
Personalisierte Medizin – zum Stand der Dinge
Vortrag Ethik der Personalisierten Medizin 6. Juni 2011

Dr. Susanne Arbogast

Global Head Tissue Biomarkers & Pathology



Strategien bei Veränderungen im Umfeld

Roche: Personalisierte Medizin (PHC)



PHC - Robuster und nachhaltiger Wert

Besseres Verständnis von Krankheitsmechanismen



Personalisierte Medizin

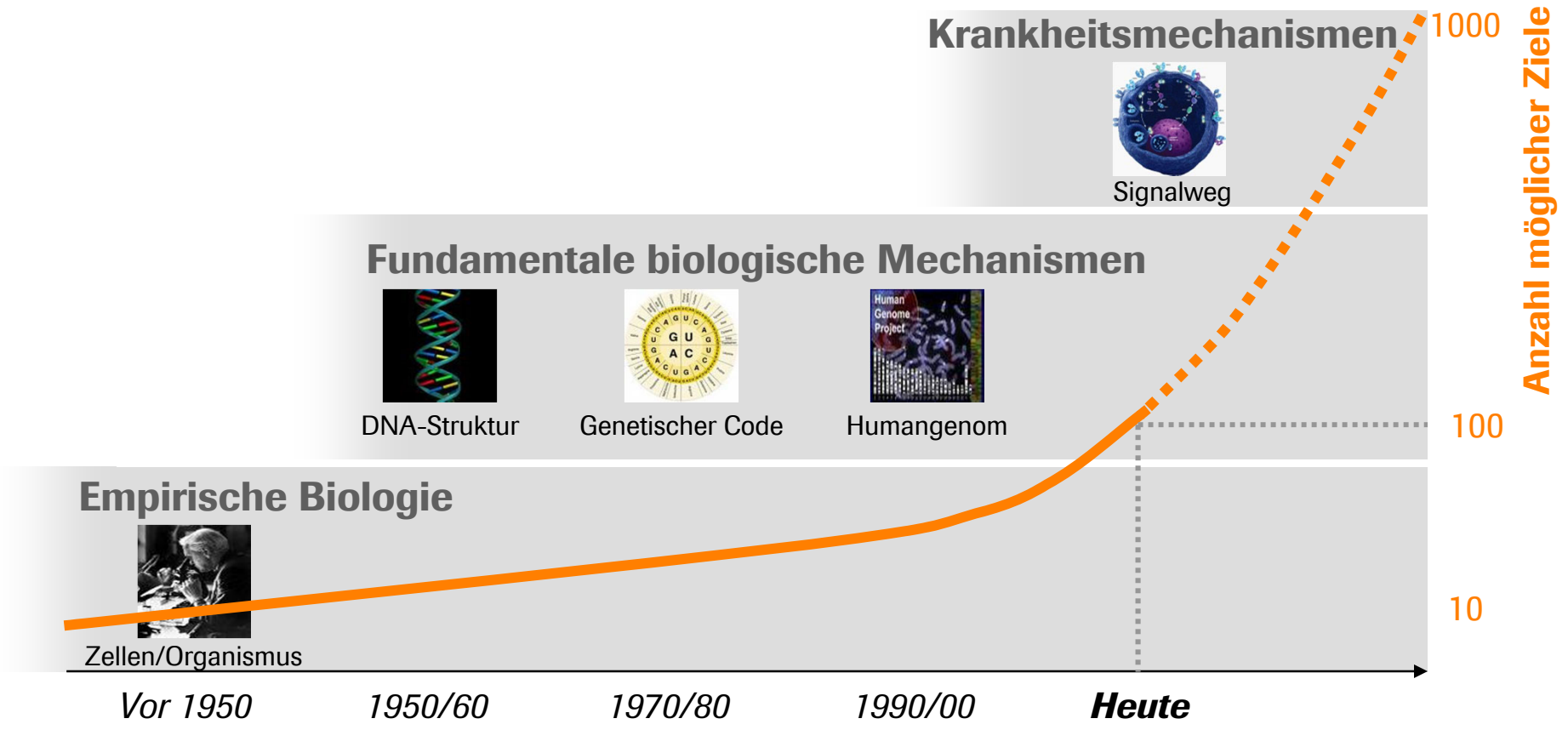
- Besseres Verständnis von Krankheiten und ihren Untergruppen
- Kenntnis von Unterschieden zwischen Patienten mit gleicher Diagnose
- Identifikation von Zielorten
- Verbesserung von F&E-Qualität und Effizienz
- Entwicklung von Biomarkern und Tests
- Angebot besserer, sicherer und wirksamerer Behandlungsmöglichkeiten



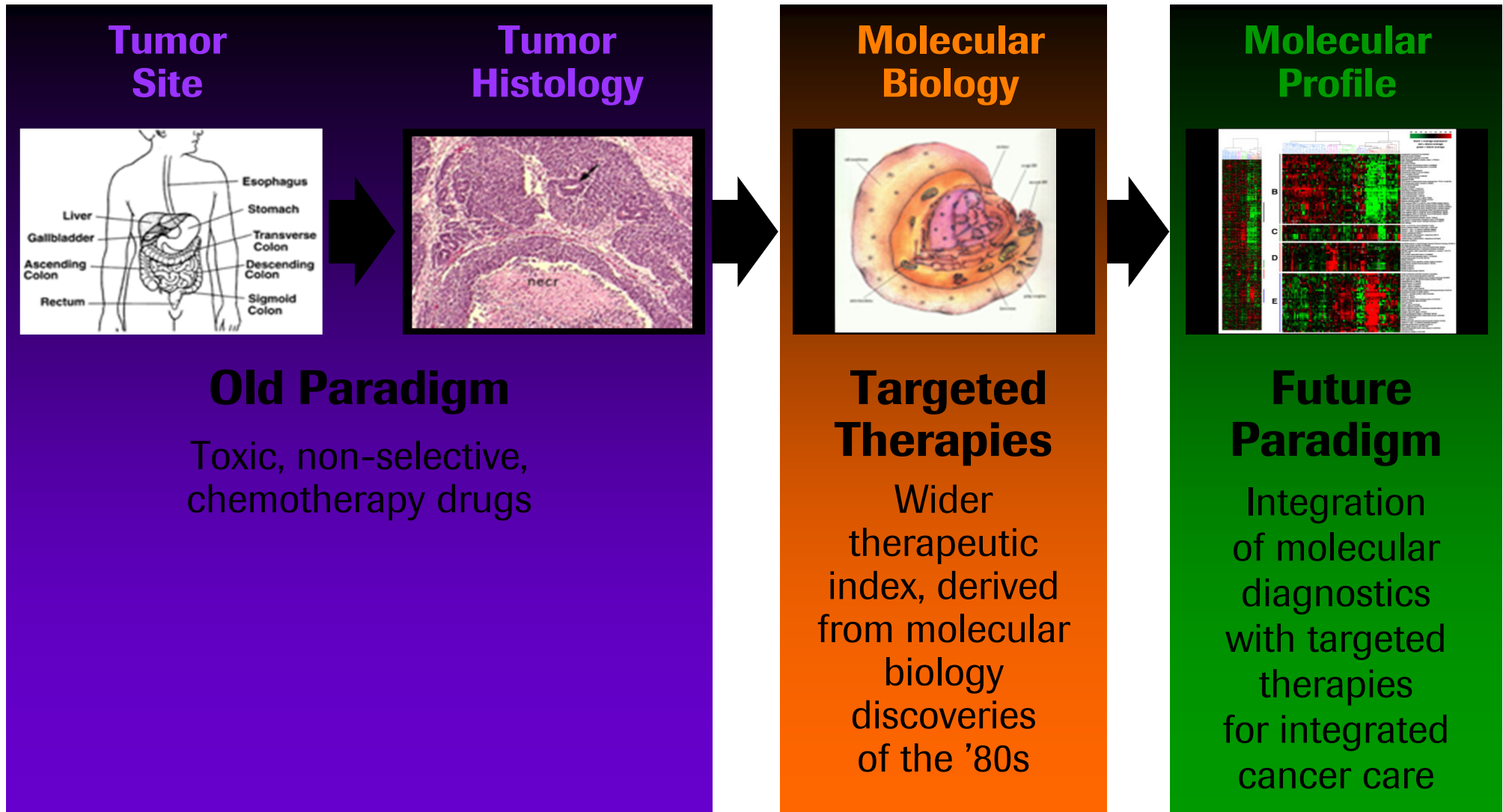
Verständnis von Krankheitsmechanismen

Molekulare Zusammenhänge werden zunehmend klarer

Dramatische Zunahme von neuen möglichen biologischen Zielen



Beispiel Onkologie - Paradigmenwechsel



Robuster und nachhaltiger Wert

Vorteile für alle Bereiche im Gesundheitswesen



Patienten

bestmögliche Behandlung



Behörden

verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit



Ärzte

maximaler Nutzen, minimale Nebenwirkungen

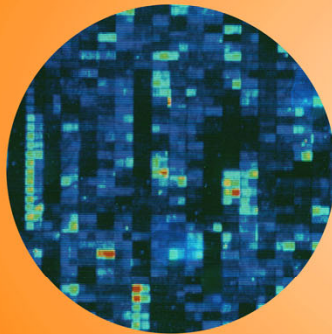


Kostenträger

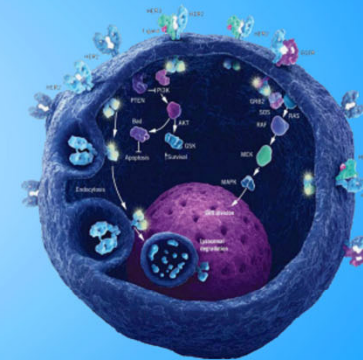
effiziente Verwendung der Budgets

Roche - als Pionier der PHC ideal positioniert
Pharma und Diagnostics – zwei starke Säulen
Umsetzung von Spitzenforschung in wirksame
Therapien für Patienten

Diagnostics



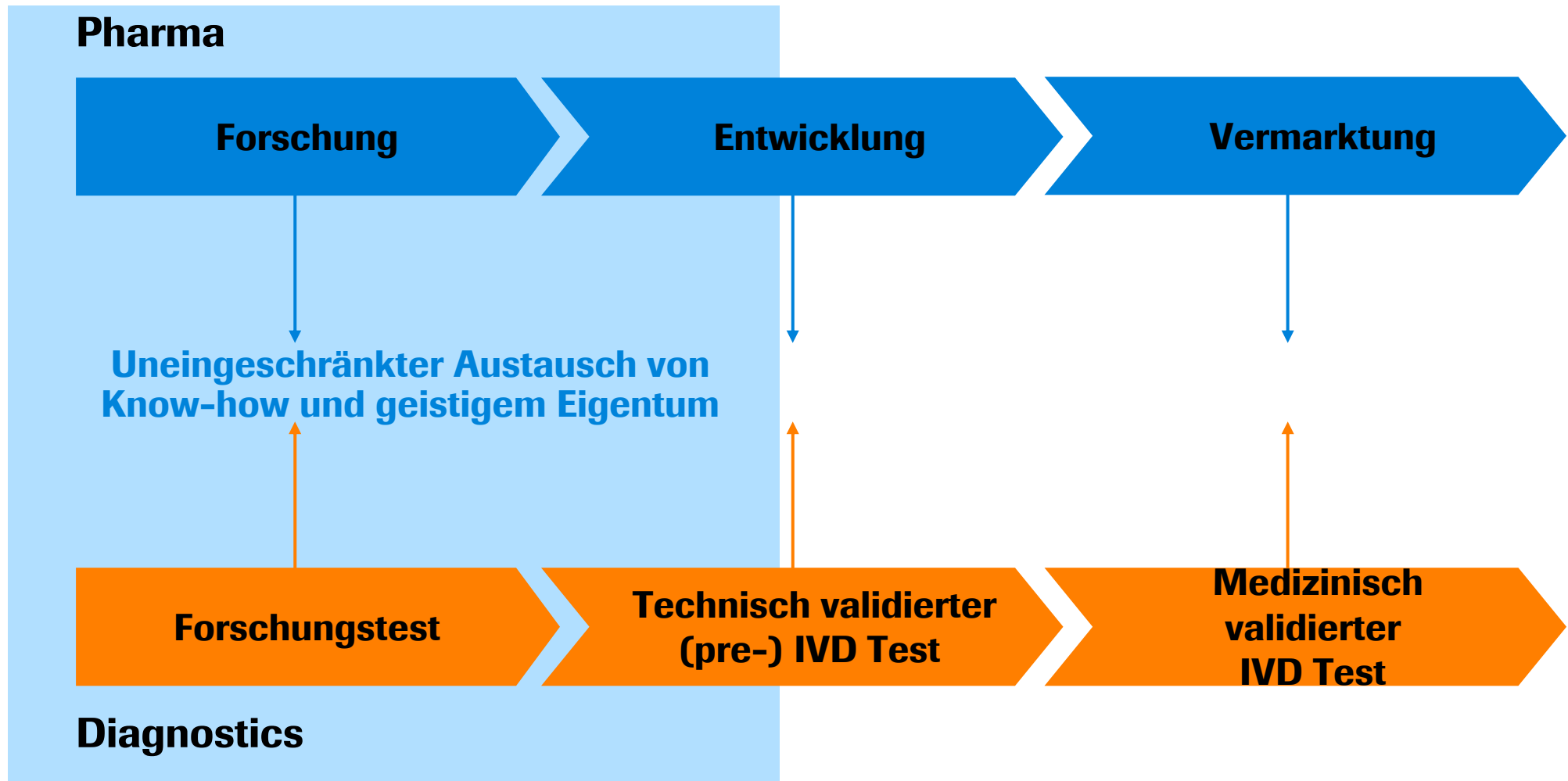
Pharma



→ Gemeinsame Nutzung des Fachwissens auf dem Gebiet der Molekularbiologie und von Technologien zum Wohl des Patienten

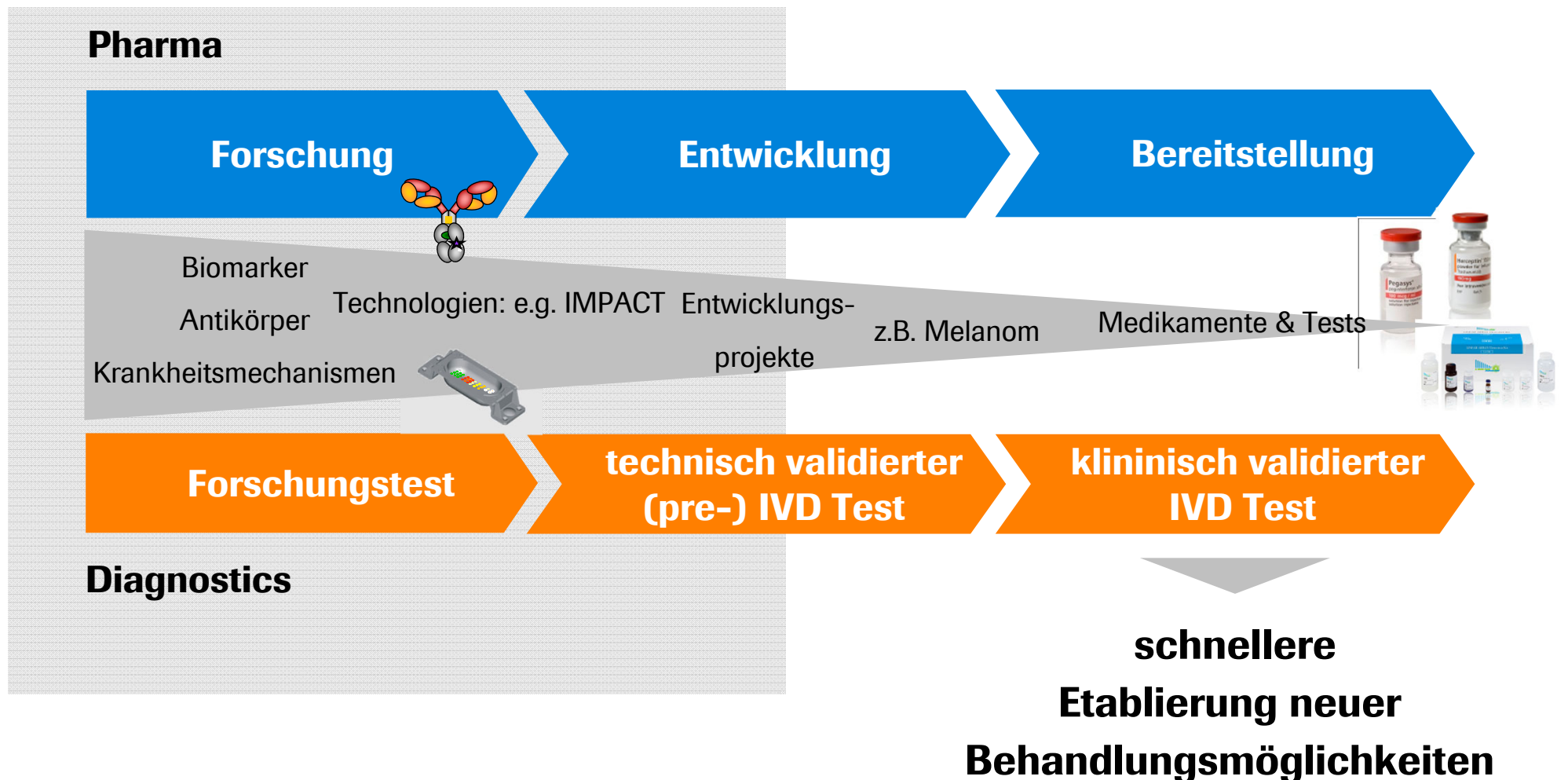
PHC - im Mittelpunkt unseres Unternehmens

Diagnostics – Beiträge von der Forschung bis zum Markt



PHC im Mittelpunkt unseres Unternehmens

Diagnostics - Beiträge von der Forschung bis zum Markt

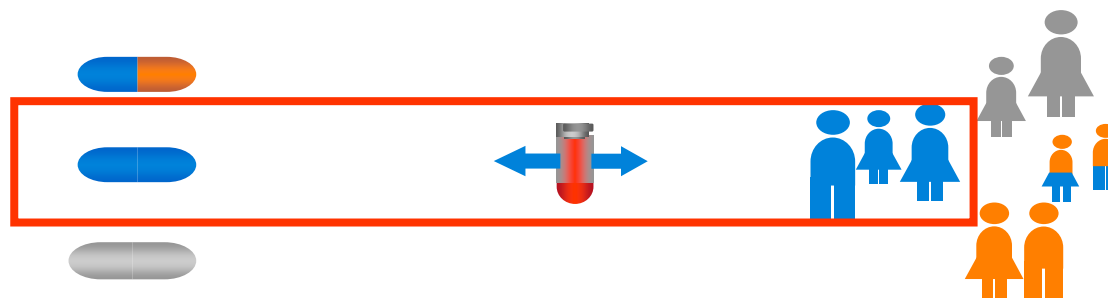


Personalisierte Medizin



Die Wirksamkeit einer Behandlung kann verbessert werden...

- 20-75 % aller Patienten erhalten Medikamente, die nicht für sie geeignet sind¹
- ca. 6% der Krankenhauseinweisungen werden durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursacht²
- Neue diagnostische Tests ermöglichen, vorhandene Medikamente besser auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abzustimmen
- Neue wissenschaftliche Erkenntnisse führen zur Entwicklung von Medikamenten die auf individuelle Patientengruppen zugeschnitten sind



... wenn die Therapie mittels Biomarker auf ausgewählte Patientengruppen zugeschnitten wird

¹ Spears et al., Trends Mol Med, 2001

² Pirmohamed et al., BMJ 2004

Definition

Biomarkers:

Any biological parameter used as indicator of disease process or drug response

include all diagnostic tests and imaging technologies

**Risk Assessment
Markers**

**Screening
Markers**

**Prognostic
Markers**

**Stratification
Markers**

**Therapy
Monitoring**

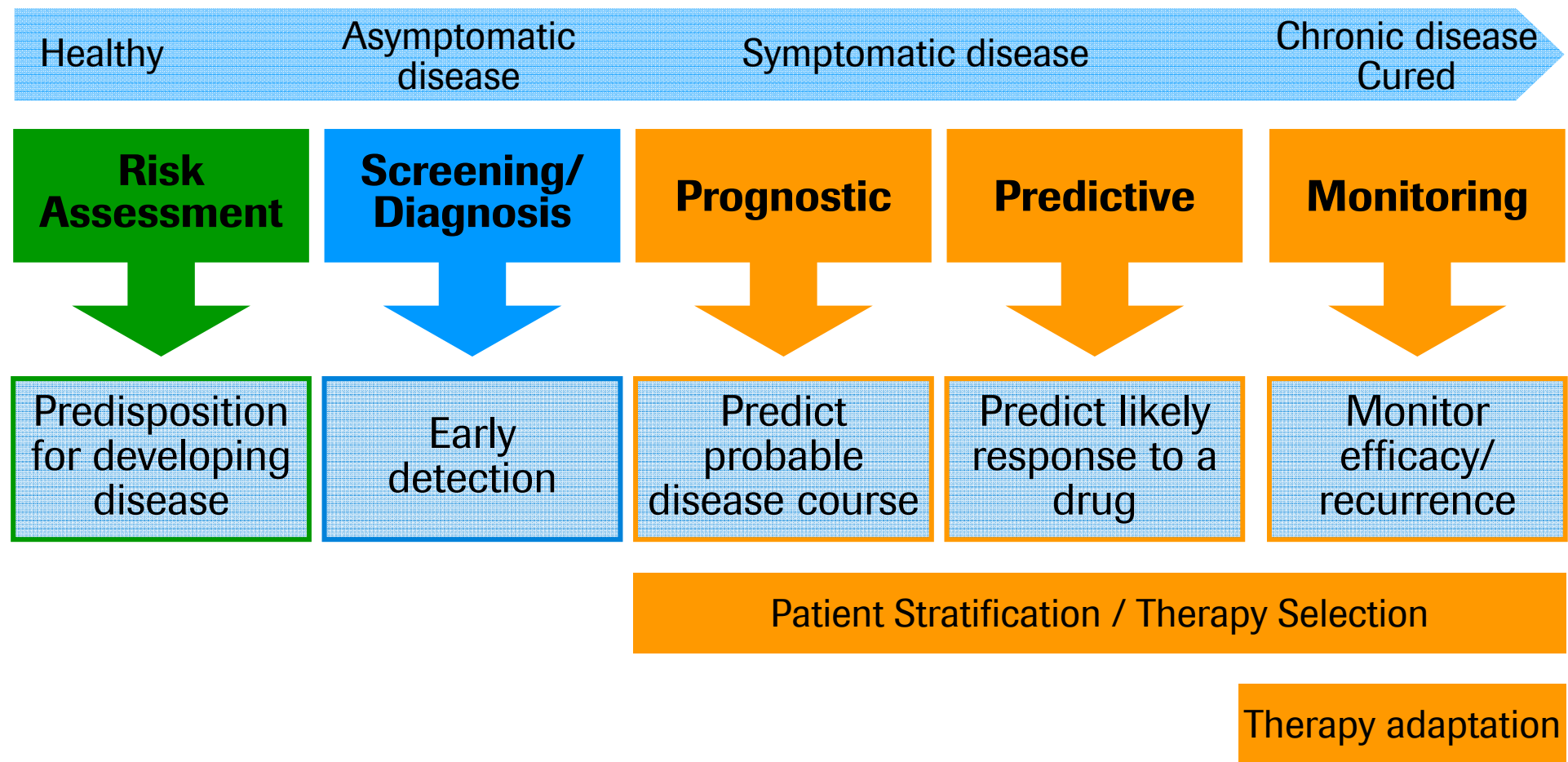
Personalised Healthcare (PHC):

Use of new molecular insights and diagnostic tests to better tailor medicines and better manage a patient's disease

Treatment will be tailored to selected patient groups defined by biomarkers

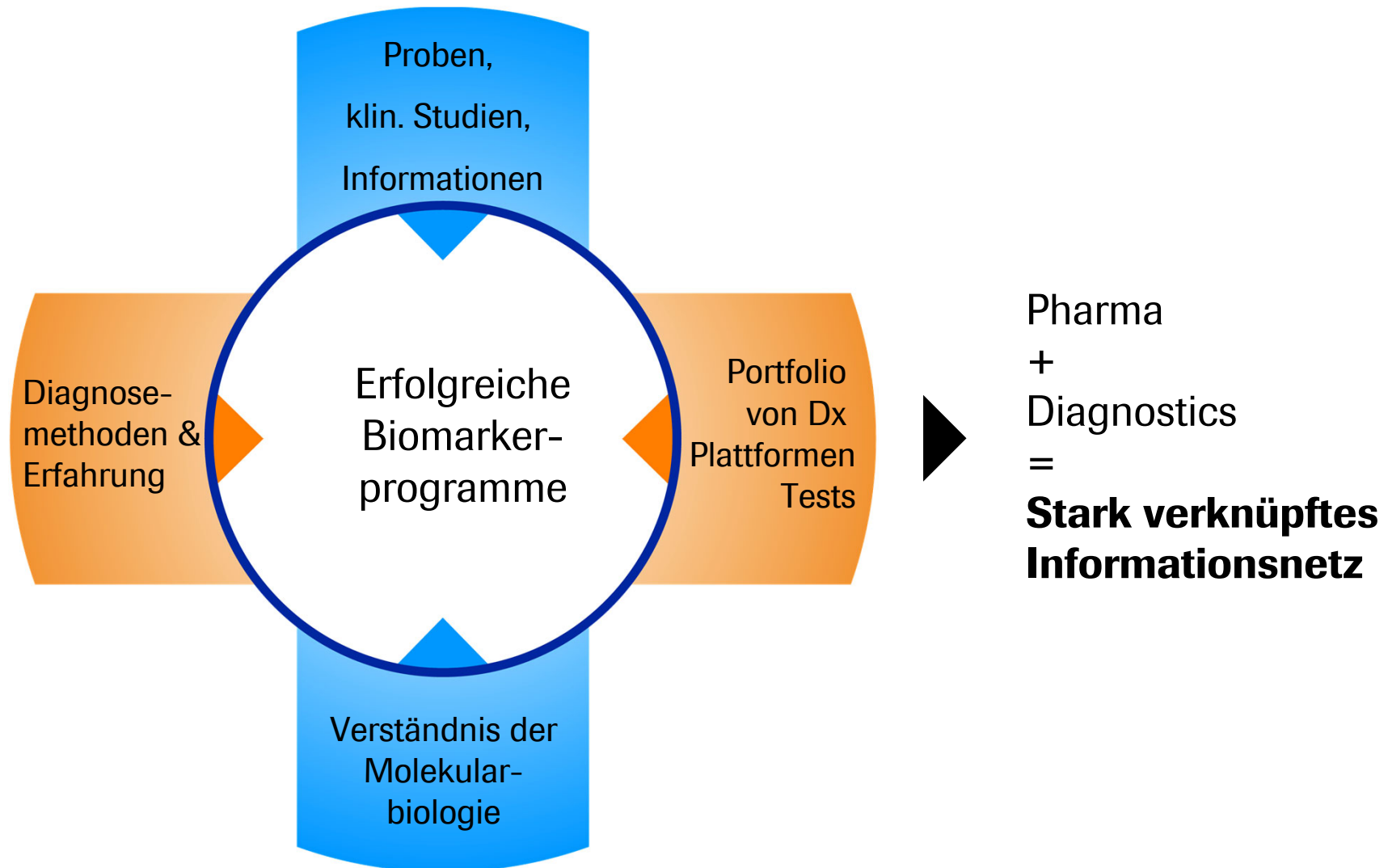
Biomarker development – Why ?

Most likely to benefit / most effective treatment



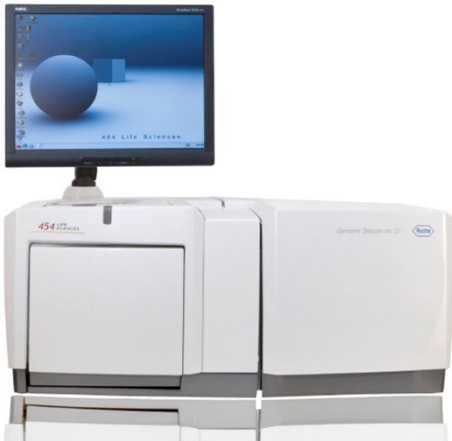
Entwicklung von Biomarkern

Erforderliche Methoden, Fertigkeiten und Kompetenzen



Entwicklung von Biomarkern

Beispiele für Testverfahren zur Identifizierung von Biomarkern



Proteinexpression

Immunhistochemie (IHC)

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Genexpression

Mittels Microarray-Technologie oder Reverser-Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) bewertet

Zahl vorhandener Genkopien

In-situ-Hybridisierung (FISH/CISH)

Gensequenz

DNA-Sequenzierung (andere PCR-basierte Methoden für bekannte Mutationen möglich)



Wozu dienen Biomarker?

Der 'Navigator' in hochkomplexen Systemen

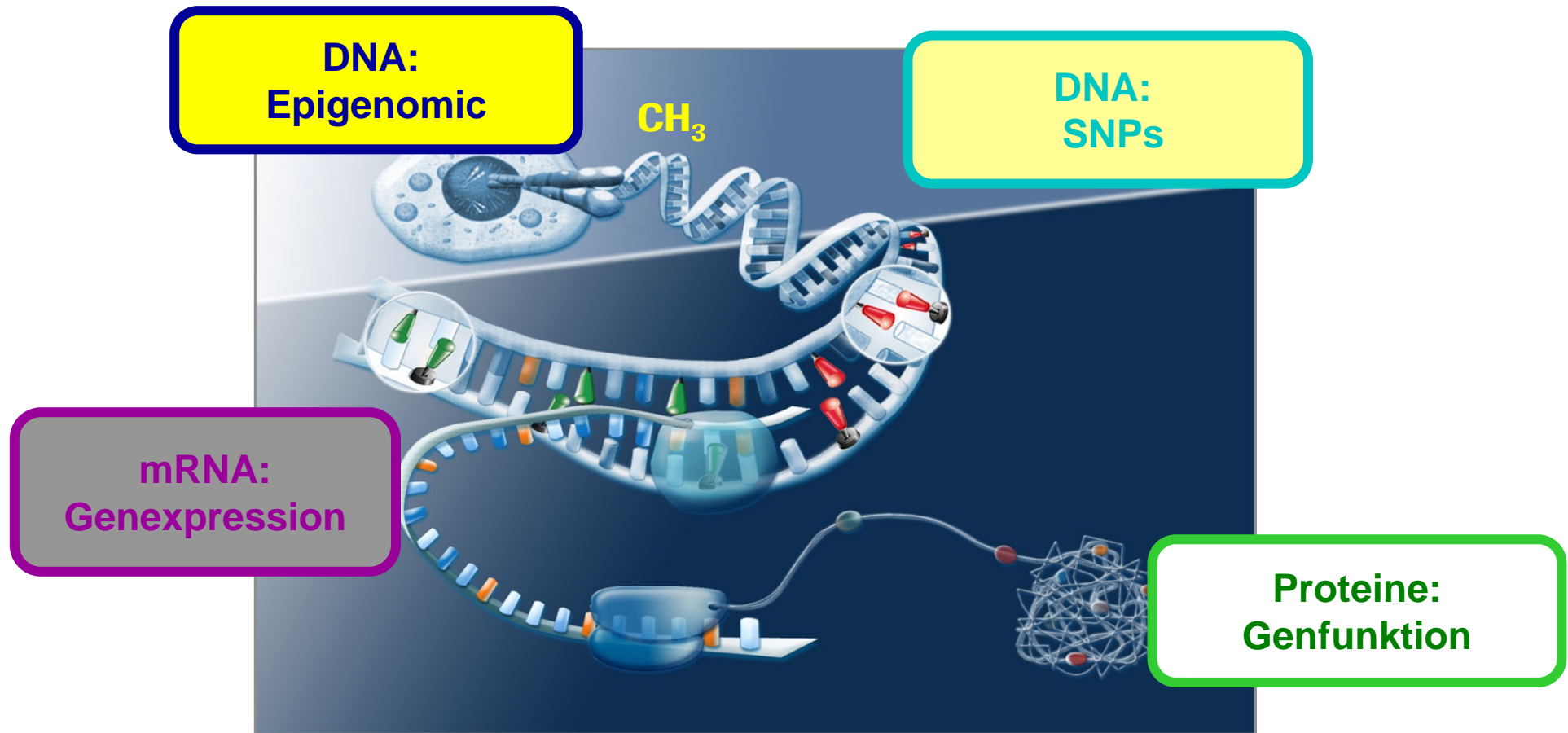


Biomarker sind wichtig für:

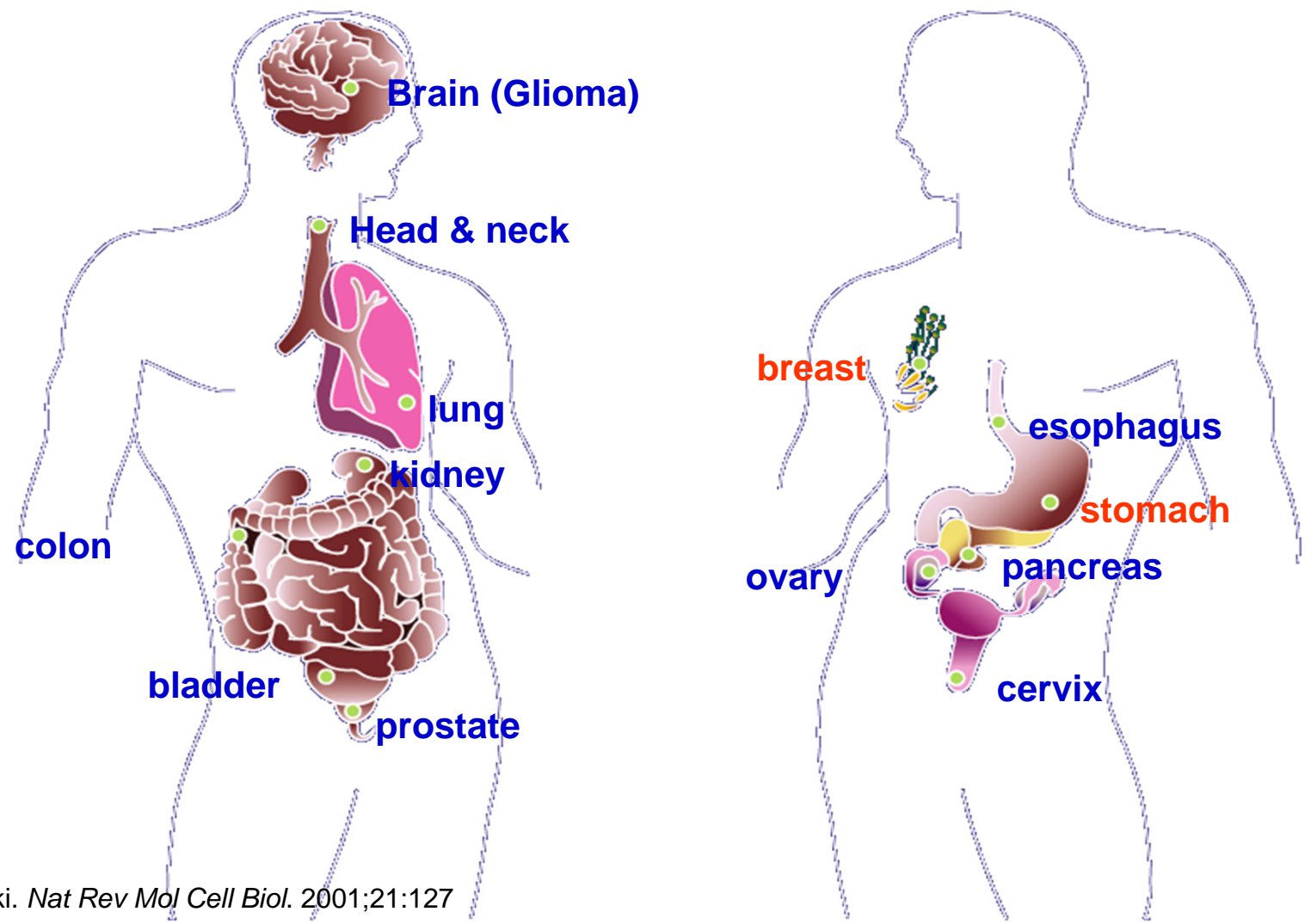
- **Entscheidungsfindung in F&E**
(z.B. bei der Bestimmung des Wirkortes, Design von Wirksubstanzen)
- **Ermittlung der Signalwege und Mechanismen**
(z.B. Untergruppen von Erkrankungen, optimierte Stratifizierung von Patienten)
- **Motor für moderne Entwicklung neuer Behandlungen**

Biomarker sind wichtige Hilfe, um den gesamten Lebenszyklus eines Medikamentes zu steuern

Personalisierte Medizin: *Verschiedene Ansätze in der Tumordiagnostik*



Dysregulation of HER-family receptors in many diseases



Magenkrebs

Personalisiertes Konzept ist neue Therapieoption

Herceptin & HER2 Test

medizinischer Bedarf



- **Magenkrebs – mit die häufigste krebsbedingte Todesursache**
- Jedes Jahr werden weltweit über 1'000'000 Fälle von Magenkrebs diagnostiziert
- Metastasierender Magenkrebs ist mit einer schlechten Prognose verbunden
- Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose beträgt mit den heute verfügbaren Therapien rund 12 Monate
- 16–22% der Tumoren weisen eine HER2-Überexpression auf
=> HER2-positiver metastasierender Magenkrebs

Personalisierte Medizin bei Magenkrebs

Molekulare Erkenntnisse und Tests für gezielte Therapien

Herceptin & HER2 Test

Patienten mit metastasierendem Magenkrebs



16–22% der Patienten weisen eine HER2-positive Erkrankung auf und können von Herceptin profitieren



Die Identifizierung dieser Patienten und die anschließende Behandlung mit Herceptin setzt in der Behandlung von Magenkrebs einen neuen Standard

Behandlung von Magenkrebs

Herceptin für Patienten mit HER2-positivem Krebs

Herceptin & HER2 Test

Erfolge

- Herceptin zeigt bei HER2-positivem metastasierendem Magenkrebs beeindruckende Überlebensvorteile*
- Herceptin plus Chemotherapie verlängert die Gesamtüberlebenszeit um 37% im Vergleich zur Chemotherapie allein
- Die mittlere Überlebenszeit betrug bei Patienten, die Tumoren mit hohen HER2-Werten aufwiesen, 16 Monate (anstatt 12 Monate mit Chemotherapie)

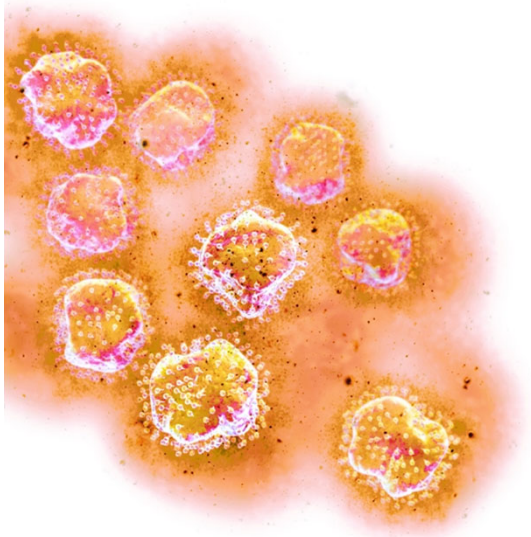


Hepatitis-C-Infektion

Anpassung der Therapie an die Bedürfnisse der Patienten

Pegasys/Copegus & Begleittest

medizinischer Bedarf und Erfolge



- **Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV)**
- Rund 180 Millionen Menschen sind weltweit infiziert*
- HCV-Infektionen sind die häufigste Ursache für Leberkrebs, Leberinsuffizienz und Transplantationen
- Grosse Fortschritte beim Erreichen einer Heilung (so genanntes anhaltendes virologisches Ansprechen bei 80-90% der Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3)**
- Ein hoher Bedarf besteht immer noch beim schwer zu behandelnden HCV-Genotyp 1

* 2011 World Health Organization Daten

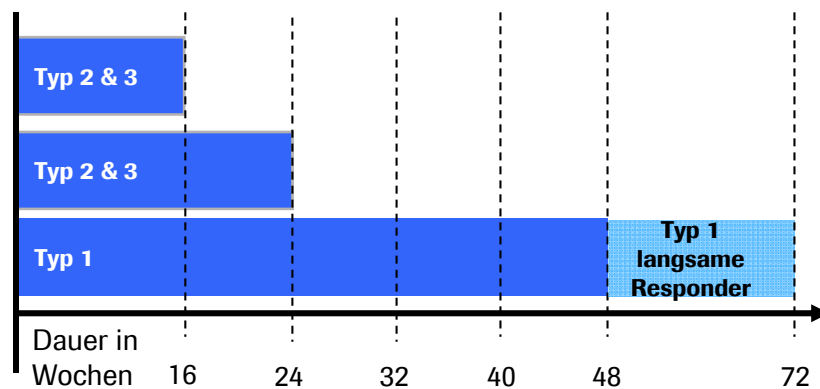
** Sarrazin et al., Gastroenterol 2010; 48: 289-351

Hepatitis-C-Infektion

Therapielänge an Bedürfnisse der Patienten anpassen

Pegasys/Copegus & Begleittest

Vorteile der angepassten Behandlung



- **Personalisierte Medizin bei HCV**
- Individualisierte Therapiedauer berücksichtigt HCV-Subtyp, Viruslast und Ansprechen auf Therapie > führt zu besserer Medikamenteneinnahme und höheren Raten bei der anhaltenden Eliminierung des Virus*
- Therapiedauer zwischen 16 – 72 Wochen zugelassen
- Arzt – bessere Prognose und Überwachung
- Kostenträger – optimierter Einsatz der Mittel

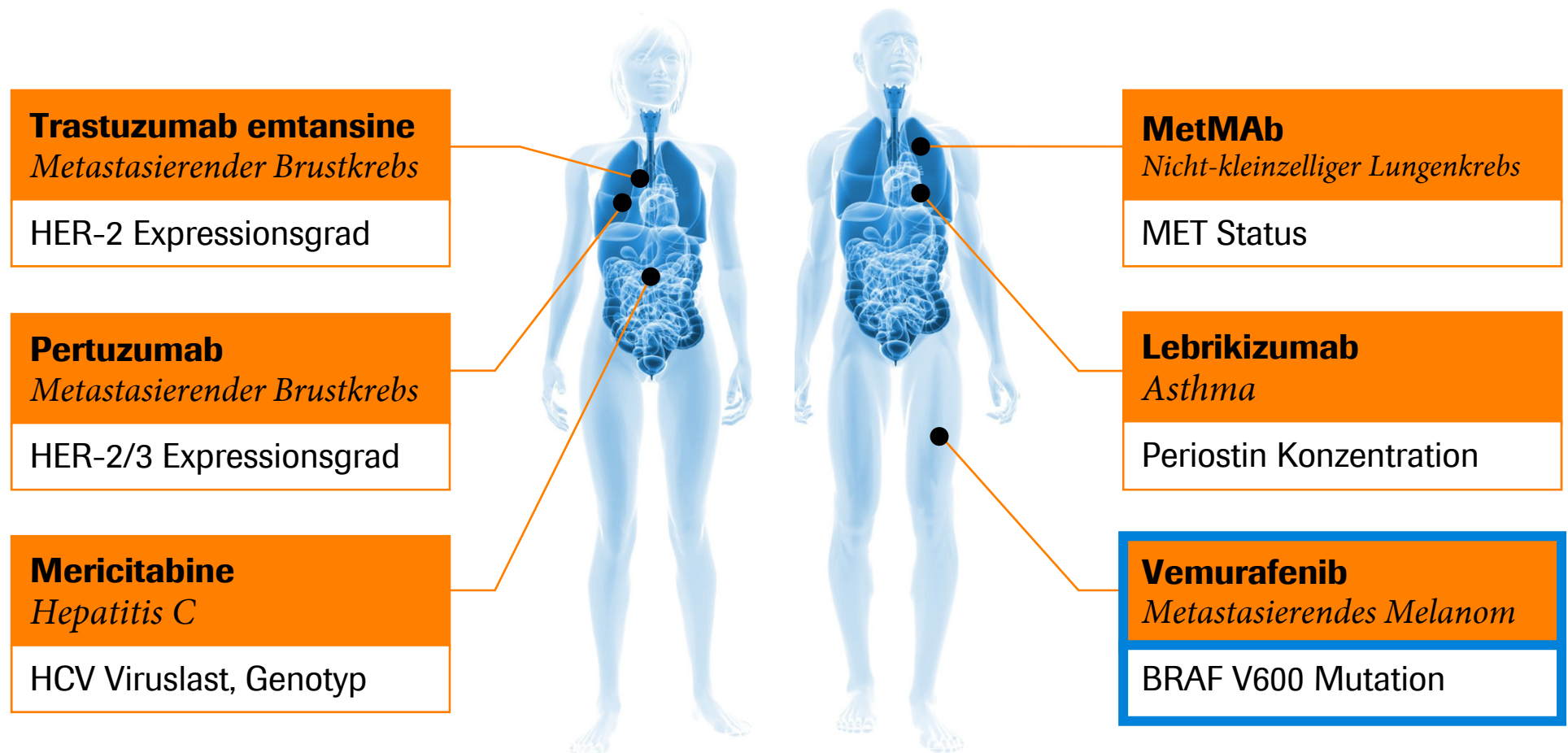
* von Wagner M, Huber M, Berg T, et al, Gastroenterology 2005;129:522-7

Neue Wirkstoffe (NMEs*) in der Produktpipeline

Fortschritte in der personalisierten Medizin

Projekte in der letzten Entwicklungsphase

Sechs von 12 NMEs erfordern Stratifizierung der Patienten



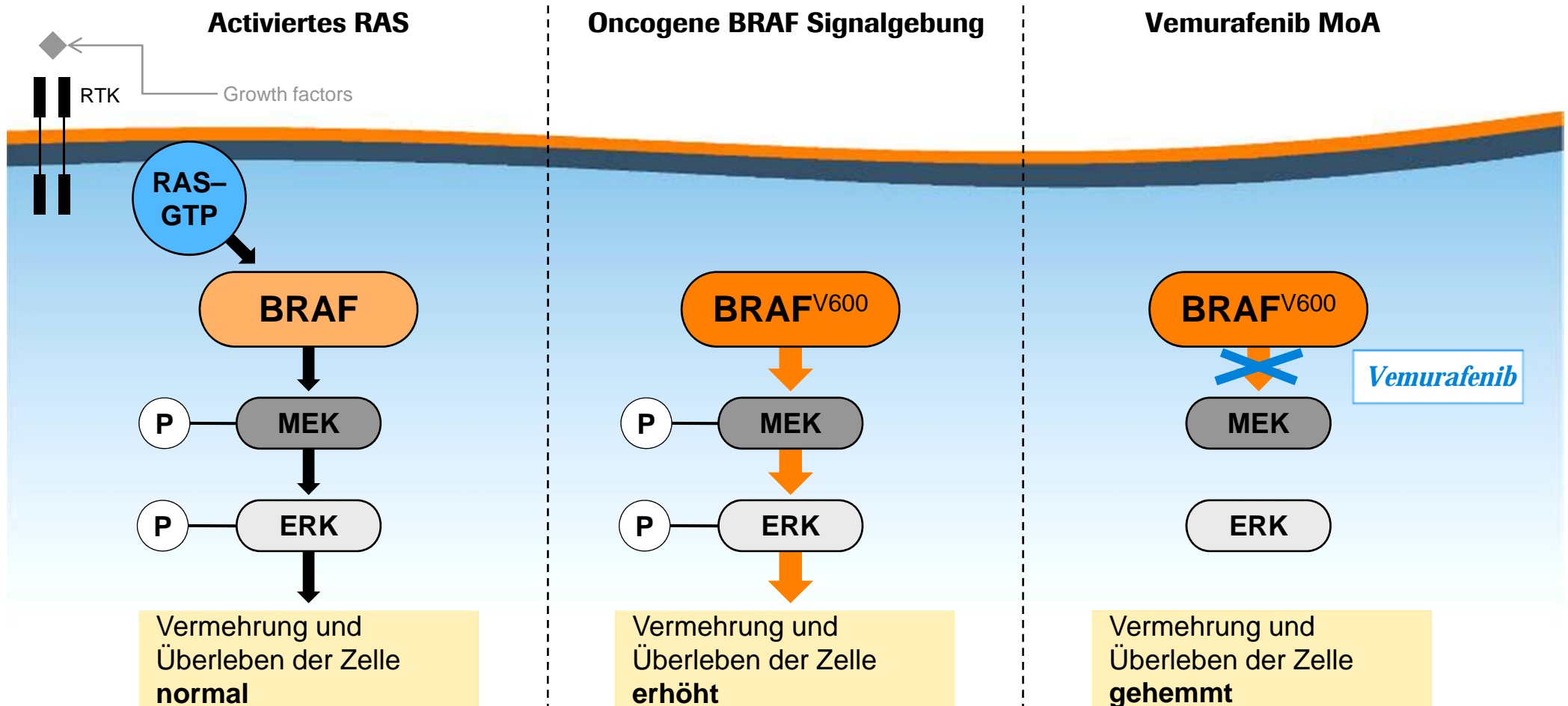
* NMEs = New medical entities/ neue medizinische Wirkstoffe

Vemurafenib – hemmt RAS-RAF-Signalweg

Ein hoch selektiver BRAF-Hemmer

Oncogener BRAF Inhibitor Vemurafenib

Wirkmechanismus



PHC beim metastasierenden Melanom

Zielgerichtete Therapie für Patienten

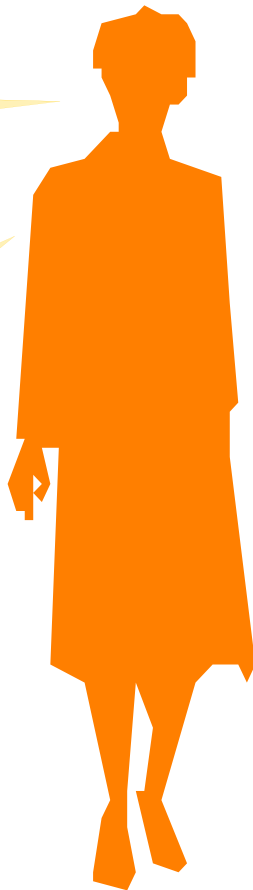
Oncogener BRAF Inhibitor Vemurafenib

ungedeckter medizinischer Bedarf

Wie ist meine Prognose?

Wieviel Zeit habe ich noch?

Hat mein Krebs ein mutiertes BRAF-Gen?



- **Metastasierendes Melanom**
- Rund 160'000 neue Fälle werden jedes Jahr weltweit diagnostiziert
- Es wird erwartet, dass sich die Krankheitshäufigkeit in den nächsten zehn Jahren verdoppelt
- Durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten, bei denen bereits Metastasen aufgetreten sind: 8–10 Monate
- Keine wesentlichen Therapiefortschritte auf diesem Gebiet seit 30 Jahren

Metast. Melanom – erwiesener Überlebensvorteil

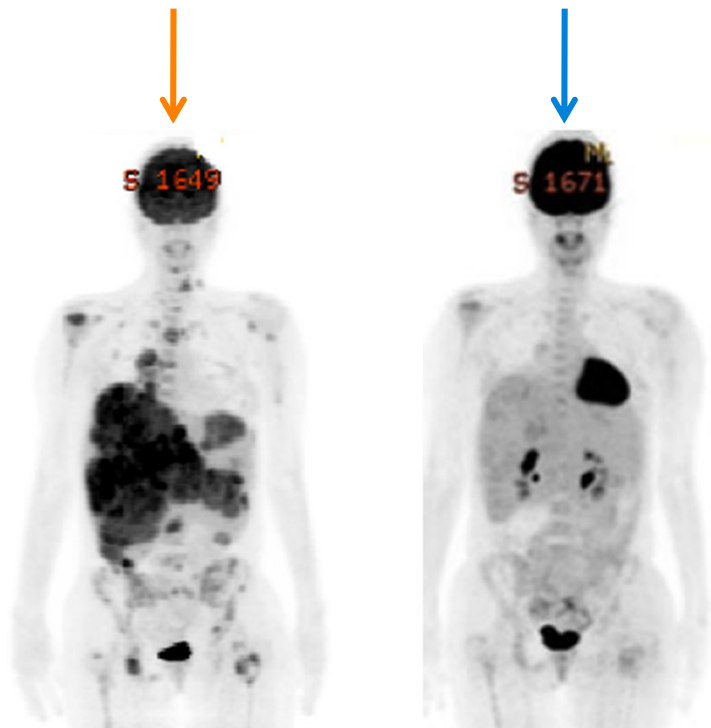
Klinische Studien zeigen ermutigende Resultate

Oncogener BRAF Inhibitor Vemurafenib

Studienergebnisse

Vor Behandlung

Nach 15 Tagen



Resultate aus klinischen Studien mit Vemurafenib bei BRAF-positivem metastasierendem Melanom

- Bei 52% der Patienten schrumpfte der Tumor um 30% oder mehr während mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen (BRIM 2)*
- Die Patienten lebten durchschnittlich mindestens 6 Monate, bis ihre Erkrankung fortschritt oder sich im Körper weiter ausbreitete (medianes progressionsfreies Überleben oder PFS, BRIM 2)
- Eine vorläufige Analyse zeigte, dass BRIM 3 die co-primären Endpunkte – Gesamtüberlebenszeit (OS) und progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) – erreichte, und zu einem signifikanten Nutzen für die Patienten dieser Studienpopulation führt
- Aufgrund dieser Resultate dürfen Patienten aus der Dacarbazin-Gruppe von BRIM 3 zu einer Behandlung mit Vemurafenib wechseln**

• 7th International Melanoma Research Congress of the Society for Melanoma Research, Sydney, Australien 2010

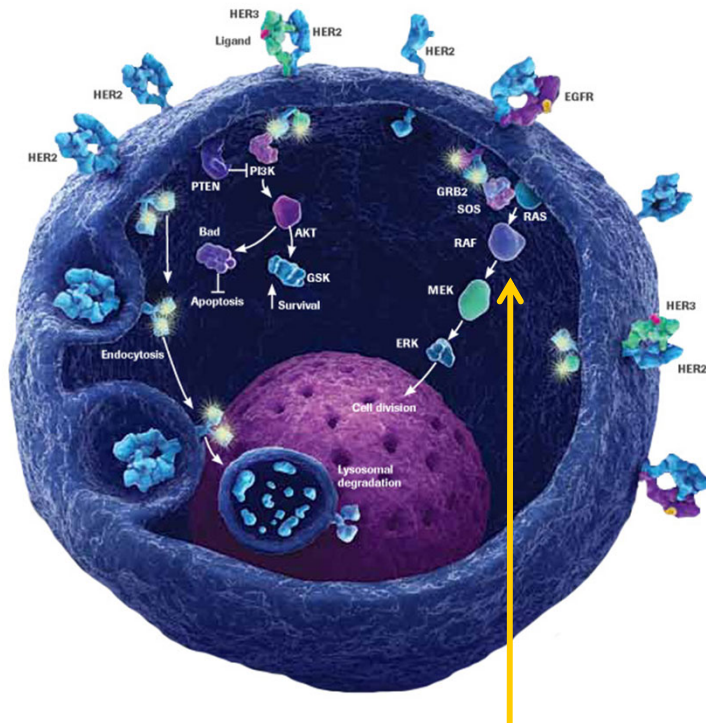
** Roche Medienmitteilung 19.01.2011

cobas 4800 BRAF V600 Mutations Test

Identifiziert Tumor-DNA mit BRAF-V600-Mutation

Oncogener BRAF Inhibitor Vemurafenib

Kombination von Test und Medikament



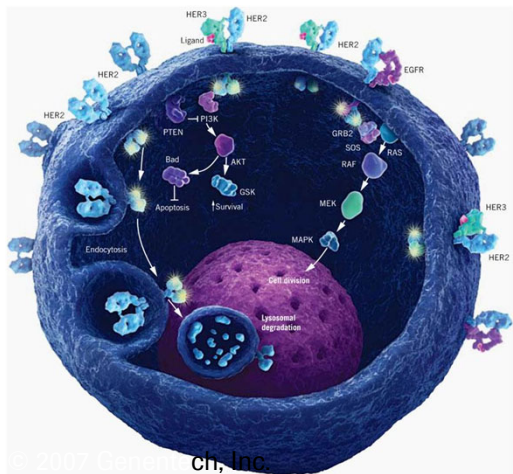
Einzelmutation im BRAF-Gen (BRAF^{V600}) führt zu einer Aktivierung bei Abwesenheit der normalen Wachstumsfaktor-Stimulierung

- **cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest**
- Identifiziert Patienten, deren Tumor-DNA eine BRAF-V600-Mutation aufweist
- Unterstützt die klinische Arzneimittelentwicklung und erhöht die Erfolgsaussichten
- IVD-Zeitachsen werden auf den beschleunigten Entwicklungsplan von Vemurafenib abgestimmt
→ gemeinsame Einführung

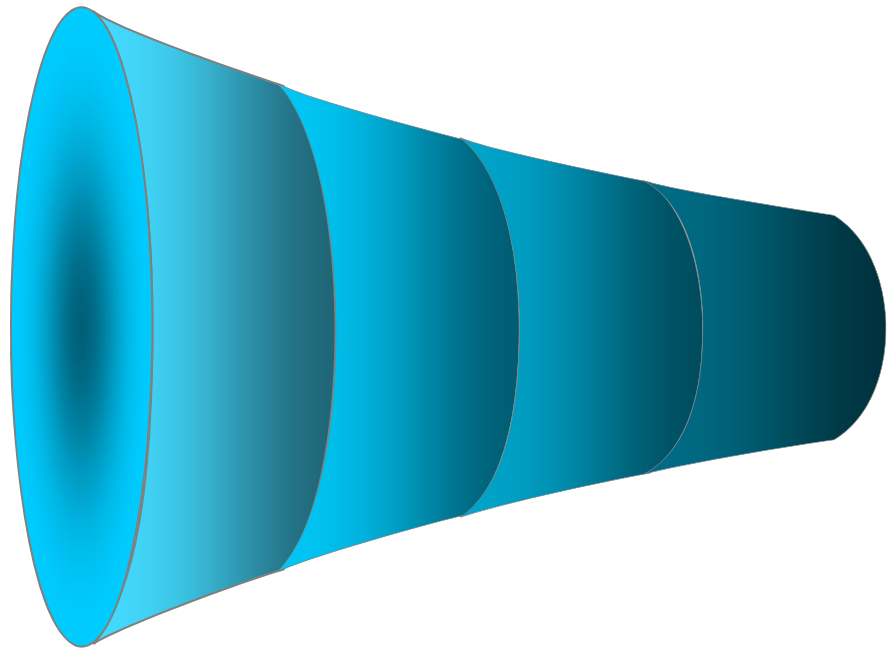


The Challenge of Personalised Healthcare

A biomarker might be more difficult to find than a drug



Her2 signaling pathway



PATHWAY®
HER-2/neu (4B5)

FDA Approved!

Pathway™: Ventana





Innovation für die Gesundheit