

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 11.04.2019 in Berlin

„Multi-Talente Kinasen: Therapie mit Kinase-Inhibitoren bei malignen und nicht-malignen Erkrankungen“

Dr. Stefan Frings, Sprecher des Vorstands der Paul-Martini-Stiftung und Medizinischer Direktor Roche Pharma AG, begrüßt die ca. 80 Teilnehmer, stellt die vom vfa getragene Stiftung vor und führt kurz in das Thema dieses gemeinsam von Prof. Dr. Stefan Endres / Universität München und Prof. Dr. Thorsten Zenz / Universitätsspital Zürich, organisierten Workshops ein. Dabei stellt er insbesondere die Vielzahl der bereits zugelassenen Kinase-Inhibitoren und deren vielfältige Anwendungsgebiete heraus.



©privat

Grundlagen

Dr. Dieter Zopf / Bayer AG Berlin, stellt in Vertretung für Dr. Dominik Mumberg **Kinase-Inhibitoren in der Tumorthherapie: Fortschritt durch Wissen** vor. Zunächst gibt er einen historischen Rückblick auf die Proteinkinase-Entdeckung, die vor über 100 Jahren begann, und deren Meilensteine mit drei Nobelpreisen (1947, 1989 und 1992) gewürdigt wurden. Anschließend erläutert er das Prinzip der Proteinphosphorylierung sowie Strukturaufklärung von Kinasen und deren molekularen Wirkmechanismus. Proteinkinase steuern eine Vielzahl von Zellfunktionen, darunter auch solche, die Vermehrung und Selbstzerstörung beeinflussen. Die Proteinkinase-Forschung erfuhr großen Aufschwung durch die Erkenntnis, dass mehrere Krebs-verursachende Proteine (Onkogene) Proteinkinase beinhalten. So umfasst die Proteinkinasefamilie über 500 Kinasegene, wobei die Kinasen in Serin-, Threonin- und Tyrosin-Kinasen gruppiert werden. Proteinkinase lassen sich gut durch kleine Moleküle hemmen; dies liegt an ihrer Bindungstasche und ihrer Abhängigkeit von dem Co-Faktor ATP. 2001 erfolgte die erste Zulassung für einen Kinasehemmer gegen Krebs (Imatinib); inzwischen sind in den USA 50 Kinasehemmer zugelassen. Während die ersten Kinasehemmer ein breites Wirkspektrum aufwiesen, werden in jüngerer Zeit zunehmend solche mit engem Wirkspektrum entwickelt, zu denen Larotrectinib gehört. Dieser Wirkstoff hemmt Mutationen der NTR Kinase, die in unterschiedlichsten Organen zu Krebs führen können. Eine der Hauptaufgaben der Kinaseforschung besteht darin, die Resistenzmechanismen gegen vorhandene Kinase-Inhibitoren zu entschlüsseln und nach Möglichkeiten zu suchen, diese zu überwinden.



©privat

Prof. Dr. Bernhard Küster / Technische Universität München, erläutert **das molekulare Wirkungsspektrum von klinischen Kinase-Inhibitoren.** Küster stellt einleitend die mittels Massenspektrometrie analysierte Interaktion von 243 klinisch erprobten Kinasehemmern mit Hunderten von Kinasen vor. Die Entwicklung von Kinasehemmern als Krebsmittel basiert auf der molekularen Evidenz, dass durch deregulierte Signalwege Krebs entstehen kann. In der EU sind 40 Kinasehemmer zugelassen, weltweit mehr als 350 in klinischer Prüfung, und es gibt über 120.000 Publikationen in diesem Gebiet; davon betreffen 50 % aber lediglich fünf Wirkstoffe. Küster zeigt einen von ihm entwickelten proteomischen Assay für die Targetidentifizierung, der für die Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehung eingesetzt werden kann und anzeigt, ob der jeweilige Kinase-Inhibitor breit oder selektiv wirksam ist. Aber auch selektive Kinase-Inhibitoren haben mehr als ein Zielprotein, wobei es keine Korrelation zwischen der Selektivität und dem klinischen Erfolg eines Kinasehemmers gibt. Küster zeigt als Ergebnis dieses Assays, den er in Form einer Landkarte publiziert hat, beispielhaft folgende Erkenntnisse: Manche Kinasehemmer können auch die bei bestimmten Lungentumoren überexprimierte Kinase MELK (Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase) blockieren. Die Nebenwirkung Phototoxizität (erythropoetische Protoporphyrinurie) bei einigen Kinasehemmern beruht auf der Off-Target-Hemmung des Enzyms Ferrochelatase, das die Umwandlung von Protoporphyrin in Häm bewirkt. Der bisher bei Schilddrüsenkrebs eingesetzte Kinasehemmer Cabozantinib könnte auch bei AML wirksam sein. Derzeit erfolgt eine Ausweitung der Testungen auf die Proteotypen von 125 Krebszellen. Abschließend stellt Küster fest: Proteomics wird sich als weitere Evidenzquelle für die Therapieentscheidung etablieren. Hierzu sind weltweit klinische Studien in Arbeit, wobei Deutschland dabei führend ist.



©TU München

Prof. Dr. Stefan Fröhling / NCT Heidelberg und DKFZ, referiert in seinem Vortrag zu **Genomische Stratifizierung von Patienten für die Individualisierung der Behandlung mit Kinase-Inhibitoren.** Grund für diese Stratifizierung ist, dass individuelle Tumoren individuelle Muster unterschiedlicher Mutationen aufweisen. Die Sequenzierung von über 50.000 Tumoren hat ergeben, dass die häufigsten Treibermutationen bekannt sind (Gene Mountains), daneben aber viele Mutationen in einer Häufigkeit von weniger als 5% vorliegen (Long Tail Phänomen). Daher wird seit März 2016 am NCT Heidelberg gemeinsam mit vielen externen Partnern, darunter allen Partnern des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), ein breites molekulardiagnostisches Programm durchgeführt, um Treibermutationen zu entdecken und die Patienten mit den dazu passenden zielgerichteten Medikamenten zu behandeln. Bis März 2019 konnten mehr als 1.400 Patienten eingeschlossen werden: Die Testergebnisse wurden in multidisziplinären molekularen Tumorboards besprochen und mündeten in ca. 80% der Fälle in Behandlungsempfehlungen. Anschließend erläutert er anhand von kleinen



©NCT Philip Benjamin

Kohortenstudien und Einzelfällen einige seltene Mutationen wie FGFR1-Amplifikationen, BRAF F595L und NRG1-Fusionen. Die Vielfalt der Tumormutationen hat zur Entwicklung neuer Studiendesigns für "Genomics-guided Therapies" geführt: Bei Umbrella-Studien werden Patienten mit einer bestimmten Krebsart stratifiziert und je nach Treibermutation mit darauf ausgerichteten (personalisierten) Krebsmitteln behandelt. Bei Basket-Studien, von denen mehrere jetzt im NCT und im DTK durchgeföhrt werden oder geplant sind, werden Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten, aber mit den gleichen Treibermutationen mit personalisierten Krebsmitteln behandelt, wobei jetzt auch Kombinationen von Kinasehemmern mit Immunonkologika geplant sind. Künftig sollten neben den genomischen Patienteneigenschaften auch solche von Proteomik, Epigenomik, Immun- und funktionalem Profiling sowie von Multiparameter-Imaging einfließen und dieser personalisierte Ansatz auch auf die Radiotherapie und Chirurgie erweitert werden.

Indikationsbereiche - Maligne Erkrankungen

Prof. Dr. Martin Schuler / Universitätsklinikum Essen trägt zu **Lungenkarzinome: Histologie- und Molekularpathologie-abhängiger Einsatz von Kinase-Inhibitoren** vor. Von den rund 1.000 im Lungenkrebszentrum Essen neu diagnostizierten Patienten mit Lungenkarzinom sind jeweils ein Drittel in Stadium I/II, III oder IV. Etwa 13 % leiden an kleinzelligem Lungenkarzinom; diese werden mit Chemotherapie behandelt, wobei in den USA jetzt die Kombination mit einem PD-L1-Hemmer hierfür zugelassen wurde. 24 % wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf, das ebenfalls mit Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1-Hemmer behandelt wird. 67 % betreffen Nicht-Plattenepithelkarzinome. Hier findet sich bei 58 % kein Biomarker für eine zugelassene, zielgerichtete Therapie; für solche Patienten kommt eine Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1/PD-L1-Hemmer in Betracht. 23 % weisen als Biomarker eine hohe Expression von PD-L1 auf; diese können mit dem PD-1-Hemmer Pembrolizumab behandelt werden. Für EGFR-Mutationen (12 % der Patienten) sind vier Kinase-Inhibitoren als Erstlinientherapie zugelassen, für ALK (2-3 %) ebenfalls vier und für ROS1 (2 %) und BRAF V600 (2 %) ein Kinasehemmer bzw. eine Kinasehemmer-Kombination. Damit kann heute allen Lungenkarzinompatienten eine Therapie mit mindestens einer zielgerichteten Substanz (PD-1/PD-L1-Hemmer oder Kinaseinhibitor) angeboten werden. Probleme bereitet die hohe genetische Instabilität der Lungenkarzinome, die insbesondere bei Therapie mit Kinaseinhibitoren recht schnell zur Bildung von Resistenzen beiträgt. Bei Resistenzmechanismen am Drug-Target (z.B. Gatekeeper-Mutationen) besteht die Möglichkeit einer gezielten Medikamentenentwicklung. Dies wurde bei EGFR-mutierten und ALK-rearrangierten Lungenkarzinomen bereits klinisch gezeigt. Eine weitere Möglichkeit der Überwindung oder Verzögerung von Resistenzentwicklung sind rationale Kombinationen von Kinaseinhibitoren. Limitierender Faktor hierfür ist oft eine erhöhte Toxizität, welche die Verabreichung biologisch effektiver Dosen der einzelnen Inhibitoren verhindert. Dies gilt auch für



©DKFZ

Kombinationen mit Chemotherapien. Daher erscheint es vielversprechender, eine optimale Sequenz-Strategie zu prüfen, und die bislang wenig erfolgreiche Kombination von Kinaseinhibitoren mit Immunonkologika auf Basis präklinisch definierter Mechanismen zu prüfen. Zur deutschlandweiten Bereitstellung qualitätskontrollierter molekularer Diagnostik wurde im April 2018 das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs gestartet, an dem 16 universitäre Krebszentren mitwirken. Im nNGM wird ein einheitliches Panel für die Testung der Patienten angeboten; die Daten werden im Netzwerk zusammengeführt, der Zugang zu Studien für seltene, Biomarker-definierte Entitäten wird ermöglicht.

Prof. Dr. Michael Hallek / Uniklinik Köln spricht über die **Therapie mit Kinase-Inhibitoren bei Leukämien und Lymphomen**. 1960 wurde das nach seinem Entdeckungsort benannte Philadelphia-Chromosom entdeckt, das durch eine reziproke Translokation von genetischem Material zwischen Chromosom 9 und 22 verursacht wird und zu einem BCR-ABL-Fusionsgen führt. Dieses kodiert eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase, die eine chronisch myeloische Leukämie verursacht, aber auch bei weiteren akuten lymphatischen Leukämien (ALL) eine Rolle spielt. Das daraufhin



©privat

entwickelte und 2001 zugelassene Imatinib war das erste gezielt entwickelte personalisierte Medikament. Damit konnte das 5-Jahres-Überleben bei CML-Patienten dramatisch verbessert werden, und inzwischen erreichen diese annähernd die Lebenserwartung gesunder Menschen.

Bei der akuten myeloischen Leukämie mit Flt3-Mutation konnte mit dem Kinasehemmer Midostaurin plus Chemotherapie ein Überlebensvorteil erzielt werden. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) kommen die Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib zum Einsatz. Für Myelofibrose-Patienten ist der Januskinase-2 (JAK 2) Inhibitor Ruxolitinib zugelassen. Inzwischen konnte für einige Kinasehemmer gezeigt werden, dass diese auch die Mikro-Umgebung des Tumors modulieren können, was zu ihrer krebshemmenden Wirksamkeit beiträgt. Ibrutinib ist in den USA auch gegen chronische Graft-versus-host-Reaktion zugelassen.

Abschließend stellt Hallek fest, dass Kinase-Inhibitoren zentrale Bedeutung in der Behandlung von Lymphomen und Leukämien haben und künftig auch in weiteren Indikationen sowie als Kombinationstherapien zur Anwendung kommen dürften. Wichtig dafür sei, auch die Resistenzentwicklung und die klonale Evolution unter Inhibitor-Therapie zu verstehen.

Prof. Dr. Ulrich Keilholz / Charité Berlin erläutert die **Therapie mit Kinase-Inhibitoren bei soliden Tumoren – insbesondere mit Biomarkersteuerung**.

Kinasehemmer sind gegen eine Reihe von soliden Tumoren zugelassen. Im Folgenden wird ihr Einsatz bei Melanomen und Brustkrebs näher beleuchtet: Bei der Therapie von Melanomen konnten nach Jahrzehnte langem Stillstand innerhalb von acht Jahren mit Kinasehemmern eindrucksvolle Verbesserungen erreicht werden. 50 % der Melanom-Patienten weisen BRAF-Mutationen auf, die gezielt mit Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib (nicht aber mit Sorafenib) angegangen werden können. Problematisch ist, dass die zunächst dramatischen Effekte nicht lange anhalten. Aus dem Verständnis der Signalkaskade heraus wurden deshalb MEK-Inhibitoren wie Trametinib, Cobimetinib und Binimetinib entwickelt, die aber als Monotherapie nicht gut wirksam sind. Die Kombination BRAF/MEK-Inhibitor verdoppelte dagegen die Überlebenszeit. Auch Immunonkologika sind bei Melanomen gut wirksam, auch in Kombination und als adjuvante Therapie. Lapatinib ist zur Behandlung von Brustkrebspatientinnen zugelassen, deren Tumor vermehrt HER2neu exprimiert. Gegen Brustkrebs mit PI3K-Mutation und einige weitere solide Tumoren wurde als Kinase-Hemmer der dritten Generation Buparlisib geprüft, wegen problematischer Nebenwirkungen aber von der Firma nicht weiter verfolgt. Alpelisib, ein weiterer PI3K-Inhibitor, hat gegen Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant gute Ergebnisse gezeigt und ist in der EU zur Zulassung eingereicht. „Drug holidays“ wegen der Toxizität von Kinasehemmern, das vorübergehende Aussetzen der Therapie, sind nicht ratsam. In einer neueren Studie wurde stattdessen eine sequenzielle Therapie (2 Monate Behandlung mit Kinasehemmern, dann mit Immunonkologika) geprüft. Diese vermeidet auch die Summierung oder gar Potenzierung der Toxizität bei Kombinationstherapien.



©privat

Zusammenfassend sind bei der Entwicklung von Kinasehemmern der entsprechende Pathway und dessen Umgehungsmöglichkeiten zu beachten sowie eine rationale Entwicklungsstrategie zu verfolgen.

Nicht-maligne Erkrankungen

Marek Honczarenko, M.D., Ph.D. / AbbVie Inc. präsentiert zu **Kinase inhibitors for the treatment of autoimmune diseases in rheumatology and gastroenterology**.

Dass Kinasehemmer über Krebs hinaus wirksam sein können, macht er einleitend am Beispiel des Januskinase-STAT-Pathways mit den vier Januskinasen JAK1-3 und TYK2 (Tyrosinkinase) deutlich. Diese neue Klasse von Tyrosin-Kinasen wurde 1989 entdeckt; sie helfen bei der Signalweiterleitung von extrazellulären Informationen zum Zellkern.

Während JAK-1-Hemmer die Interleukin-6- und Interferon-Spiegel senken, interferieren JAK-2-Hemmer mit Erythropoetin, Interleukin-3 und GM-CSF, was zu Anämien führen kann. In der EU sind der Pan-JAK-Hemmer Tofacitinib gegen rheumatoide Arthritis (RA) und Colitis ulcerosa und die selektiven JAK1/JAK2-Hemmer Ruxolitinib gegen



©privat

Myelofibrose und Polycythaemia vera sowie Baricitinib gegen RA zugelassen. Weitere selektive JAK-Hemmer, darunter die JAK1-selektiven Wirkstoffkandidaten Filgotinib und Upadacitinib, sind in Entwicklung. Honczarenko stellt die präklinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib vor, das derzeit für einen breiten Indikationsbereich entwickelt wird, der RA, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und atopische Dermatitis umfasst. Später sollen noch Sklerodermie, Vitiligo und refraktäres Asthma dazu kommen. Abschließend erläutert er die Ergebnisse der klinischen Entwicklungsprogramme gegen RA und Morbus Crohn. Anfang 2019 wurde für Upadacitinib der EU-Zulassungsantrag eingereicht.

Dr. Anna Rutkowska / Cellzome, GSK, Heidelberg, referiert zu **Kinase inhibitors for the treatment of respiratory diseases**. Externe Noxen können bei COPD zur vermehrten Aktivität von Kinasen führen, was eine Corticoid-resistente Entzündungsreaktion bedingt. Zusätzlich werden COPD-Exazerbationen durch Bakterien, Viren und andere Noxen getriggert, und die Patienten weisen defekte Neutrophile auf. Ein möglicher Ansatz, dem entgegenzuwirken, besteht über die 1985 entdeckte Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Familie, insbesondere PI3K delta, da diese vor allem in Zellen des Immunsystems exprimiert ist, und der Signalweg bei COPD-Patienten hochreguliert ist.



©privat

Die bisher gegen Krebs zugelassenen PI3K-Inhibitoren wie Idelalisib sind wegen ihrer Toxizität nicht für COPD- und Asthma-Patienten geeignet. Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, wird statt der oralen eine inhalative Anwendung angestrebt. Darüber hinaus wird die Selektivität von den Wirkstoffkandidaten verbessert, und es kommen Selektionsmethoden wie Chemoproteomik und Thermal Shift Assay zum Einsatz. Bei der zweiten Methode werden intakte Zellen oder Gewebe mit den Prüfsubstanzen inkubiert und erhitzt und daraus das Maß der Targetbindung bestimmt. Der selektive Wirkstoffkandidat Nemiralisib wird derzeit gegen COPD und Asthma in Phase II klinisch geprüft, und die ersten Ergebnisse wurden präsentiert. Mit einem weiteren Wirkstoffkandidat wird derzeit eine First-in-man-Studie durchgeführt.

Ausblick

Prof. Dr. Thorsten Zenz / Universitätsspital Zürich (Schweiz) spricht zur **Entwicklung neuer Kinase-Inhibitoren: Chancen und Herausforderungen**. Auf der Grundlage von Untersuchungen, wonach die ex-vivo-Antworten von primären Krebszellen die bekannten Biomarker bestätigten, wurden die phänotypischen Antworten als Plattform zur Entdeckung molekularer Determinanten des Ansprechens auf ein Krebsmittel verwendet. Daraus wurde eine funktionale Klassifizierung von Krebserkrankungen abgeleitet, mit der ein besseres Verständnis von angreifbaren Signalwegen bei Leukämien abgeleitet werden kann. Dabei können Kinase-Inhibitoren, die aus einer internen und aus externen Libraries stammen, als Son-



©privat

den dienen. So konnte gezeigt werden, dass Krebszellen mit p53-Mutationen nicht auf Cytarabin ansprechen, und dass Haarzelleukämien BRAF V600-Mutationen aufweisen, gegen die entsprechende Kinasehemmer wie Vemurafenib wirksam sind.

Derzeit werden noch weitere Daten gesammelt: eine Rückkopplung für die Therapie erfolgt noch nicht. Es ist aber eine interventionelle Studie in Planung. Sensitivitätsbestimmungen von Krebsmitteln mit primären Krebszellen könnten dabei helfen, die Stratifizierung von Patienten und deren Behandlung im Sinne der Präzisionsmedizin zu beschleunigen.

Prof. Dr. Stefan Endres verweist in seinem Schlusswort darauf, dass sowohl 2018 als auch 2019 Arbeiten mit Kinasehemmern von Zenz bzw. Prof. Dr. Robert Zeiser / Universitätsklinikum Freiburg, mit dem Paul-Martini-Preis ausgezeichnet wurden bzw. in werden. Beeindruckend sei, in welcher kurzen Zeit ein praktisch flächendeckendes Portfolio an Krebsmitteln für Patienten mit Lungenkarzinomen entwickelt wurde. Dazu haben gerade auch Konsortien von Universitätskliniken wie das vom Bundesforschungsministerium geförderte Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) beigetragen. Abschließend dankt er den Referenten für ihre Vorträge, den Teilnehmenden für ihre regen Beiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Vorbereitung, Durchführung und Kommunikation (Pressemitteilung) dieses Workshops.



©privat