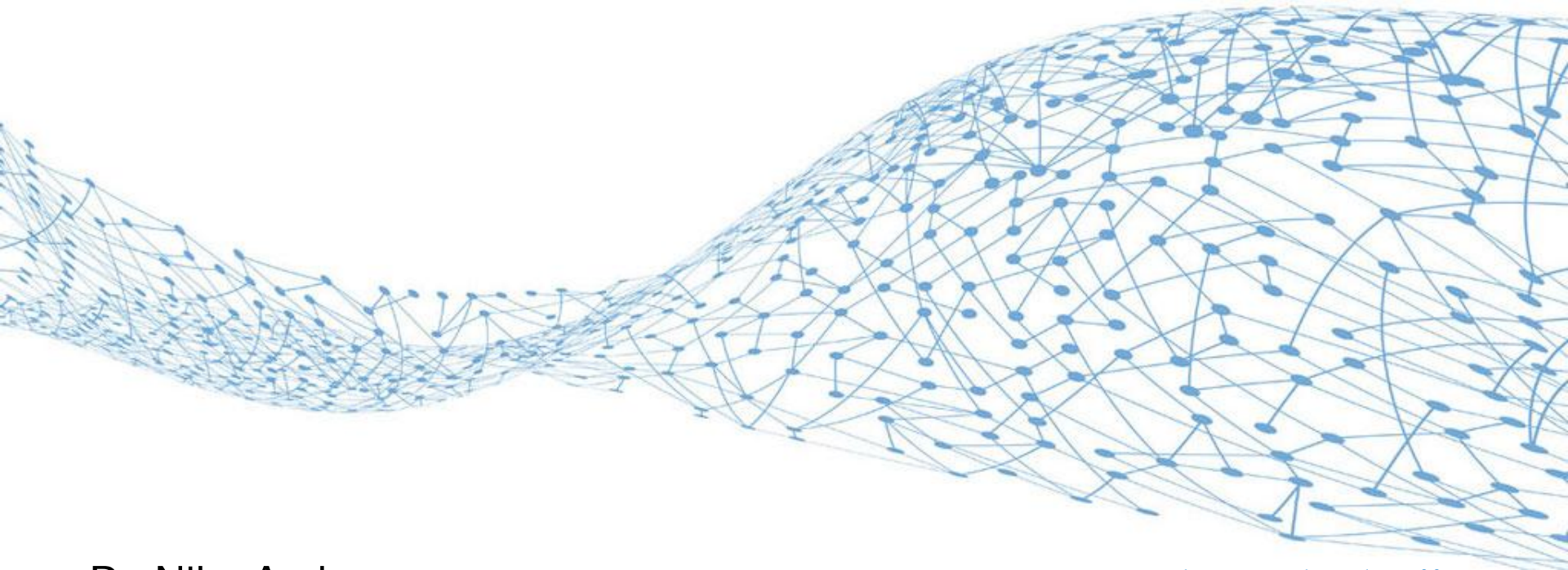


19. vfa-Round-Table mit Patientenselbsthilfegruppen
Berlin – 14. September 2012



Personalisierte Medizin: Warum engagieren wir uns in diesem Bereich?



Dr. Niko Andre
Medizinischer Direktor Onkologie

Roche Medical Affairs
Bridging clinical development and medical practice

Krebs - eine globale Herausforderung!

WHO world cancer report



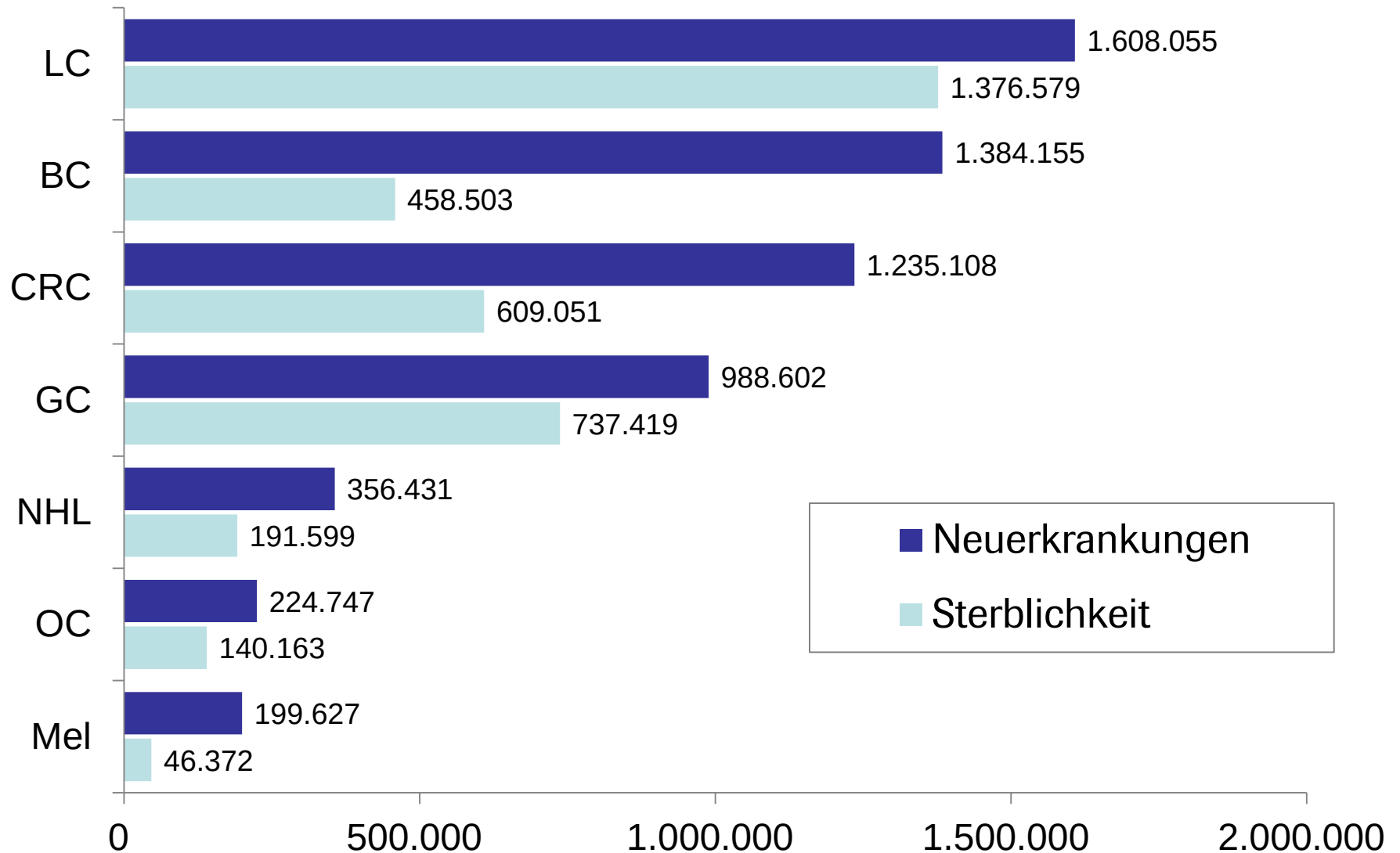
7.6 Millionen Menschen

werden 2011 an Krebs versterben

26 Millionen Menschen

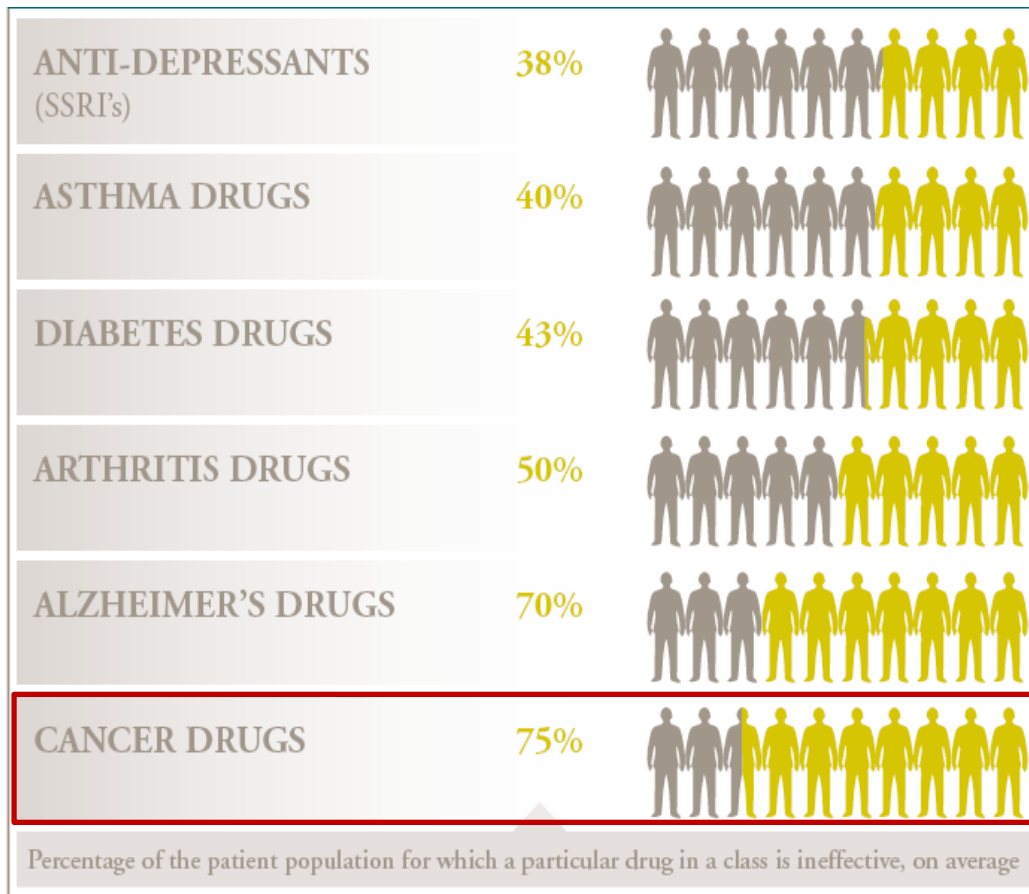
werden 2030 an Krebs erkranken

Eine kurze Erinnerung: Die Krebs-Statistik



Ineffiziente Behandlung durch unspezifische Zielstrukturen

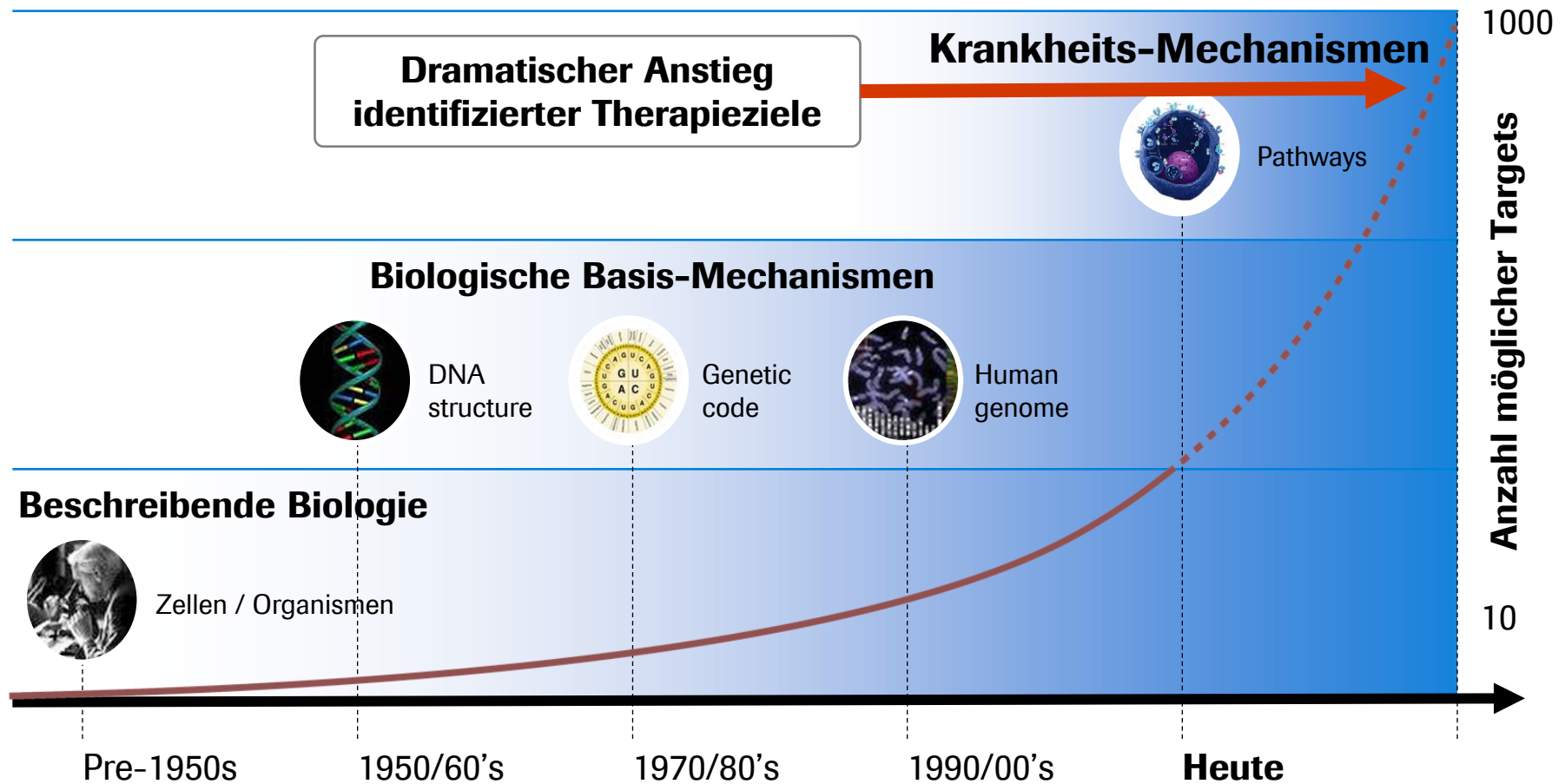
Potential der verschiedenen Krankheitsfelder



Das Risiko einer ineffizienten Behandlung ist am häufigsten bei onkologischen Patienten

Onkologie – was hat sich verändert?

Neue Technologien erschliessen Tumorbilogie auf genetischem Level



Onkologie – was hat sich verändert?

Rapide wachsende Zahl potentieller Ziele

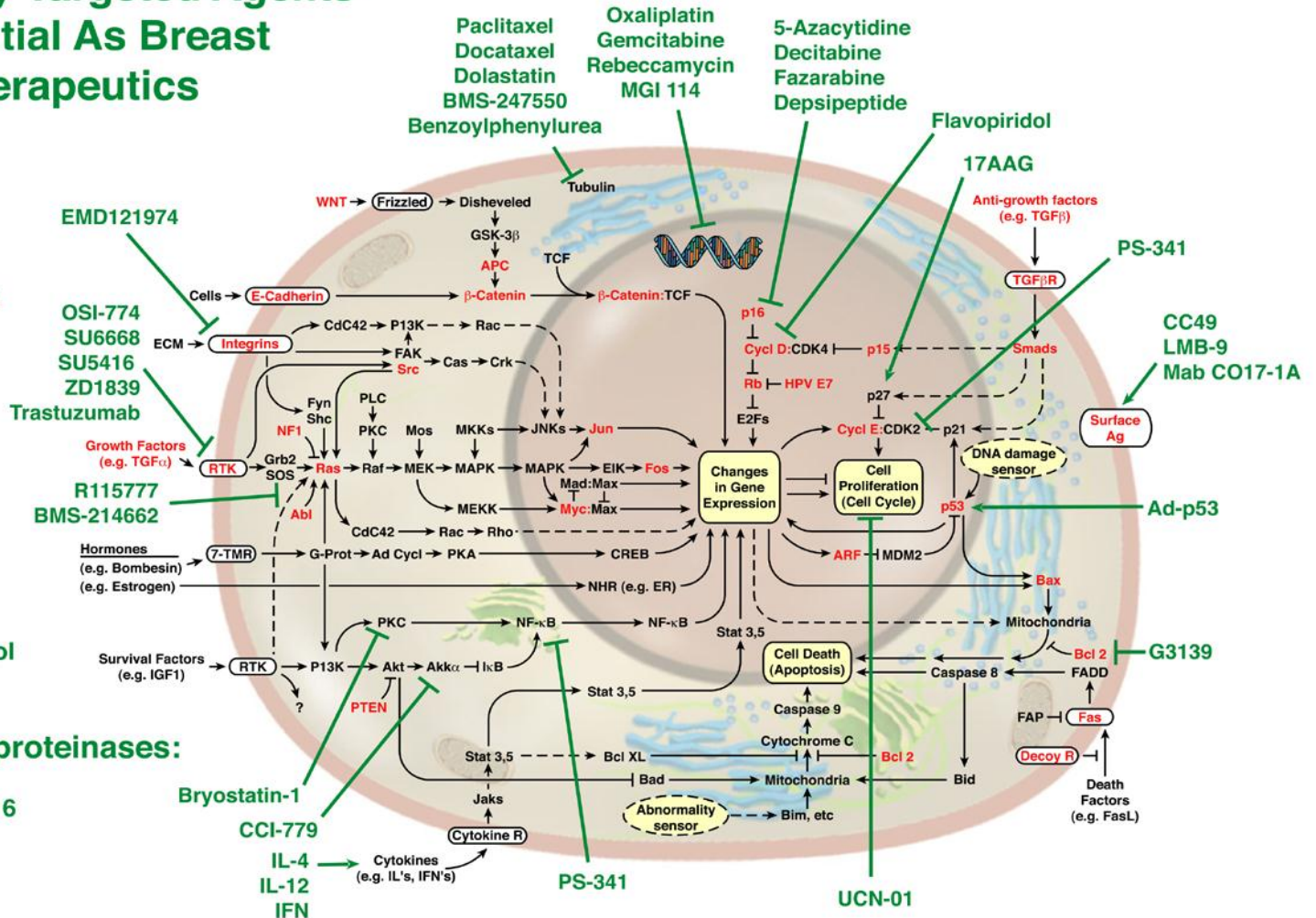
Molecularly Targeted Agents With Potential As Breast Cancer Therapeutics

Angiogenesis:

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

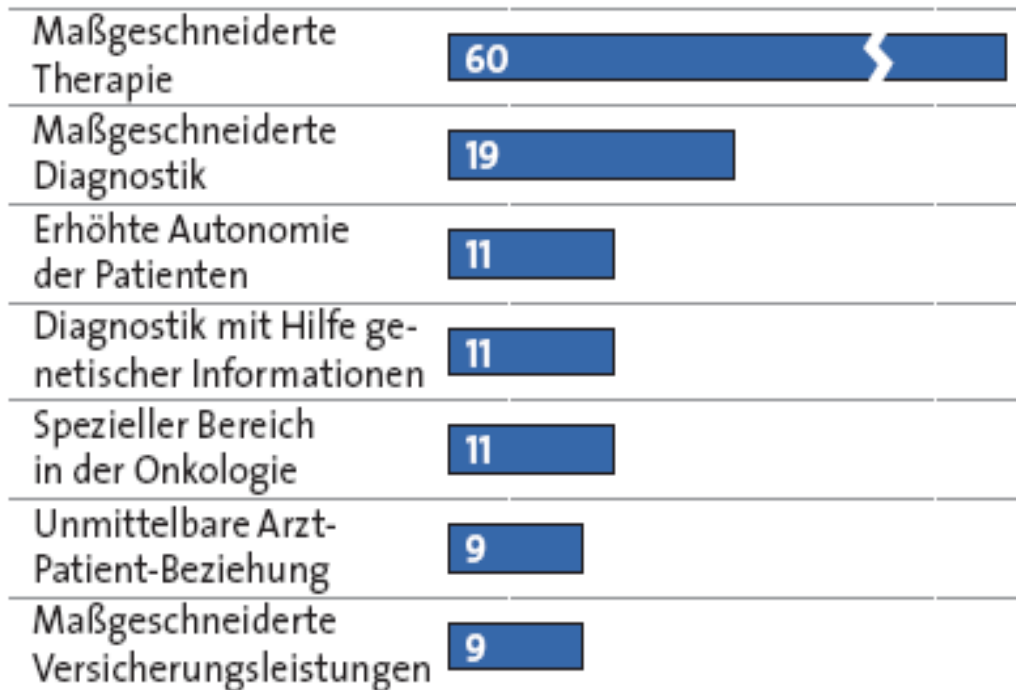
Matrix Metalloproteinases:

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



Was verstehen Sie unter Personalisierter Therapie?

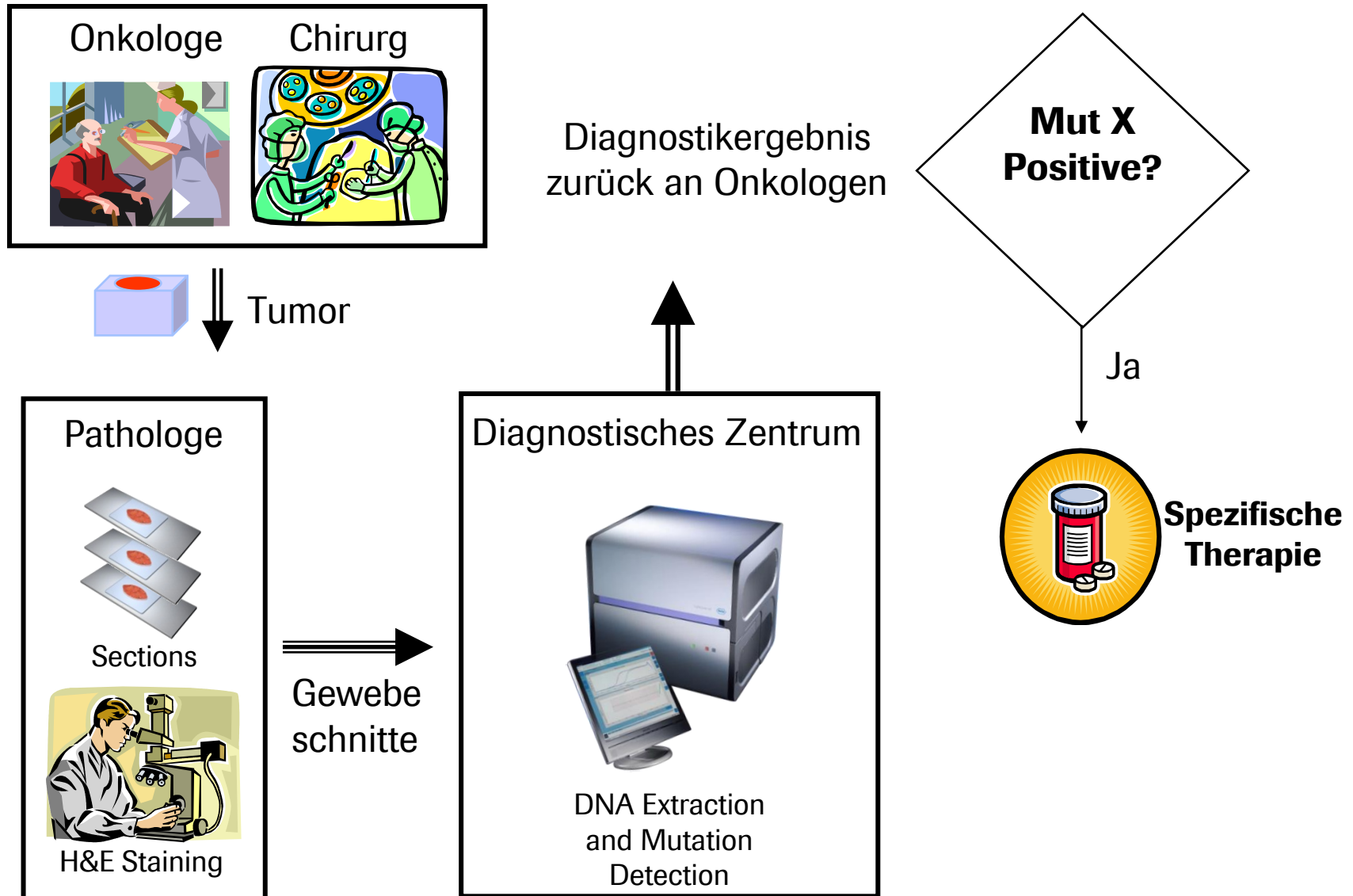
Befragung von 152 Ärzten und Versicherern in D, GB und USA:



Selbst in Fachkreisen besteht noch hoher Informationsbedarf

Ärzte sind i.d.R. besser informiert als Führungskräfte in Krankenversicherungen

Personalisierte Medizin – eine schematische Darstellung



Lungenkrebspatienten vor 20 Jahren

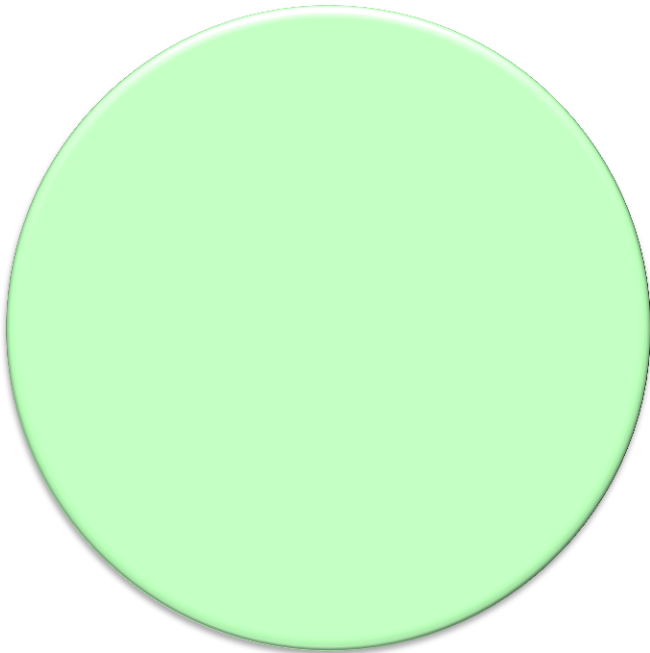


Gleiche (ineffektive) Behandlung für alle

Forschung ist essentiell!

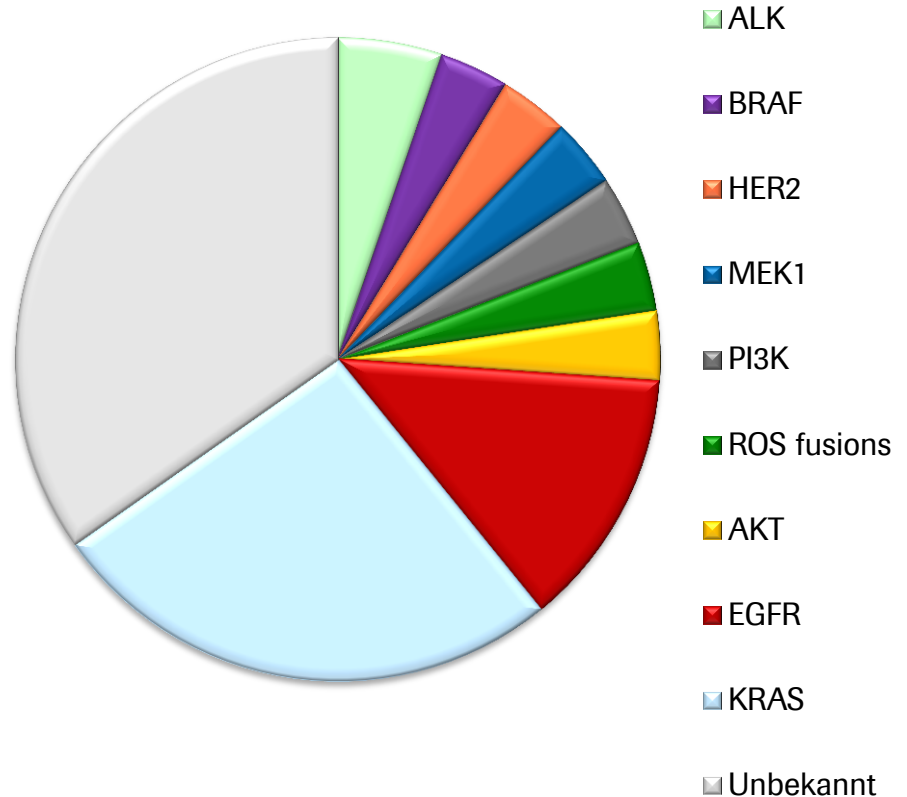
Vor 20 Jahren:

100 Patienten mit Lungenkrebs
= Gleiche Behandlung



Heute:

Genetische Subgruppen
= Individuelle Therapie



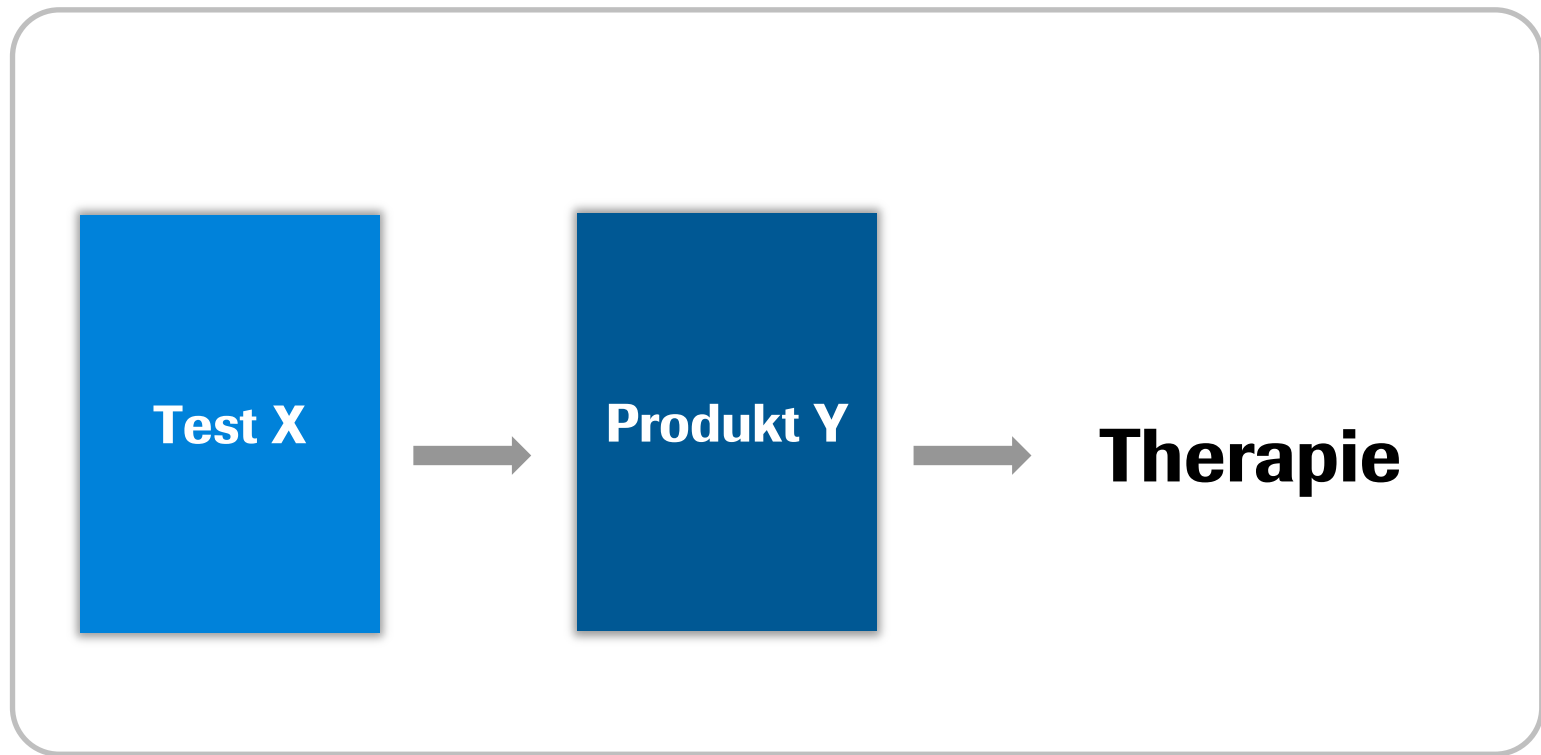
Lungenkrebspatienten Heute



Aber: 33 Tests sind notwendig, um 1 Patienten zu identifizieren!

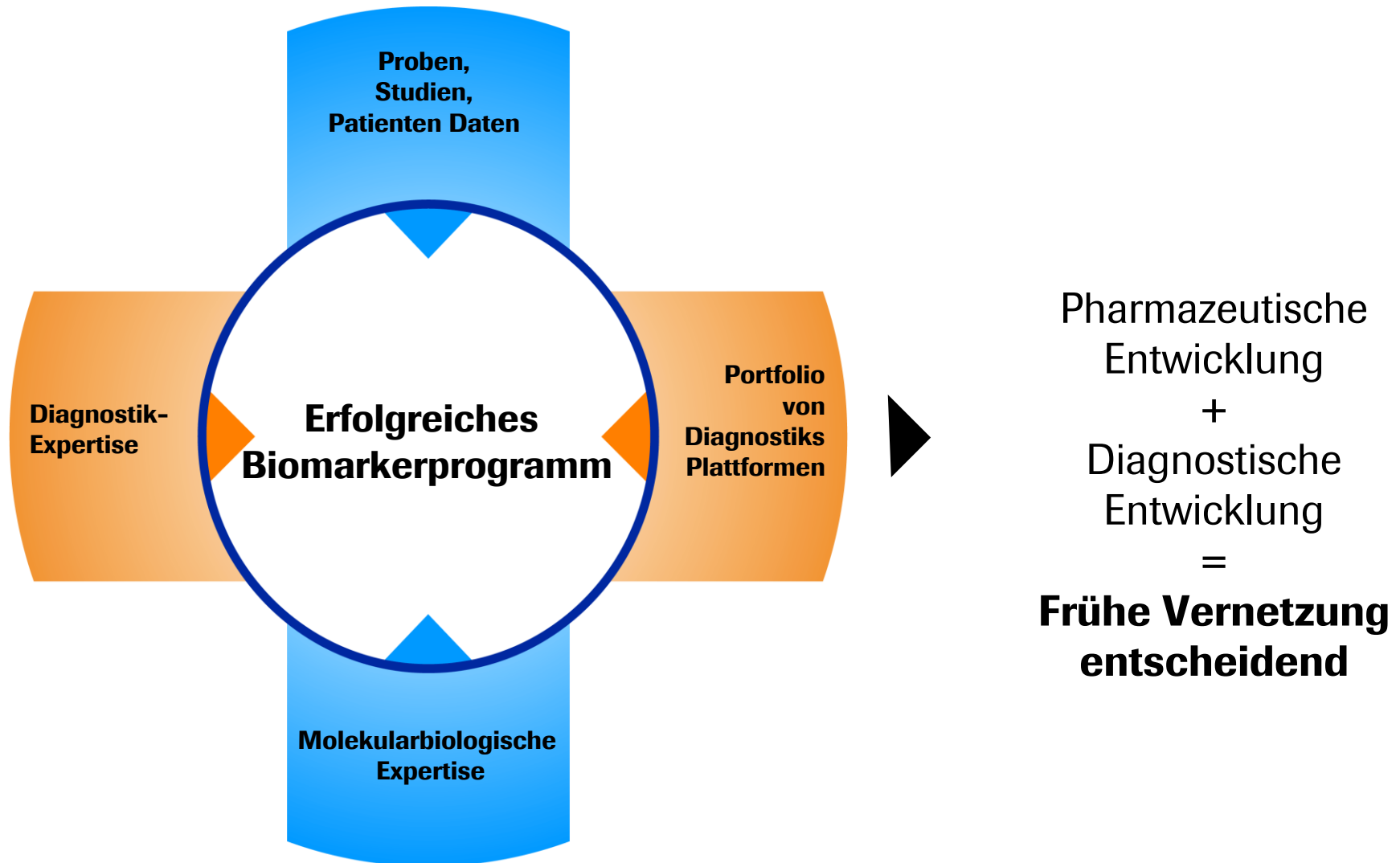
Und: Wie behandeln wir die Patienten ohne Marker?

Personalisierte Medizin – eine einfache Gleichung?



In der Realität etwas komplexer...

Biomarker Entwicklung erfordert hohe expertise und spezifische technische Kapazitäten



Biomarker Entwicklung – High end Technologie

Testmethoden-Beispiele zur Biomarker-Identifikation



- **Protein Expression**
- **Gene-Expression**
- **Gen-Kopieanzahl**
- **Gen-Sequenzierung**



Herausforderungen in der technischen Entwicklung

Klinischer Bedarf von Kilogramm zu Tonnen innerhalb kürzester Zeit

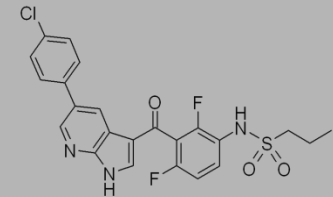
Low solubility and low permeability leading to poor bioavailability

Switch from different crystalline polymorphic forms to a stabilized amorphous drug substance (microprecipitated bulk powder -- MBP) allowed for efficacious PK in phase 1

Successful scale-up of novel MBP technology was key for phase 3 supply and commercialization

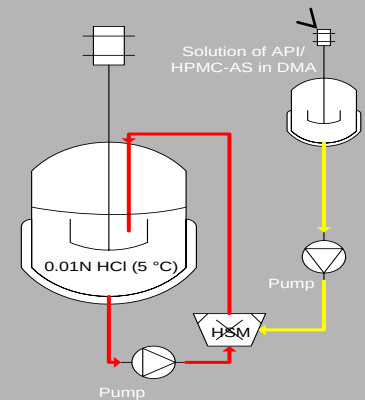
Scale-up of drug substance and product process to support accelerated program – early hand-over of development to commercial manufacturing

Active Pharmaceutical Ingredient (API)



Microprecipitated bulk powder (MBP) process:
High Shear Mixing Technology

A Roche invented and patented technology



Drug product manufacture



Exhibit 9: The Innovation Top 20

The recession shook up the ranking of the Top 20 spenders. Toyota dropped from its number one spot to number four, and General Motors fell from five to 11. Pharmaceutical giant Roche Holding rose from number three to the top spot.

Rank 2009 2008		Company	R&D Spending			Headquarters Location	Industry
			2009, \$US Millions	Change from 2008	As a % of Sales		
1	3	Roche Holding	\$9,120	11.6%	20.1%	Europe	Healthcare
2	4	Microsoft	\$9,010	10.4%	15.4%	North America	Software and Internet
3	2	Nokia	\$8,240	−1.0%	14.4%	Europe	Computing and Electronics
4	1	Toyota	\$7,822	−19.8%	3.8%	Japan	Auto
5	6	Pfizer	\$7,739	−2.6%	15.5%	North America	Healthcare
6	9	Novartis	\$7,469	3.5%	16.9%	Europe	Healthcare
7	7	Johnson & Johnson	\$6,986	−7.8%	11.3%	North America	Healthcare
8	10	Sanofi-Aventis	\$6,391	0.2%	15.6%	Europe	Healthcare
9	11	GlaxoSmithKline	\$6,187	12.7%	13.9%	Europe	Healthcare
10	12	Samsung	\$6,002	7.9%	5.5%	South Korea	Computing and Electronics
11	5	General Motors	\$6,000	−25.0%	5.7%	North America	Auto
12	13	IBM	\$5,820	−8.2%	6.1%	North America	Computing and Electronics
13	14	Intel	\$5,653	−1.2%	16.1%	North America	Computing and Electronics
14	23	Merck	\$5,613	16.8%	20.5%	North America	Healthcare
15	17	Volkswagen	\$5,359	3.6%	3.7%	Europe	Auto
16	15	Siemens	\$5,285	3.1%	5.1%	Europe	Industrials
17	19	Cisco Systems	\$5,208	1.1%	14.4%	North America	Computing and Electronics
18	20	Panasonic	\$5,143	−7.9%	6.4%	Japan	Computing and Electronics
19	16	Honda	\$4,996	−17.7%	5.4%	Japan	Auto
20	8	Ford	\$4,900	−32.9%	4.1%	North America	Auto
TOP 20 TOTAL:			\$128,943	−3.7%	8.3%	Quelle: Booz & Company	

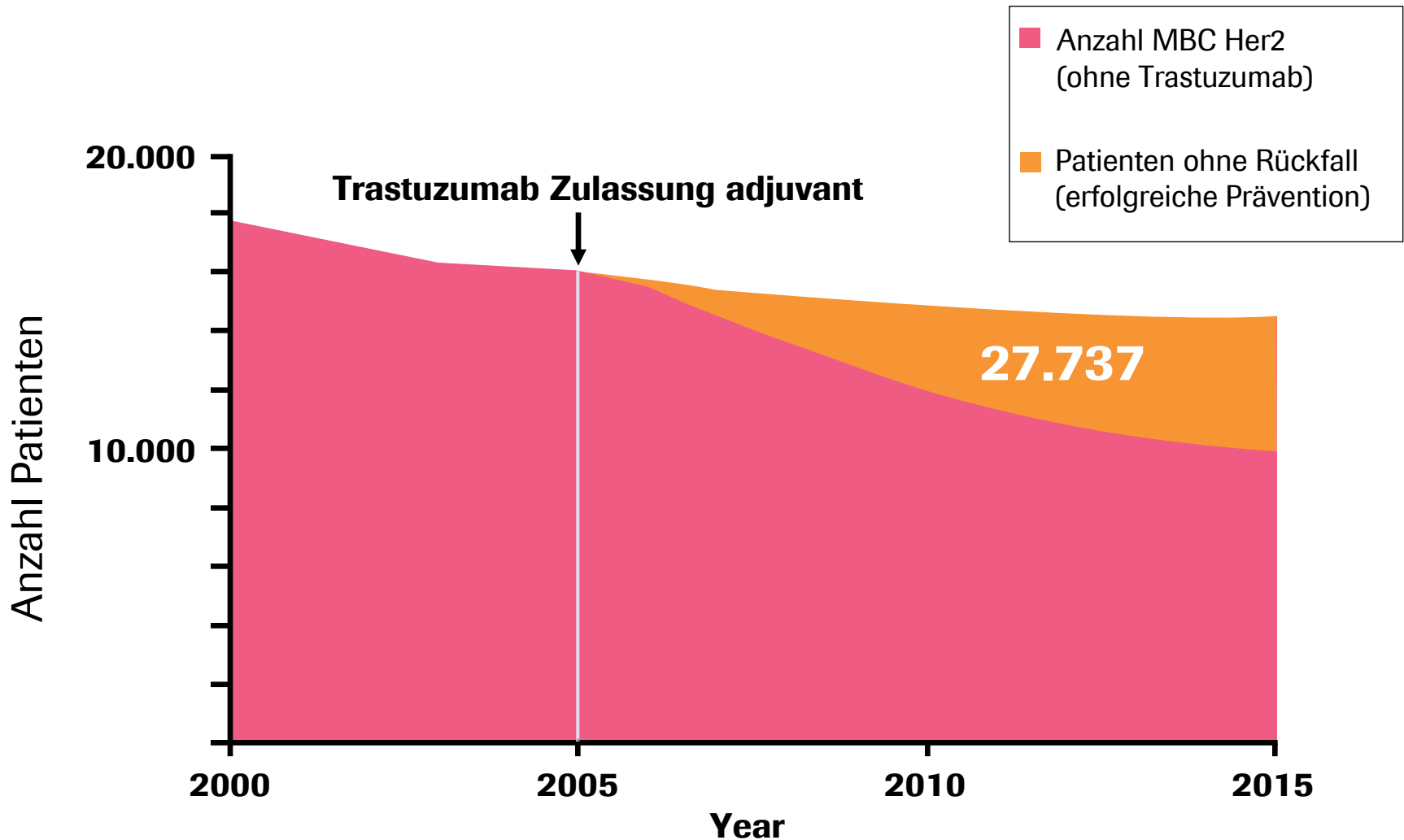
Personalisierte Medizin

Möglichkeiten und Grenzen

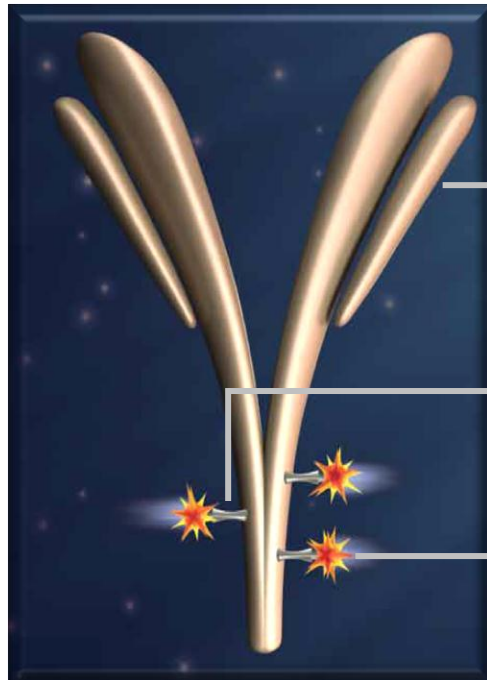
Beispiele aus der Praxis

Trastuzumab in der Brustkrebsbehandlung

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



Innovation im Bereich zielgerichteter Antikörper



Zielgerichteter Antikörper

Stabiles Linker-Molekül

Potente Chemotherapie

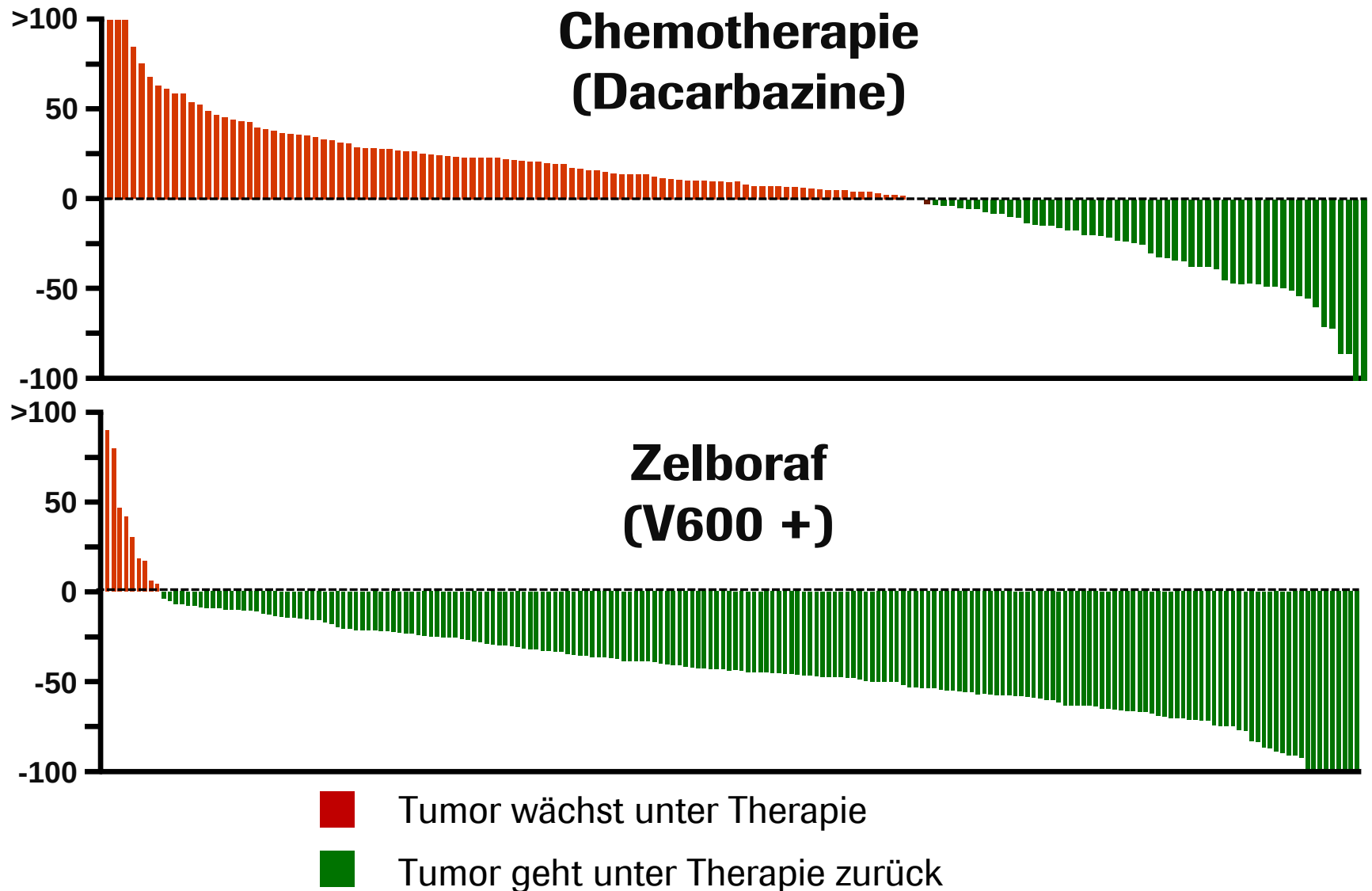
Das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs)

- Eines der aggressivsten Karzinome
- Inzidenz nimmt weltweit seit Jahren zu
- Trotz intensiver Forschung keine Fortschritte in der Behandlung
- Ein Jahres-Überlebensrate im Stadium IV: 30%
- **Dringender Medizinischer Bedarf!**

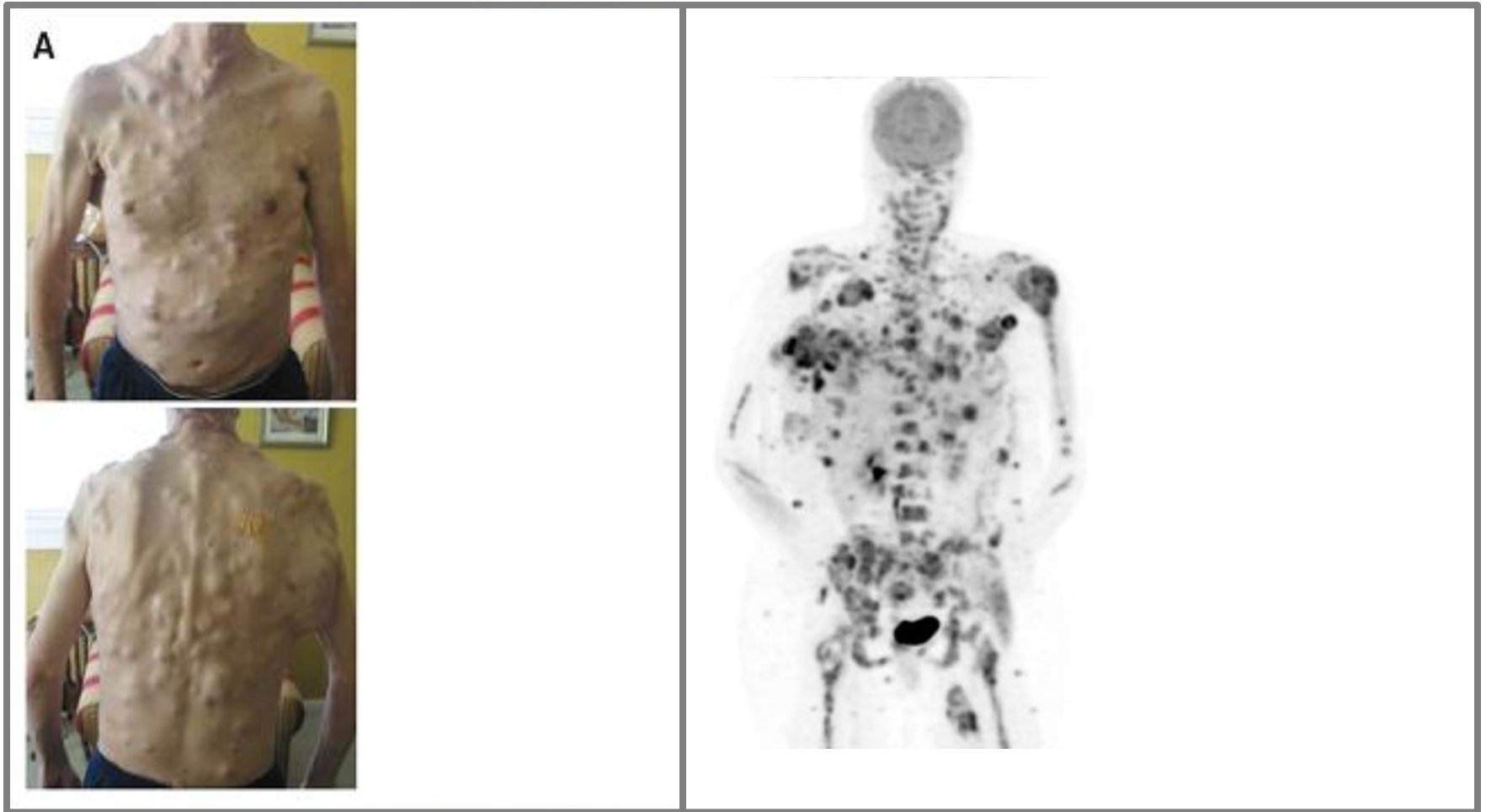


Personalisierte Medizin - Beispiel Zelboraf

Tumoransprechrate bei fortgeschrittenem Hautkrebs



Patienten (V600 +) mit schwarzem Hautkrebs vor und nach Behandlung mit Zelboraf



Flaherty – New England Journal
Roche – Interne Daten

Personalisierte Medizin

Eine ethische Herausforderung – Beispiel Zelboraf



<http://researchethicsblog.com/2010/10/01/a-tale-of-two-cousins-tragedy-and-the-clinical-trial/>

Personalisierte Medizin

Eine massive Herausforderung



Dr. Richard Pazdur
FDA Director

“This is an unprecedented situation that will, hopefully, be increasingly common, and it may require a regulatory flexibility and an open public discussion,”

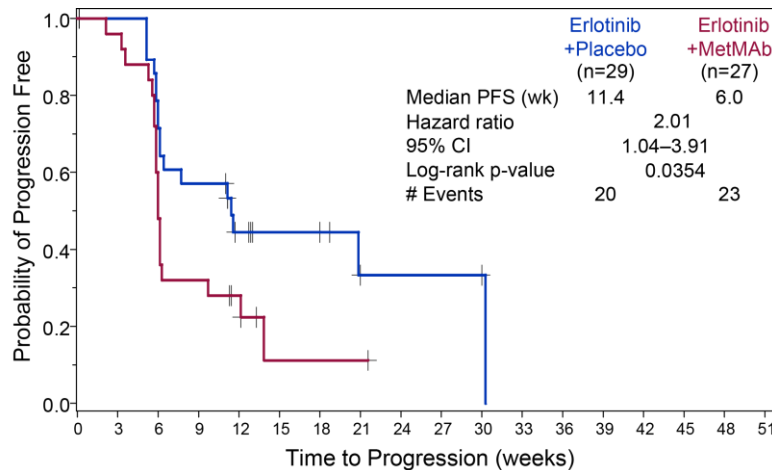
Personalisierte Medizin – Es funktioniert auch anders herum!



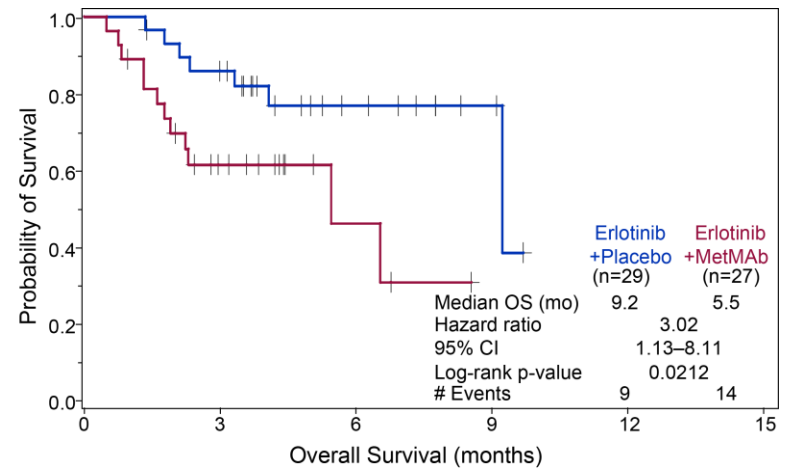
Met Low NSCLC Patients Do Not Benefit from MetMab+Erlotinib

Analysis of Met Low Patients

PFS, HR=2.01

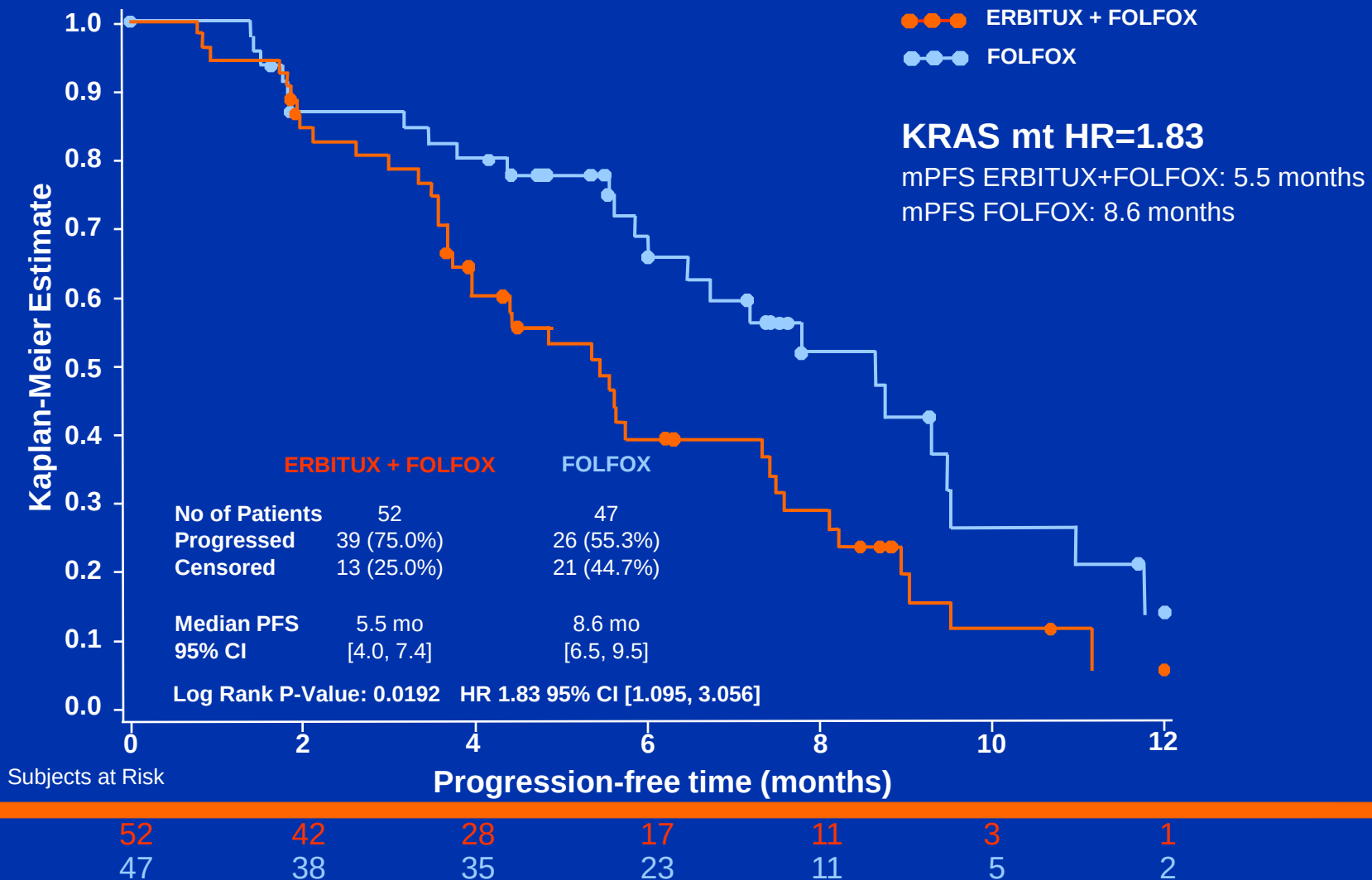


OS, HR=3.02



10/23 patients from the erlotinib+placebo arm who crossed over to MetMab were Met Low.

Relating KRAS status to efficacy: PFS – KRAS mutant

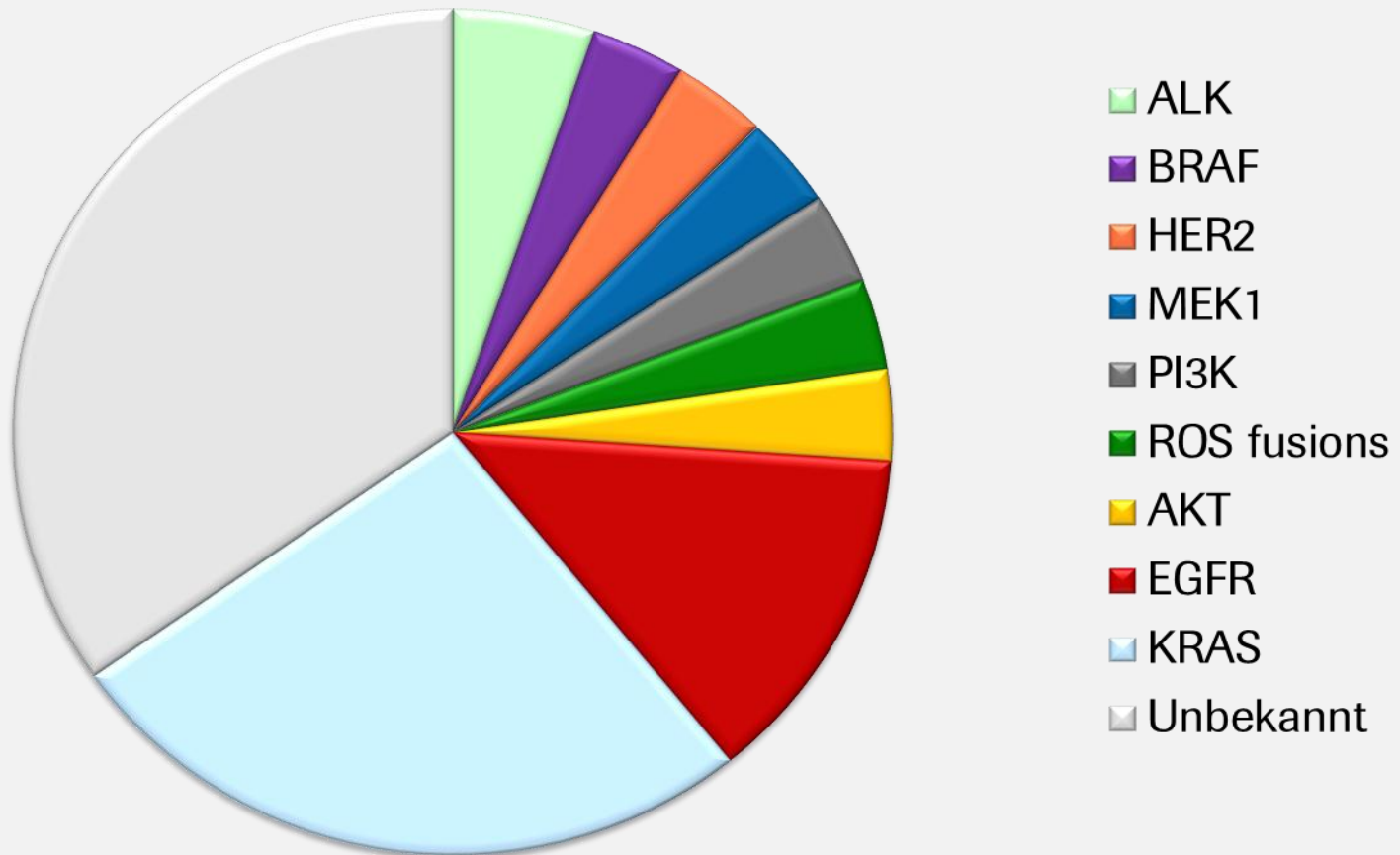


Personalisierte Medizin

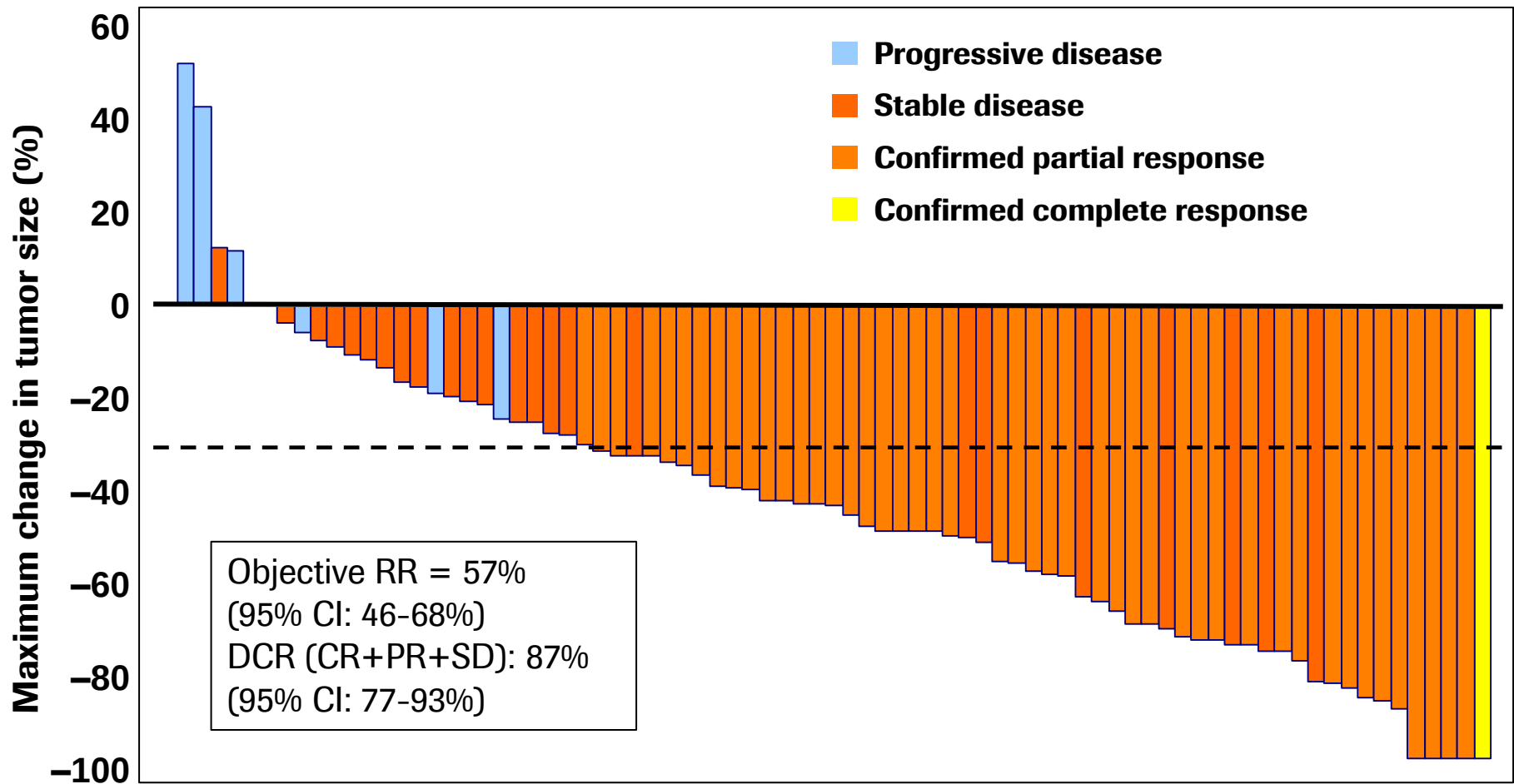
Zunehmend kleinere, genetisch basierte Subgruppen

EML-ALK Fusion: 3-5%!

Genetische Veränderungen bei Lungenkrebs



Tumor Responses to Crizotinib for Patients with *ALK*-positive NSCLC



Partial response patients with 100% change have non-target disease present

Y Bang et al: ASCO 2010

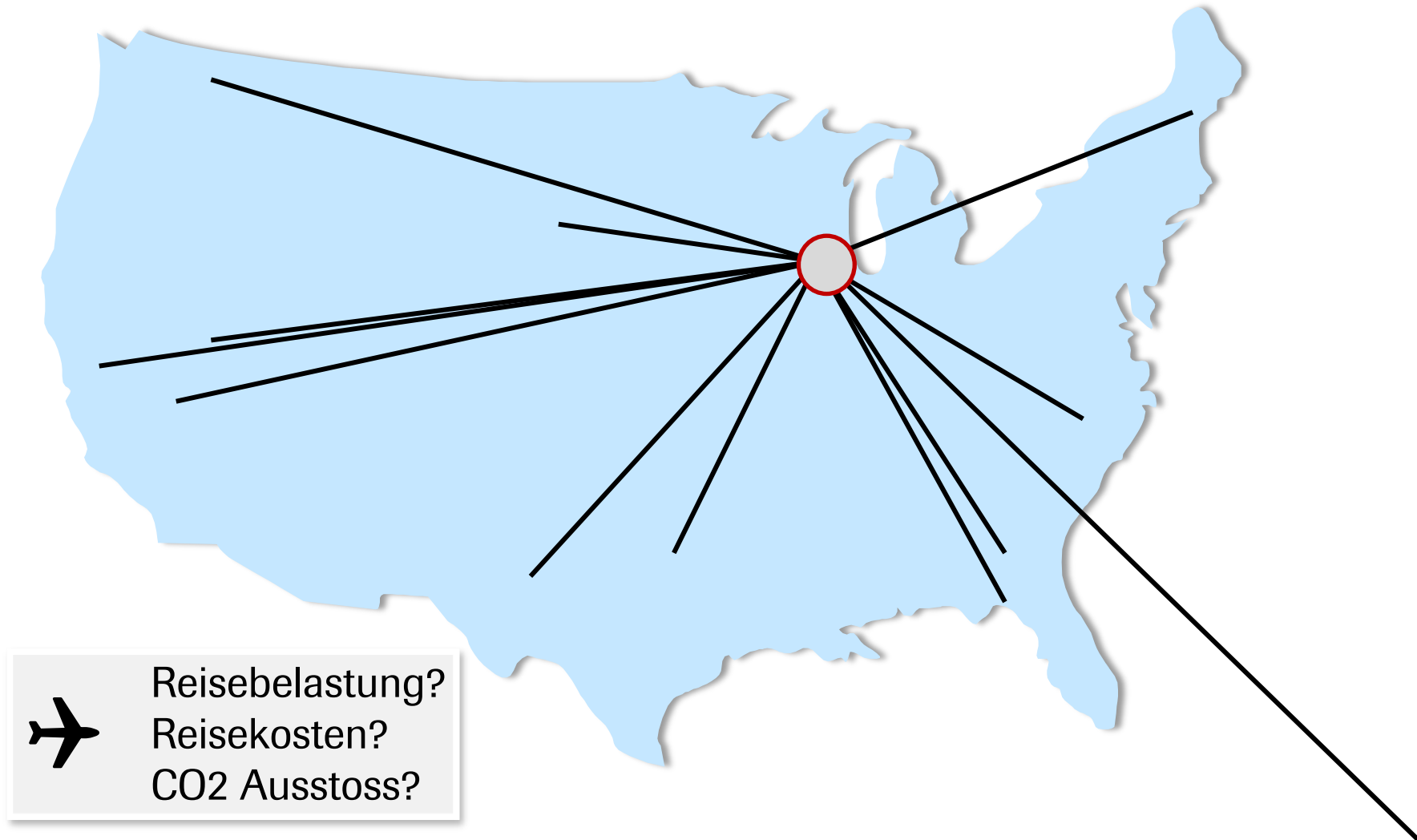
Häufigkeit der individuellen Mutation: 3-5 %



33 Tests sind notwendig, um 1 Patienten zu identifizieren

Personalisierte Medizin

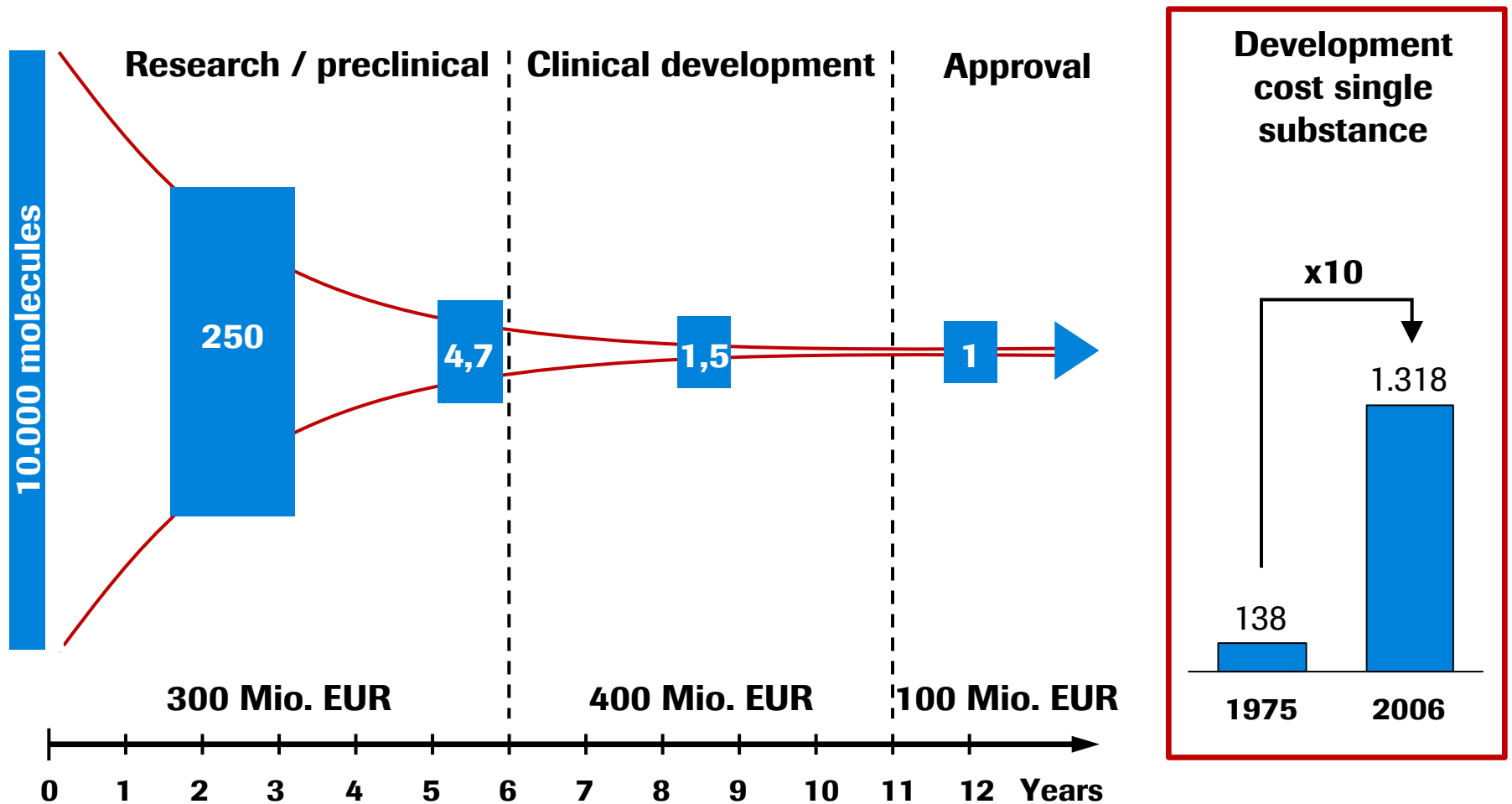
Praktische Aspekte der Studiendurchführung bei 3-5% Mutationshäufigkeit



Personalisierte Medizin

*Realisierbar in der Entwicklung - unter
hergebrachten Konditionen?*

Investment risk clinical research and development



Quelle: DiMasi J. et al. (2007)

Vielen Dank !

Für Rückfragen stehe
ich gerne zur Verfügung:

niko.andre@roche.com

