

Paradigmenwechsel in der Therapie des HER2+ Mammakarzinoms durch ADCs der nächsten Generation

Dr. med. vet. Kirsten Dettmar

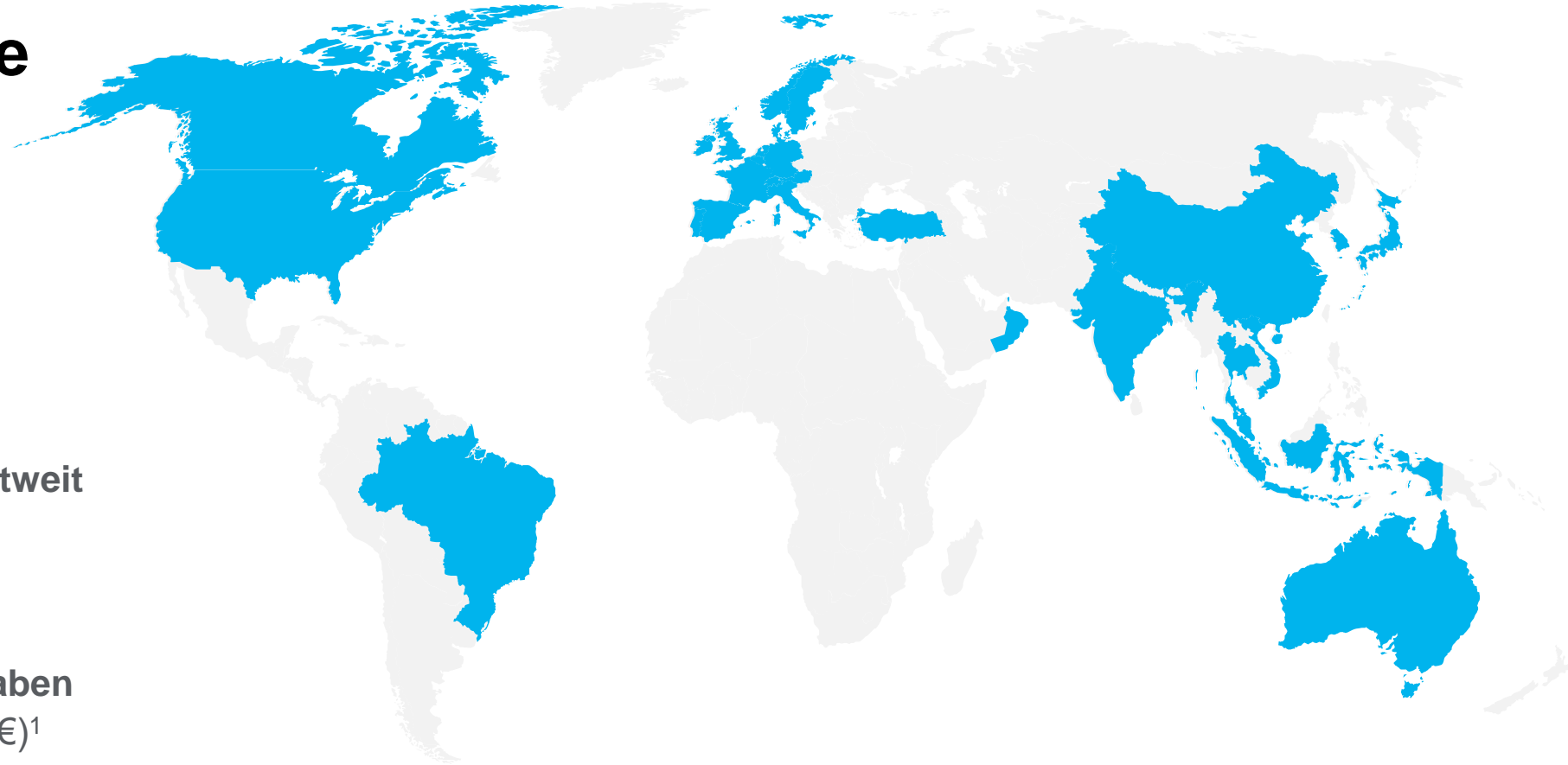
Country Medical Director Oncology
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Daiichi Sankyo

Mehr als 120 Jahre

Forschungs-

Geschichte



Präsenz in > 20 Ländern weltweit
Globales pharmazeutisches
Unternehmen

> 24 % Anteil der F&E-Ausgaben
am Jahresumsatz (1,95 Mrd. €)¹

17

F&E-Standorte
in 10 Ländern

>16,000

Mitarbeiterinnen und
Mitarbeiter weltweit

13

Produktionsstandorte
in 6 Ländern

¹ https://www.daiichisankyo.com/files/investors/library/quarterly_result/2020/pdf/FY2020_Q4_Financial_Results_Presentation_EE.pdf
Quelle: [Financial Highlights - Daiichi Sankyo](#); Unternehmenspräsentation 2022

Daiichi Sankyo - Präsenz in Europa & Deutschland

13
Europäische
Landesgesellschaften
+ Kanada

>2.000
europäische
Mitarbeiterinnen
und Mitarbeiter



PFAFFENHOFEN
Europäischer
Produktionsstandort



MÜNCHEN
Europa &
Deutschland
Zentrale



Pfaffenhofen an der Ilm

Der **einzigste globale** Produktionsstandort außerhalb Japans

Pharmazeutische Entwicklung

Legt die optimale Formulierung für das Arzneimittel fest, prüft die besten Herstellungsmethoden für das Arzneimittel und bewertet die Stabilität der neuen Arzneimittelformulierung.

Übernimmt eine führende Rolle bei einer zunehmenden Zahl von galenischen Forschungsprojekten weltweit.

Pharmazeutische und biotechnologische Produktion

Herstellung & Lieferung in > 50 Länder weltweit

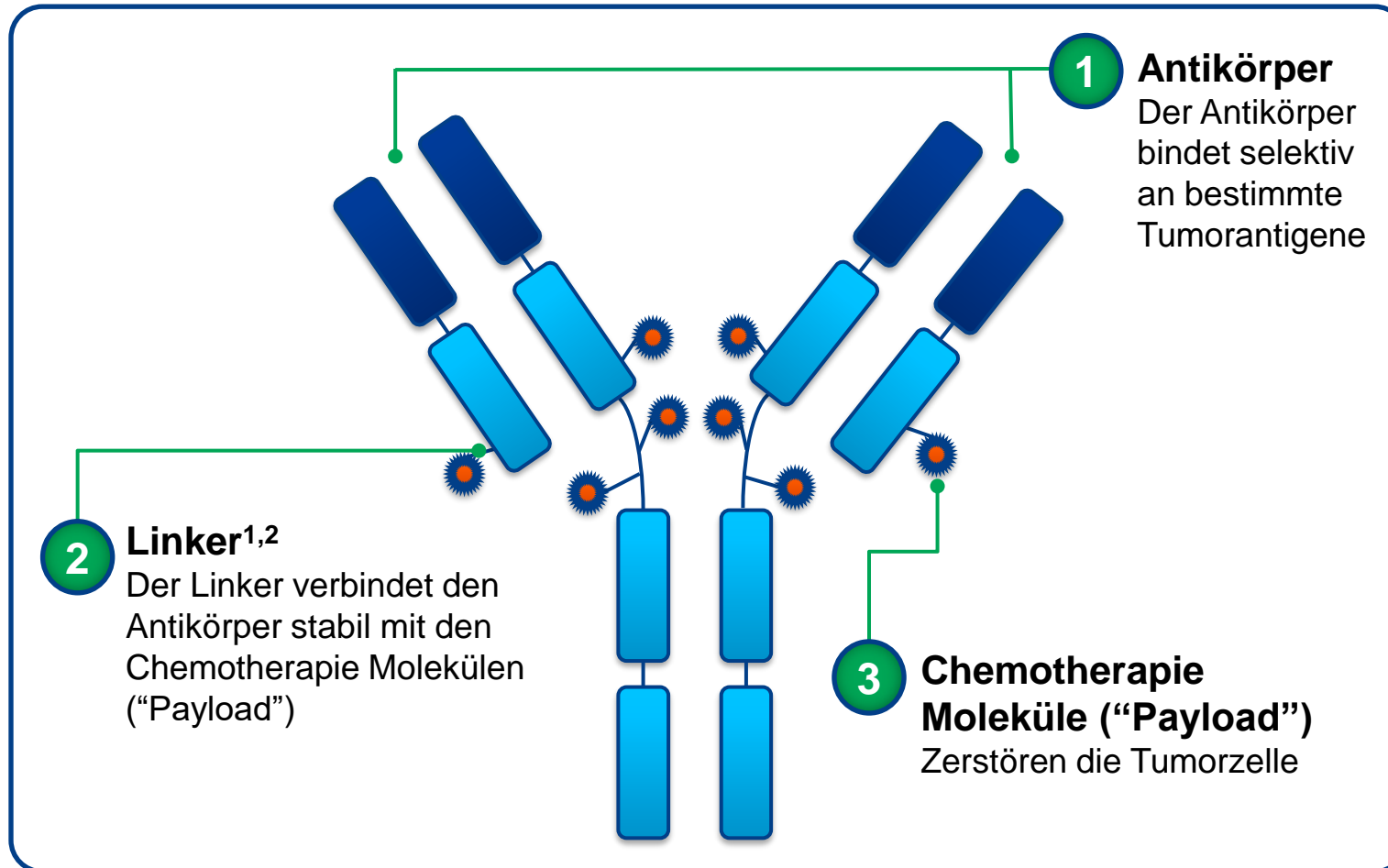
Die Weichen für die Zukunft stellen

Große Investitionen: Neue Gebäude, Technologien und Ausstattung



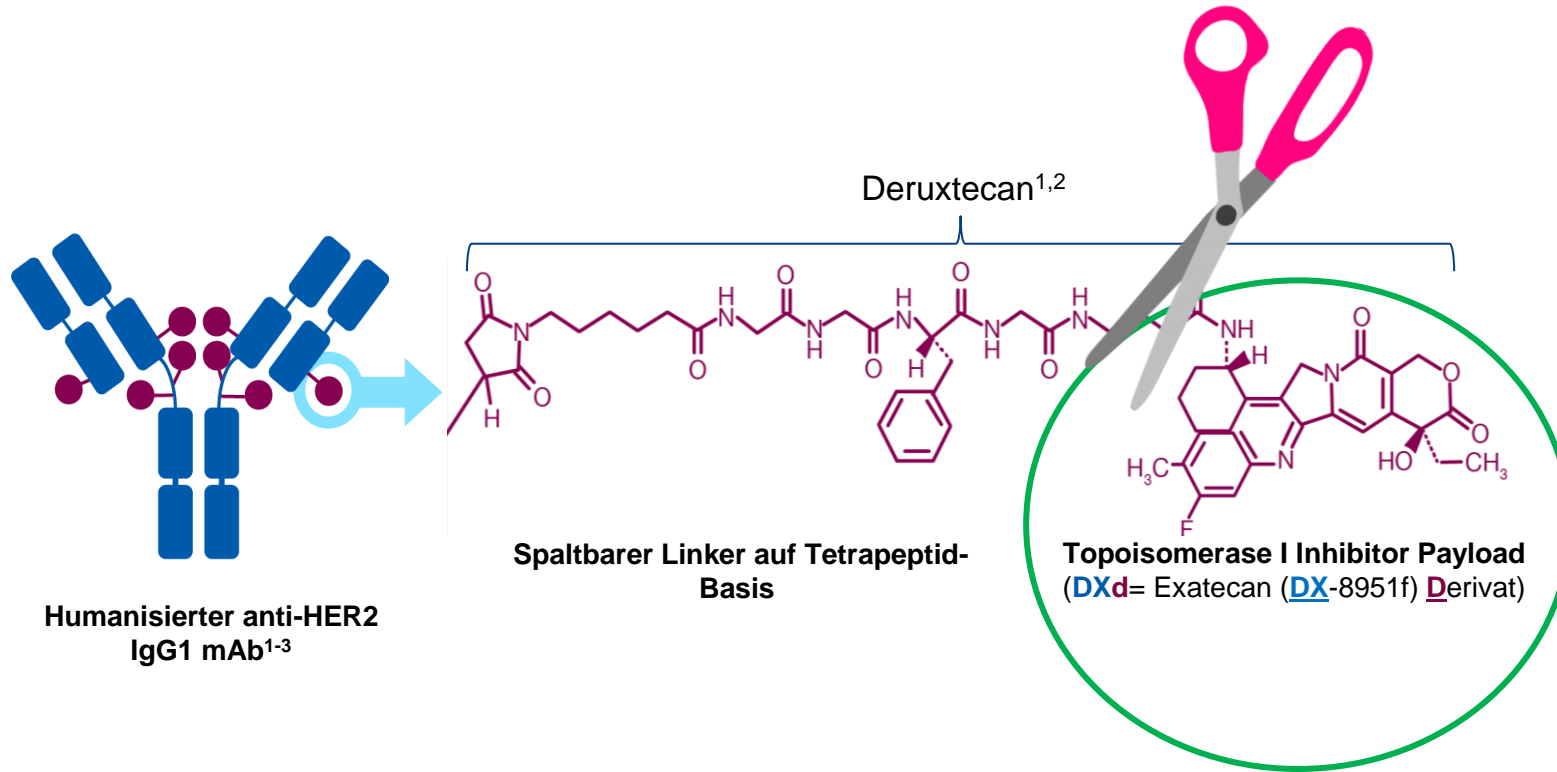
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)

kombinieren die **zielgerichtete Therapie** eines Antikörpers mit der **Potenz einer Chemotherapie**



Trastuzumab-Deruxtecan* (T-DXd, Enhertu®)

Ein ADC der nächsten Generation



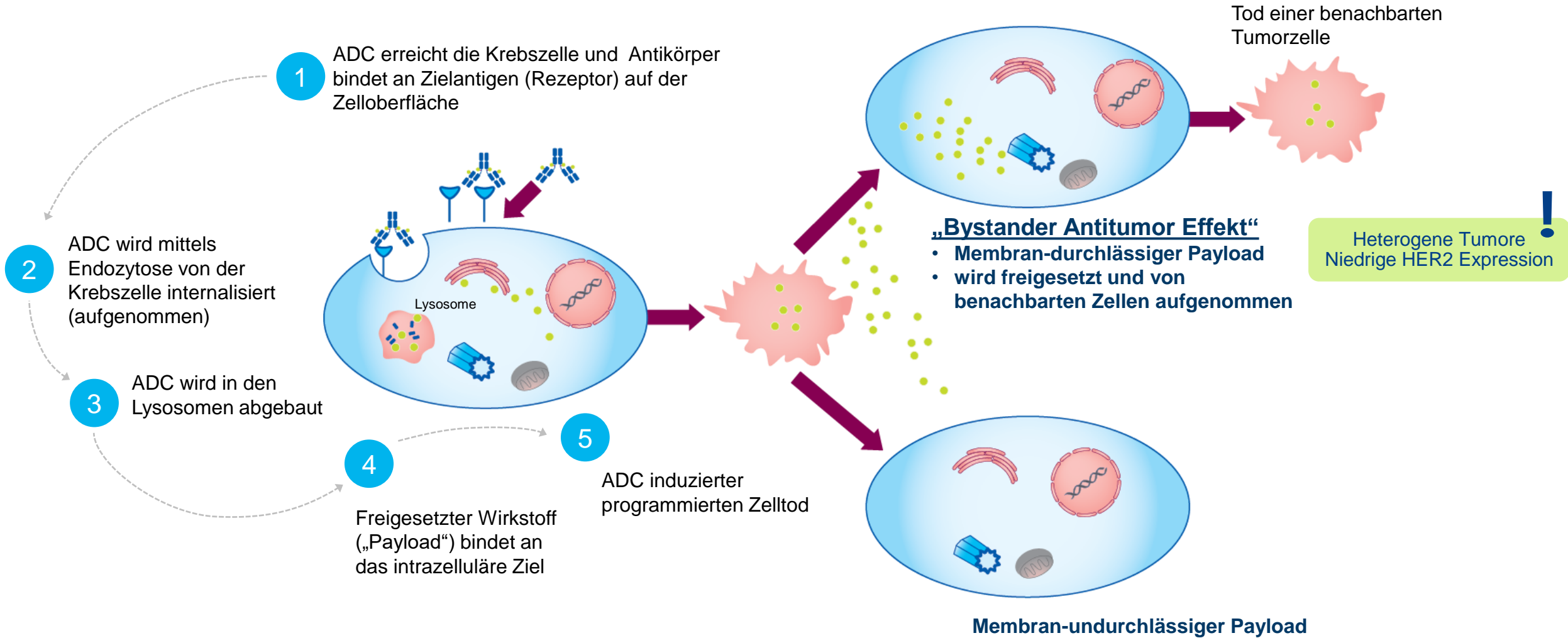
- 1 Wirkmechanismus des Payloads: Topoisomerase-I-Inhibitor ^{1,2,a}
- 2 Hohe Potenz des Payloads ^{1,2,a}
- 3 Hohes Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis (DAR) $\approx 8:1$ ^{1,2,a}
- 4 Kurze systemische Halbwertszeit des Payloads ^{1,2}
- 5 Stabiles Linker-Payload-System ^{1,2,a}
- 6 Tumorspezifisch-spaltbarer Linker ^{1,2,a}
- 7 Bystander-Antitumoreffekt ^{1,4,a}

^a Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften befindet sich in Prüfung.

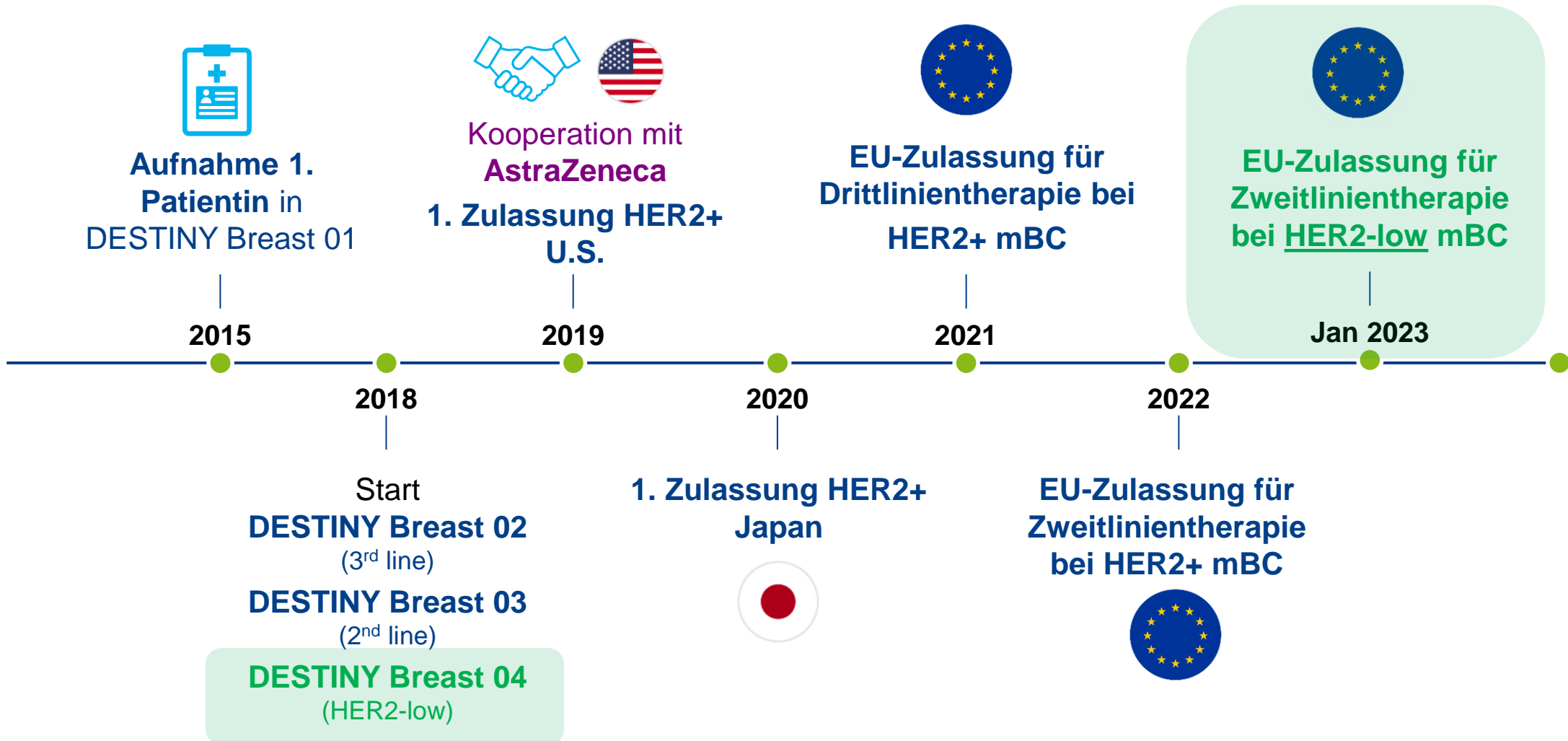
1. Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173-185. 2. Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-5108. 3. Trail PA, et al. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-142. 4. Ogitani Y, et al. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039-1046.

*Joint global development and commercialization agreement with Daiichi Sankyo/AstraZeneca as of March 2019

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – wie funktioniert's ?



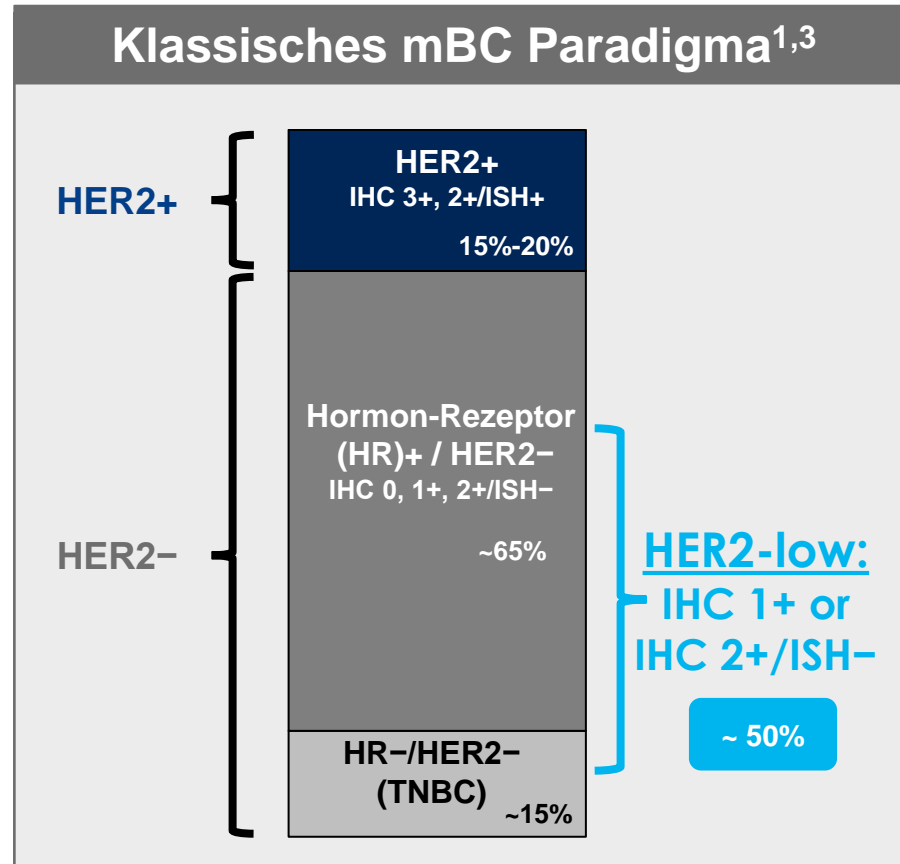
Entwicklung von Trastuzumab-Deruxtecan* (Enhertu®)



*Joint global development and commercialization agreement with Daiichi Sankyo/AstraZeneca as of March 2019

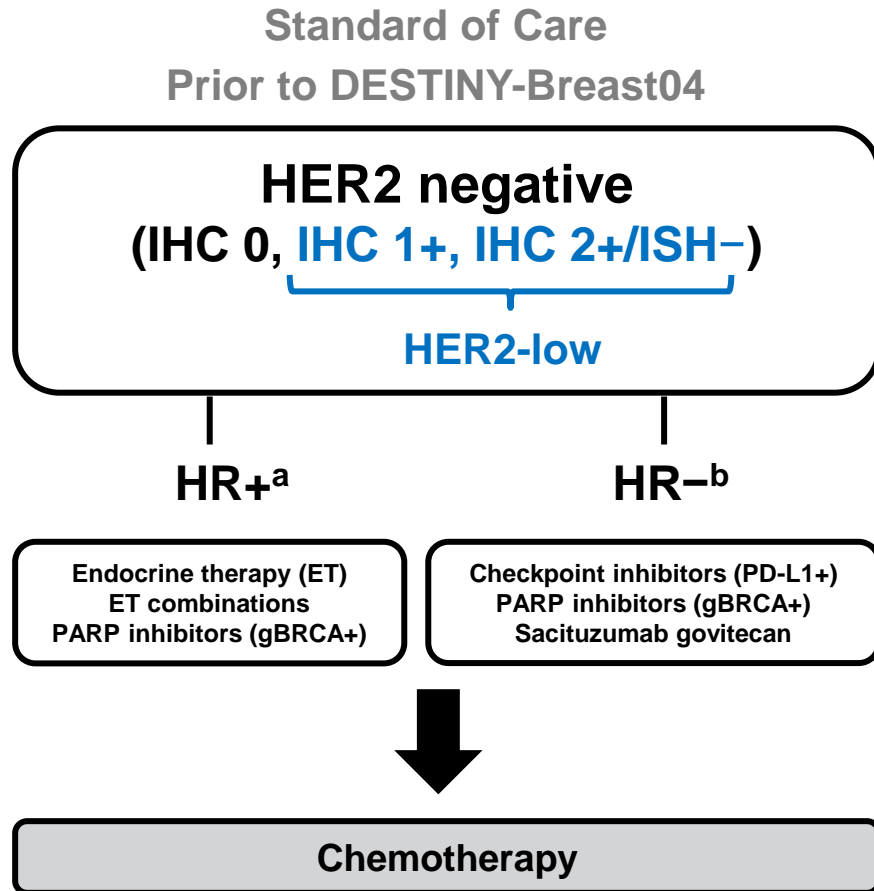
Ca. 50% der bisher als HER2-negativ eingestuften metastasierten Brustkrebs Tumore weisen **niedrige HER2-Werte** auf, was (nun) klinisch bedeutsam ist¹

Leitlinien empfehlen, den HER2-Status bei allen BC Patient:innen zu erheben²



1. Schettini F et al. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1. 2. Wolff AC et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122. 3. Tarantino P et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962.

HER2-low → Startschuss in eine **neue Ära**



Bisher wurden Brustkrebs-Patient:innen mit niedriger HER2-Expression als **HER2-negativ** eingestuft, mit **begrenzten Optionen in späteren Therapielinien**.¹⁻⁵

Die Zulassung von ENHERTU® bei HER2-low mBC ist ein **bedeutender klinischer Fortschritt**.

Erstmals gibt es eine zielgerichtete Therapieoption für diese Patient:innen.

^aImmunoreactive for estrogen or progesterone receptor in ≥1% tumor cell nuclei. ^bImmunoreactive for estrogen or progesterone receptor in <1% tumor cell nuclei.

1. Tarantino P et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. 2. Aogi K et al. *Ann Oncol*. 2012;23:1441-1448. 3. Eiger D et al. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1015. 4. Fehrenbacher L et al. *J Clin Oncol*. 2019;38(5):444-453. 5. Kaufman PA et al. *J Clin Oncol*. 2015;33:594-601.



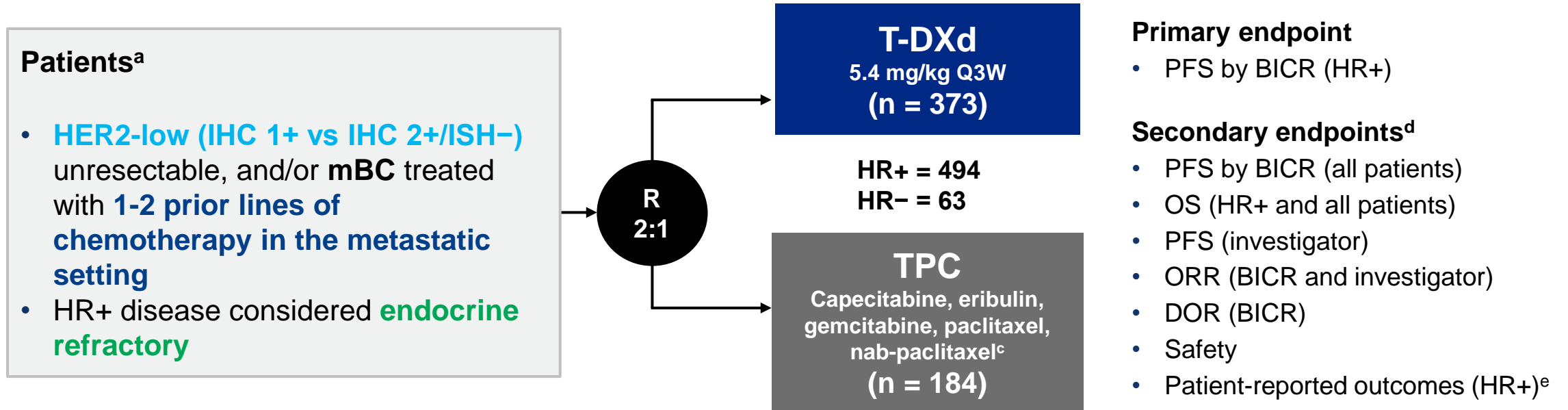
DESTINY-Breast04

Trastuzumab Deruxtecan* (T-DXd) vs
Treatment of Physician's Choice (TPC) in
Patient:innen mit **HER2-low**
inoperablem und/ oder metastasiertem Brustkrebs

Dezember 2022

DESTINY-Breast04: Study Design

An open-label, multicenter, phase 3 study (NCT03734029)¹⁻³



Stratification factors

- Centrally assessed HER2 status^b (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6i) versus HR-

Exploratory analysis subgroups (all patients)

- Prior CDK4/6i use (**HR+ cohort**; yes, no)
- Disease burden (low = 0-2; high = 3+ sites)
- Rapid progression (disease progression ≤6 months of neo/adjuvant therapy)
- HER2 status (IHC 1+, IHC 2+/ISH-)

- Number of prior lines of chemotherapy (1, 2)
- Age (<65, ≥65 years)
- Baseline CNS metastases (yes, no)
- Prior anthracycline treatment (yes, no)

^aIf patients had HR+ mBC, prior endocrine therapy was required. ^bPerformed on adequate archived or recent tumor biopsy per ASCO/CAP guidelines using the VENTANA HER2/neu (4B5) investigational use only [IUO] Assay system. ^cTPC was administered according to the label. ^dEfficacy in the HR- cohort was an exploratory endpoint. ^eThe patient-reported outcomes analysis was conducted in the HR+ cohort (per the statistical analysis plan) since the primary efficacy endpoint was evaluated in the HR+ cohort.

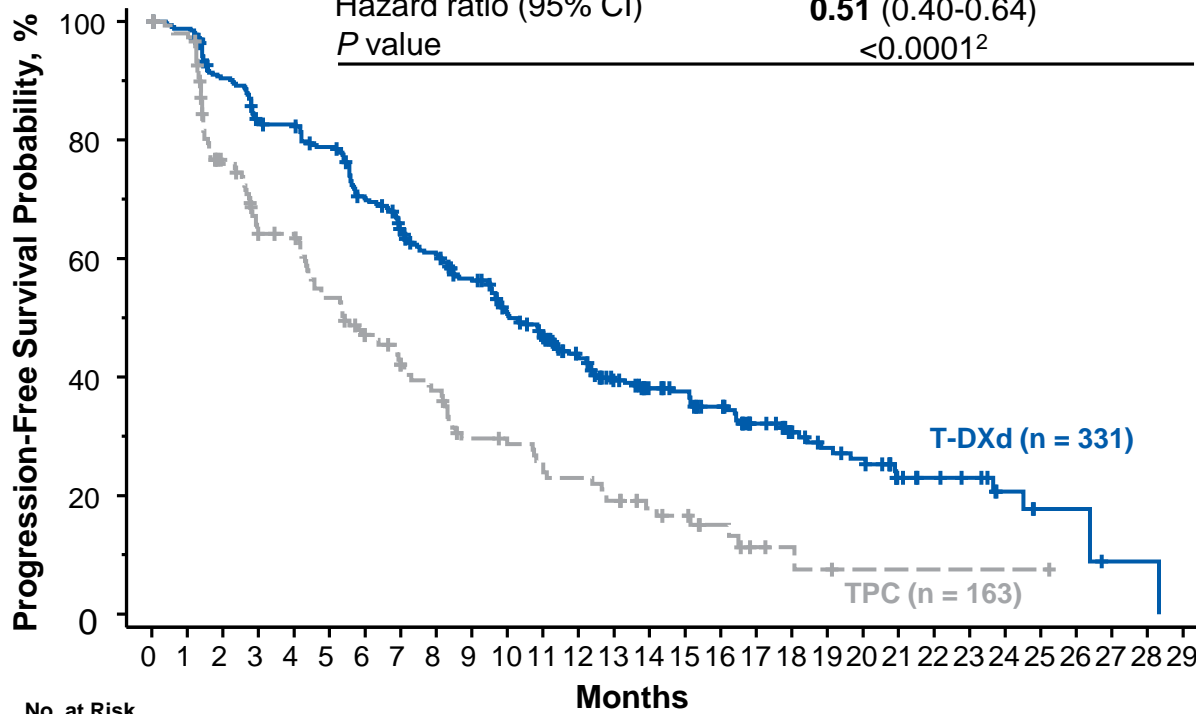
1. Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. 2. Harbeck N et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 5-9, 2022; San Antonio, TX. Poster P1-11-0. 3. Prat A et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 5-9, 2022; San Antonio, TX. Poster HER2-18.

Progressions-freies Überleben (PFS) in HR+ und all patients¹



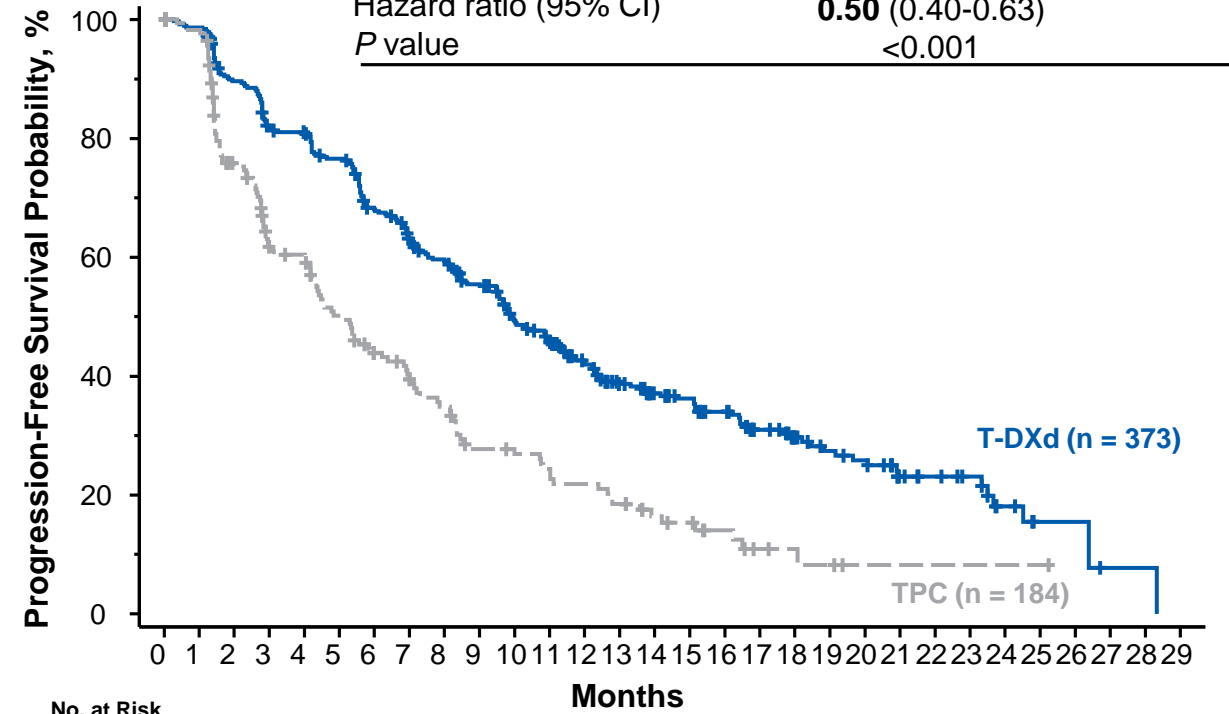
DESTINY-Breast04: January 11, 2022, DCO

| | Hormone receptor-positive | |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | T-DXd (n = 331) | TPC (n = 163) |
| mPFS (95% CI), mo | 10.1 (9.5-11.5) | 5.4 (4.4-7.1) |
| Hazard ratio (95% CI) | 0.51 (0.40-0.64) | |
| P value | <0.0001² | |



T-DXd (n = 331): 331 324 290 265 262 248 218 198 182 165 142 128 107 89 78 73 64 48 37 31 28 17 14 12 7 4 4 1 1 0
 TPC (n = 163): 163 146 105 85 84 69 57 48 43 32 30 27 24 20 14 12 8 4 3 2 1 1 1 1 1 1 1 0

| | All patients (HR+ and HR-) | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| | T-DXd (n = 373) | TPC (n = 184) |
| mPFS (95% CI), mo | 9.9 (9.0-11.3) | 5.1 (4.2-6.8) |
| Hazard ratio (95% CI) | 0.50 (0.40-0.63) | |
| P value | <0.001 | |



T-DXd (n = 373): 373 365 325 295 290 272 238 217 201 183 156 142 118 100 88 81 71 53 42 35 32 21 18 15 8 4 4 1 1 0
 TPC (n = 184): 184 166 119 93 90 73 60 51 45 34 32 29 26 22 15 13 9 5 4 3 1 1 1 1 1 1 1 0

Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. 2. Modi S et al. Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, June 2022, LBA3.

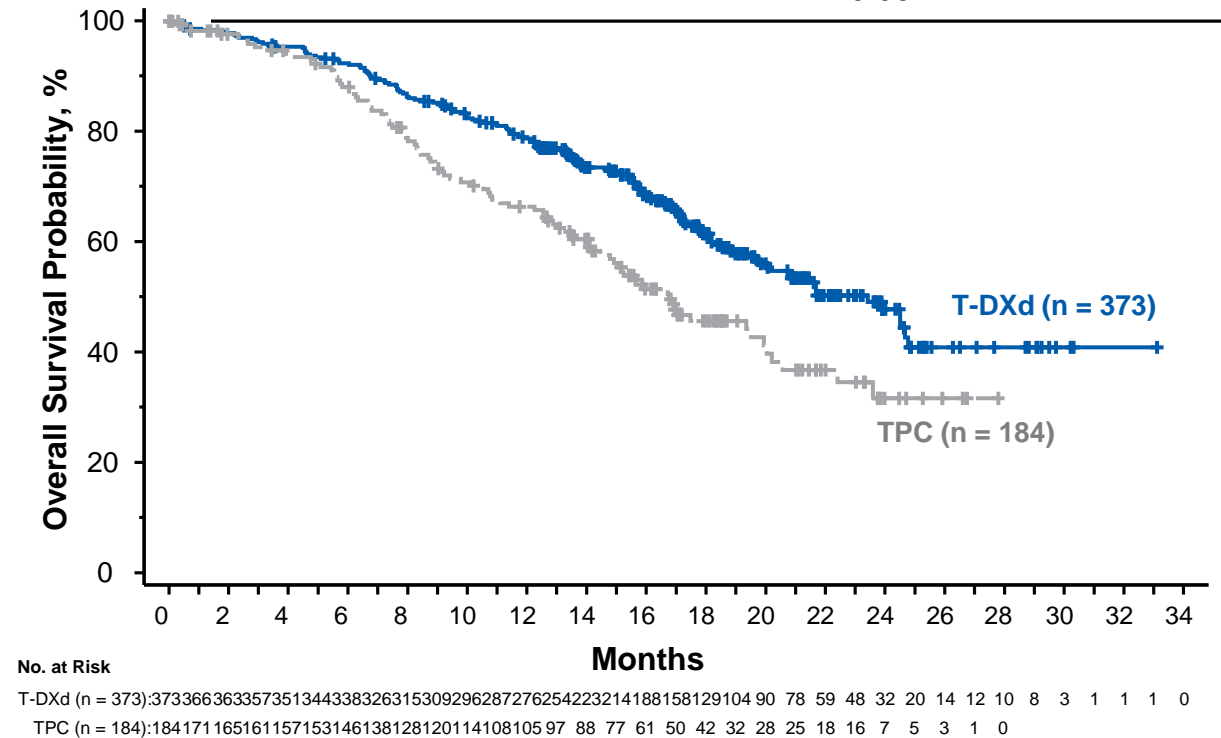
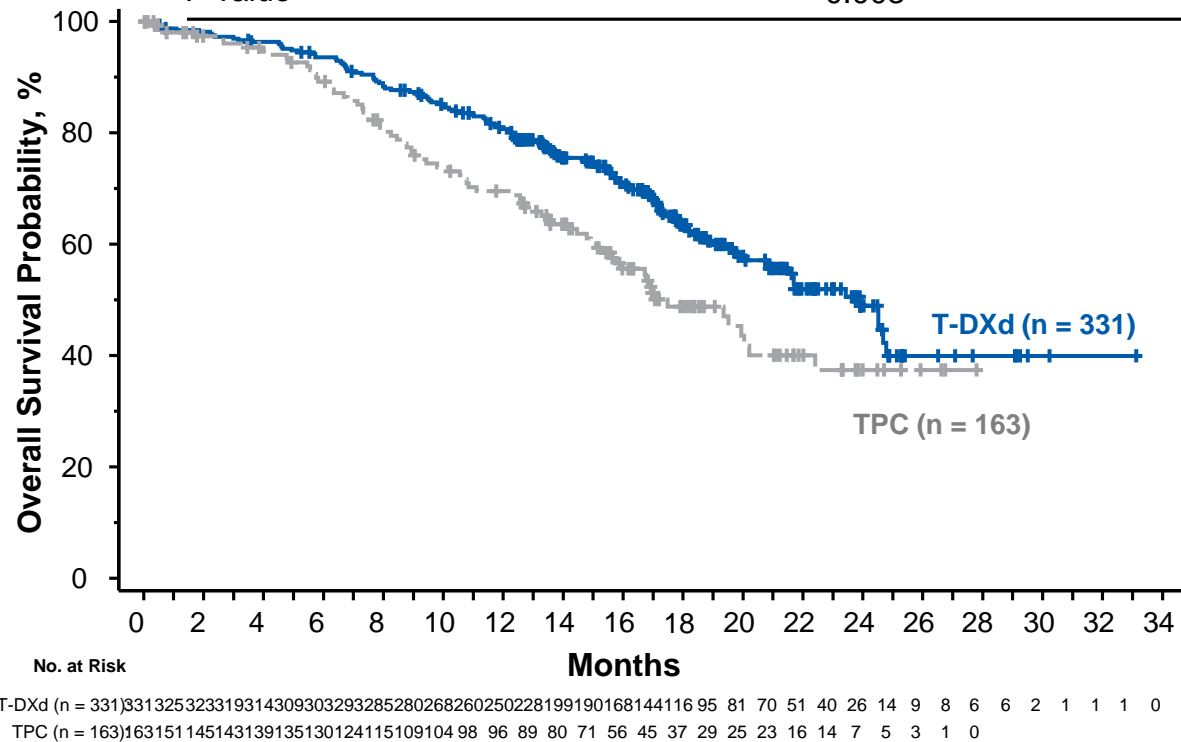
*Joint global development and commercialization agreement with Daiichi Sankyo/AstraZeneca as of March 2019

Gesamtüberleben (OS) in HR+ und all patients

DESTINY-Breast04: January 11, 2022, DCO

| | Hormone receptor-positive | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| | T-DXd (n = 331) | TPC (n = 163) |
| mOS (95% CI), mo | 23.9 (20.8-24.8) | 17.5 (15.2-22.4) |
| Hazard ratio (95% CI) | 0.64 (0.48-0.86) | |
| P value | 0.003 | |

| | All patients (HR+ and HR-) | |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| | T-DXd (n = 373) | TPC (n = 184) |
| mOS (95% CI), mo | 23.4 (20.0-24.8) | 16.8 (14.5-20.0) |
| Hazard ratio (95% CI) | 0.64 (0.49-0.84) | |
| P value | 0.001 | |

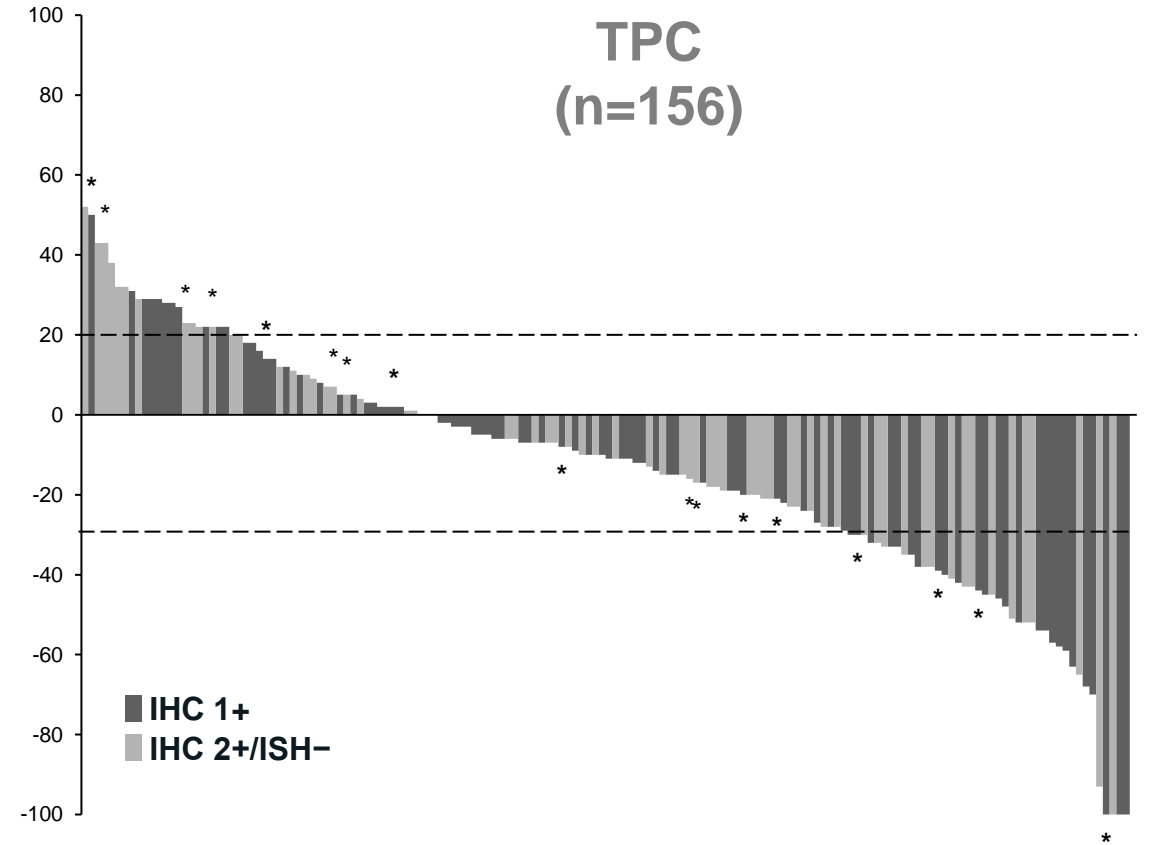
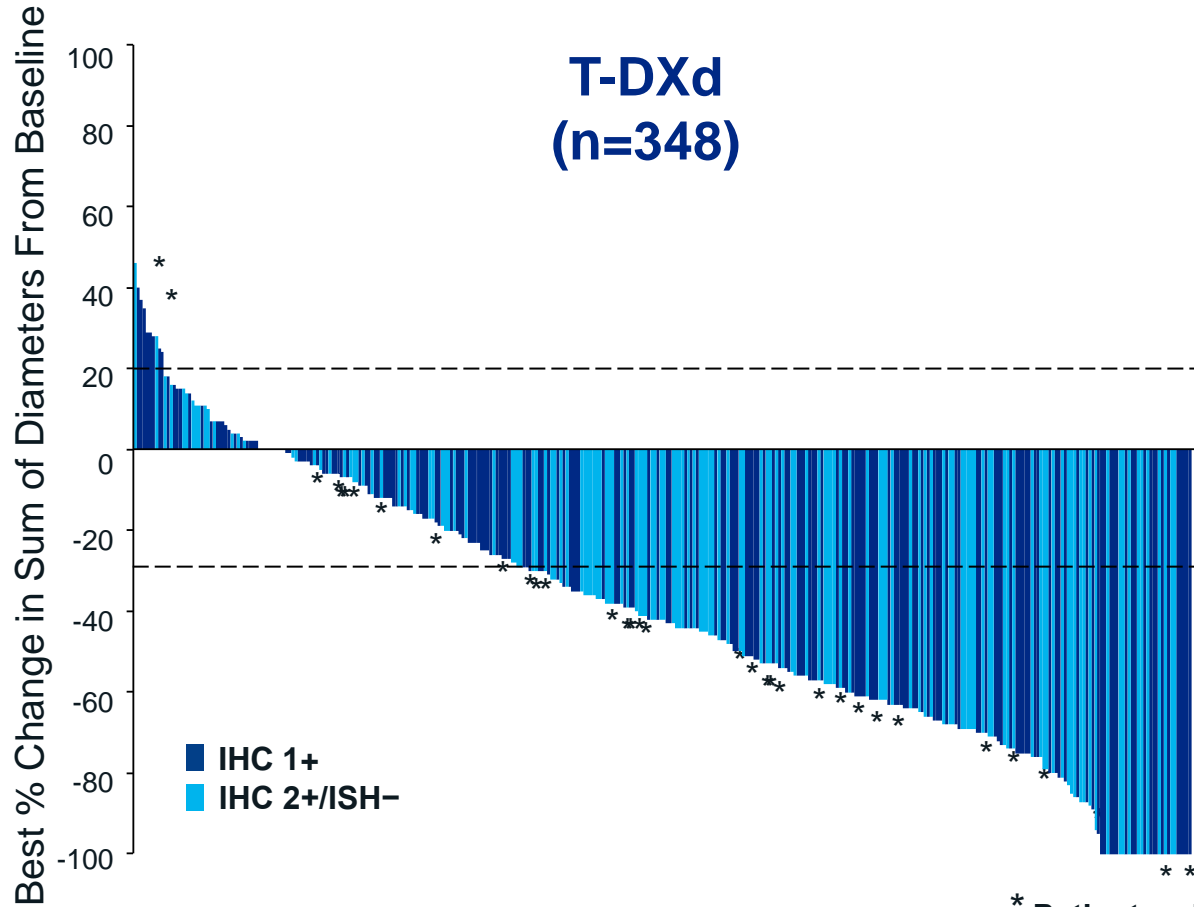


Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. 2. Modi S et al. Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, June 2022, LBA3.

*Joint global development and commercialization agreement with Daiichi Sankyo/AstraZeneca as of March 2019

Beste Veränderung der Zielläsionen (alle Patienten)

DESTINY-Breast04: January 11, 2022, DCO

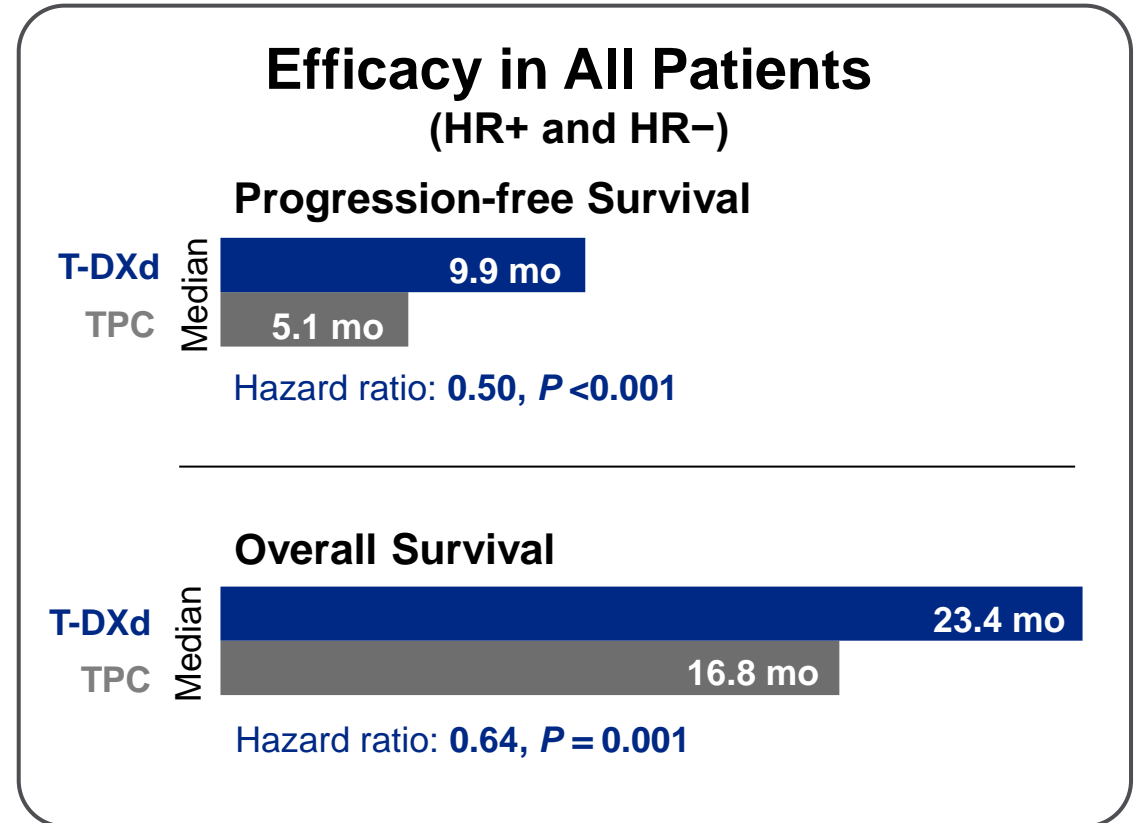


Shown are the best percentage changes from baseline in the sum of the largest diameters of measurable tumors in patients for whom data from both baseline and postbaseline assessments of target lesions by independent central review were available. The upper dashed horizontal line indicates a 20% increase in tumor size in the patients who had disease progression, and the lower dashed line indicates a 30% decrease in tumor size (partial response).

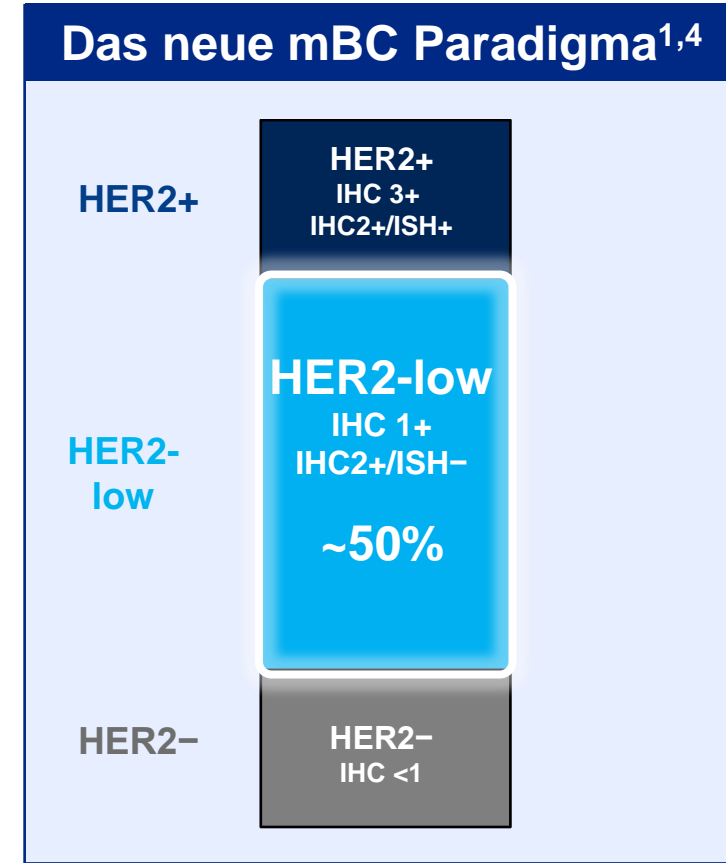
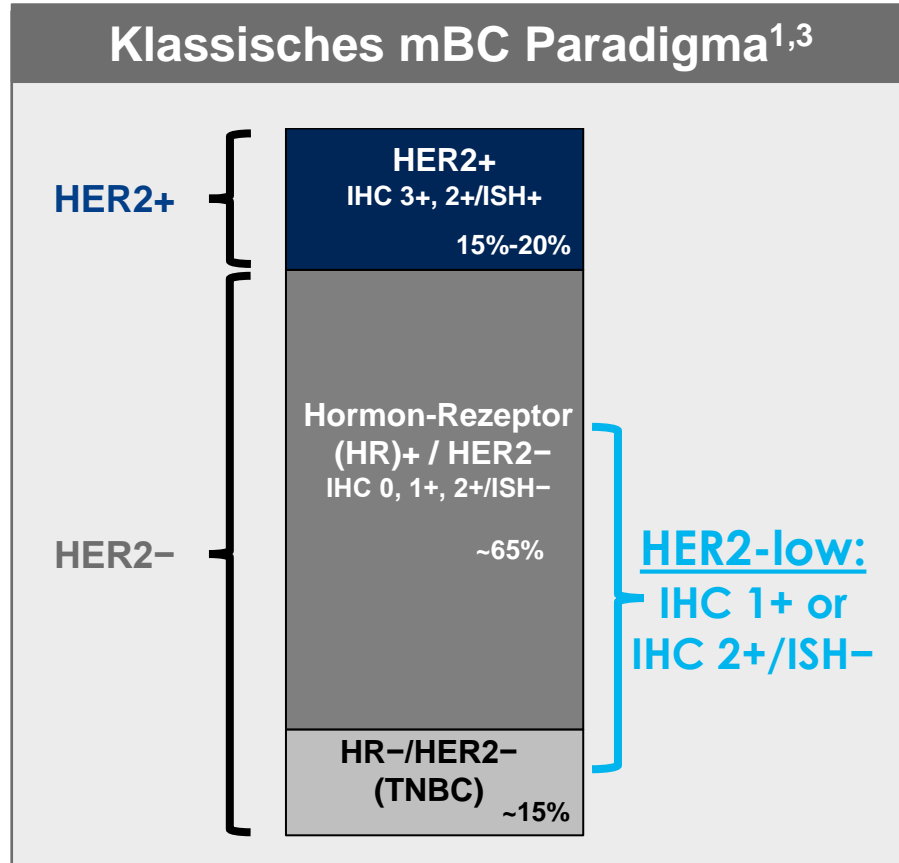
Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. Supplement.

DESTINY-Breast04 eröffnet eine neue Ära in der Therapie des metastasierten Brustkrebs

- T-DXd ist die **erste HER2-gerichtete Therapie**, in **dieser Patientenpopulation**, die im Vergleich zu TPC eine **beispiellose statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und OS** zeigt
- DESTINY-Breast04 etabliert **HER2-low** (IHC 1+, IHC 2+/ISH-) im mBC als neue zielgerichtete Patientenpopulation mit **T-DXd als neuem Behandlungsstandard**



Paradigmenwechsel im HER2-exprimierenden metastasierten Brustkrebs



1. Schettini F et al. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1. 2. Wolff AC et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122. 3. Tarantino P et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. 4. Modi S et al. *N Engl J Med*. 2022; 387:9-20.

Breites Studienprogramm für Trastuzumab-Deruxtecan

Metastatic BC

DESTINY-Breast01

DESTINY-Breast02

DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast06

DESTINY-Breast07

DESTINY-Breast08

DESTINY-Breast09

DESTINY-Breast12

Early BC

DESTINY-Breast05

DESTINY-Breast11

Metastatic GC/GEJ

DESTINY-Gastric01

DESTINY-Gastric02

DESTINY-Gastric03

DESTINY-Gastric04

DESTINY-Gastric06

Metastatic Colorectal Cancer

DESTINY-CRC01

DESTINY-CRC02

Metastatic Lung Cancer

DESTINY-Lung01

DESTINY-Lung02

DESTINY-Lung03

DESTINY-Lung04

DESTINY-Lung05

Entwicklungsprogramme:

DESTINY T-DXd* development program

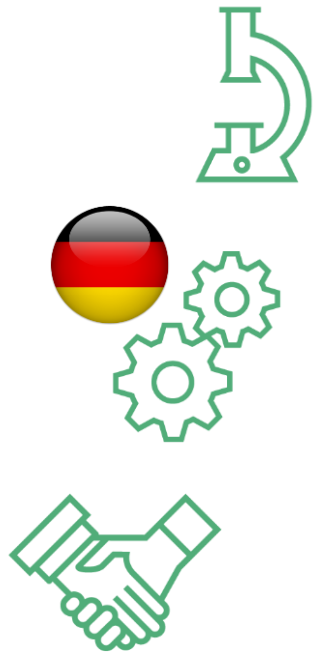
TROPION Dato-DXd* development program

HERTHENA Patritumab-Deruxtecan development program

T-DXd trials posted on ClinicalTrials.gov excluding safety, drug-drug interaction, and pharmacokinetic studies.

*Joint global development and commercialization agreement with Daiichi Sankyo/AstraZeneca as of March 2019/2020

Forschungsstandort Deutschland stärken – Daiichi Sankyo ist mit dabei!



Enhanced Capabilities Through Collaboration

To complement and expand our premier cadre of internal scientists, we are collaborating with leading academic and business partners to leverage cutting-edge science in new treatment modalities, disease biology and diagnostics:

RESEARCH & TECHNOLOGY



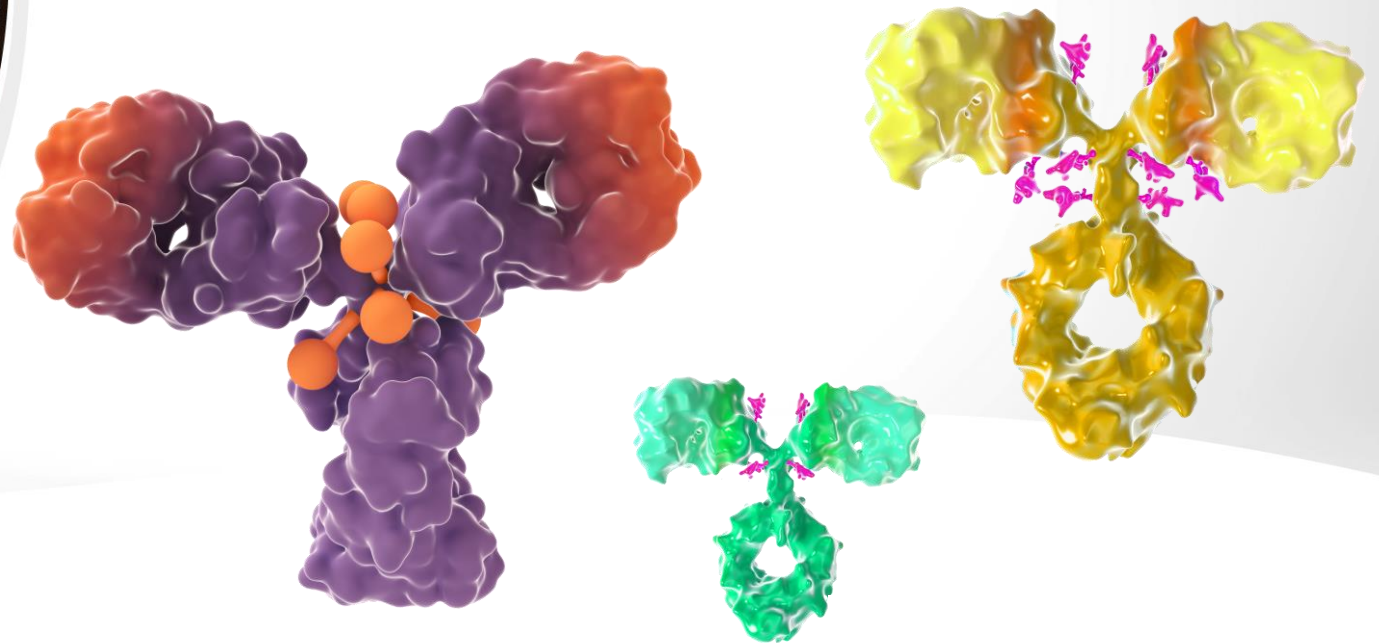
TRANSLATIONAL & DEVELOPMENT



© 2021 Daiichi Sankyo, Inc. GLM-ALL-MONC-0015 06/21



We seek to improve **standards of care** in cancer treatment



We focus our scientific and research efforts on areas of unmet medical need.

WE ARE DAICHI SANKYO



Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™