

Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Innovative Therapieansätze und Regulatorische Aspekte

Zielgerichtete Therapie und neue diagnostische Ansätze: Sichtweise der Industrie

4. genomDE-Symposium 2025 Genommedizin. Chancen nutzen. Menschen helfen. | 11. Juli 2025

Prof. Dr. med. Markus Kosch

Head of Oncology Europe & Canada | Daiichi Sankyo

Hinweis

- Dies ist ein Vortrag der auf neue, für die Zukunft möglicherweise relevante therapeutische Ansätze und deren Implementierung in Deutschland hinweist
- Medizinische Präparate und diagnostische Anwendungen, die hier beschrieben werden sind daher möglicherweise gar nicht oder für die Indikation, die hier beschrieben wird, in Deutschland zugelassen
- Wo vorhanden, halte ich Sie an, die jeweiligen Verschreibungsinformationen vor einer möglichen Verordnung zu konsultieren

Wie kommen wir zur personalisierten Medizin in Deutschland?

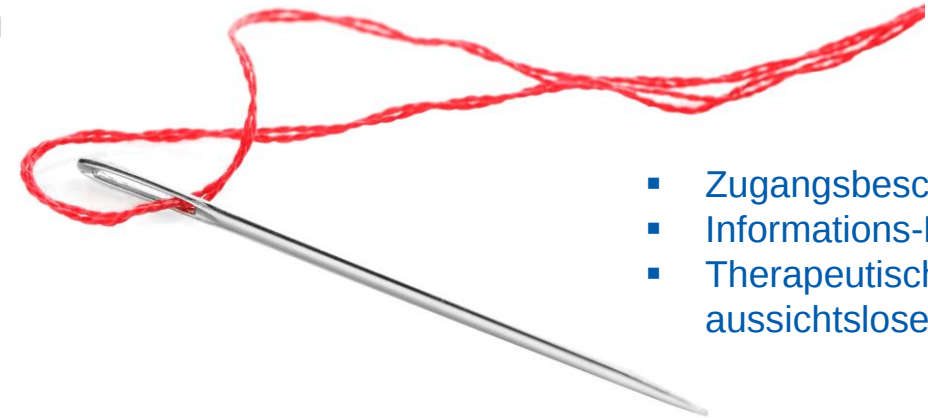


- Tumorbilogie ist divers und das Ziel spielt nicht die gleiche Rolle in jeder Konstellation
 - Zielgerichtete Tumorstudien sind oft unkontrollierte Studien
 - Regulatorischer Weg deutlich mühsamer als US
- Vergütung für unkontrollierte Studien in Deutschland ist schwierig

Ein tumorgerichtetes, organ-agnostisches Ziel zu finden und zu treffen ist nur der erste Schritt



Die Nadel finden
VS
sie einzufädeln



- Zugangsbeschränkungen
- Informations-Defizite
- Therapeutisch aussichtsloses Stadium



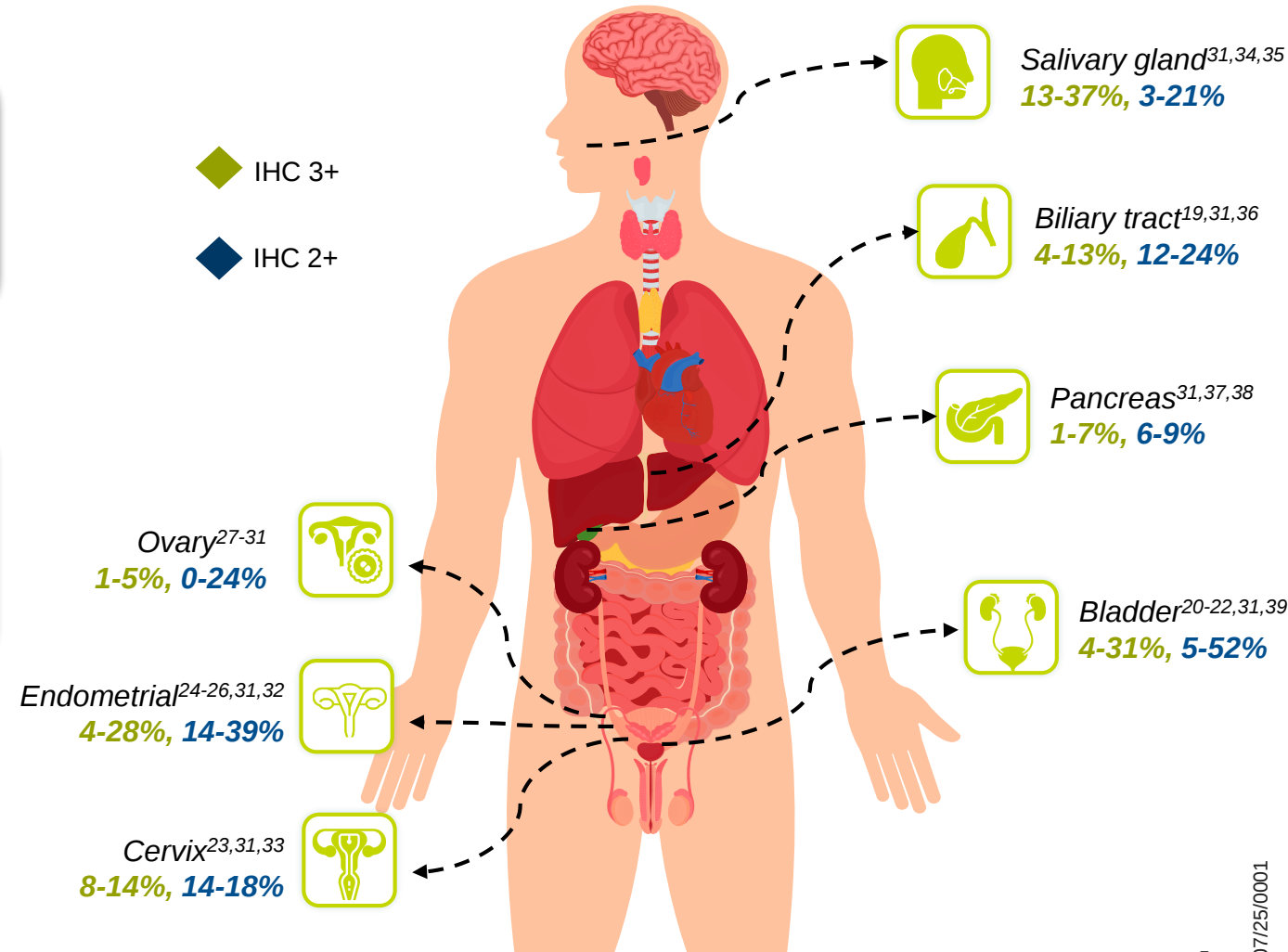
Selbst mit wirksamen Alternativen bleibt die optimale Patientenversorgung eine Herausforderung.

HER2 Überexpressierung zum Beispiel, kann in vielen Soliden Tumoren nachgewiesen werden¹⁻⁵

HER2 Prevalenz in ausgewählten Tumoren a,b

Aggressive Tumor-Phenotypen, außer bei Brust- und Magentumoren, sind oft, aber nicht immer, mit HER2 Expression verbunden^{3,6,7}

Auf Grund fehlender Standardisierung des HER2 Tests wird dieser selten ausserhalb von Brust- und Magenkrebs durchgeführt



^A Zur Zeit gibt es keinen zugelassenen HER2 Test für die Indikationen die hier gezeigt werden (cave Antikörper basierende Testverfahren können Artefakte zeigen und HER-2 Assessment Algorithmen können unterschiedliche Ergebnisse aufweisen) ^bReferenzen 1-39 können auf Wunsch gezeigt werden. Keine der Referenzen war spezifisch ausgelegt die HER-2 Prävalenz zu zeigen.

HER2 Überexpremierung kann zur Aktivierung des onkogenen HER2 Pathway führen ^{1,2}

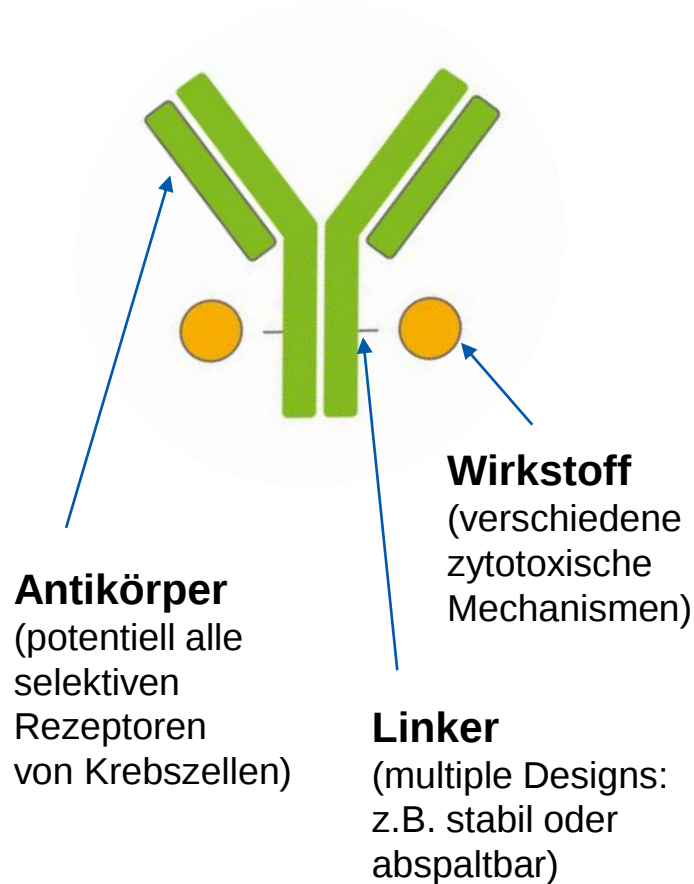
Aktivierung der HER2 Rezeptor-Tyrosinkinase führt zum Zellwachstum^{2,3}



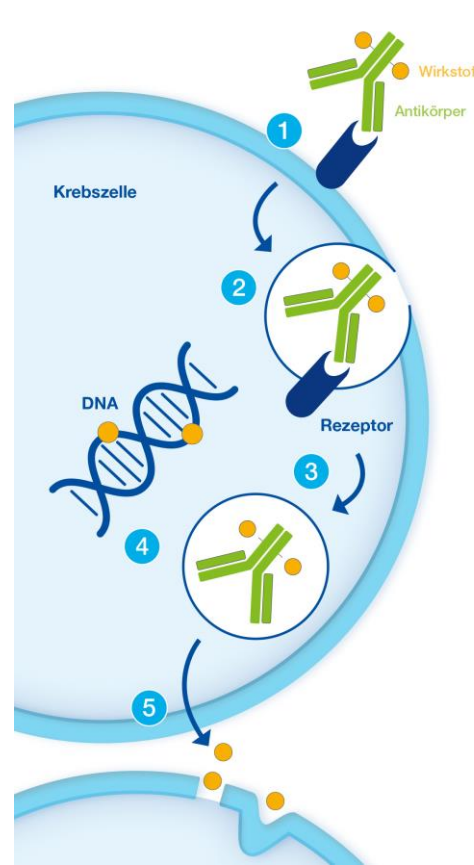
Jede der drei HER2 Veränderungen kann die Onkogenese durch Gentranskription, sowie die Überlebensverlängerung, das Wachstum, die Invasion und Metastasierung von Tumorzellen fördern.¹⁻⁴

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

Übersicht: ADC-Struktur



Wirkungsmechanismus von Antikörper Wirkstoff Konjugaten



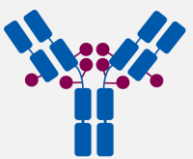
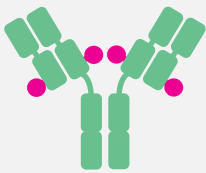
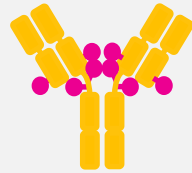
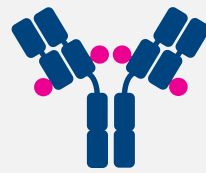
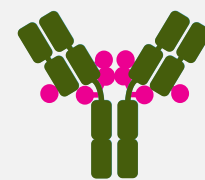
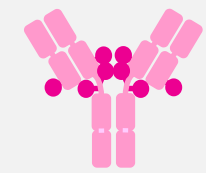
- 1 **ADC bindet** selektiv an eine tumorspezifische Struktur, z. B. den HER2-Rezeptor auf der Krebszelle
- 2 ADC wird **von der Krebszelle aufgenommen**, ein Prozess, der auch Endozytose genannt wird.
- 3 Der Wirkstoff wird in der Zelle **vom Antikörper abgespalten** (z.B. enzymatisch oder pH)
- 4 Wirkstoff 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).

Aktuelle medizinische Forschung und Entwicklung zu Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, ADC

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;
 Ogihara Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108;
 Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142;
 Ogihara Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.
 Cortes J, et al. Nature Medicine 2024 (30) 2208-2215

ADCs ermöglichen zielgerichtete Krebstherapie – basierend auf den spezifischen molekularen Eigenschaften des Tumors

Übersicht: Daiichi Sankyo ADCs in klinischer Entwicklung

<u>HER2</u> gerichtetes ADC Deruxtecan	<u>TROP2</u> gerichtetes ADC Deruxtecan	<u>HER3</u> gerichtetes ADC Deruxtecan	<u>B7-H3</u> gerichtetes ADC Deruxtecan	<u>CDH6</u> gerichtetes ADC Deruxtecan	<u>anti-TA-MUC1</u> ADC Deruxtecan	Claudin 6 ADC Modifiziertes PBD
Brustkrebs Magenkrebs Lungenkrebs (NSCLC/CRC) Gynäkologischer HER2+ Krebs (unabhängig von Lokalisation)	Brustkrebs Lungenkrebs (NSCLC)	Brustkrebs Lungenkrebs (NSCLC)	Kleinzelliger Lungenkrebs Speiseröhrenkrebs Lungenkrebs (Sq NSCLC) Prostatakrebs (mCRPC)	Eierstockkrebs	Solide Tumore	Solide Tumore
						

Neue Ziele der ADC Antikörper (z.B. anti TA-MUC1) ermöglichen Einsatz bei neuen Krebsarten
 Neuer Wirkstoffe für ADCs ermöglichen Resistenz zu überwinden und sequentielle Behandlung

Die Abbildung dient nur zur Veranschaulichung; die tatsächliche Anordnung der Arzneimittel kann abweichen. 1. Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185. 2. Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108. 3. Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142. 4. Ogitani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.

Mögliche, innovative Studienformen von denen wir die Basket-Trial Variante ausgewählt haben

Trial Design	Key Features	Patient Benefits	Statistical Approaches	Regulatory Considerations	Examples
Basket Trials	Evaluate single therapy across multiple tumor types with shared biomarker organized by molecular alteration rather than tumor origin	Access to targeted therapies regardless of tumor type. Benefits patients with rare cancers.	Bayesian methods to borrow information across cohorts. Simon two-stage designs for early futility assessment.	Potential for tumor-agnostic approvals. May require smaller sample sizes for rare molecular subgroups.	ROAR basket study LIBRETTO-001, ARROW, NCI-MATCH, ASCO-TAPUR
Umbrella Trials	Test multiple targeted therapies within single cancer type. Stratification by molecular subgroups	Multiple treatment options within single protocol.	Multi-arm, multi-stage designs. Adaptive randomization.	May support multiple simultaneous submissions. Provides comparative data within cancer type.	LUNG-MAP, Myelo-MATCH
Platform Trials	Perpetual trial infrastructure. Therapies enter/exit based on ongoing results.	Continuous access to emerging therapies.	Response-adaptive randomization.	Complex regulatory oversight. Supports iterative label expansion.	STAMPEDE trial
Real-World Evidence Intergration	Concurrent real-world data collection. External control arms. Registry-based trial components.	More representative patient populations.	Propensity score methods. Synthetic control comparisons.	Supports label expansion. Complements traditional efficacy data.	SPECTA European collaborative platform

- Fortgeschrittene Tumore, die nicht mehr kurativ behandelt werden können
- 2Linie oder mehr Patienten^a
- HER 2 2 Expression (ASCO CAP Magen Richtlinien)
 - Part 1: IHC 3+ oder IHC 2+ lokaler Test oder zentraler Test^{4,b}
 - Part 2: IHC und ISH (Kohorte B) zentraler Test
- Vorhergehende HER2- gerichtete Therapie war erlaubt
- ECOG/WHO PS 0-1

Expremierende solide Tumore^c

HER2
Gerichteter
Deruxtecan
ADC 5.4 mg/kg
Q3w

N ≈ 40 per Kohorte

Part 1¹

Kohorte 1
Gallenwegs Tumore

Kohorte 2
Blasentumore

Kohorte 3
Gebärmutterhals Tumore

Kohorte 4
Uterus Tumore

Kohorte 5
Eierstock Tumore

Kohorte 6
Bauchspeicheldrüsen-Tumore

Kohorte 7
Andere Tumore

Part 2^{3, g}

Kohorte A
HER 2 IHC 3+ metastasierte solide Tumore

Kohorte B
HER2 IHC 2+/ISH+ metastasierte solide Tumore

Kohorte C
HER2 IHC 2+ oder 1+ Uterus Tumore

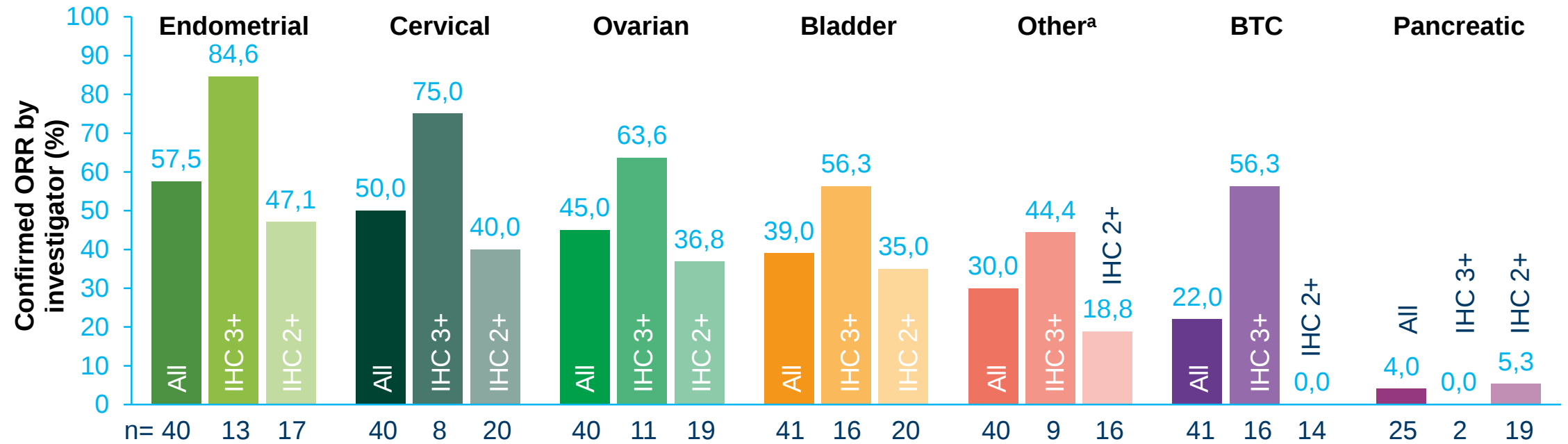
Kohorte D
HER2 IHC 2+ oder 1+ Eierstocktumore

Kohorte E
HER2 IHC 2+ oder 1+ Gebärmutterhals Tumore

- Primärer Endpunkt**
- Ansprechrate (investigatorⁱ)
- Sekundäre Endpunkte**
- DoR^{2,i}
 - DCR^{2,i}
 - PFS^{2,i}
 - OS
 - Safety
- Exploratorische Endpunkte**
- Analyse im Bezug auf HER2 Status^{5,j}
 - Analyse anderer Biomarker^{5,j}

Nature Communications (2025) 16:4972 | 1. Meric-Bernstam F et al. Presented at: ESMO Congress; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. LBA34. 2. Meric-Bernstam F, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42:47–58. 3. Study NCT04482309. ClinicalTrials.gov website. 4. Hofmann M et al. *Histopathology* 2008;52(7):797–805. 5. Makker V, et al. Presented at: SGO 2024 Annual Meeting; March 16-18, 2024; San Diego, California.

Das Ergebnis dieser Basket-Studie ist für viele Patienten und HCPs von Bedeutung. ORR und DoR in allen Kohorten, dargestellt bei zentral getestetem HER2 Status^{1,2}



Median DoR,
months (95% CI)^b

NR (9.9-NR)	14.2 (4.1-NR)	11.3 (4.1-22.1)	8.7 (4.3-11.8)	22.1 (4.1-NR)	8.6 (2.1-NR)	5.7 (NR-NR)
----------------	------------------	--------------------	-------------------	------------------	-----------------	----------------

	All patients (N=267)	IHC 3+ (n=75)	IHC 2+ (n=125)
ORR, % (95% CI)	37.1 (31.3–43.2)	61.3 (49.4–72.4)	27.2 (19.6–35.9)
Median DoR, months (95% CI) ^b	11.3 (9.6–17.8)	22.1 (9.6–NR)	9.8 (4.3–12.6)

Analysis of ORR by investigator was performed in patients who received ≥1 dose of T-DXd; all patients (N=267; including 67 patients with IHC 1+ [n=25], IHC 0 [n=30], or unknown IHC status [n=12] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=75) or IHC 2+ (n=125) status. Analysis of DoR was performed in patients with objective response who received ≥1 dose of T-DXd; all patients (n=99; including 19 patients with IHC 1+ [n=6], IHC 0 [n=9], or unknown IHC status [n=4] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=46) or IHC 2+ (n=34) status.

^aResponses in extramammary Paget's disease, head and neck cancer, oropharyngeal neoplasm, and salivary gland cancer; ^bIncludes patients with a confirmed objective response only.

1. Meric-Bernstam F et al. Presented at: ESMO Congress; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. LBA34. 2. Meric-Bernstam F, et al. *J Clin Oncol*. 2024;42:47–58.

Nebenwirkungen des HER-2 gerichteten ADC Deruxtecan in dieser Studie

n (%)	All patients (N=267)
Alle Nebenwirkungen	226 (84.6)
Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen Grad ≥3	109 (40.8)
Schwere arzneimittelbezogene Nebenwirkungen	36 (13.5)
Nebenwirkungen, die mit einem Stop des Arzneimittels verbunden waren	23 (8.6)
Nebenwirkungen, die mit einer Dosisreduktion des Arzneimittels verbunden waren	54 (20.2)
Arzneimittelverbundene Nebenwirkungen mit Todesfall	4 (1.5) ^a

Analyses included patients who received ≥1 dose of T-DXd (N=267). Median total treatment duration was 5.6 months (range 0.4–31.1).²
^aIncluded pneumonia (n=1), organizing pneumonia (n=1), pneumonitis (n=1), and neutropenic sepsis (n=1).
 1. Meric-Bernstam F, et al. *J Clin Oncol*. 2024;42:47–58. 2. Meric-Bernstam et al. Presented at: ESMO Congress; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. LBA34.

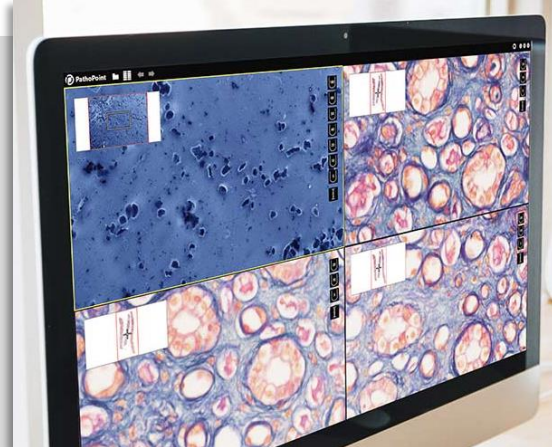
Tumoragnostische Therapie, Basket-Studien, EMA und IQWiG

- Akzeptiert nicht-randomisierte Studien in Ausnahmefällen
- Basket-Studien sind für Tumoragnostische Medikamente erlaubt
- 3 Tumoragnostische Zulassungen, erstmals im April 2022, im Vergleich zu 9 Zulassungen bei der FDA
- IQWiG Sichtweise: einarmige Studien sind nicht informativ genug, um uns Entscheidungen über die beste Therapieauswahl zwischen mehreren Optionen zu erwägen
- IQWiG Nutzungsbewertung der drei in Deutschland zugelassenen Tumoragnostischen Medikamente:
 - Zusatznutzen nicht belegt

Wie finden wir unsere Ziele in Zukunft?



Zielgerichtete Therapie
braucht Diagnostik



Digitale
Pathologie

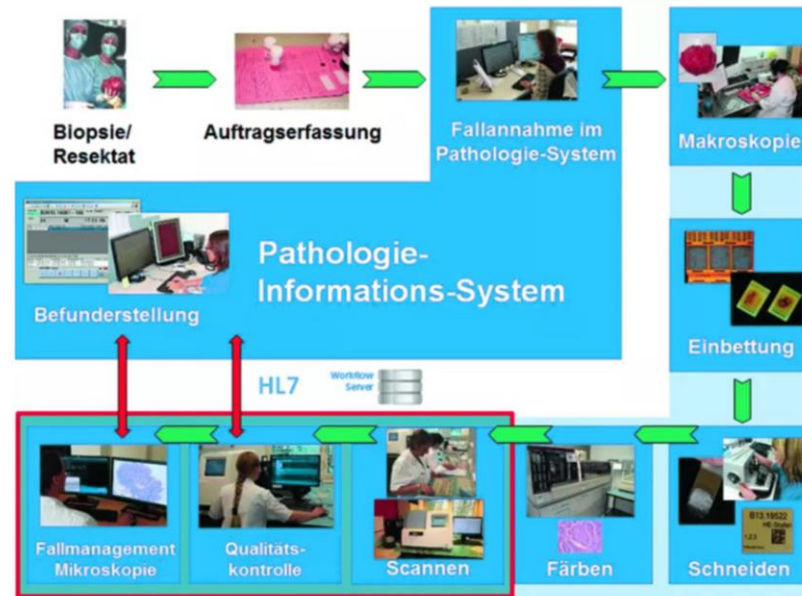


Next Generation
Sequencing

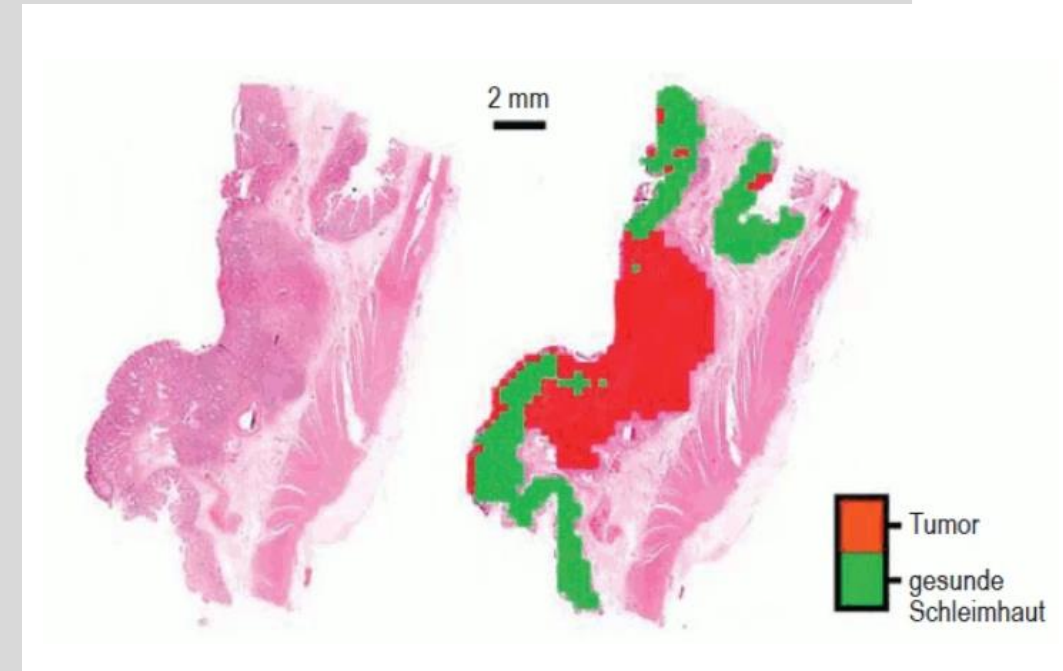
- Diagnostik folgt der Therapie
- Vergütung der Diagnostik ist begrenzt
 - IVDR hilft nicht immer
 - Diagnostik ist fragmentiert
- Neue Technologie braucht viel Zeit bis zum breiten Uptake

Digitale Pathologie und Künstliche Intelligenz zur Findung neuer Biomarker

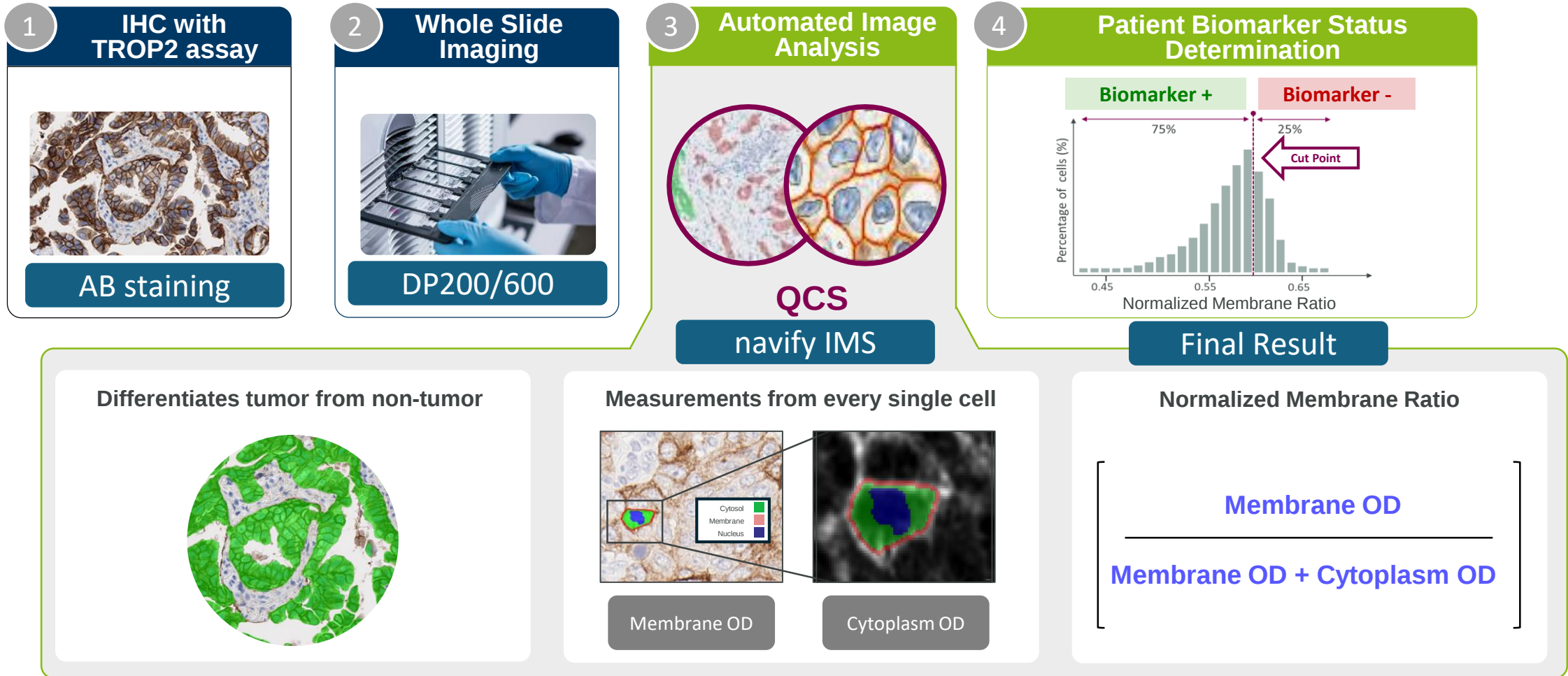
Digitaler Pathologie-Flow



Simple KI-Anwendung zur Identifizierung gesund/Krebs



Für ein reproduzierbares Ergebnis müssen alle Elemente der digitalen Pathologie aufeinander abgestimmt sein



Klinische Nutzbarkeit alleine ist nicht genug

- Kapital-Investment und Vergütung
- Verständnis der Vorteile der digitalen Pathologie unter den klinischen Anforderungen
- Vergleichbare, austauschbare und beliebig kombinierbare Soft- und Hardware in allen Krankenhäusern und Laboren
- Testvolumen muss Investitionen gerechtfertigen



“You have to bring on the Oncologists or the clinicians. They're the ones who drive business in the laboratory. If they want it, the lab will make it happen. If they don't want it, it's not going to happen.”

Pathologist, US

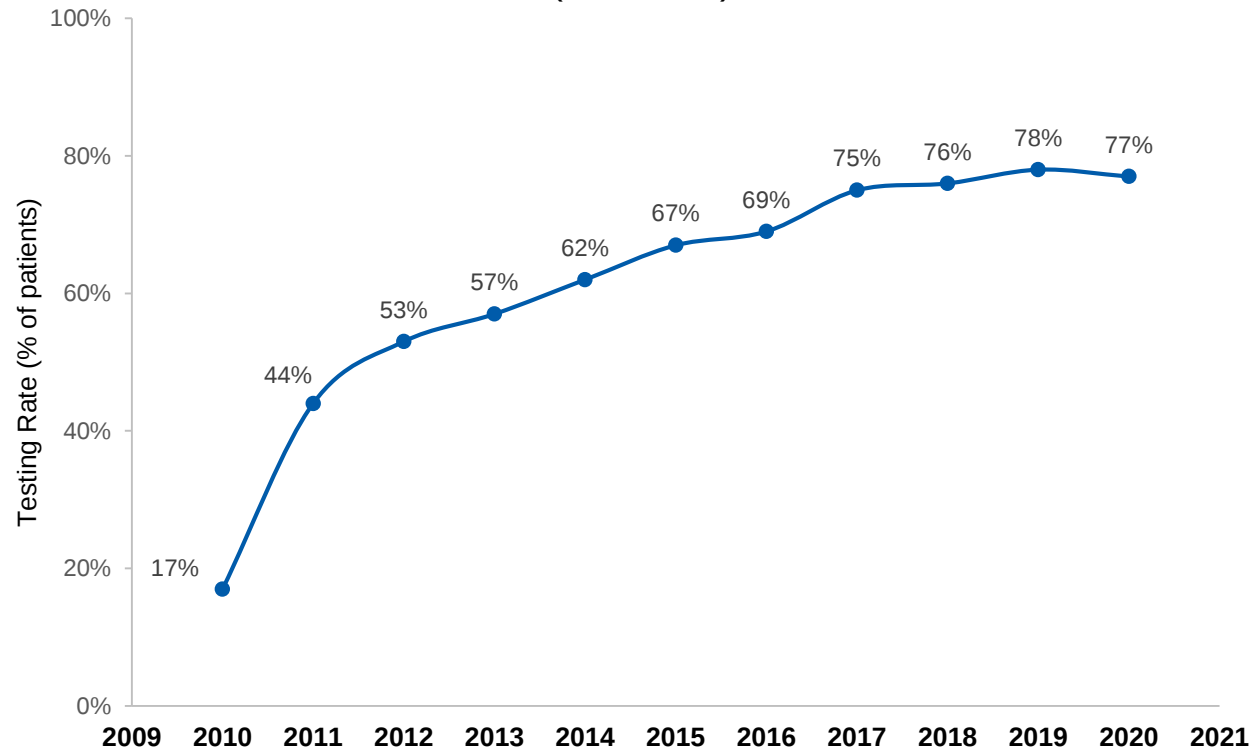


“I think reimbursement is the main driver. If we can capture the charge for a test here, once you pay up front to bring something in and it doesn't take that long to pay it off and start collecting. I don't know beyond that what other drivers there are.”

Pathologist, US

Einführung neuer Tests: Ein zeitintensiver Prozess abhängig von der Medikamentenverfügbarkeit

EGFRm Testing Rate in neu diagnostizierten aNSCLC Patienten in den USA¹
(n=67,281)



Analysis conducted by Takeda using Flatiron Health real-world evidence [database](#) of ~2M members with cancer in the US from January 1, 2011-December 31, 2020.

- Richtlinien legen den Grundstein
- Andere, neue Biomarker treiben den Bedarf
- PCR Technology wird bei mehr Institutionen verwendet
- **Kostenvergütung**
- Diagnostische Unternehmen investieren in neue Technologie (NGS)

Es kann auch schneller gehen:

- **PD-L1 Test erreichte 60% in Jahr 1 ab Start**
- Klinischer Bedarf, Einfachheit des Testes
Kostenvergütung Investment des
Medikamentenherstellers

Was muss sich ändern?

1. Die best-verfügbare Evidenz kann zu einer positiven Nutzenbewertung führen, wenn die Gewinnung höherer Evidenz nicht möglich oder unangemessen ist.
2. In Behandlungssituationen der letzten Therapielinie oder Best-Supportive-Care werden die Ergebnisse von unkontrollierten Studien als ausreichende Evidenz akzeptiert, wenn hohe Ansprechraten gezeigt werden.
3. Etablierung einer neuen AMNOG Kategorie für tumoragnostische Medikamente, die eine faire Evaluierung erlaubt.
4. Einführung einer rechtlichen Regelung, die einen wirtschaftlichen Nachteil für den Hersteller durch die Einreichung einer tumoragnostischen Indikation ausschließt.
5. Co-Creation: Zusammenarbeit zwischen Herstellern und Krankenkassen, um innovative Preismodelle über Indikationen und ergebnisbasiert zu erarbeiten.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



Referenzen

Reference(s) Slide 5

1. Ménard S et al. *Ann Oncol*. 2001;12(suppl 1):S15-S19. 2. Scholl S et al. *Ann Oncol*. 2001;12(suppl 1):S81-S87. 3. Yan M et al. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(1):157-164. 4. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-mutant non-small cell lung cancer. Accessed December 26, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-mutant-non-small-cell-lung>. 5. Indini A et al. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4774. 6. Li Z et al. *EBioMedicine*. 2020;62:103074. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103074. 7. Dean-Colomb W et al. *Eur J Cancer*. 2008;44(18):2806-2812. doi:10.1016/j.ejca.2008.09.013 8. Jeong H et al. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):161. 9. Lamarca A et al. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9 10. Rosenberg JE et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2592-2600. doi:10.1200/JCO.19.01140. 11. Tagawa ST et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474-2485. doi:10.1200/JCO.20.03489. 12. Bellmunt J et al. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683. 13. Makker V et al. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437-448. doi:10.1056/NEJMoa2108330. 14. Weiss GR et al. *Gynecol Oncol*. 1990;39(3):332-336. doi:10.1016/0090-8258(90)90262-j. 15. Chung HC et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470-1478. doi:10.1200/JCO.18.01265. 16. Oaknin A et al. *Ann of Oncol*. 2022;33(suppl_7):S235-282. 17. Pujade-Lauraine E et al. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489. 18. Mita N et al. *J Clin Med*. 2019;8(6):761. doi:10.3390/jcm8060761. 19. Vivaldi C et al. *Oncologist*. 2020;25(10):886-893. 20. Gårdmark T et al. *BJU Int*. 2005;95(7):982-986. 21. Moustakas G et al. *J Int Med Res*. 2020;48(1):300060519895847. 22. Moktefi A et al. *Mod Pathol*. 2018;31(8):1270-1281. 23. Shi H et al. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(1):86-95. 24. Halle MK et al. *Br J Cancer*. 2018;118(3):378-387. 25. Vermij L et al. *Histopathology*. 2021;79(4):533-543. 26. Buza N et al. *Arch Pathol Lab Med* 138(3): 343–350. 27. Tuefferd M, et al. *PLoS One*. 2007;2(11):e1138. 28. Ersoy E et al. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41(4):313-319. 29. Chung YW et al. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(5):e75. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e75 30. Pils D et al. *Br J Cancer*. 2007;96:485-491. 31. Uzunparmak B et al. *Ann Oncol*. 2023;34(11):1035-1046. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.005. 32. Semiz HS et al. *Turk J Pathol*. 2023;39(1):055-063. DOI: 10.5146/tjpath.2022.01588. 33. Panek G et al. *Gyn Oncol Warsaw*. 2007;5(4):218-235. 34. Glisson B, et al. *Clin Cancer Res*. 2004;10(3): 944–946. 35. Egebjerg K, et al. *Front Oncol*. 2021;11:693394. doi:10.3389/fonc.2021.693394. 36. Roa I et al. *Gastrointest Cancer Res*. 2014;7(2):42-48. 37. Chou A et al. *Genome Med*. 2013;5(8):78. 38. Han SH et al. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):653. 39. Fleischmann A et al. *Eur Urol*. 2011;60(2):350-357. Doi:10.1016/j.eururo.2011.05.035

Reference(s) Slide 6 for abbreviated references:

1. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(1):33-48.
2. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(4):575-588.
3. Daks AA, Fedorova OA, Shualov OY, Parfenev SE, Barlev NA. The role of ERBB2/HER2 tyrosine kinase receptor in the regulation of cell death. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85:1277–1287.
4. Sun LF, Yang K, Wang YG, et al. The role of HER2 in self-renewal, invasion, and tumorigenicity of gastric cancer stem cells. *Front Oncol*. 2020. doi:10.3389/fonc.2020.01608