

Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Aktuelle medizinische Forschung und Entwicklung zu Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten

21. November 2024

Zukunftsforum „Zeitenwende in der Biotechnologie: Gentherapien, Tumorstoffe, Antikörper-Wirkstoff-Kombinationen“

Prof. Dr. med. Markus Kosch

Head of Oncology Europe & Canada | Daiichi Sankyo

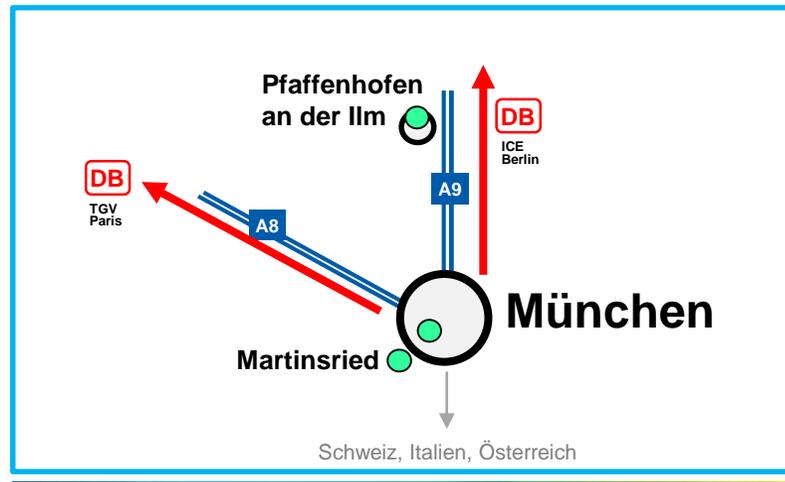
Agenda

1. Daiichi Sankyo Standorte in Deutschland
2. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate – Aufbau & Wirkmechanismus
3. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate – aktueller Stand und Pipeline
4. Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten in der Versorgung in Deutschland
5. Herausforderungen, vor denen Deutschland steht und denkbare Lösungsansätze

Daiichi Sankyo Niederlassungen in Deutschland: München, Martinsried und Pfaffenhofen an der Ilm

Standorte

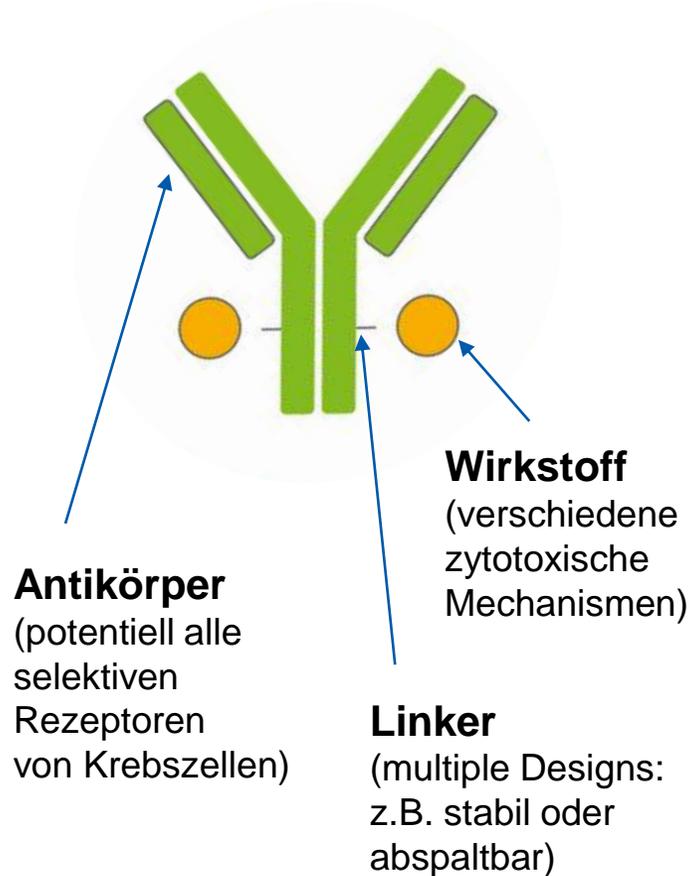
1. **Europäische Hauptverwaltung**
in München-Sendling
2. **Tissue & Cell Research Center**
in Martinsried
3. **Produktion und Entwicklung**
in Pfaffenhofen an der Ilm



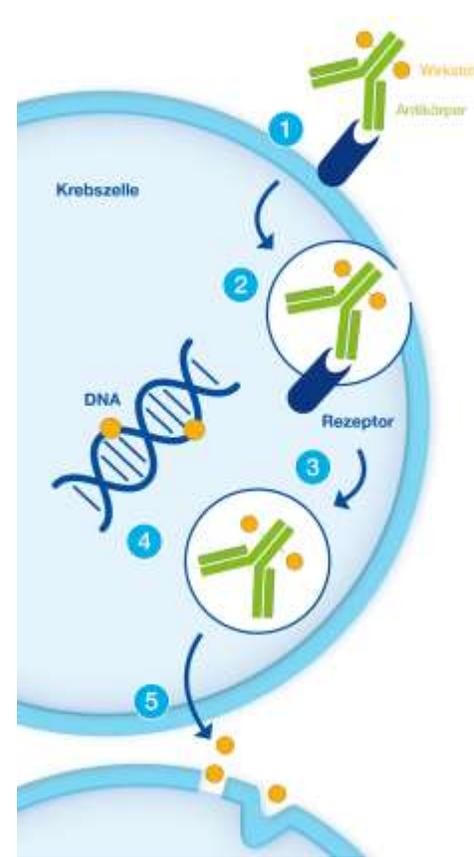
Mit Investitionen von **ca. 1 Milliarde Euro** wird Daiichi Sankyo den Produktions- & Entwicklungsstandort in Pfaffenhofen an der Ilm, zu einem **internationalen Innovationszentrum** ausbauen.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs): Hauptbestandteile und Wirkmechanismus in der Krebstherapie

Übersicht: ADC-Struktur



Wirkungsmechanismus von Antikörper Wirkstoff Konjugaten

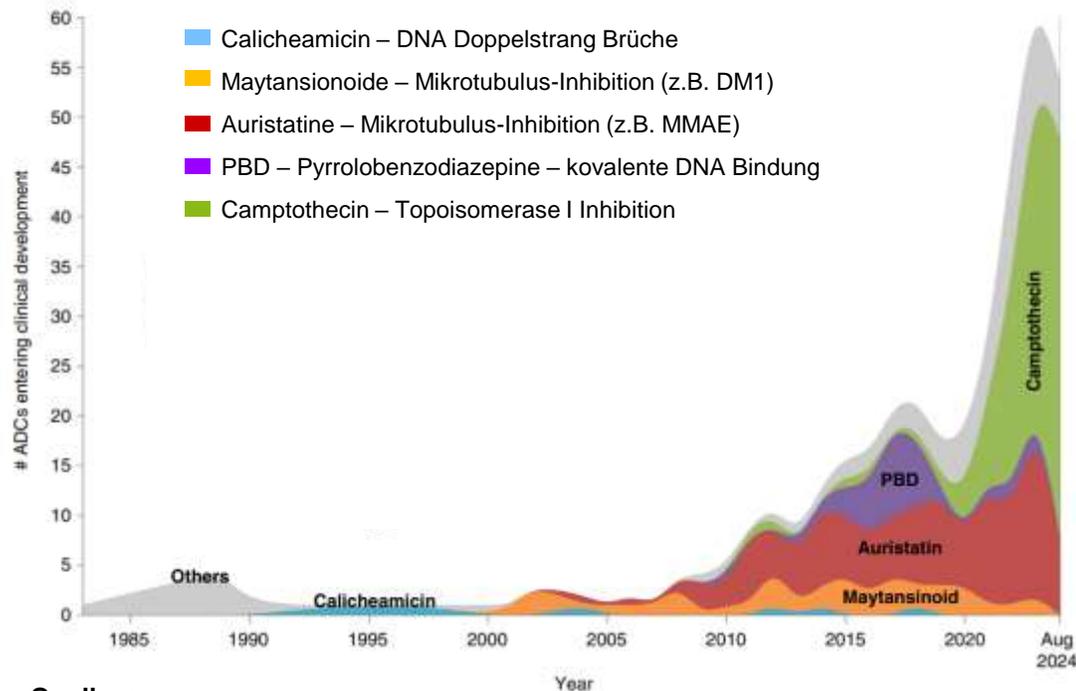


- 1** ADC bindet selektiv an eine tumorspezifische Struktur, z. B. den HER2-Rezeptor auf der Krebszelle
- 2** ADC wird von der Krebszelle aufgenommen, ein Prozess, der auch Endozytose genannt wird.
- 3** Der Wirkstoff wird in der Zelle vom Antikörper abgespalten (z.B. enzymatisch oder pH)
- 4** Wirkstoff hemmt ein bestimmtes Enzym, wodurch es zu **DNA-Schäden** in der Krebszelle kommt, die eine weitere Zellteilung verhindern und die Zielzelle dadurch zerstören.
- 5** Wirkstoff diffundiert durch die Zellwände, wodurch auch direkt **benachbarte Krebszellen** zerstört werden können (Bystander-Antitumor-Effekt).

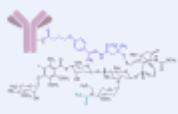
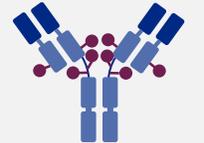
Nachgezeichnet von Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 329-36; DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0093
 Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185;
 Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108;
 Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142;
 Ogitani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.
 Cortes J, et al. Nature Medicine 2024 (30) 2208-2215

40 Jahre Klinische Entwicklung: große Fortschritte bei den Wirkstoffen & deutlicher Anstieg neuer ADCs seit 2019

Übersicht: Anzahl ADCs in klinischer Entwicklung & eingesetzter Wirkstoffe



ADC Entwicklung in einem Berufsleben: von Gemtuzumab-Ozogamicin zu Trastuzumab DXd

| Gemtuzumab O | | T-DXd ^{*,1-4} |
|---|--|---|
|  | Graphische Darstellung |  |
| 2000 | Erste Zulassung | 2019 |
| Calicheamicin | Wirkmechanismus des Payload | Topoisomerase-I-Inhibitor |
| 1:2.5 | Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis | ~8:1 |
| Nein | Tumorselektiv spaltbarer Linker | Ja |
| ? | Bystander-Antitumoreffekt | Ja |

Quellen:

Colombo et al. Cancer Discov 2024;14:1–20

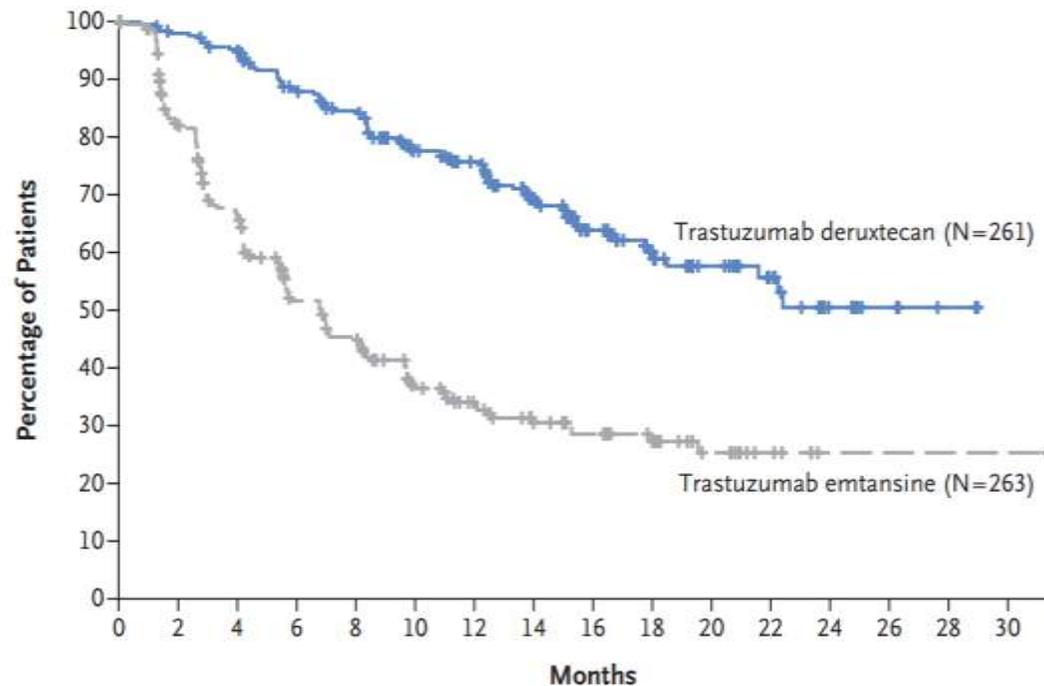
Hamann PR et al. Bioconjug Chemistry 2002(13)47-58

[Search for: Other terms: antibody drug conjugate, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting studies | List Results | ClinicalTrials.gov](#) (12.11.2024)

Unterschiede im spezifischen ADC-Design (z.B. Linker oder Wirkstoff) spiegeln sich in klinischen Ergebnissen wider

Klinische Relevanz: Vergleichsstudie zweier ADCs für Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Brustkrebs

A Progression-free Survival



Referenz: Cortes et al. N Engl J Med 2022;386:1143-1154

Mögliche Ursachen⁽¹⁾ für heterogene Effektivität & Nebenwirkungen verschiedener ADCs, Bsp. DXd

- Art der Chemotherapy: Topoisomerase 1 Blocker
- Hohe Potenz der Chemotherapie
- Wirkstoff / Antikörper ratio
- Stabiler Linker
- Chemotherapie mit kurzer Halbwertszeit
- Linker spalted in Tumorzellen
- Bystander Effekt

Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185;
 Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108;
 Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142;
 Ogitani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.
 Cortes J, et al. Nature Medicine 2024 (30) 2208-2215

Einsatz von Antikörper Wirkstoff Konjugaten in Deutschland am Beispiel der Brustkrebstherapie (AGO Leitlinien)

AGO Leitlinien für Behandlung von Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Brustkrebs

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom

* Es werden nur Substanzen mit publizierten Studienergebnissen basierend auf zumindest einer publizierten Studie Phase III oder IIb berücksichtigt

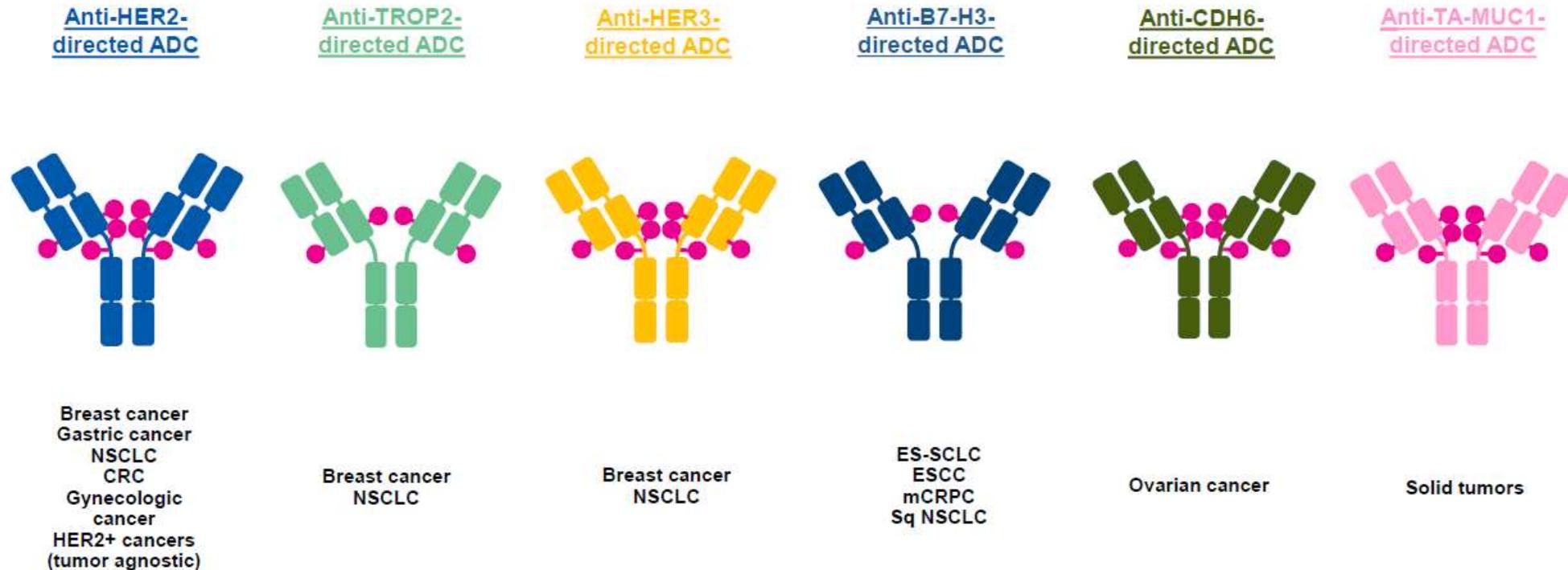
HER2-pos. mBC
2nd line

| | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 1b | B | ++ |
| ▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vortherapie) | 1b | B | ++ |
| ▪ Tucatinib + T-DM1 | 1b | B | +/- |
| ▪ T-DM 1 | 1b | A | + |
| ▪ Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab | 1b | B | +/- |
| ▪ TBP: 2 nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab | 2b | B | +/- |
| ▪ Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | +/- |
| ▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor) | 2b | B | +/- |

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)

ADCs ermöglichen zielgerichtete Krebstherapie – basierend auf molekularen Eigenschaften des Tumors

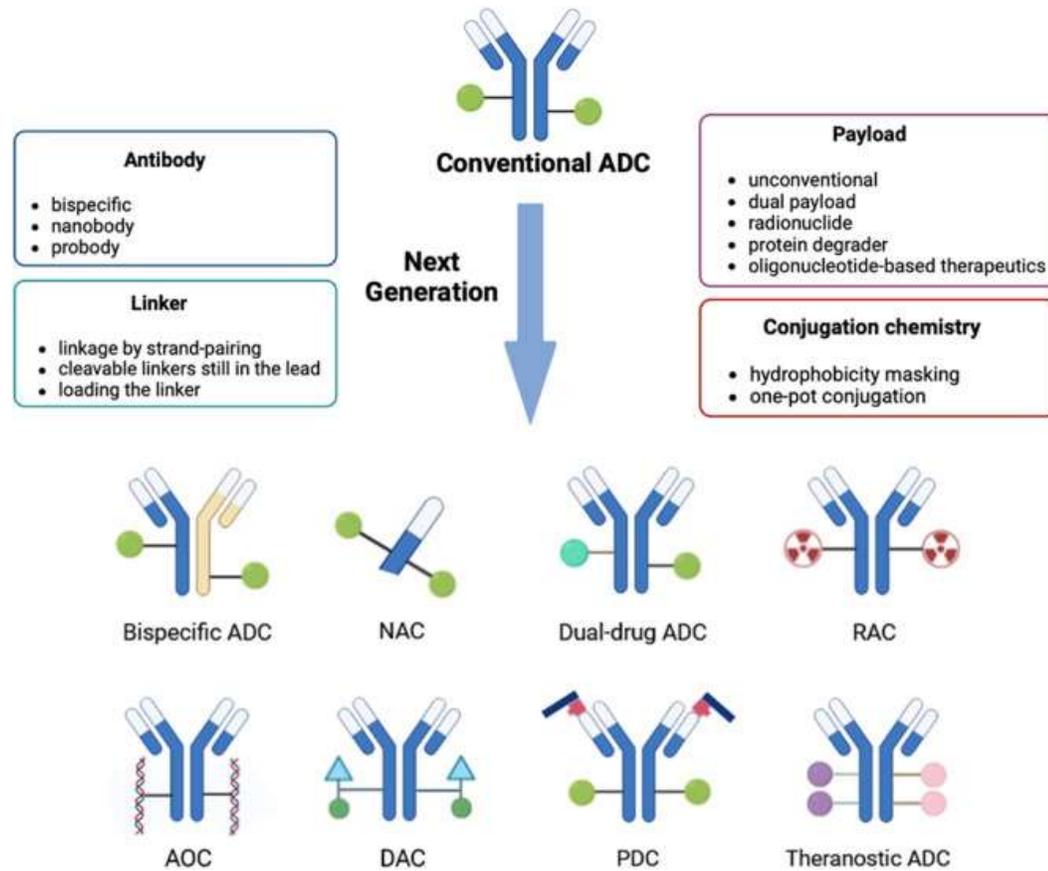
Übersicht: ADCs in klinischer Entwicklung bei Daiichi Sankyo



This chart reflects investigational compounds and/or investigational uses of approved products. The safety and efficacy of these investigational agents or investigational uses of approved products have not been established. Any approved products should be used in accordance with their product labeling (or Prescribing Information). This Oncology Pipeline Information is up to date as of 09/2023. Please refer to clinicaltrials.gov, clinicaltrials.jp, or clinicaltrialsregister.eu for more information. Pipeline contains Daiichi Sankyo-sponsored recruiting trials unless otherwise noted. Developed in collaboration with AstraZeneca. - As of September 2023 – Active Studies DE/OG/09/23/0003

Weiterentwicklung von ADCs in allen Bereichen: neue Antikörper, neue Linker und neue Wirkstoffe

Konzepte zur Weiterentwicklung von ADCs



Bispecific ADC, nanobody–drug conjugate (NAC), dual-drug ADC, radionuclide–antibody conjugate (RAC), antibody–oligonucleotide conjugate (AOC), antibody-degrading conjugate (DAC), probody–drug conjugate (PDC) and theranostic ADC

Quelle:
 Grairi et al. 2024 - Drug Discovery Today
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104241>

Innovationen brauchen Rahmenbedingungen

- **Deutschland als Forschungsstandort stärken:** Das Medizinforschungsgesetz (MFG) adressiert Herausforderungen wie Bürokratieabbau, Standardisierung klinischer Prüfverfahren und kürzere Fristen.
- **Zugang zu aggregierten Patientendaten:** Inklusive Genom-, Proteom-Informationen und Immunsystem-Markern für individualisierte Therapien.
- **Patientenrekrutierung als mittelfristige Herausforderung:** Leitplanken entfallen erst bei 5% deutscher Patienten in den klinischen Prüfungen.
- **Innovation und flächendeckende Verfügbarkeit:** Zugang zu führenden Zentren und leitliniengerechter Versorgung sicherstellen.
- **Notwendigkeit von Schritt- und Sprunginnovationen:** Kontinuierliche Innovationen verbessern bestehende Therapien, während disruptive neue, transformative Behandlungsmöglichkeiten schaffen – beide sind essenziell, um langfristigen Fortschritt in der Onkologie sicherzustellen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

