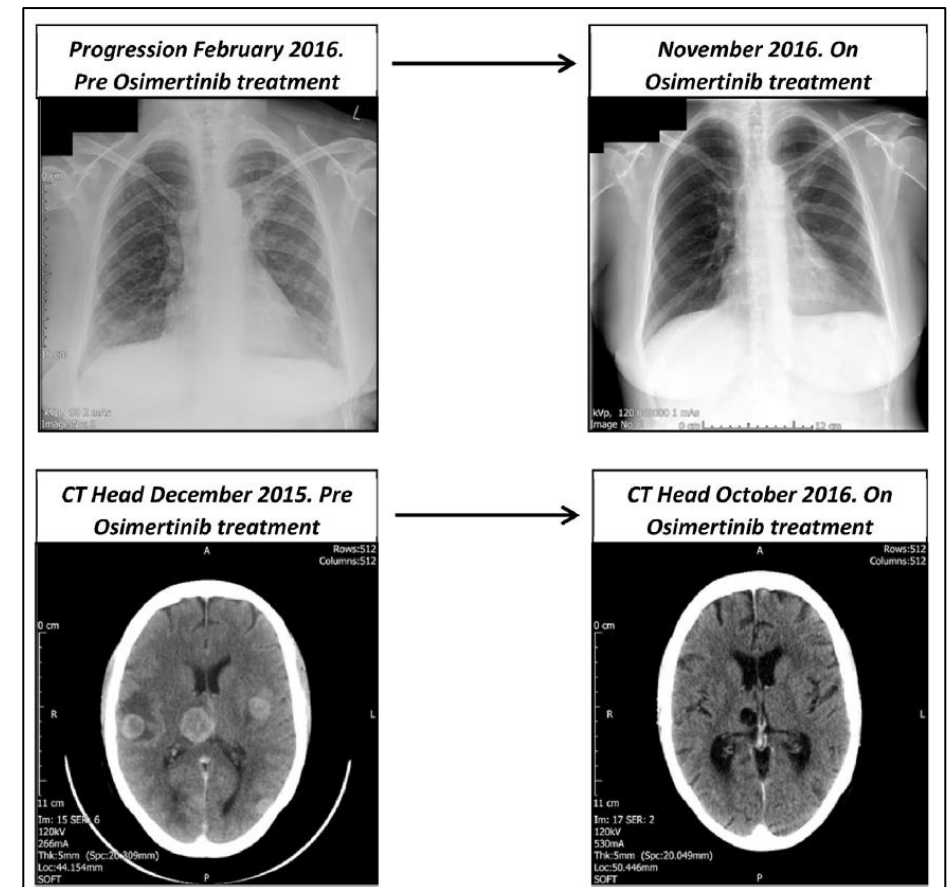
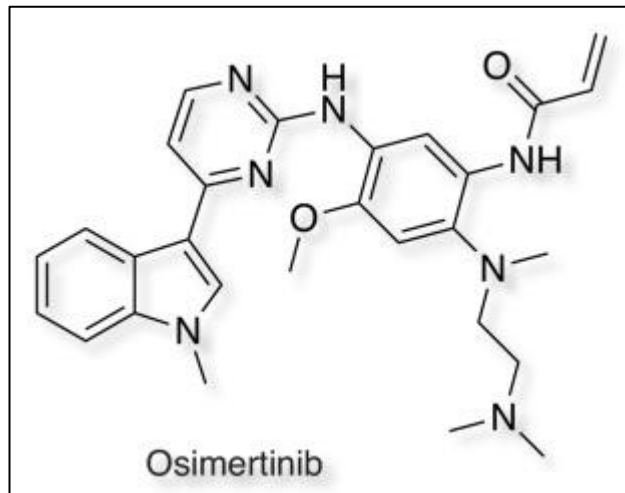
Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom

1. 56 jährige Nichtraucherin
2. Diagnose EGFR-mutiertes Bronchialkarzinom
3. Start einer Therapie mit Erlotinib



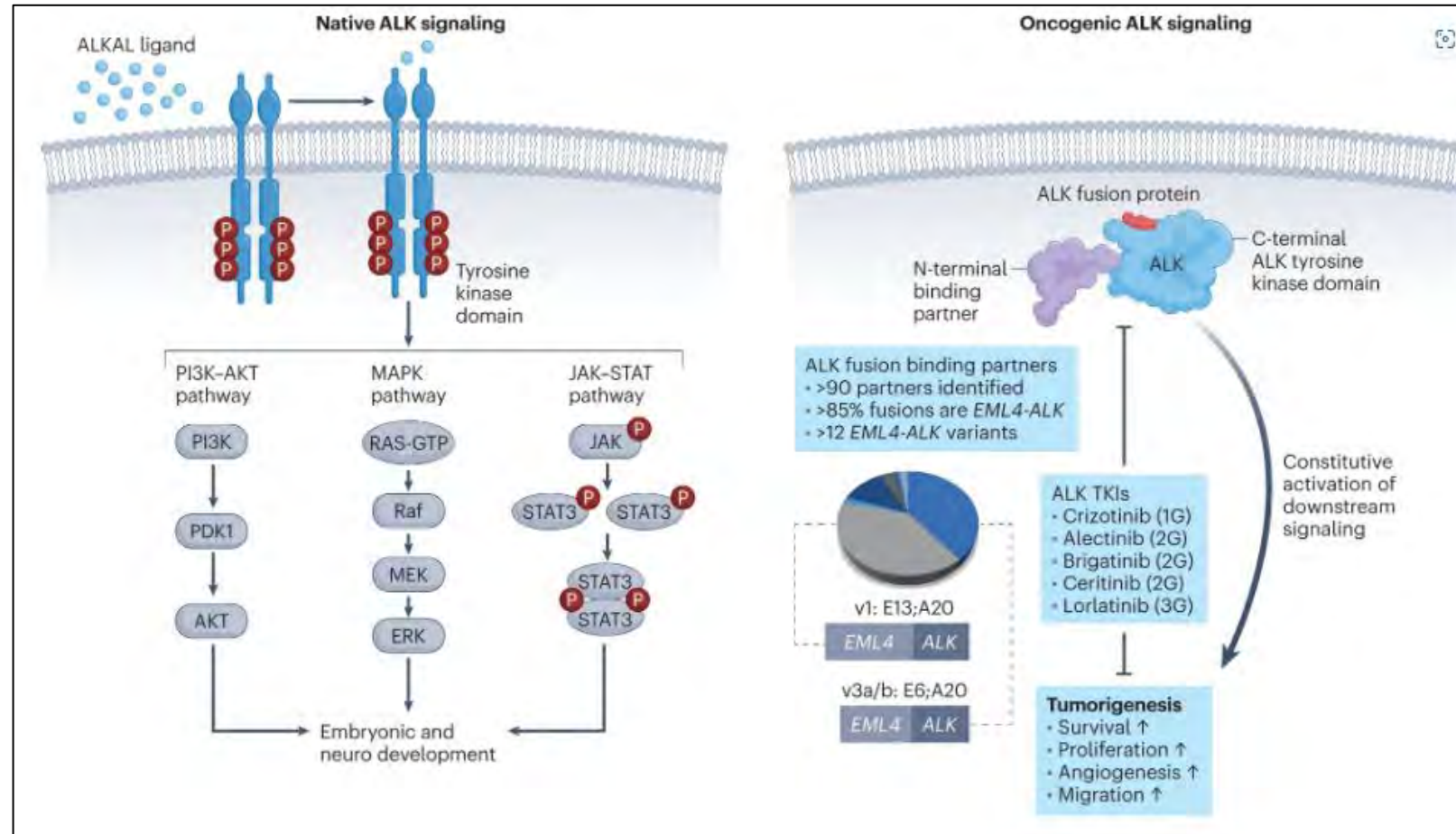
Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom

1. Nachweis einer Resistenz-vermittelnden Mutation (T790E)
2. Wechsel auf einen 3.-Generationsinhibitor (Osimertinib)



Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom

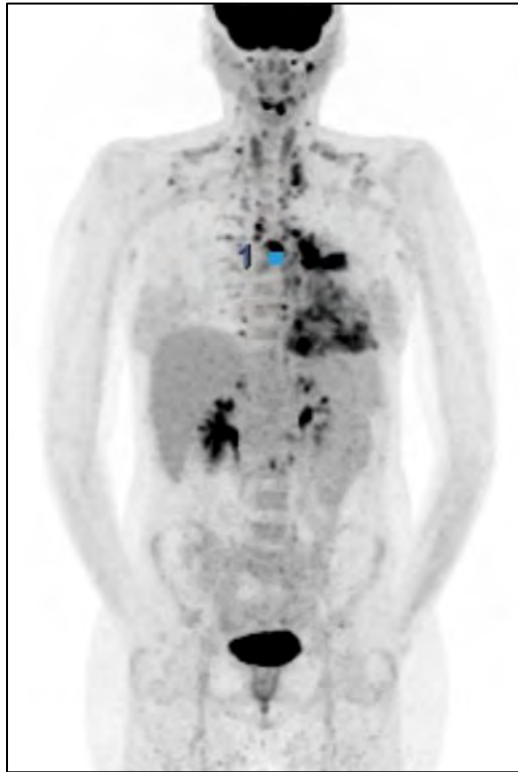
ALK Kinase



Schneider et a., Nature Cancer, 2023

Patientenfall ALK positives Bronchialkarzinom

- 38 jährige Patientin
- Unproduktiver Husten seit ein paar Monaten



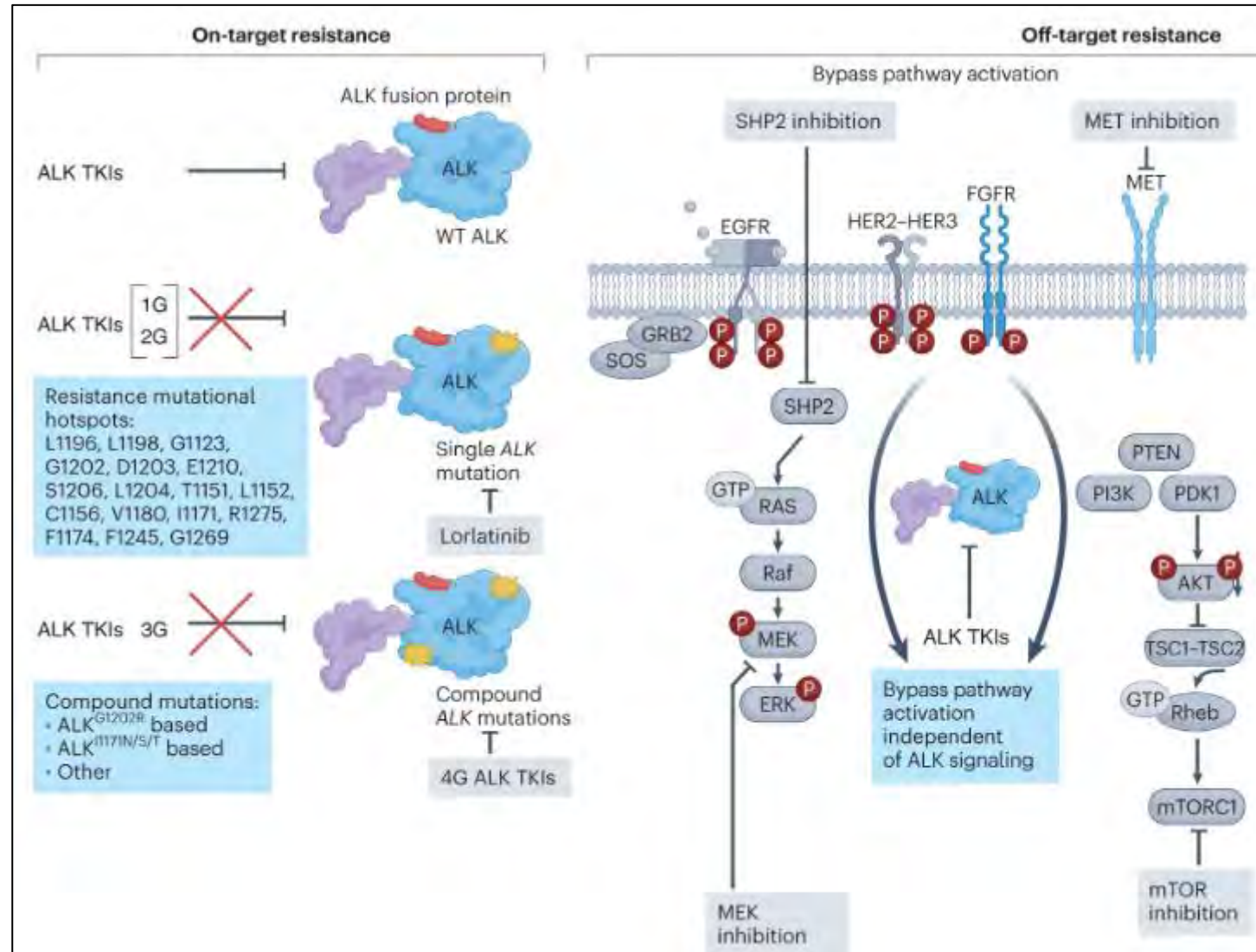
Metastasiertes Bronchialkarzinom (ALK positiv)

Therapie: Alectinib 2x 600mg



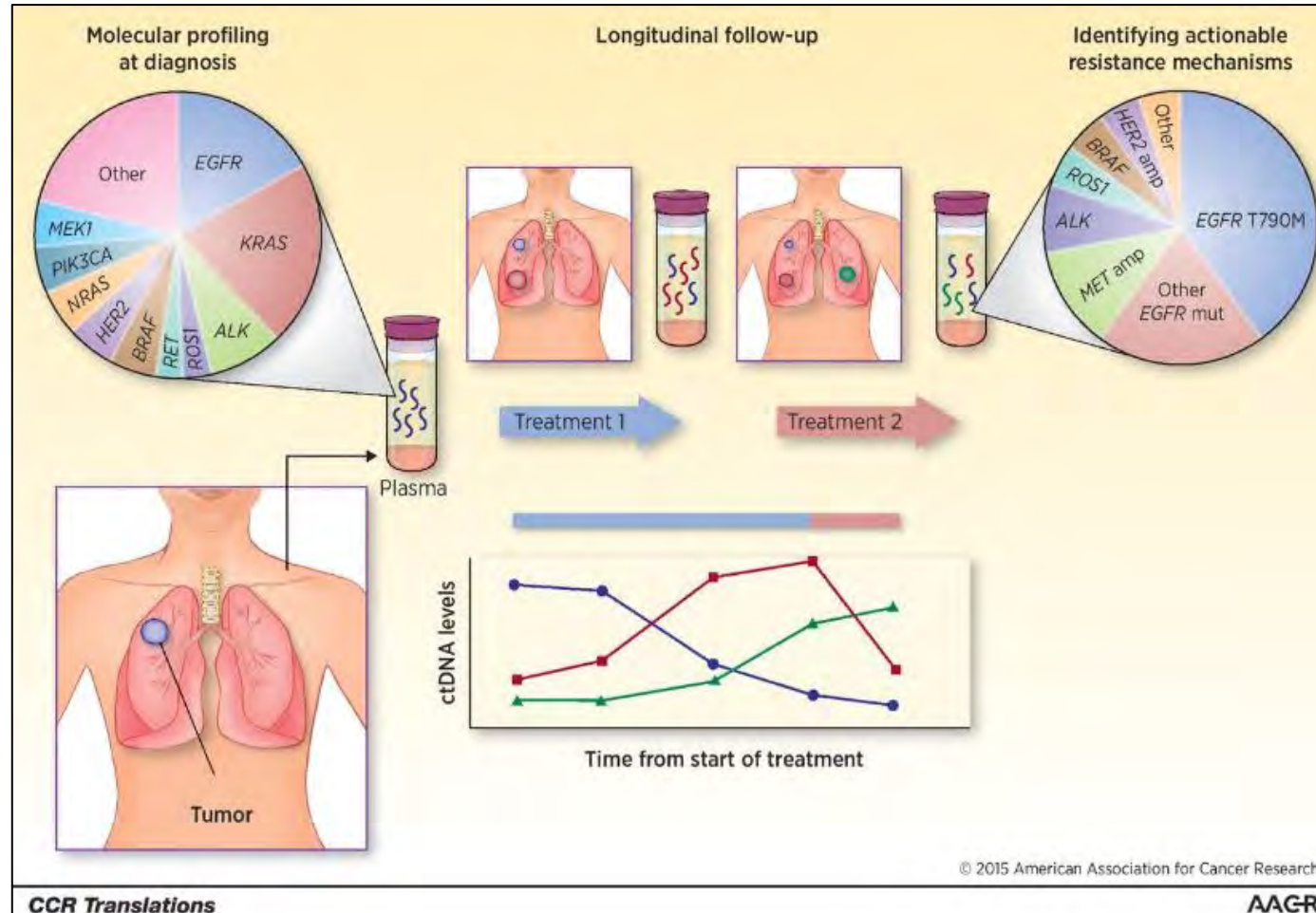
Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom

ALK Kinase Inhibitoren Resistenzen

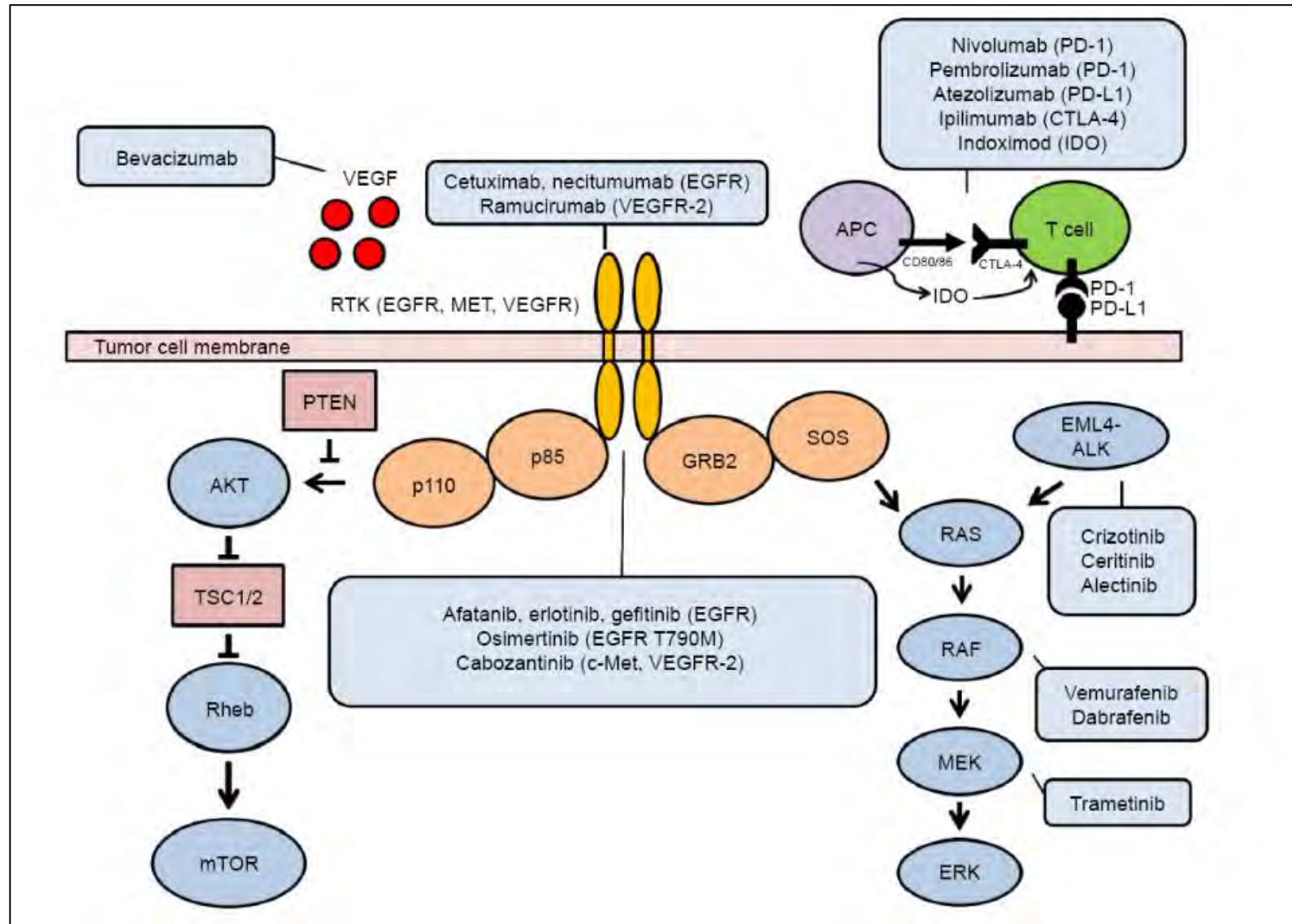


Tyrosinkinaseinhibitoren beim Bronchialkarzinom

Liquid Biopsy

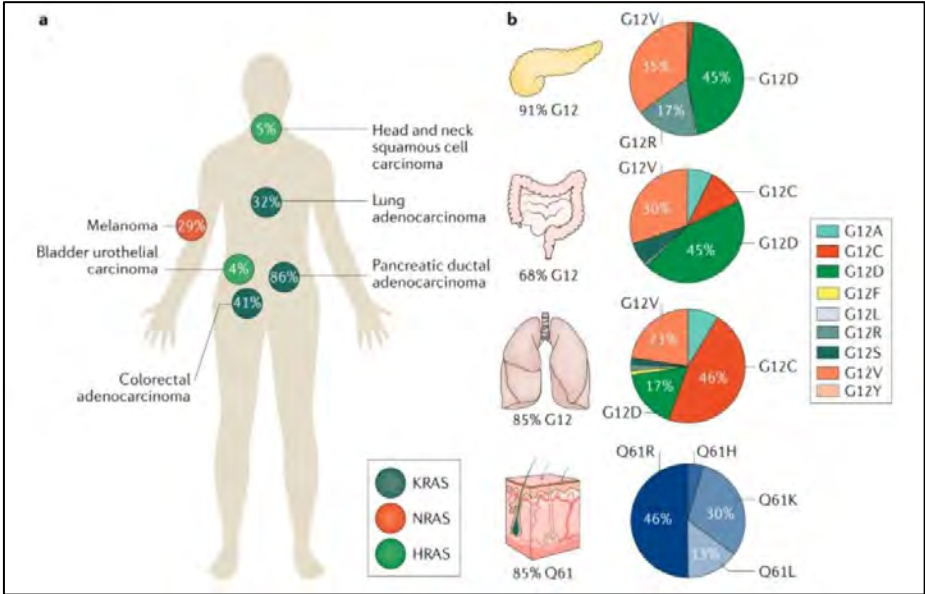


Zielgerichtete Therapie beim Bronchialkarzinom

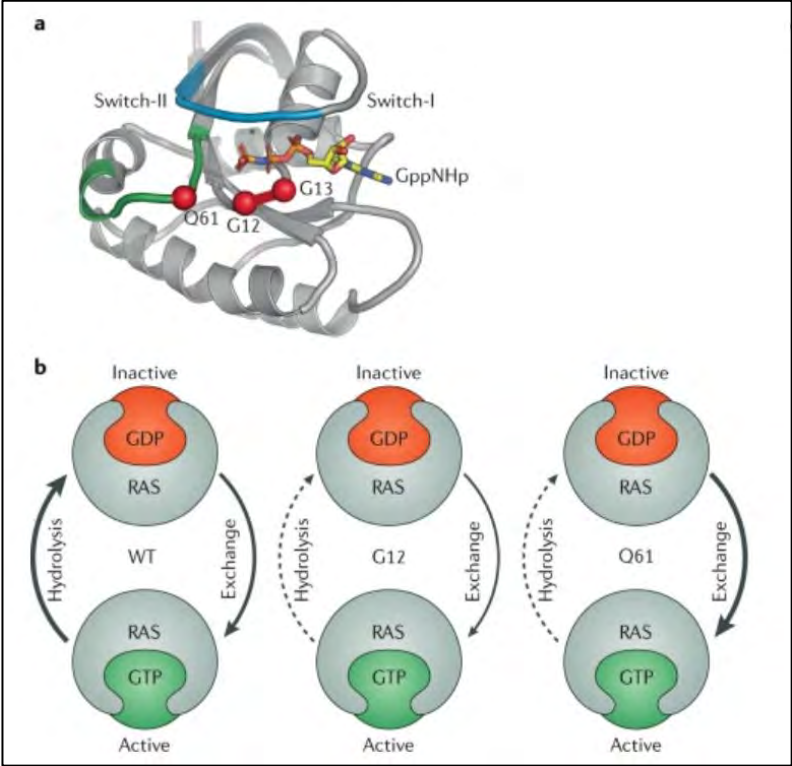


Inhibition von RAS in der Onkologie

Häufigkeit und Verteilung von RAS Mutationen in Tumoren

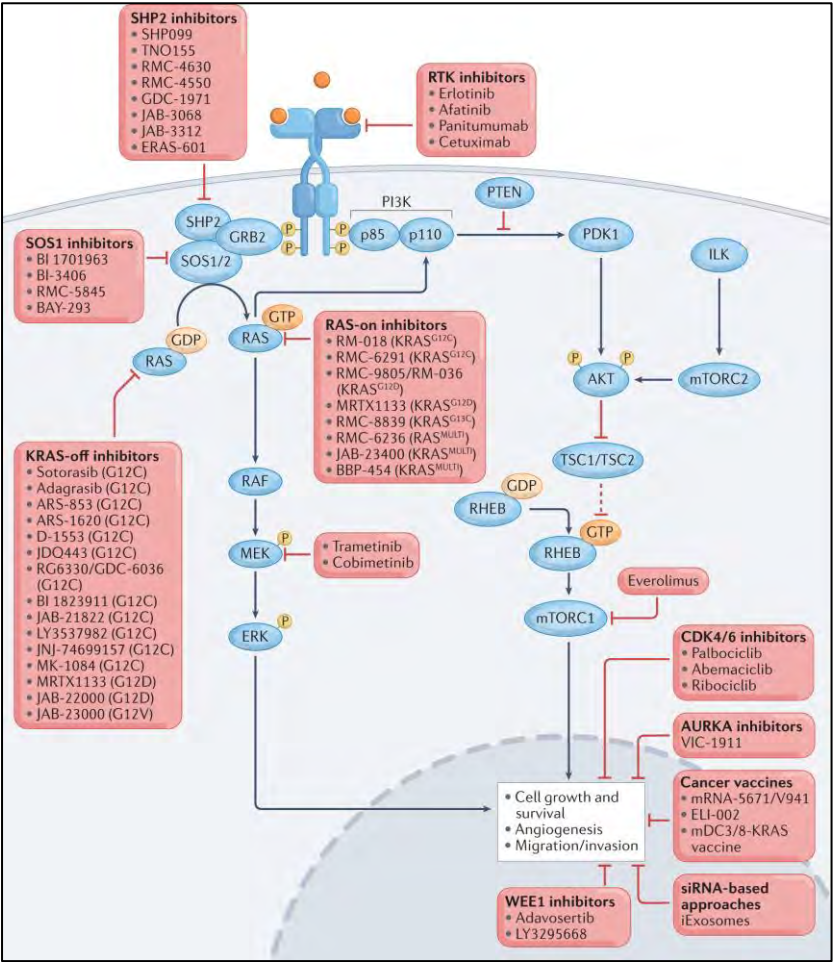


Aktivierende RAS Mutationen in Tumoren

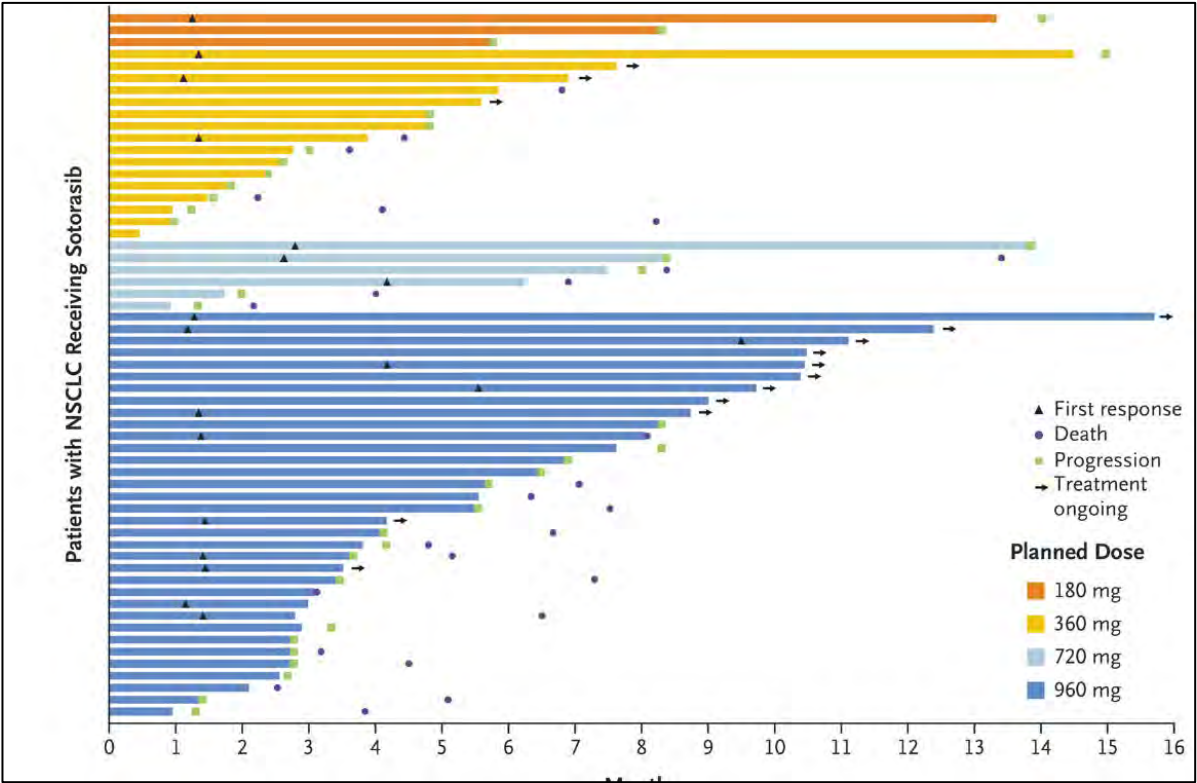


Inhibition von RAS in der Onkologie

Medikamentöse Inhibition des RAS Signalwegs

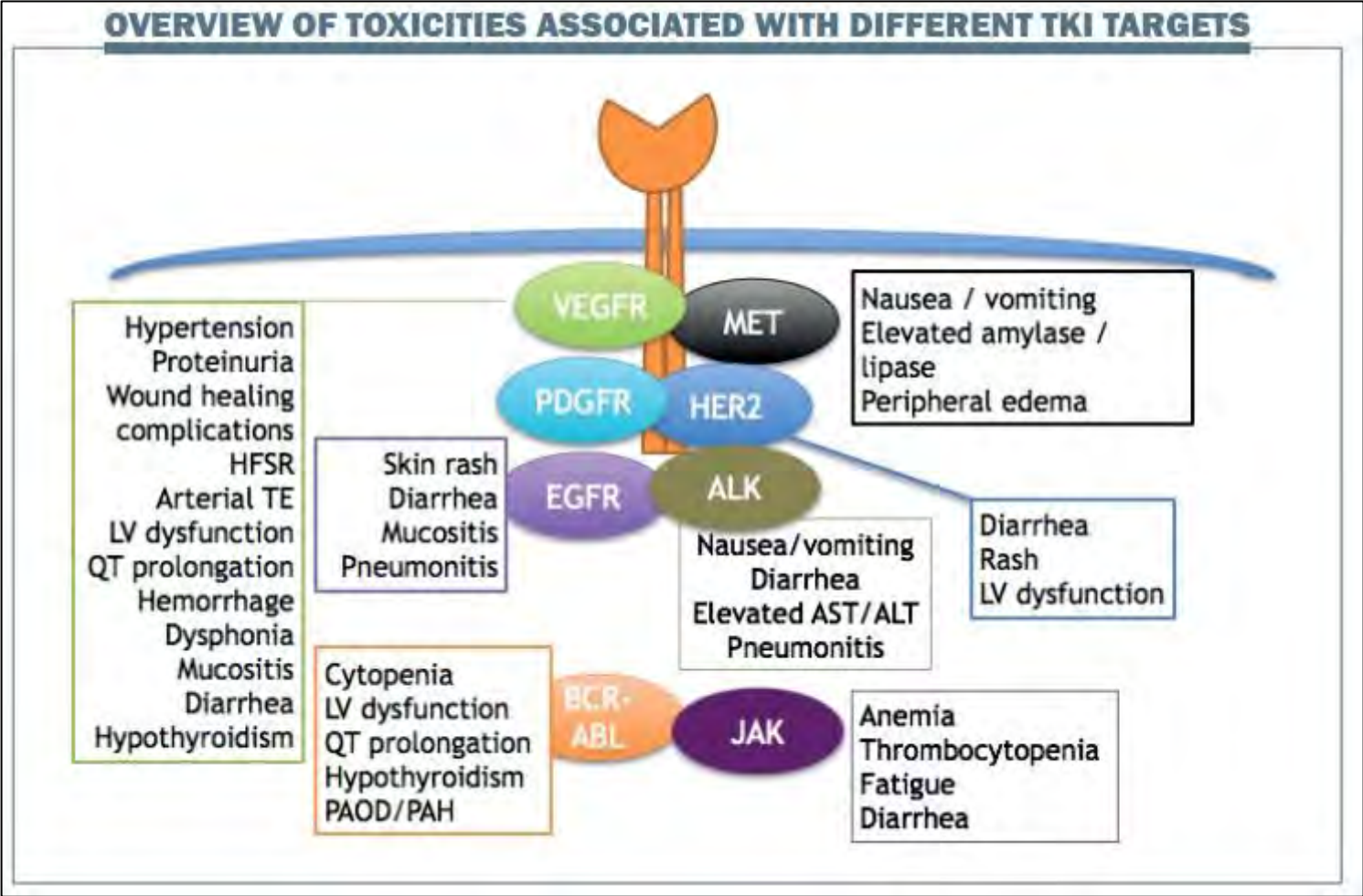


KRAS^{G12C} Inhibition with **Sotorasib** in Advanced Solid Tumors

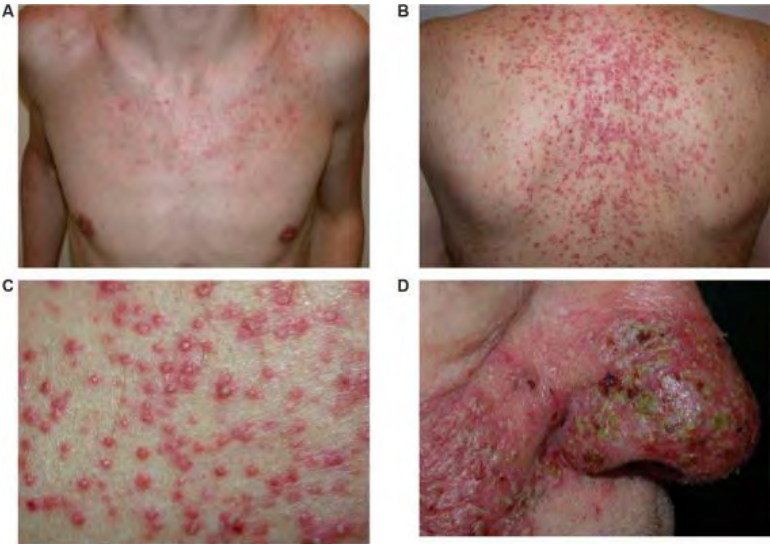


Inhibitor von RAS in Lungentumoren zeigt klinische Aktivität

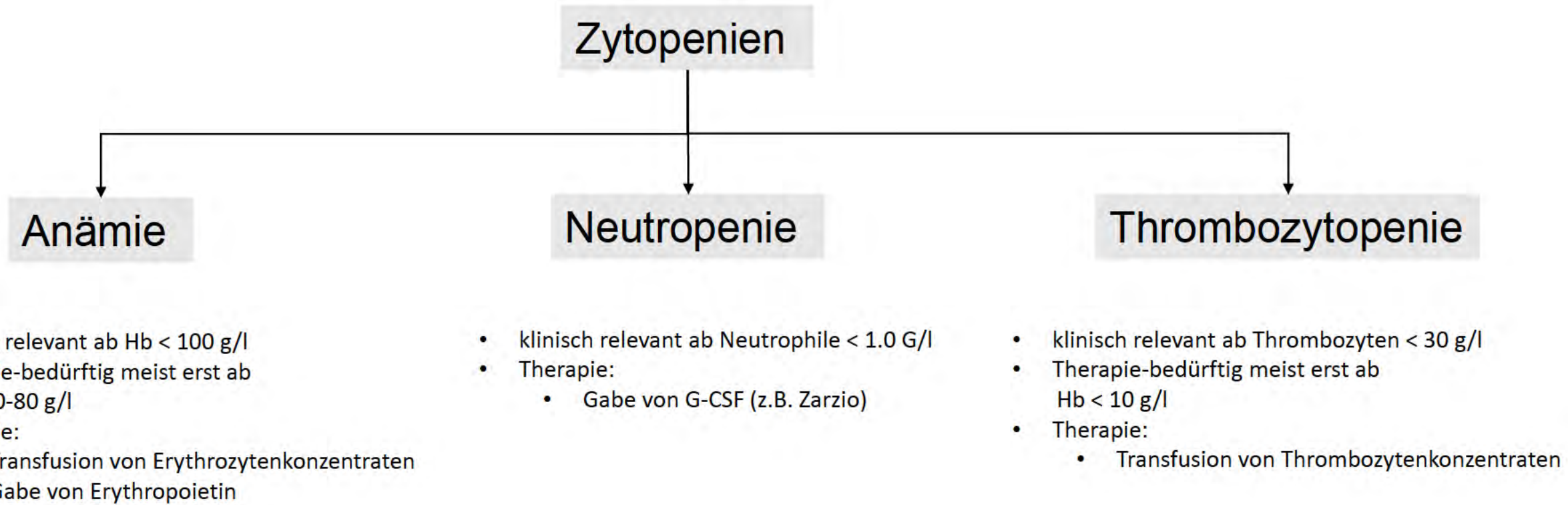
Nebenwirkungen



Hautnebenwirkung – EGFR-Inhibition



Nebenwirkungen



Präzisionsmedizin beim Pankreaskarzinom

Know Your Tumor (KYT) program

Pankreaskarzinom

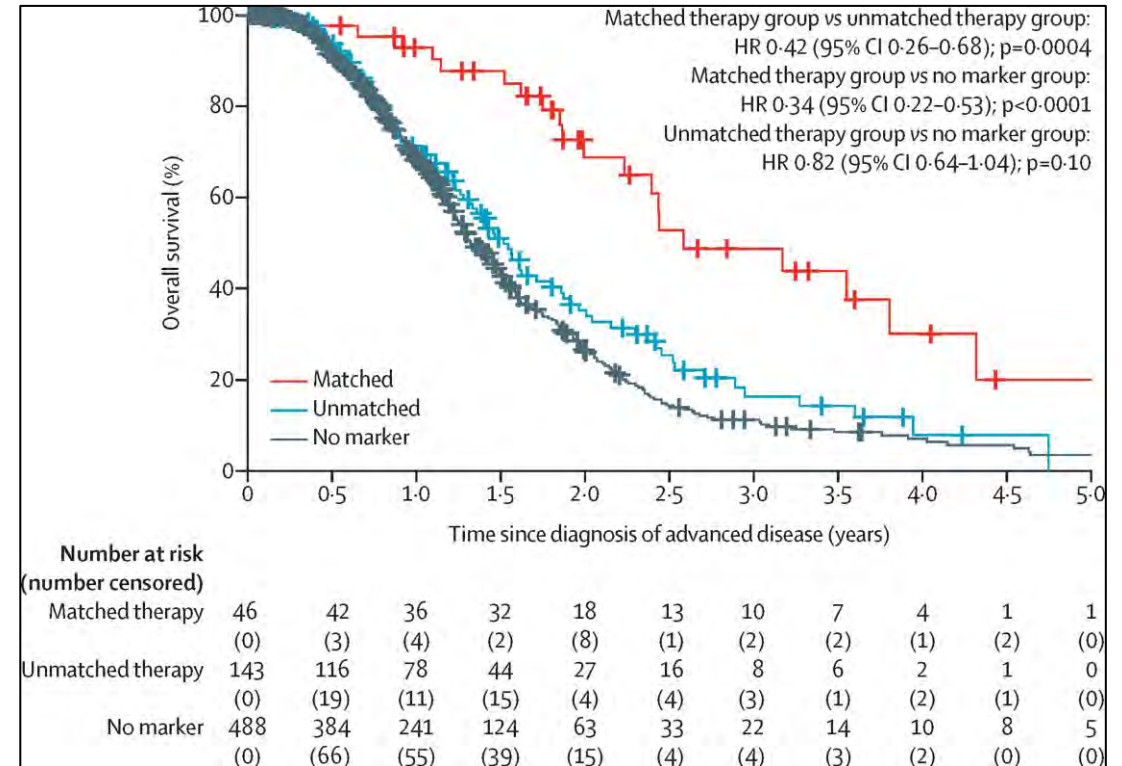
- häufiger Tumor mit zunehmender Inzidenz
- medianes «Overall Survival» in der metastasierten Situation ca. 12 Monaten
- ca. 25% der Patienten haben genetische Veränderungen die sich als Ziel für eine Therapie eignen («actional molecular alterations»)

Studiendesign

- 677 Patienten für die finale Auswertung
- bei allen Patienten erfolgte eine NGS Analyse
- 189 Patienten mit «actional molecular alterations»

46 Patienten erhielten
Eine zielgerichtet Therapie

143 Patienten erhielten
trotz Mutationen keine
zielgerichtet Therapie



Fazit: Eine molekular-genetisch gesteuerte Therapie kann das Überleben von Patienten mit einem Pankreaskarzinom positiv beeinflussen.

Fallbeispiel 4:

- 37 jähriger Patient, keine Vorerkrankungen
- vor ca. 1 Diagnose einen Magenkarzinoms
- Z.n. totaler Gastrektomie und neo-adjuanter und adjuvanter Chemotherapie
- ca. 6 Monate später Frührezidiv mit ausgedehnter Metastasierung

Biopsie zur Sicherung der Rezidivdiagnose und für einer NGS Analyse zur Suche nach «actional molecular alterations»

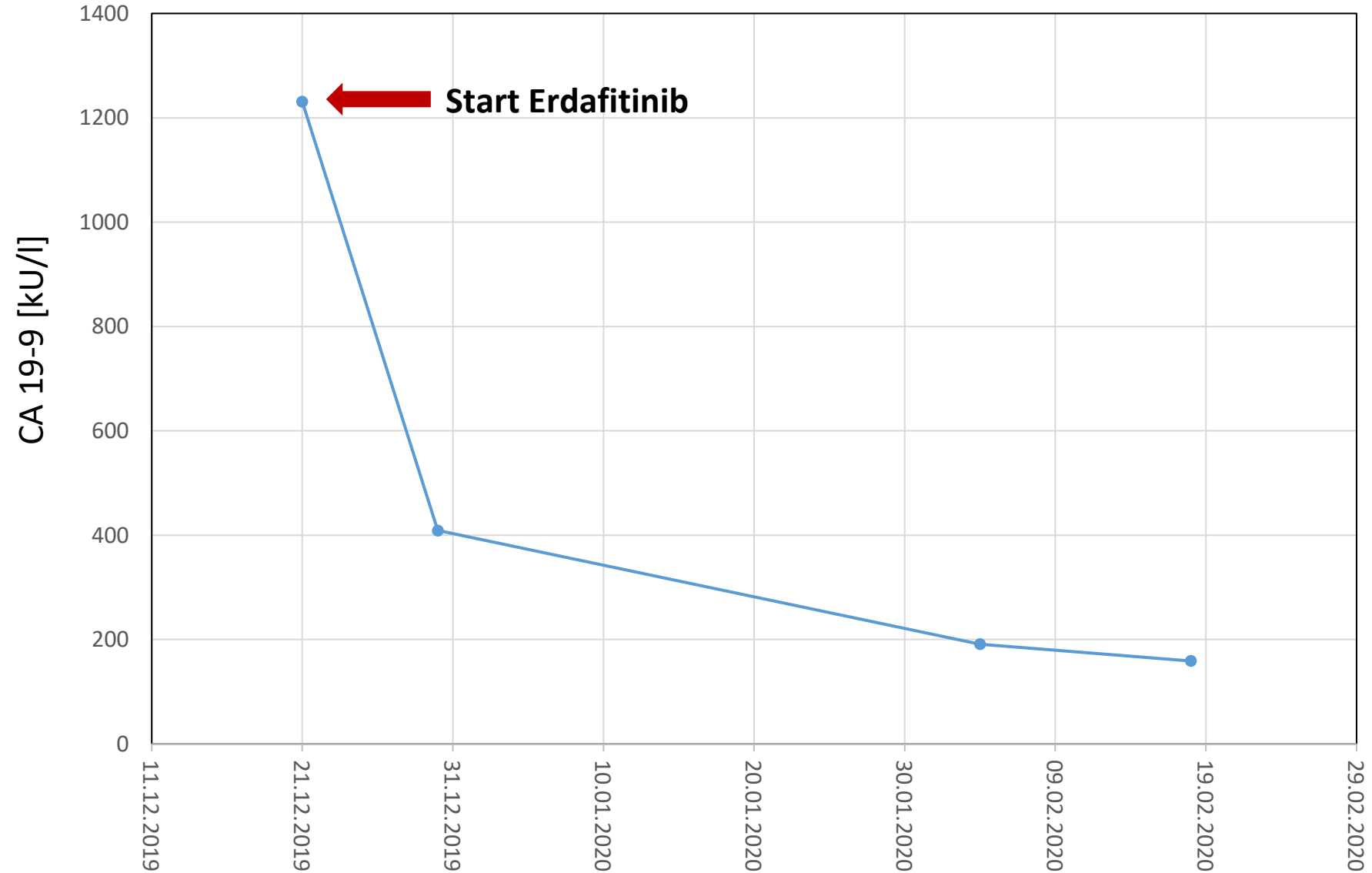
| GENOMIC SIGNATURES | ACTIONABILITY | |
|-------------------------------------|---|--|
| Microsatellite status - MS-Stable | No therapies or clinical trials. see Genomic Signatures section | |
| Tumor Mutational Burden - 1 Muts/Mb | No therapies or clinical trials. see Genomic Signatures section | |
| GENE ALTERATIONS | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN PATIENT'S TUMOR TYPE) | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN OTHER TUMOR TYPE) |
| FGFR2 - amplification | none | Pazopanib |
| 10 Trials see p. 6 | | |

Amplifikation einer Tyrosinkinase

Molekulares Tumorboard
Empfehlung: Start einer Therapie mit Erdafitinib (FGFR2 Inhibitor)

Fallbeispiel 4:

Verlauf des Tumormarker (CA 19-9)



Fallbeispiel 5:

- 30 jähriger Patient, keine Vorerkrankungen
- Diagnose eines peritoneal metastasierten Kolonkarzinoms
- Molekulare Analyse: **BRAF-V600E mutiert**
- Start einer Chemotherapie mit FOLFOXIRI

↓ 4. Zyklen FOLFOXIRI

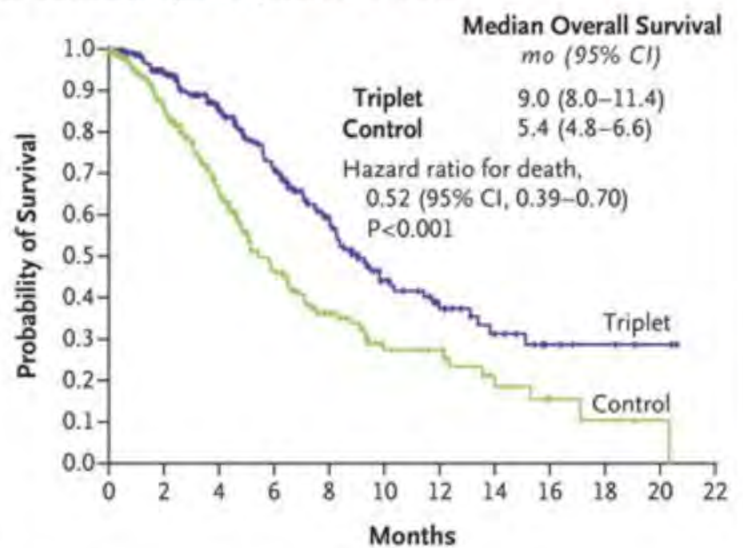


Progress der Lebermetastasen

Fallbeispiel 5:

| GENOMIC SIGNATURES | ACTIONABILITY | |
|---|---|---|
| Microsatellite status – MS-Stable | No therapies or clinical trials. see Genomic Signatures section | |
| Tumor Mutational Burden – TMB-Intermediate (8 Muts/Mb) | No therapies or clinical trials. see Genomic Signatures section | |
| GENE ALTERATIONS | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN PATIENT'S TUMOR TYPE) | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN OTHER TUMOR TYPE) |

A Overall Survival, Triplet Regimen vs. Control



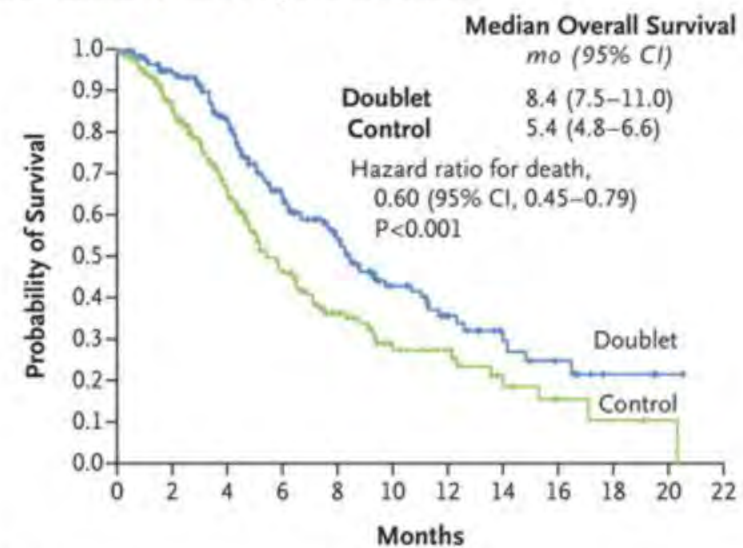
No. at Risk
Triplet
Control

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 224 | 186 | 141 | 103 | 69 | 37 | 24 | 14 | 6 | 4 | 2 | 0 |
| 221 | 158 | 102 | 60 | 34 | 18 | 15 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 |

and survival

and survival

B Overall Survival, Doublet Regimen vs. Control



No. at Risk
Doublet
Control

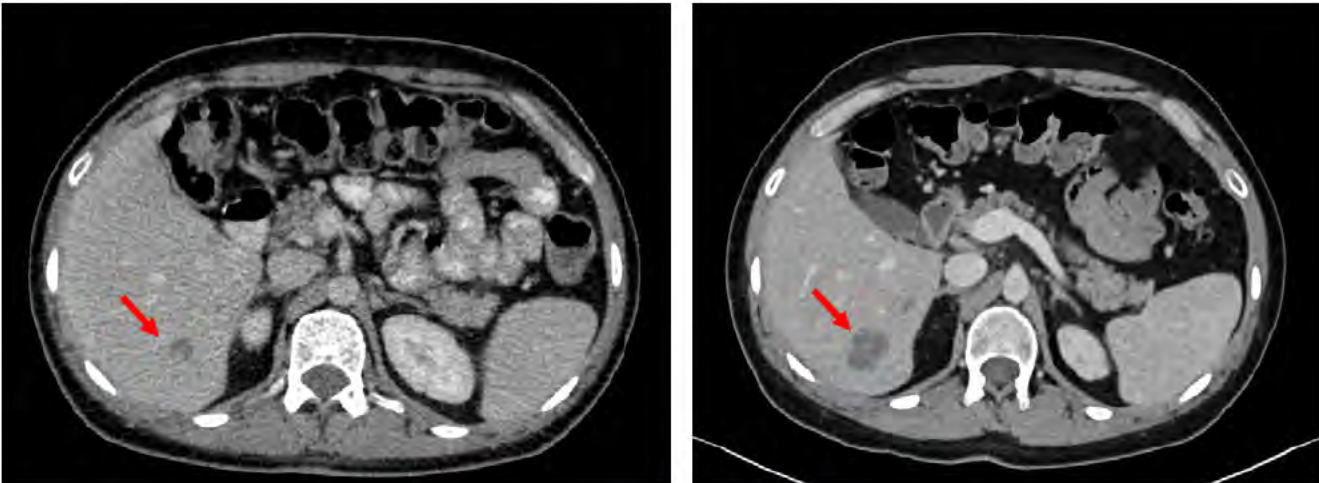
| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 220 | 184 | 133 | 87 | 57 | 33 | 21 | 12 | 8 | 3 | 1 | 0 |
| 221 | 158 | 102 | 60 | 34 | 18 | 15 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 |

and survival

Encorafenib 300mg/d p.o – BRAF Inhibitor
Binimetinib 2x 45mg/d p.o. – MEK Inhibitor
Cetuximab 250 mg/m2 weekly i.v. – Anti-EGFR-Antikörper

Fallbeispiel 5:

CT nach 5 Monaten Triple Therapie



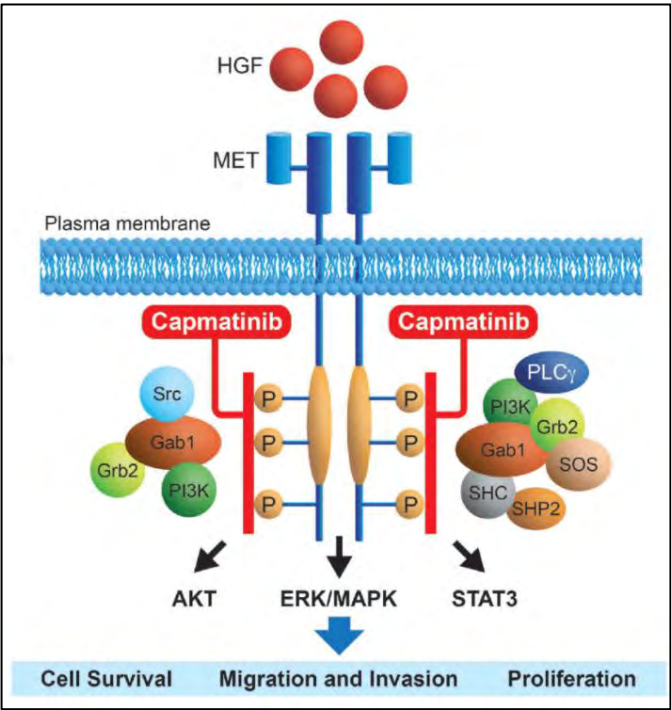
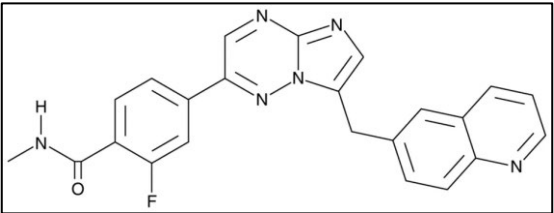
Progress der Lebermetastasen

| GENOMIC SIGNATURES | ACTIONABILITY | |
|-------------------------------------|---|---|
| Microsatellite status - MS-Stable | No therapies or clinical trials, see Genomic Signatures section | |
| Tumor Mutational Burden - 8 Muts/Mb | No therapies or clinical trials, see Genomic Signatures section | |
| GENE ALTERATIONS | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN PATIENT'S TUMOR TYPE) | SWISSMEDIC-APPROVED THERAPIES (IN OTHER TUMOR TYPE) |
| BRAF - V600E | Regorafenib [2A] | Encorafenib [2A] |
| | | Binimetinib |
| | | Cobimetinib |
| | | Dabrafenib |
| | | Trametinib |
| | | Vemurafenib |
| 10 Totals, see p. 12 | | |
| MET - amplification | none | Cabozantinib |
| 6 Trials, see p. 15 | | Crizotinib |

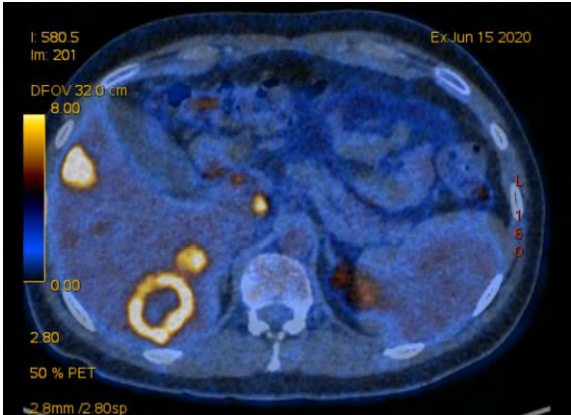
MET Amplifikation als Resistenzmechanismus

Fallbeispiel 5:

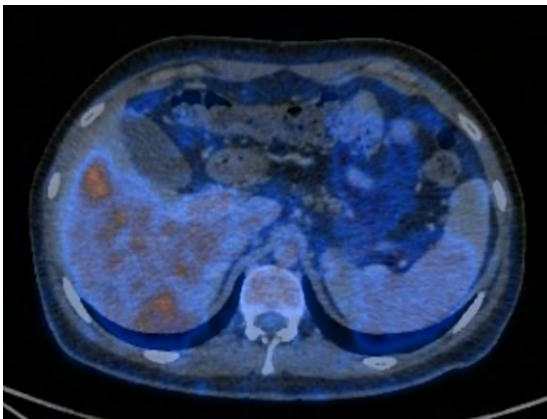
Capmatinib – MET Inhibitor



Start
Capmatinib 2x400 mg



8 Wochen



gutes Ansprechen

Zusammenfassung

- Tyrosinkinasen sind häufig mutiert in Tumor und besitzen onkogene Aktivität
- TKI sind hoch effektive Medikamente für die Behandlung von malignen Erkrankungen
- TKI ermöglichen eine zielgerichtete Therapie
- Resistenzen sind ein häufiges Phänomen
- 2.- und 3.-Linien TKIs können helfen diese Resistenzen zu umgehen
- viele neue TKIs und auch Inhibitoren anderer Signalwege (z.B. RAS Inhibitoren)
befinden sich für unterschiedlichen Tumorarten in klinischer Testung