

# Der Patient in der Personalisierten Medizin – Forschungsstrategien im Wandel

## *Personalisierte Medizin als Herausforderung für die Pharmaindustrie*

---

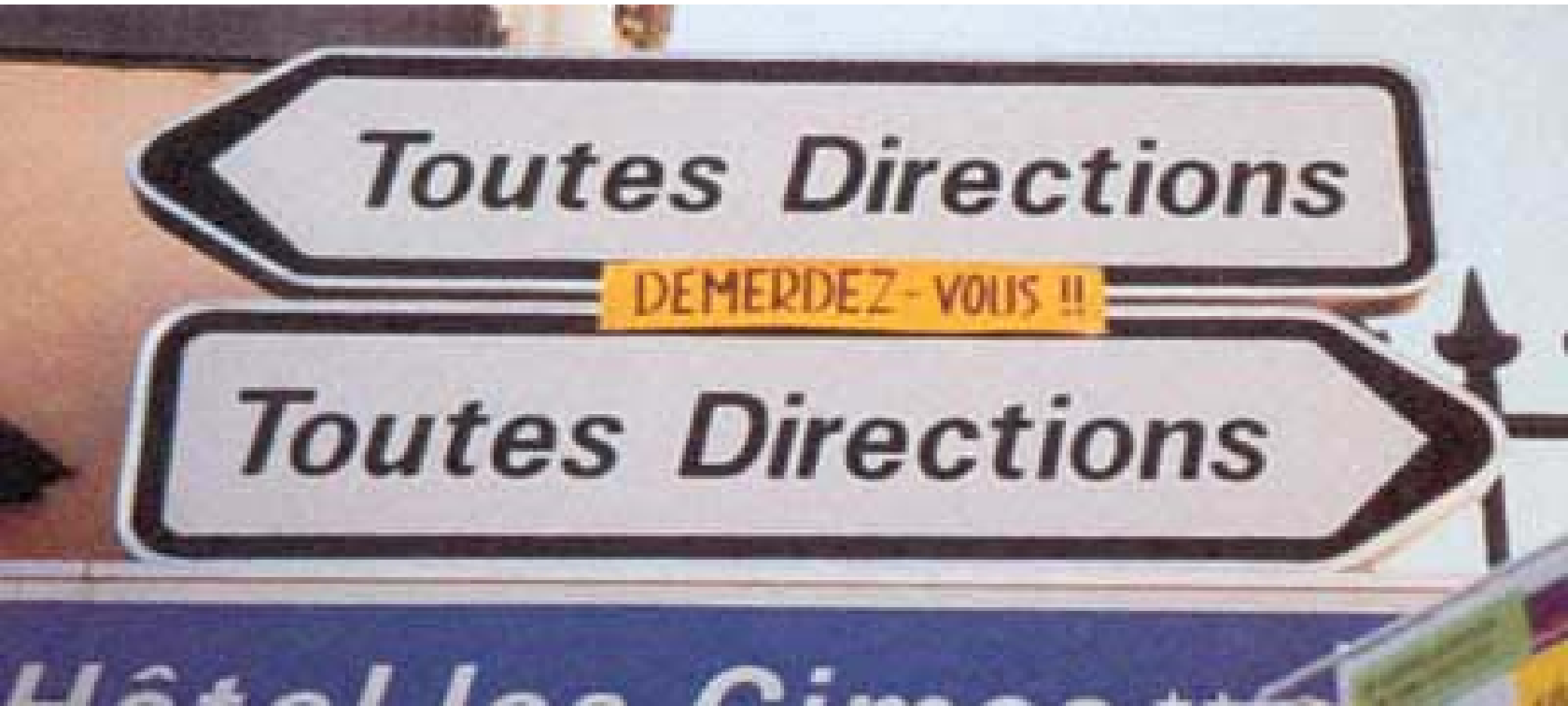
*Jahrestagung des Deutschen Ethikrats am 24. Mai 2012  
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*

*Dr. Hagen Pfundner, Vorstand Roche Pharma AG*



- 
- Roche in Deutschland
- 
- Stratifizierende Medizin
  - Umsetzung bei Roche
  - Integration in die Patientenversorgung

# Forschende Pharmaunternehmen



# Die Roche Strategie

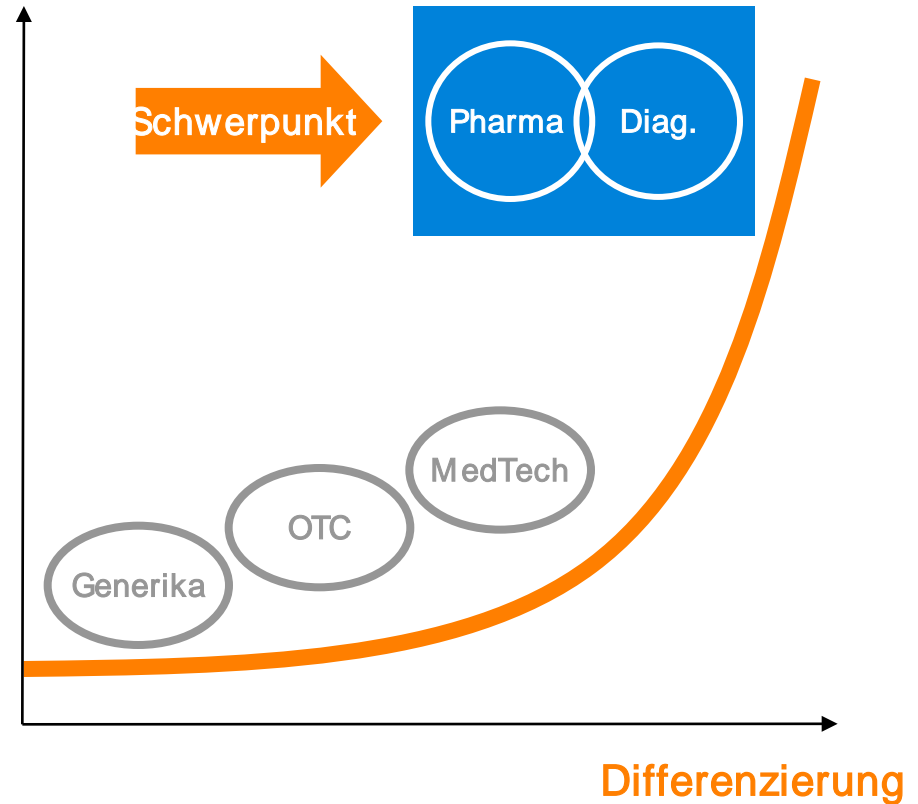
## *Medizinisch differenzierte Therapien*

Für viele Krankheiten gibt es keine oder zu wenig effektive Therapien

Medizinisch differenzierte Therapien schaffen einen Mehrwert

Wissenschaftliche Durchbrüche ermöglichen uns neue Ansätze











Wert



# Forschende Pharmaunternehmen

## *Höchste F&E Reinvestition*

Die 10 Unternehmen mit den größten F&E-Investitionen weltweit

2010	2009	Unternehmen	Land	F&E-Budget 2010 in Mrd. US\$
1	▶ 1		Schweiz	9,646
2	▲ 5		USA	9,413
3	▲ 6		Schweiz	9,070
4	▼ 2		USA	8,714
5	▲ 14		USA	8,591
6	▼ 4		Japan	8,546
7	▲ 10		Süd-Korea	7,873
8	▼ 3		Finnland	7,778
9	▲ 11		USA	6,962
10	▼ 7		USA	6,844

Copyright 2011 Booz & Company Inc. All rights reserved.

## Roche

Hohe Investitionen in die Suche nach innovativen Gesundheitslösungen

2011 lagen diese Investitionen in F&E bei 8,1 Milliarden Franken.

Mitarbeiter in F & E  
→ 18.449

Patienten in klinischen Studien  
→ 332.180

Laufende klinische Studien  
→ 2.100

2011

- Roche in Deutschland

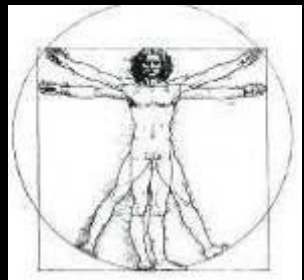
- 
- Stratifizierende Medizin

- 
- Umsetzung bei Roche

- Integration in die Patientenversorgung

# Stratifizierende Medizin

## *Kein völlig neues Konzept - eine Evolution*



Während mehr als 10'000 Jahren

Behandlung auf Grundlage von Geruch, Geschmack, Tasten



In den vergangenen 100 Jahren

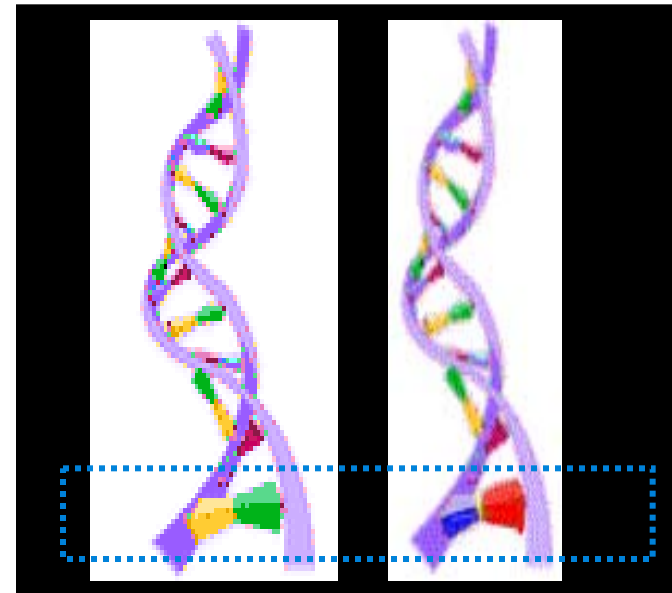
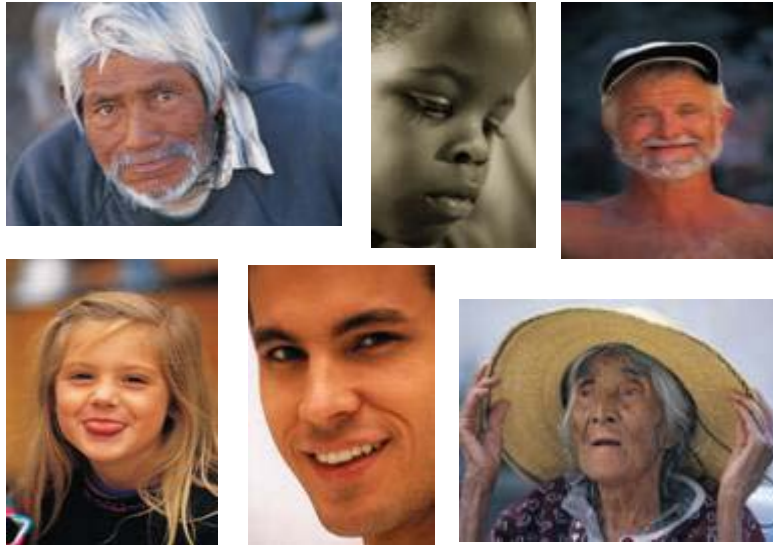
... zunehmende Kenntnis der Abläufe im Körper

•Heute

•... Erkenntnisse in der Molekularbiologie und Genetik



# Die Molekulare Diagnostik bietet neue Chancen



## Major Drugs Ineffective for Many

**Hypertension Drugs** 10-30%  
ACE Inhibitors



**Heart Failure Drugs** 15-25%  
Beta Blockers



**Anti Depressants** 20-50%  
SSRIs



**Cholesterol Drugs** 30-70%  
Statins



**Asthma Drugs** 40-70%  
Beta-2-agonists



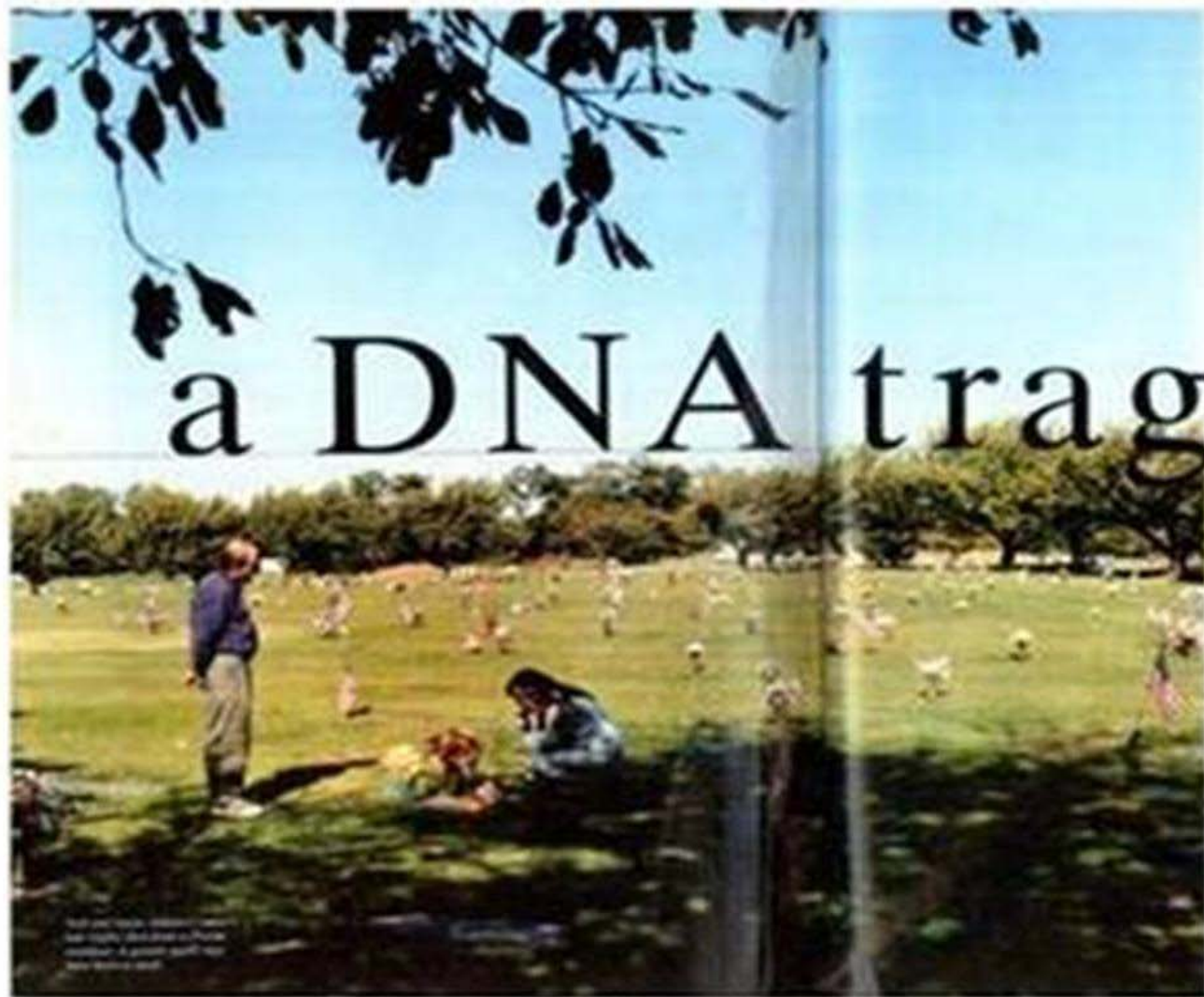
Ein Wirkstoff...  
...unterschiedliche Wirkung

- *Varianz der Erkrankung*
- *Verstoffwechslung*
- *Arzneimittel-Interaktionen*
- *Unverträglichkeiten und Unwirksamkeit*




# Medikamenten-Verstoffwechslung

## *Genetische Unterschiede beeinflussen Arzneiwirkung*



ADVERSE REACTIONS



# a DNA tragedy

Genetic tests to prevent adverse drug reactions may save tens of thousands of lives a year, but for a troubled boy named Michael they came too late.

By David Stipp  
Photographs by Suzanne Lipton

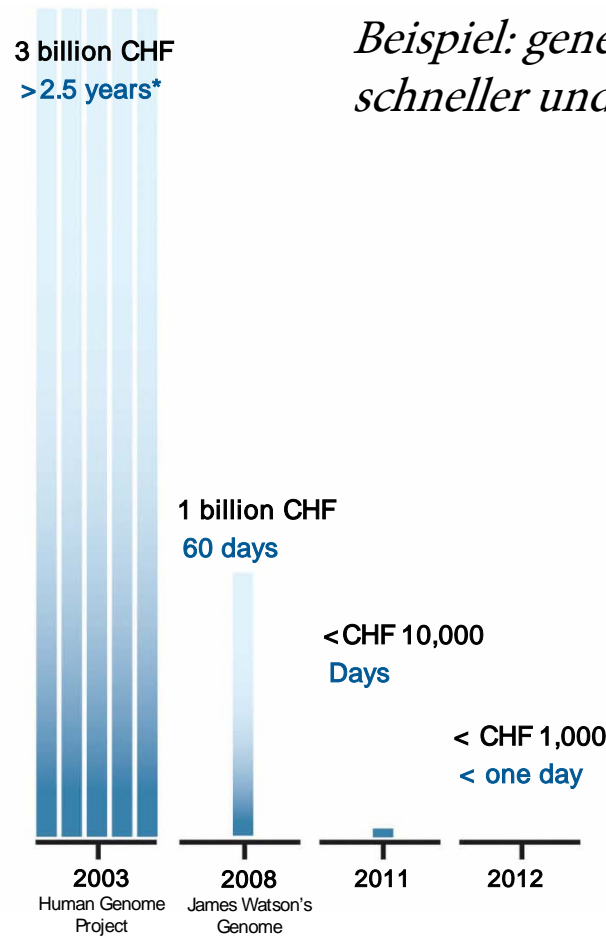
THE TRAGEDY OF A BOY WHOSE LIFE WAS SACRIFICED TO A DRUG THAT WASN'T SUPPOSED TO BE TAKEN BY HIM. A TRAGEDY THAT WASN'T SUPPOSED TO BE TAKEN BY HIM.

PHOTOGRAPH BY SUZANNE LIPTON

© 2004 BY DAVID STIPP

# Die Entschlüsselung des Genoms ist erst 10 Jahre her

*Die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse benötigt Zeit und Geld*



\* including preparations almost 13 years

Cost and time involved in gene-sequencing

# Die Stratifizierende Medizin ist



## *...die Konsequenz der Entschlüsselung des Genoms*

- »**Individualisierung**« bedeutet eine Unterteilung der **Patientenpopulation** in klinisch relevante Untergruppen (sog. Stratifizierung). Für diese Unterteilung werden spezifische **Biomarker** herangezogen, die aus der **Genom-** und **Postgenomforschung** hervorgehen.
- Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, der Praktikabilität und des Nutzens ist eine Stratifizierung bis zu »Gruppen«, die nur noch von Einzelpersonen besetzt sind, nicht möglich. Wir sprechen also vor allem über eine »**stratifizierende**« **Medizin**.
- Diese Interpretation gilt für die in diesem Zusammenhang häufig auch missverständlich verwendeten Begriffe: **Individualisierte Medizin**, **Personalisierte Medizin**, **Targeted therapy**;



Quelle: VORBEREITUNGSDOSSIER FÜR DAS ÖFFENTLICHE FACHGESPRÄCH  
»INDIVIDUALISIERTE MEDIZIN UND GESUNDHEITSSYSTEM« AM 27. MAI 2009



# Beispiel Onkologie – was hat sich verändert?

## *Die Zahl der potentiellen Ziele wächst rapide*



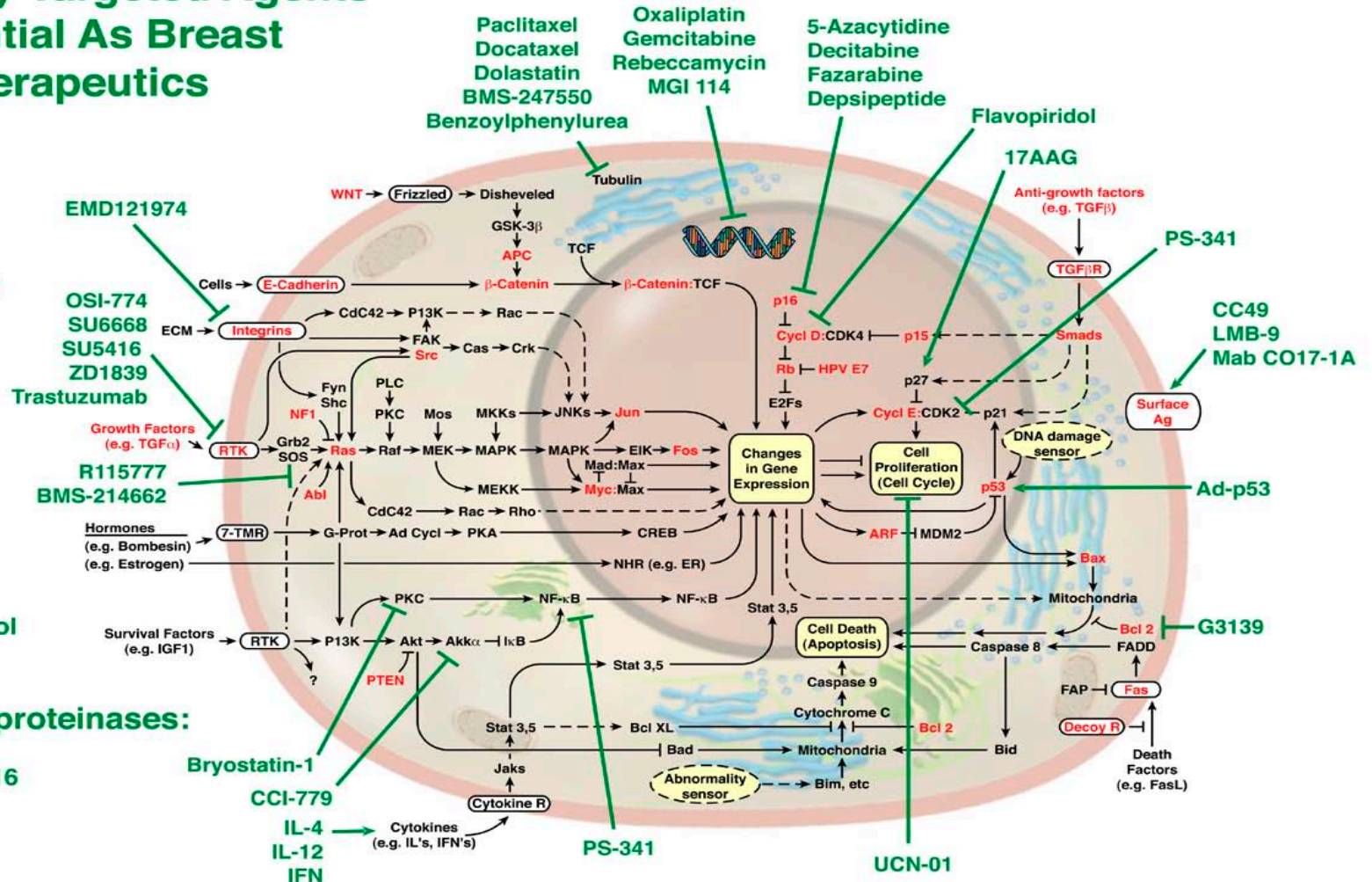
### Molecularly Targeted Agents With Potential As Breast Cancer Therapeutics

#### Angiogenesis:

- SU5416
- SU6668
- Bevacizumab
- HuMV833
- EMD 121974
- Vitaxin 2
- CAI
- Endostatin
- Angiostatin
- Thalidomide
- Neovastat
- 2-Methoxy Estradiol

#### Matrix Metalloproteinases:

- Batimastat BB-94
- Marimastat BB-2516
- BMS-275291
- BAY 12-9566
- COL3





# Stratifizierende Medizin

## *Beispiele für Produkte am Markt*

### Übersicht

Onkologie	
Tamoxifen	ER/PR Status
Tamoxifen	BRCA1
Tamoxifen	BRCA2
Tamoxifen	CYP2D6
Chemotherapy	Oncotype Dx
Arimidex	ER/PR status
Herceptin	HER2 assay
Xeloda	Enzyme activity
6-Mercaptopurine	TPMT
Glivec (CML)	BCR-ABL
Glivec (GIST)	C-Kit
Dasatinib	BCR-ABL
Iressa	EGFR Status
Tarceva	EGFR/HER1
Irinotecan	UGT1A1
Erbix	EGFR status, KRAS Wt
Retinoic acid	PML/RAR gene
MabThera	CD20
Tykerb	EGFR status
Vectibix	K-ras status

Autoimmunerkrankungen/ Transplantation	
Cellcept	IA
Azathioprine	TPMT
Neoral (Cyclosporine)	IA's for CsA
Prograf (Tacrolimus)	IA
Rapamune (Sirolimus)	IA
Mabthera	RA profiles

Virologie/Infektionserkrankungen	
Pegasys/Copegus	HCV Genotyping
HIV Prot. Inh. (1 <sup>st</sup> to mkt) <sup>1</sup>	Viral Load
HIV Prot. Inh. (2 <sup>nd</sup> to mkt) <sup>2</sup>	Viral Load
HIV Prot. Inh. (1 <sup>st</sup> to mkt) <sup>1</sup>	Viral Genotyping
HIV Prot. Inh. (2 <sup>nd</sup> to mkt) <sup>2</sup>	Viral Genotyping
Isoniazid	NAT
Tamiflu	Influenza A/B test
PegintronA	HCV EVL
Roferon	HCV EVL

Atmungserkrankungen	
Prolastin	PiZZ, PiZ Pi
Theophylline	CYP2D6

Gastrointestinalerkrankungen	
Omeprazole	CYP2C19
Proton pump inh. and Antibiotics	H Pylori

Kardiovaskuläre Erkrankungen	
BiDiL	Ethnicity
Hydralazine	NAT
Procainamide	NAT
GPIIb/IIIa	Troponin
Streptokinase	Troponin

ZNS Erkrankungen	
Phenytoin	CYP2C9
Venlafaxine	CYP2D6
Modafinil	CYP2D6
Resperidone	CYP2D6
Atomoxetine	CYP2D6
Thioridazine	CYP2D6
Levodopa	COMT
Tasmar	COMT
Aripiprazole	CYP2D6

Metabolische und vaskuläre Erkrankungen	
Fosamax	P1NP
Somatropin	Chr 15
Insulin	HbA1c
Simvastatin	Lipid profiles

Hämatologische Erkrankungen	
Warfarin	CYP2C9
Warfarin	VKORC1
Heparin	APTT
EPO	CBC

Anästhesie	
Succinylcholine	Pseudochol- Inesterase levels

- Roche in Deutschland
  - Personalisierte Medizin
- 
- Umsetzung bei Roche
- 
- Integration in die Patientenversorgung



# Stratifizierung von Patientengruppen



Prognosetest  
Biomarker & Bioinformatik



Behandlung A

Ansprechende  
Behandlung A



Behandlung B

Ansprechende  
Behandlung B

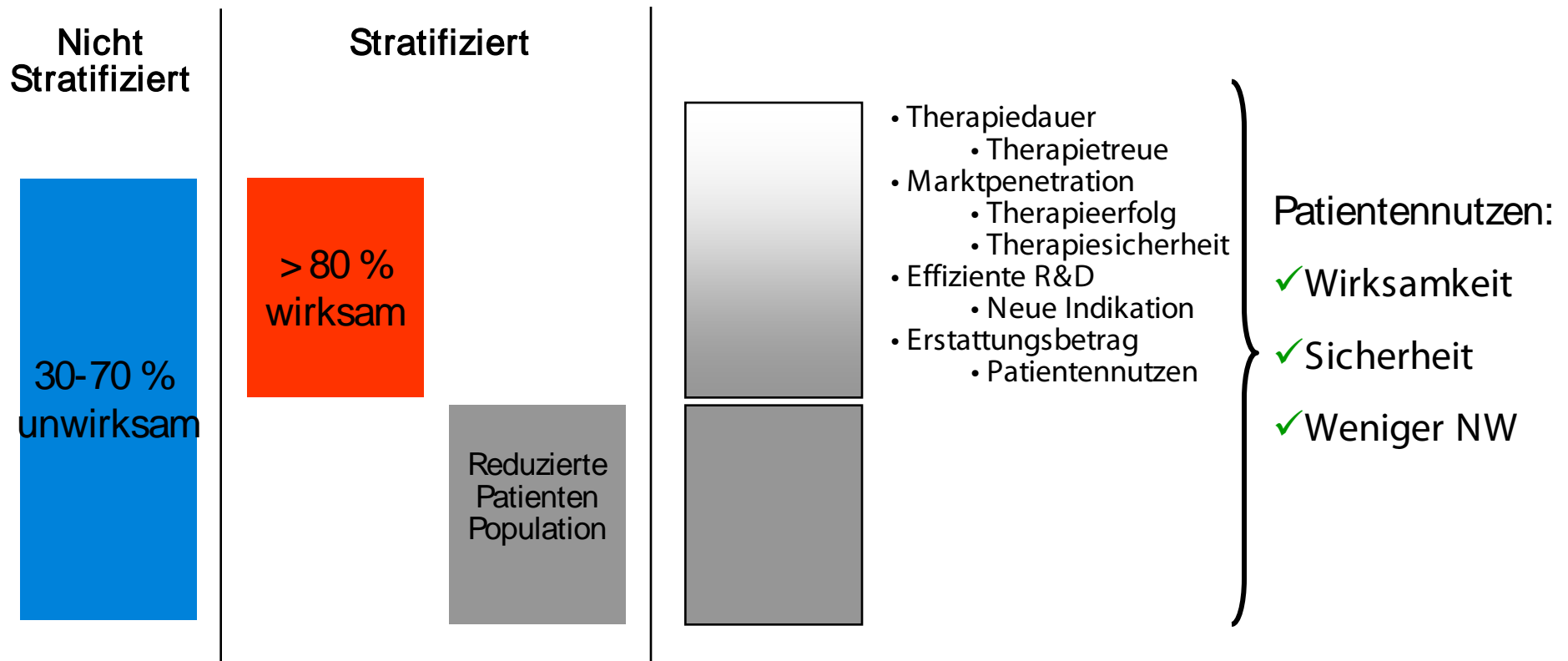
**Zielsetzung:**  
*Entscheidend ist nicht  
die Anzahl initial  
behandelter, sondern  
der Anteil dauerhaft  
erfolgreich therapierter  
Patienten*



# Stratifizierende Medizin

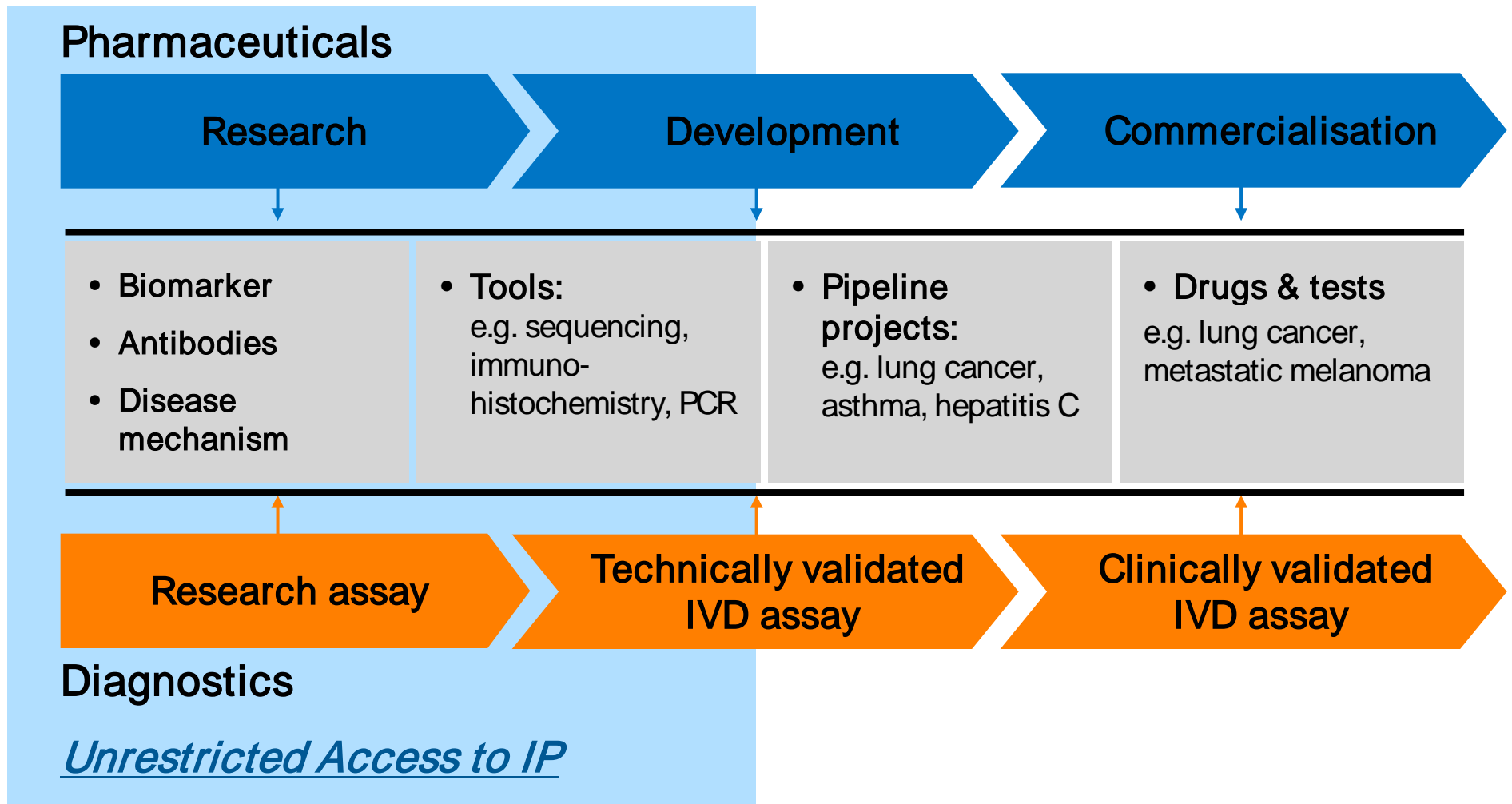
## *Ökonomische- und Gesundheits-Dividende*

## *Wirtschaftlicher Anreiz und Patientennutzen*



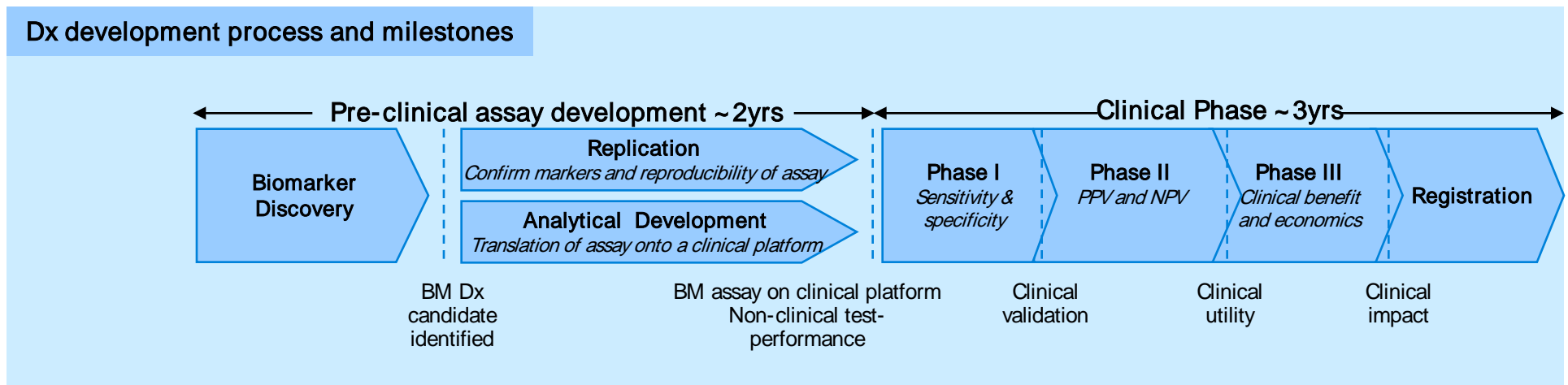
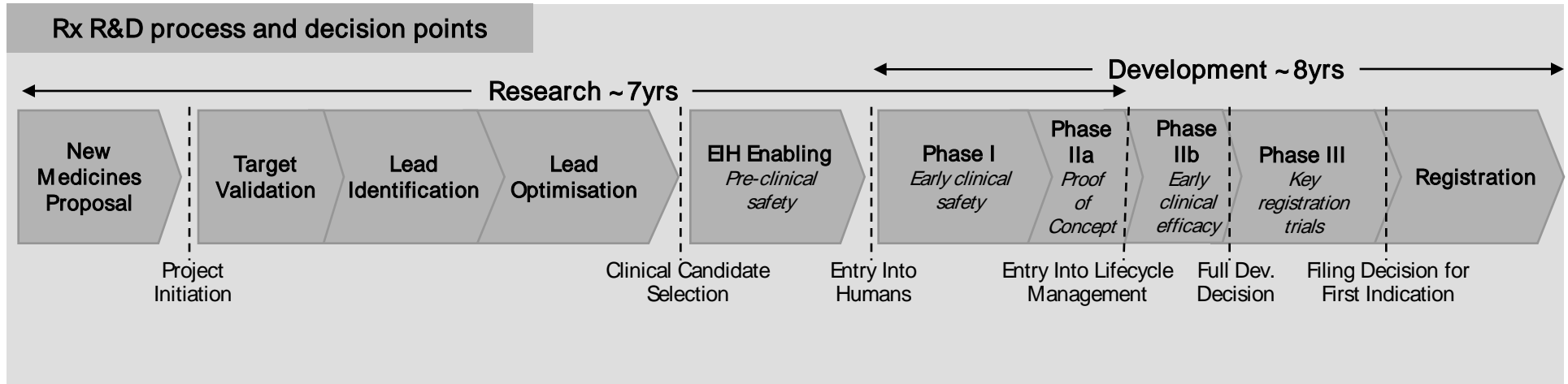
# Stratifizierende Medizin

## *Notwendige Expertise in Diagnostik und Pharma*



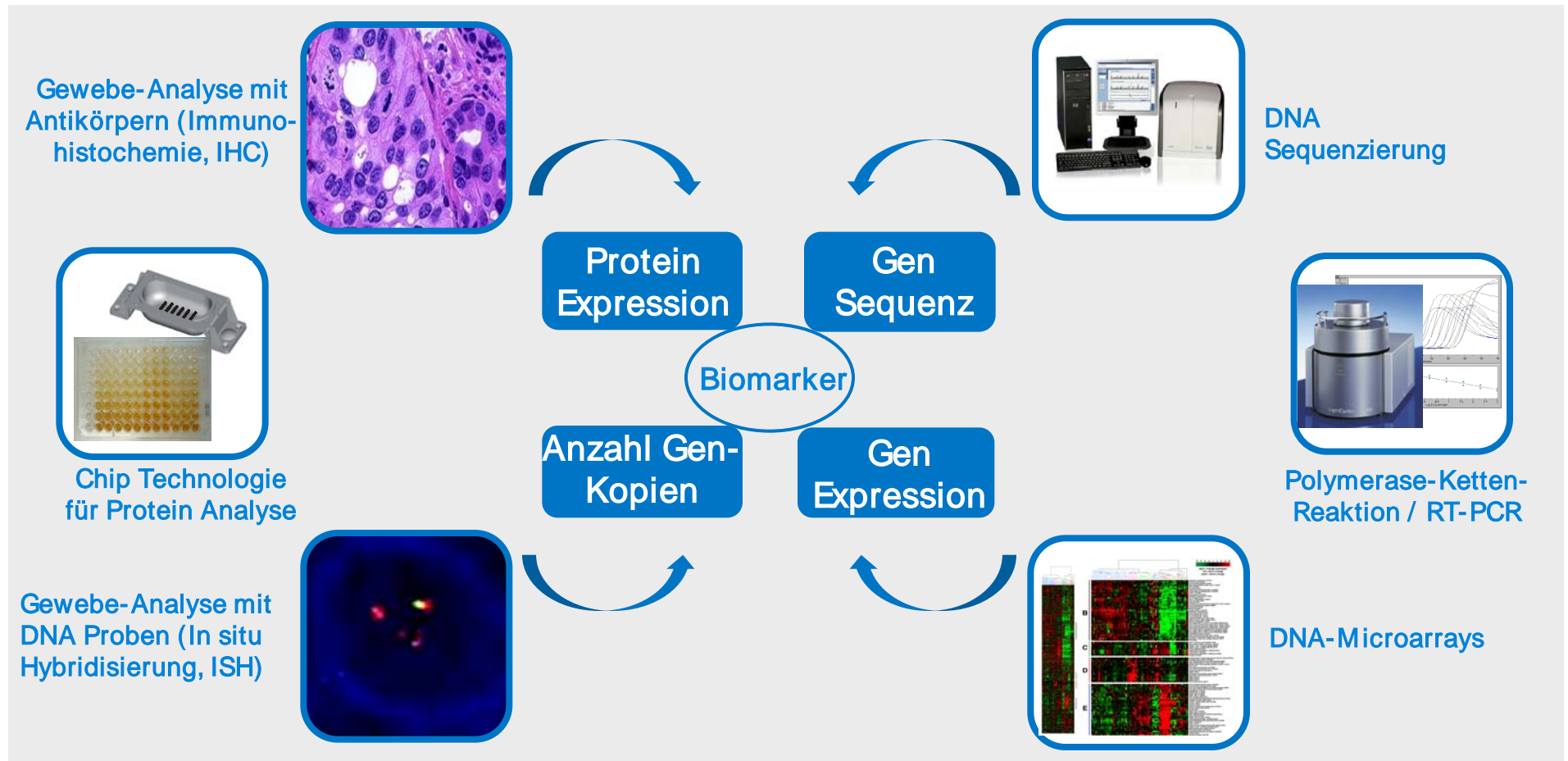
# Expertise in Diagnostik und Pharma

## *Synchronisation der Workflows*



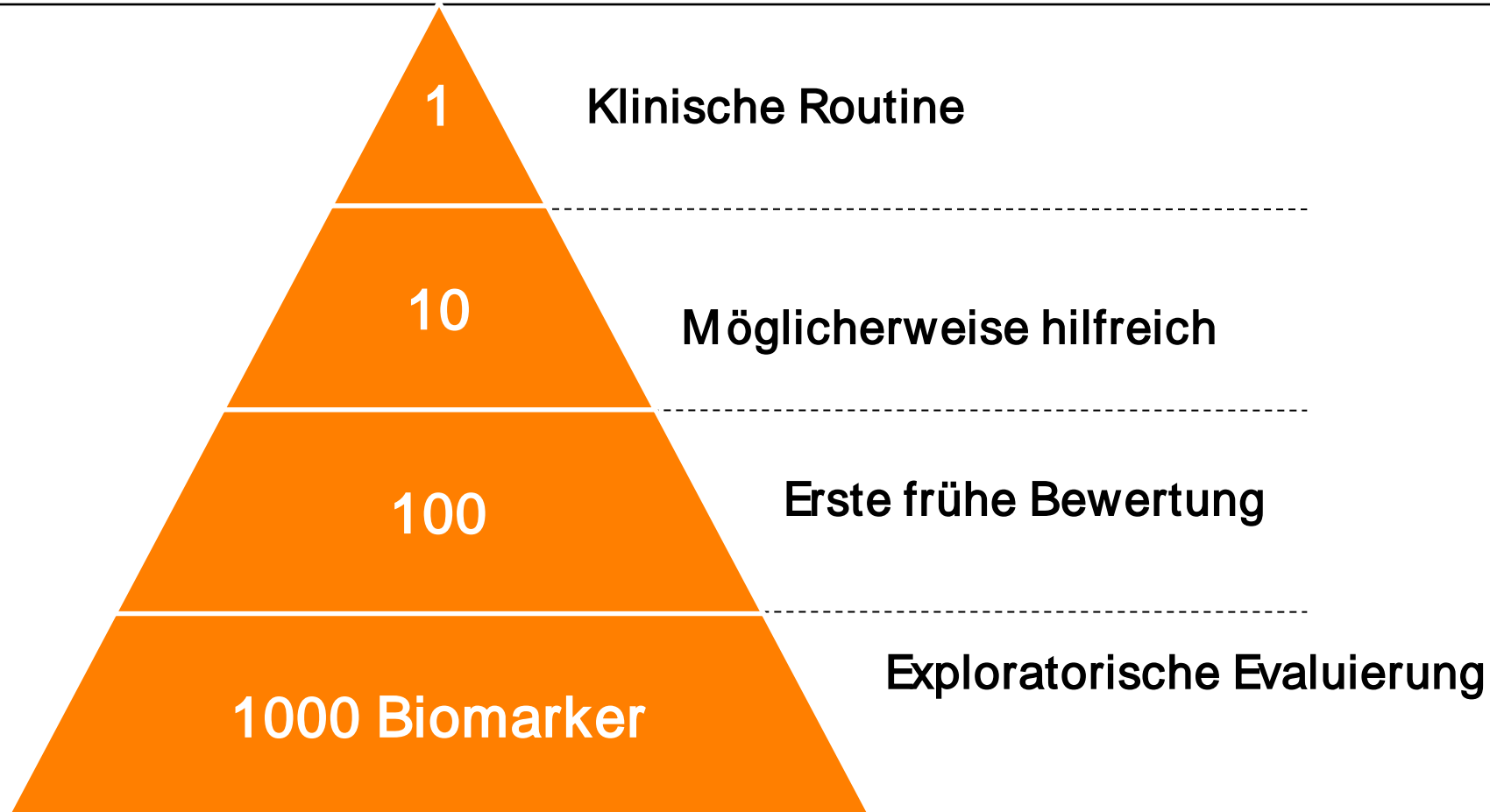
# Stratifizierende Medizin

## *Breites Technologisches Portfolio notwendig*



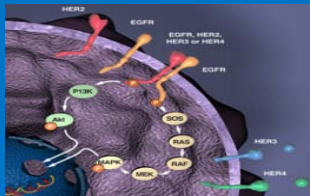
# Komplexität der Forschung

*Ein Biomarker kann schwerer zu finden sein als ein Wirkstoff*

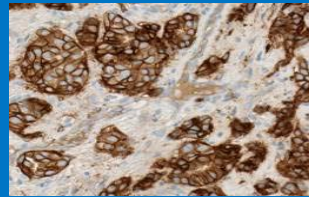


# Stratifizierende Medizin bei Roche

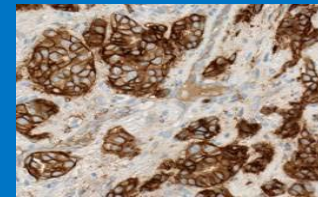
## *Begleitende diagnostische Tests für neue Moleküle in der späten Phase der klinischen Entwicklung/Marktvorbereitung*



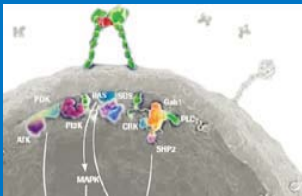
BRAF inh. Zelboraf in  
Metastasierendem Melanom  
BRAF V600E Mutation



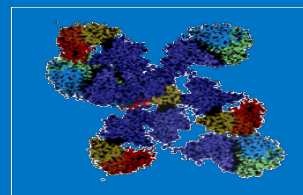
T-DM1 in  
Metastasierendem Brustkrebs  
HER2 Expressionlevel



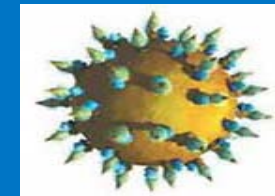
Pertuzumab in  
Metastasierendem Brustkrebs  
HER2/3 Expressionslevel



MetMAb  
nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom  
Met Status



Lebrilizumab in  
Asthma  
Periostin Level



HCV pol inh. in  
Hepatitis C  
HCV Virus Last, Genotype

# Stratifizierende Medizin – Therapie der Hepatitis C

## *kürzere Therapiedauer, höhere Ansprechraten*

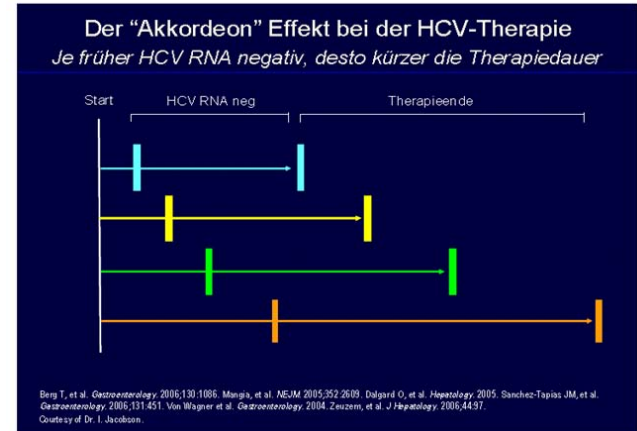
### Stratifizierung mit neuer Diagnostik

Einführung von Pegasys mit Companion Diagnostic zur Stratifizierung nach Behandlungserfolg (2 Wochen)

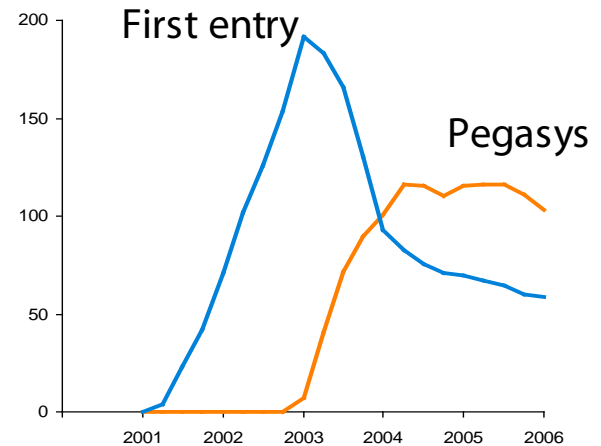


### Nutzen für alle beteiligten

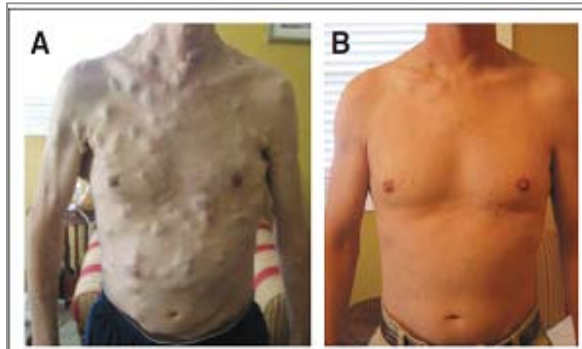
- Patienten** > Therapieansprechen / < Nebenwirkungen
- Kassen** Vermeidung von Fehlbehandlungen
- Ärzte** Prognosesicherheit  
3% NR / 67% R sustained viral response



US Quarterly Sales (\$m)

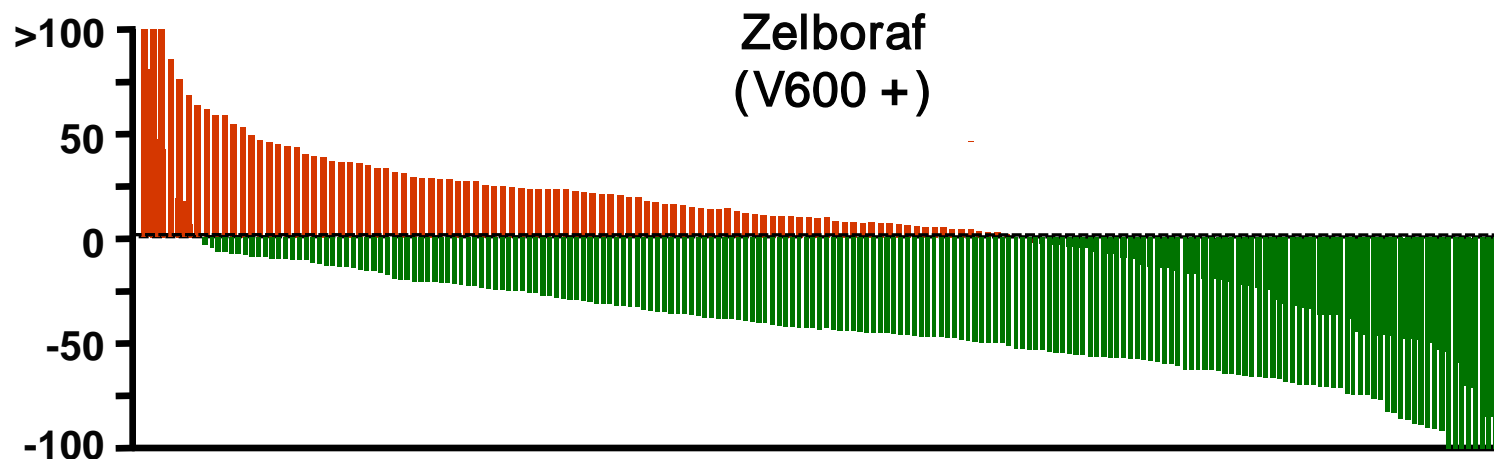


# Stratifizierende Medizin: Neuzulassung 2012



Zelboraf & Cobas 4800 BRAF V600E  
in Europa, USA und CH zugelassen

## Tumoransprechrates bei fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs



- Tumor wächst unter Therapie
- Tumor geht unter Therapie zurück

Quelle: Prof. Dr. Axel Hauschild  
Leiter der europäischen Zulassungsstudie  
zu Zelboraf



- Roche in Deutschland
  - Personalisierte Medizin
  - Umsetzung bei Roche
- 
- Integration in die Patientenversorgung
-

# Fünf Handlungsempfehlungen zur Integration der Stratifizierenden Medizin in die Versorgung

1. Die Pharma- und Diagnostika-Industrie verpflichtet sich, gemeinsam validierte Testverfahren und Biomarker zu entwickeln.
2. Die Erforschung und Nutzung der Biotechnologie, Stammzellforschung und Gendiagnostik werden gestärkt.
3. Die Aus- und Weiterbildung der Ärzteschaft im Bereich der Therapie bestimmenden oder Therapie begleitenden Diagnostik muss verbessert werden.
4. Die aktuellen Erkenntnisse der Stratifizierten Medizin sollten in die entsprechenden Behandlungsleitlinien aufgenommen werden
5. Die Zulassungs- und Erstattungs Voraussetzungen medizinisch notwendiger und wirtschaftlicher diagnostischer Testung müssen harmonisiert werden

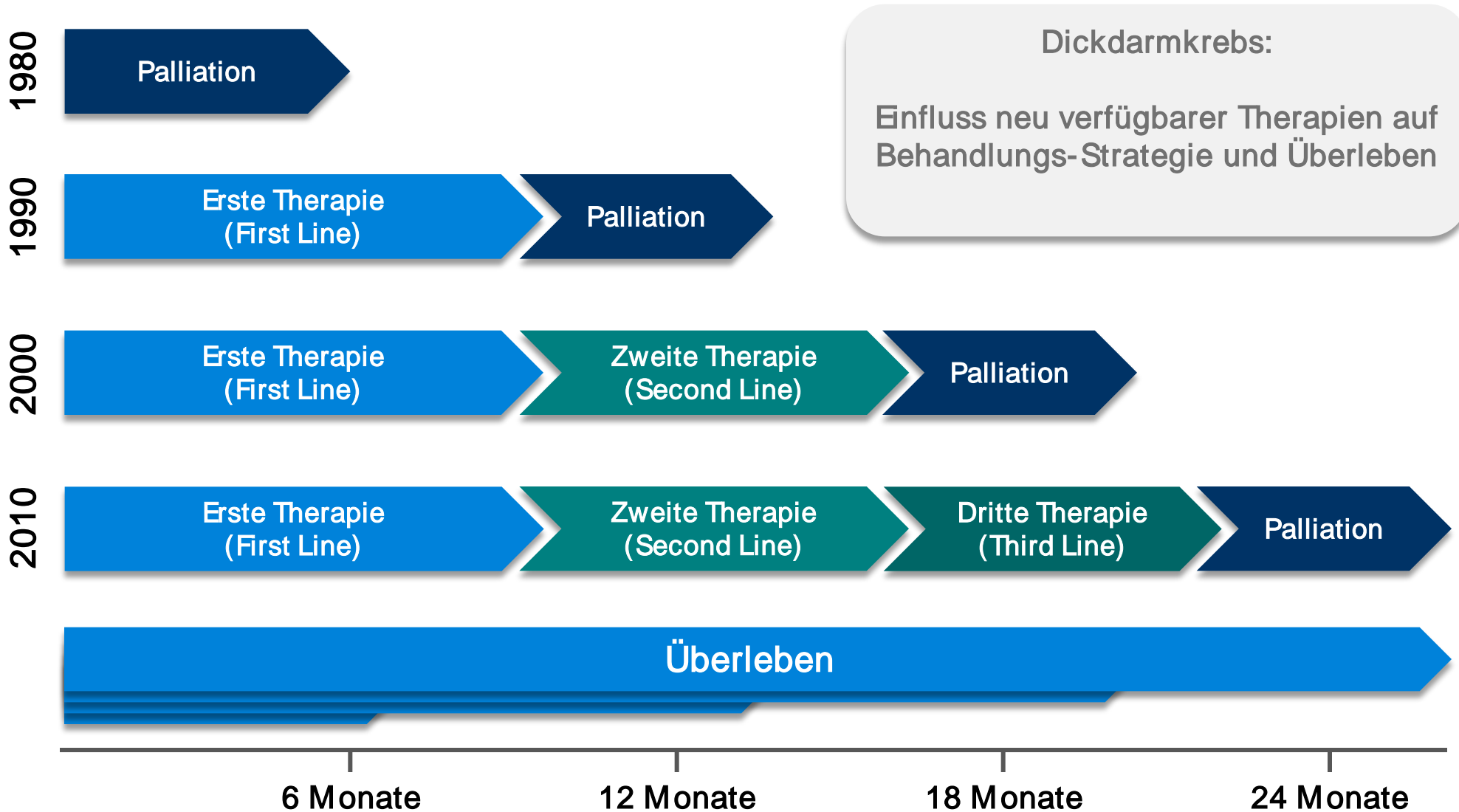


*We Innovate Healthcare*

# Beispiel Onkologie – was hat sich verändert?



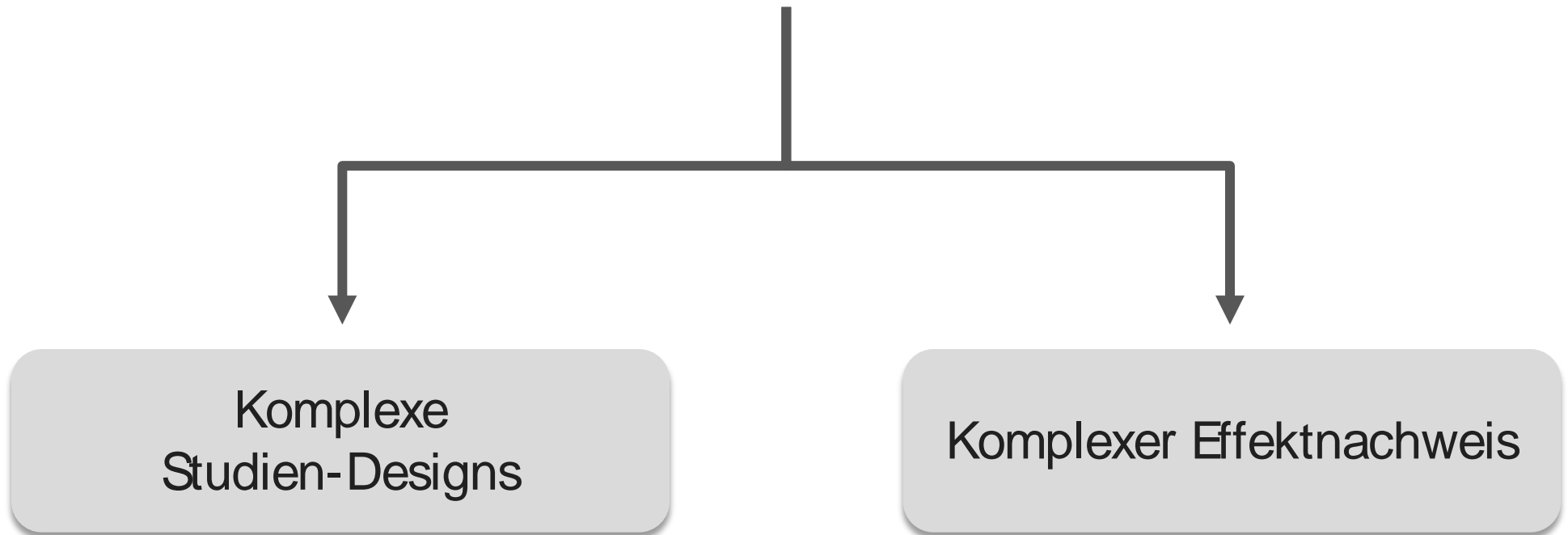
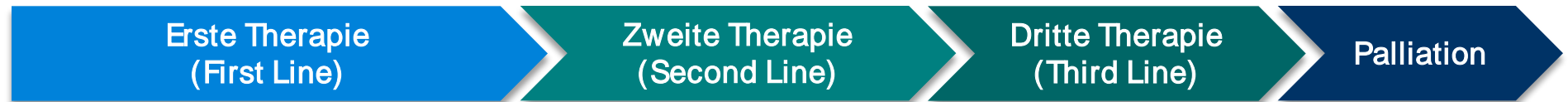
*Zunehmende Komplexität der Therapie-Abläufe*



# Beispiel Onkologie – was hat sich verändert?



*Zunehmende Komplexität der Therapie-Abläufe*



# Vismodegib

## Weißer Hautkrebs (Basaliom)

### Verkleinerung der Hautläsionen durch Vismodegib



Amin, et al., *Laryngoscope*,  
October 2010

A

Before treatment



After treatment



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

FREE NEJM E-TOC | HOME | SUBSCRIBE | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS | [View](#)

Hoffman-LaRoche | [Get NEJM's E-Mail Table of Contents - FREE!](#) | [Sign In as Individual!](#) | [Contact Administrator](#)

ORIGINAL ARTICLE

◀ Previous | Volume 361:1164-1172 | September 17, 2009 | Number 12 | Next ▶

**Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma**

Daniel D. Von Hoff, M.D., Patricia M. LoRusso, D.O., Charles M. Rudin, M.D., Ph.D., Josina C. Reddy, M.D., Ph.D., Robert L. Yauch, Ph.D., Raoul Tibes, M.D., Glen J. Weiss, M.D., Mitesh J. Borad, M.D., Christine L. Hann, M.D., Ph.D., Julie R. Brahmer, M.D., Howard M. Mackey, Ph.D., Bertram L. Lum, Pharm.D., Walter C. Darbonne, M.S., James C. Marsters, Jr., Ph.D., Frederic J. de Sauvage, Ph.D., and Jennifer A. Low, M.D., Ph.D.

**ABSTRACT**

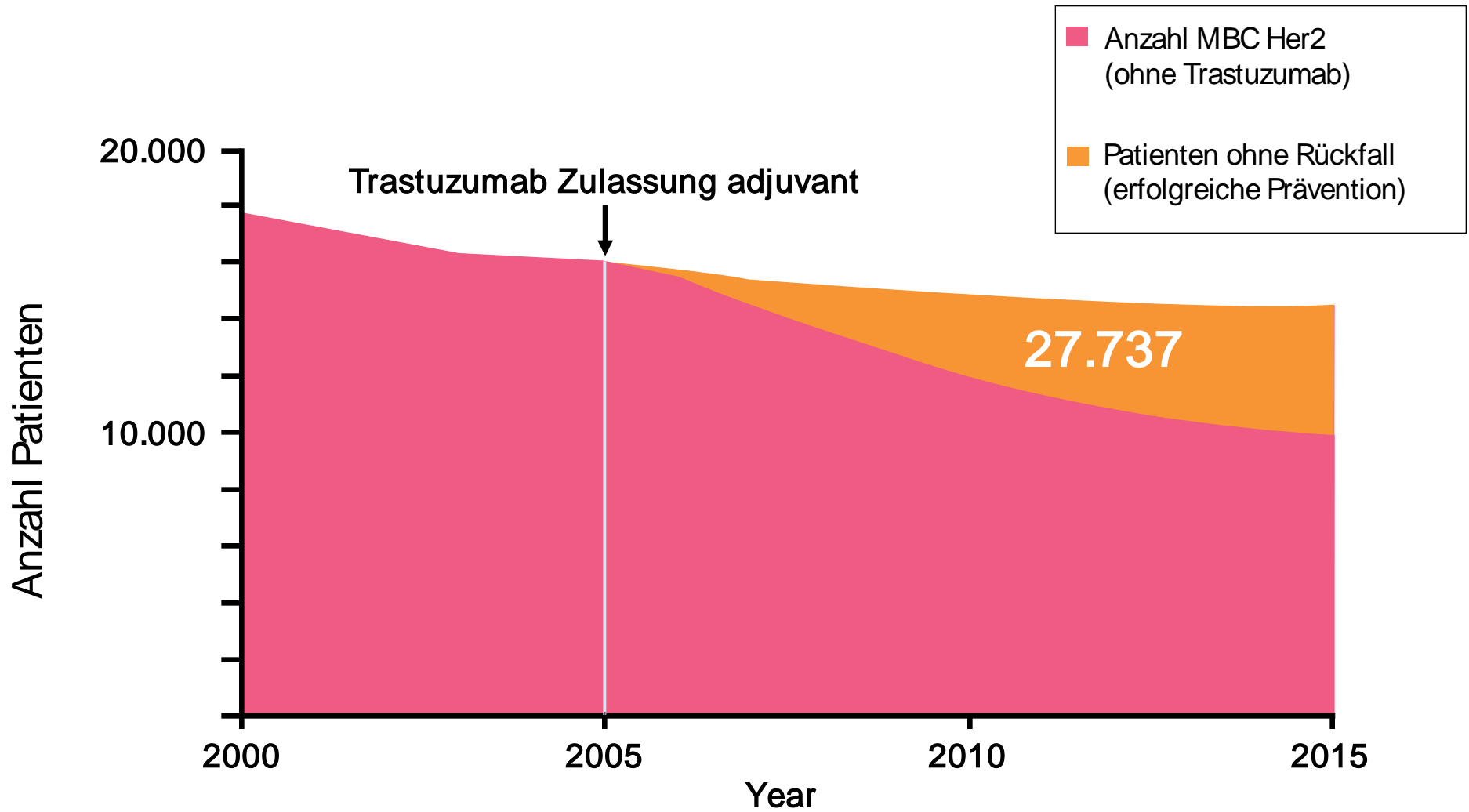
Background Mutations in hedgehog pathway genes, primarily genes encoding patched homologue 1 (PTCH1) and smoothened homologue (SMO), occur in basal-cell carcinoma. In a phase 1 clinical trial, we assessed the safety and pharmacokinetics of GDC-0449, a small-molecule inhibitor of SMO, in patients with advanced basal-cell carcinoma.

**THIS ARTICLE**

- ▶ Abstract
- ▶ PDF
- ▶ PDA Full Text
- ▶ PowerPoint Slide Set
- ▶ Supplementary Material

# Trastuzumab in der Brustkrebsbehandlung

## Kein Krebs-Rückfall für circa 28.000 Patienten (10-Jahreszeitraum Top 5 EU Länder)



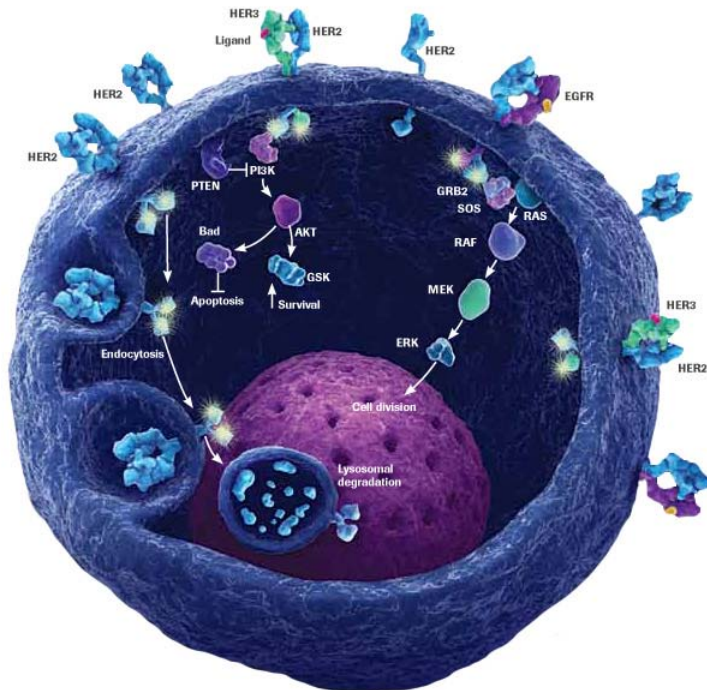
MBC, metastatic breast cancer

Weisgerber-Kriegel et al, ASCO 2008

# Stratifizierende Medizin: Weiterentwicklung Brustkrebs *Pertuzumab & Herceptin*

*Pertuzumab & HER2 receptor dimerisation inhibition*

*Study results*



- Nach mehr als 10 Jahren gibt es eine erfolgreiche Weiterentwicklung bei HER2-positiven Brustkrebstumoren durch
- Eine deutliche Verbesserung der Blockade der HER2-pathways, die das Wachstum von Krebszellen verhindert bzw. Krebszellen abtötet