



Entwicklungen in der Diagnostik als essenzieller Baustein der Personalisierten Medizin

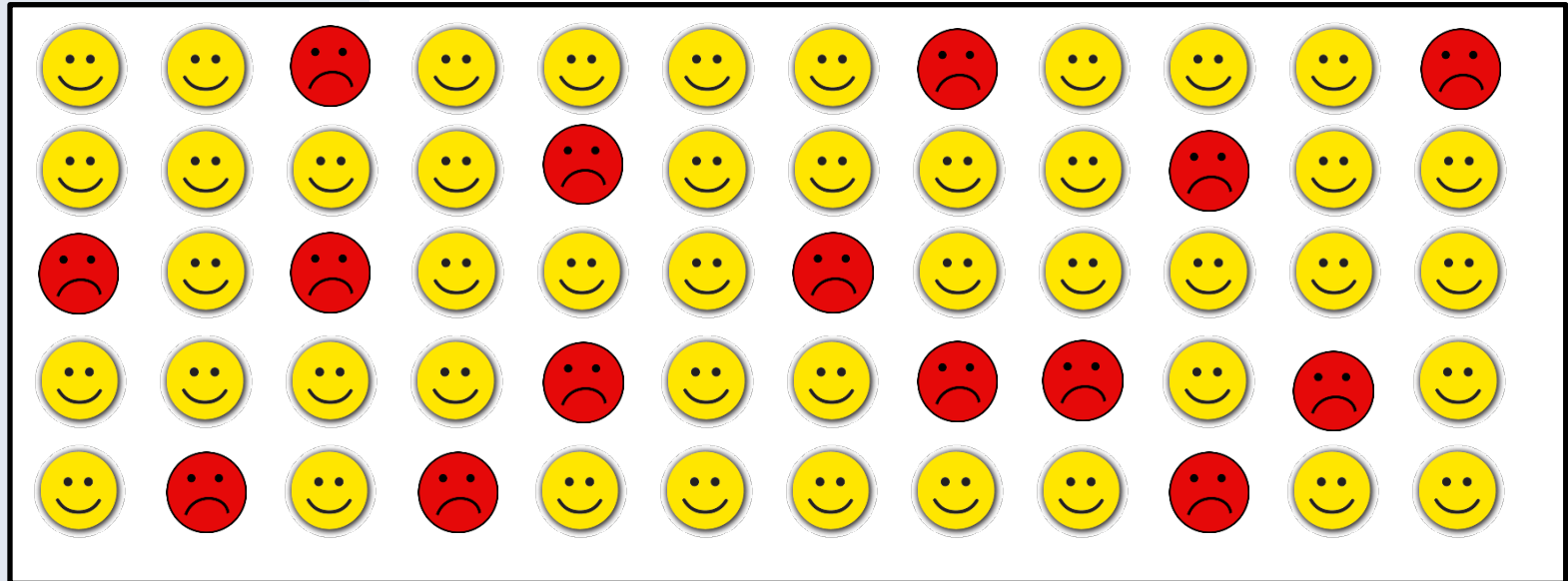
Deutscher Ethikrat



Berlin, 22. März 2012

Dr. Tobias Ruckes

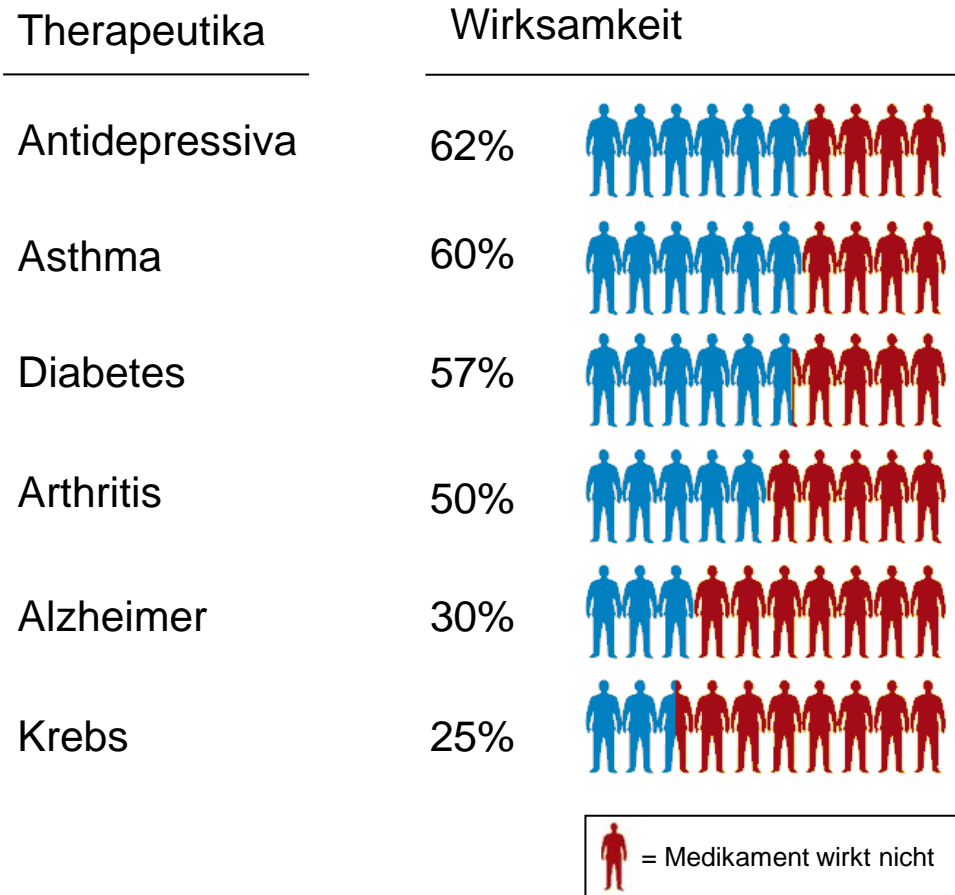
Senior Director, Head of Marketing Molecular Diagnostics EMEA



Durch Selektion mittels molekularer Diagnostik kommen die "richtigen" Arzneimittel zu den "richtigen" Patienten

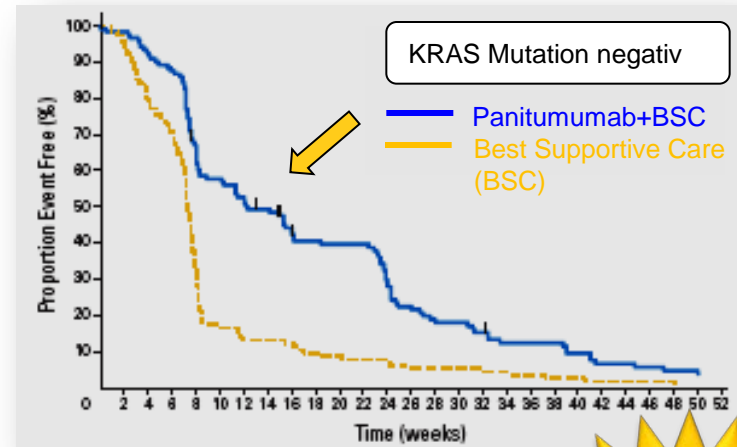
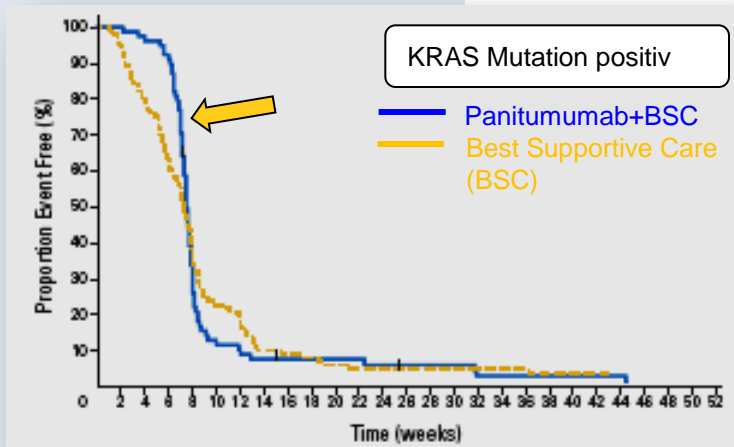
Herausforderung: Auswahl des geeigneten Medikaments

Wertvolle Medikamente werden an Patienten verabreicht, die für diese u.U. nicht empfänglich sind.



Medikamenten-Wirksamkeit korreliert mit dem KRAS-Mutationsstatus

Klinikstudie zeigt, dass Patienten mit einem Wildtyp KRAS-Gen in der DNA von kolorektalen Zellen signifikant von einer Behandlung mit Panitumumab ("Vectibix") profitieren. Patienten, deren Tumor mutierte Varianten des KRAS-Gens enthält, zeigten hingegen keine Reaktion auf das Medikament.



"Die Routineuntersuchung des KRAS Mutationsstatus in kolorektalen Neoplasmen könnte dem Gesundheitssystem mehr als \$600 Mio allein bei den Medikamentenkosten sparen."

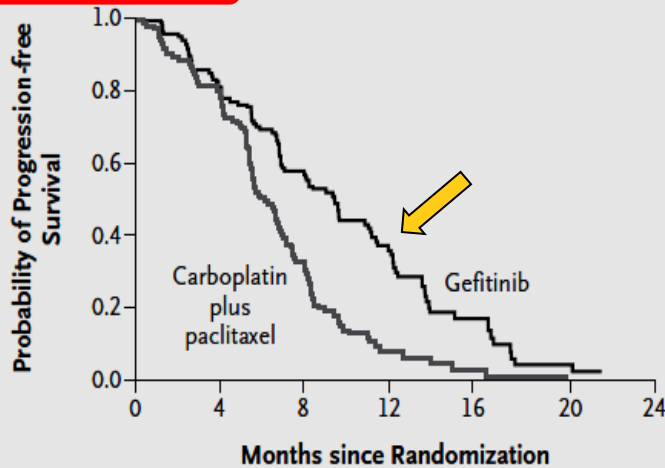


Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.
R.G. Amado, M. Wolf, M. Peeters, et al., *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, (10), 2008: pp. 1626-1634

Medikamenten-Wirksamkeit korreliert mit dem Mutationsstatus des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gens

IPASS (IRESSA Pan-ASia Study): randomisierte, kontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Gefitinib im Vergleich zu Standard-Therapie als Erstbehandlung in einer nach klinischen Kriterien ausgewählten Patientengruppe aus Asien.

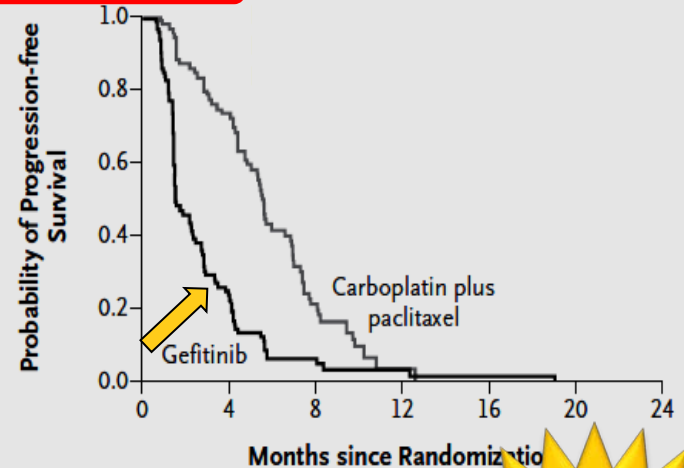
B EGFR-Mutation-Positive



No. at Risk

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Gefitinib | 132 | 108 | 71 | 31 | 11 | 3 | 0 |
| Carboplatin plus paclitaxel | 129 | 103 | 37 | 7 | 2 | 1 | 0 |

C EGFR-Mutation-Negative



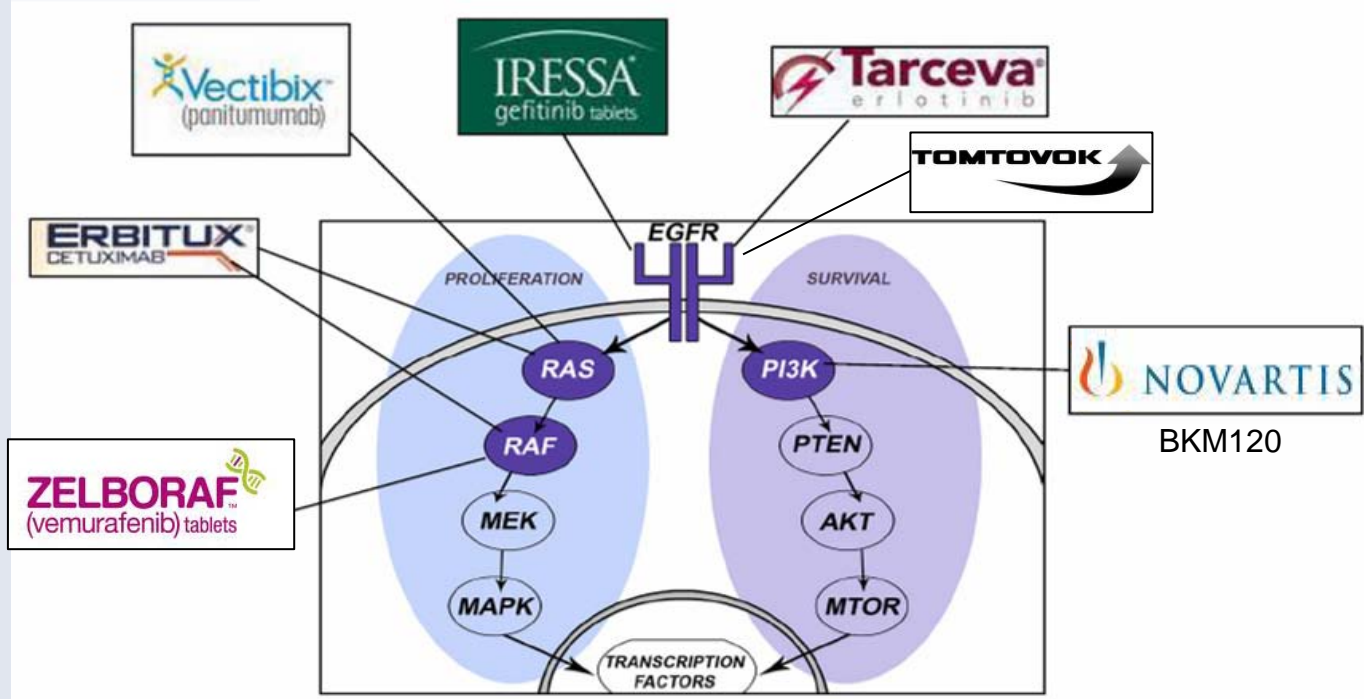
No. at Risk

| | | | | |
|-----------------------------|----|----|----|---|
| Gefitinib | 91 | 21 | 4 | 2 |
| Carboplatin plus paclitaxel | 85 | 58 | 14 | 1 |



Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma.

TS. Mok, Y-L. Wu, S. Thongprasert, C-H. Yang, D-T. Chu, N. Saijo, et al., NEJM, Sep 2009; 361: 947-957.



Partner:



und viel weitere...

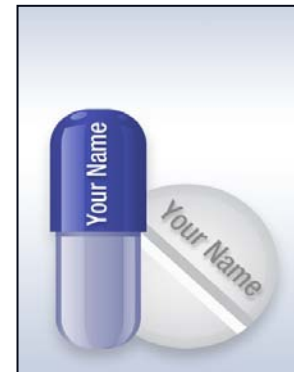
Beispiel der Personalisierten Medizin (PM)

Testen auf Biomarker in der Onkologie

Was ist der Entwicklungsstand der von Qiagen angebotenen Techniken zur Erfassung genetischer und prädiktiver Marker?

QIAGEN's Lösungen für die Personalisierte Medizin

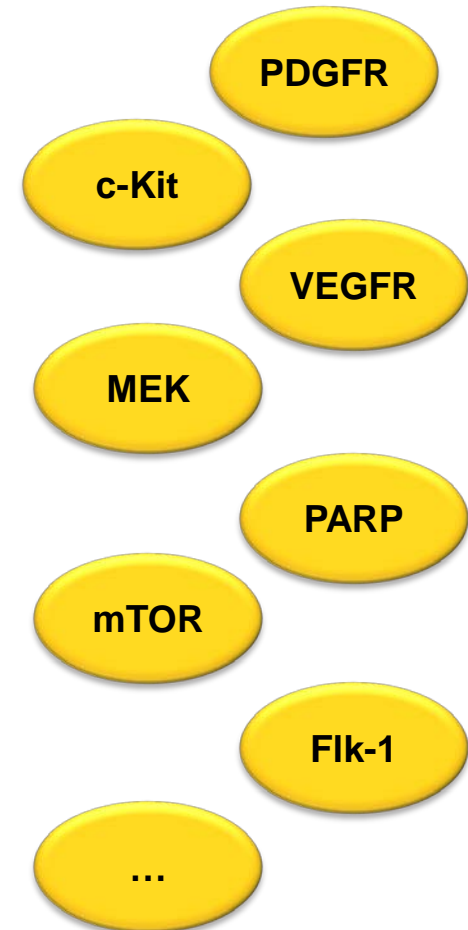
- Rund 20 Tests für Anwendungen in der PM (z.B. KRAS, EGFR, BRAF).
- Mehr als 15 Projekte mit der pharmazeutischen Industrie zur Entwicklung einer begleitenden Diagnostik (*companion diagnostics*).
- Antrag zur Zulassung eines PM Tests (KRAS) in Kombination mit dem Therapeutikum durch die FDA.



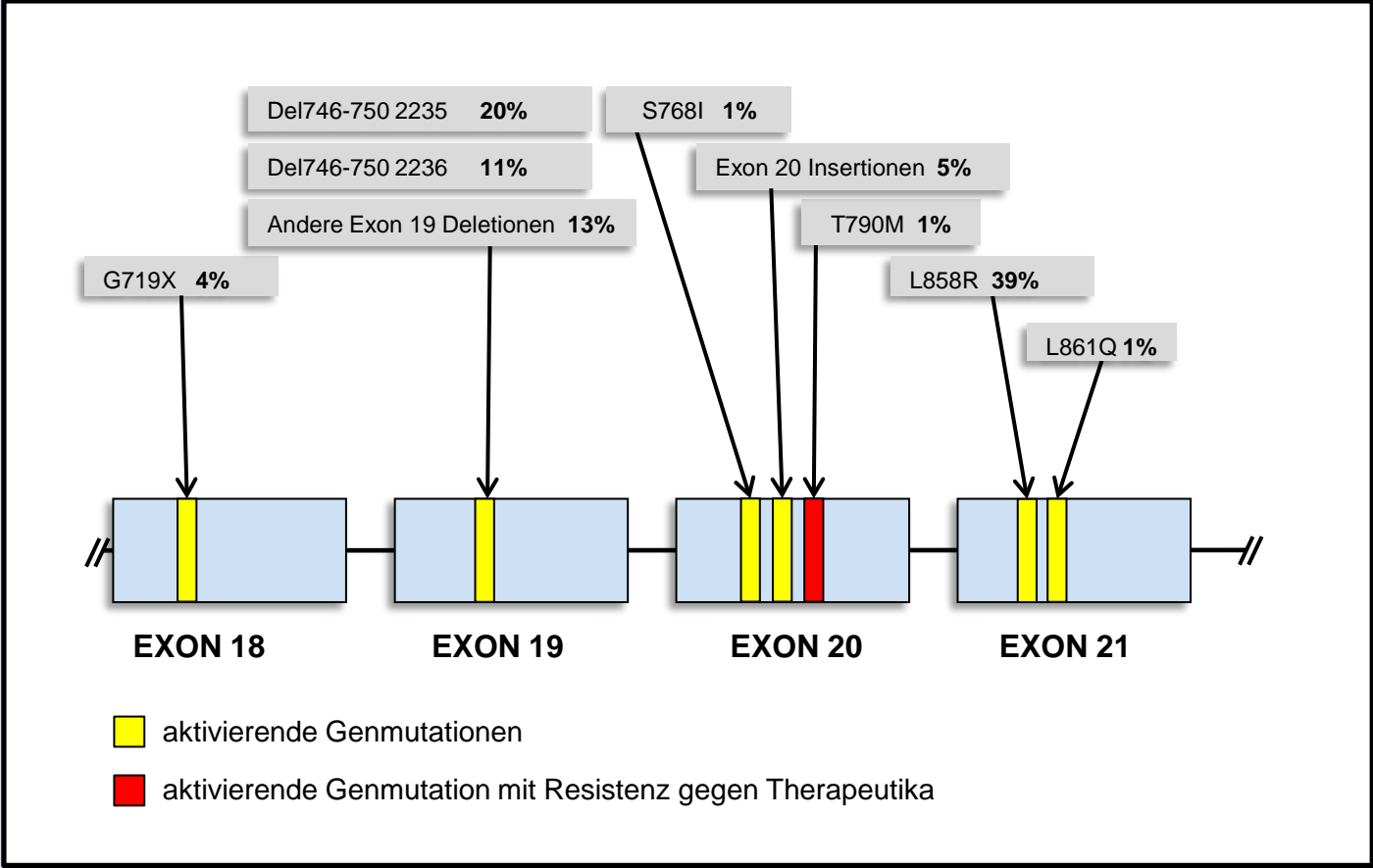
Was ist der Entwicklungsstand der von Qiagen angebotenen Techniken zur Erfassung genetischer und prädiktiver Marker?

| | Krebsarten | Mutationen |
|---------------|---|---|
| EGFR | 26% Lunge, 6% ZNS | Exon 18, Exon 19, Exon 20, Exon 21 |
| KRAS | 35% Kolorektal (CRC), 18% Lunge | Codon 12&13 |
| NRAS | 19% Haut, 3% CRC | Codon 12/13, Codon 61 |
| BRAF | 50-60% Melanome, 39% Schilddrüse, 10% CRC | Codon 600, Codon 464-469 |
| MGMT | Hirntumore | 4 Methylierte Stellen in Exon 1 |
| UGT1A1 | mCRC (Verträglichkeit Chemotherapie) | Single-Nukleotid- Polymorphismen *28, *6 |

neue Biomarker



Komplexer Nachweis von aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen (insgesamt 29 Mutationen)



Welche Technik wird für welche Fragestellung angewendet?

therascreen

- Zuverlässige Ergebnisse
- Regulatorisch geprüft (CE-IVD)
- Komplett validierte Testprozesse
- Kurze Durchlaufzeiten

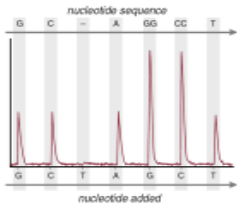
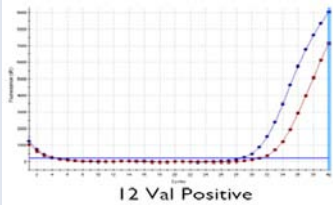
Welche Anforderungen an die analytische und klinische Validität werden gestellt (Qualitätssicherung)?

ARMS/Scorpions Echtzeit-PCR

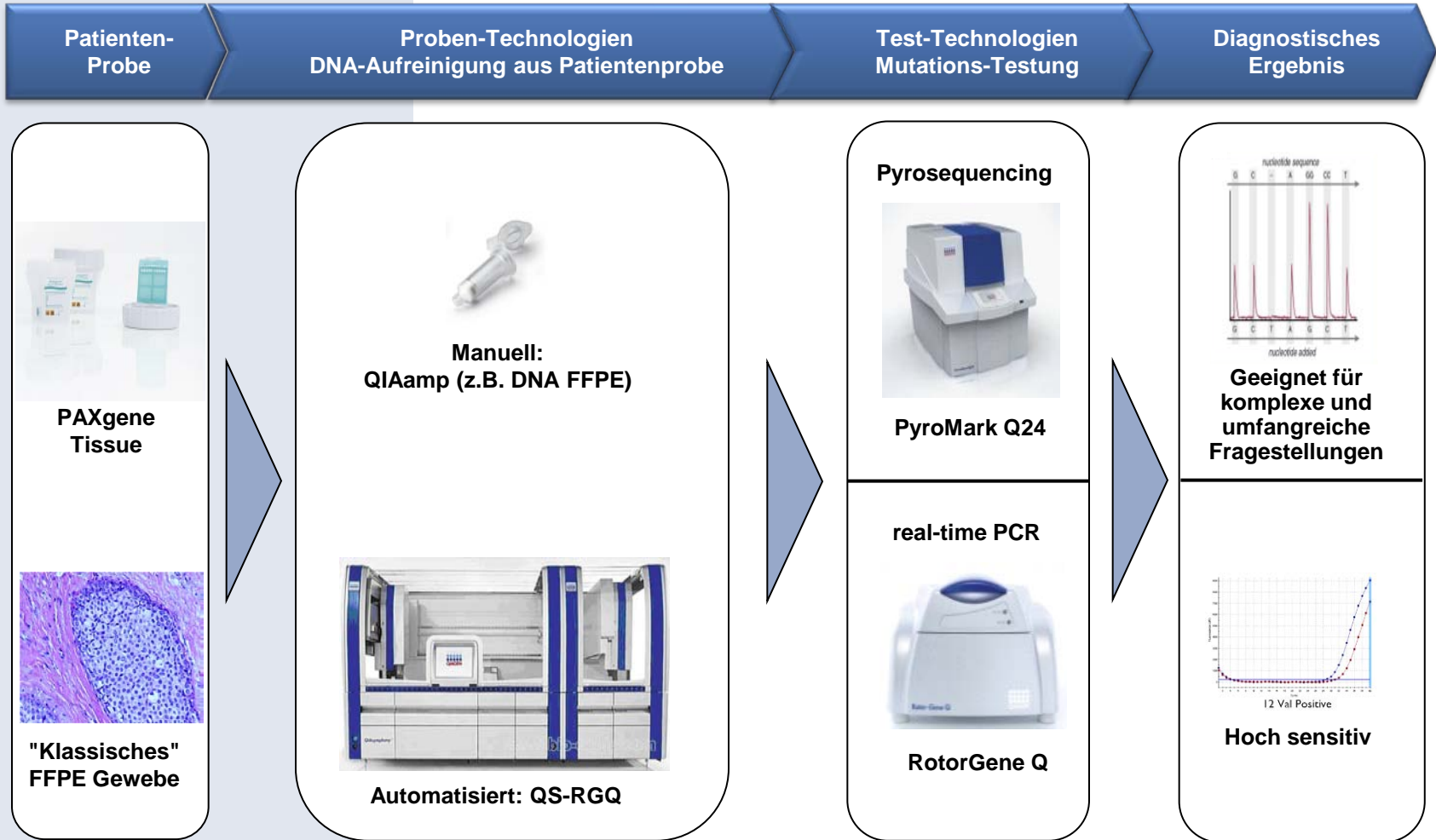
- Höchstmögliche Sensitivität
- Selektiver Mutations-Nachweis
- Einfache Bedienbarkeit
- Ein-Schritt Prozess

Pyrosequenzierung

- Umfangreiche Ergebnisse in Echtzeit
- Nachweis komplexer Mutationsmuster, einfache Dateninterpretation
- Geringe Menge Ausgangsmaterial erforderlich



Welche Technik wird für welche Fragestellung angewendet?



Der gesamte Prozess von der Probe bis zum Ergebnis dauert weniger als 3 h.

Wo liegt der zukünftige Anwendungsbereich der aktuellen und der neuen Methoden?



Therapeutika

Wirksamkeit

Antidepressiva

62%



Asthma

60%



Diabetes

57%



Auto-immune

Arthritis

Fokus morgen

50%



ZNS

Alzheimer

30%



Krebs

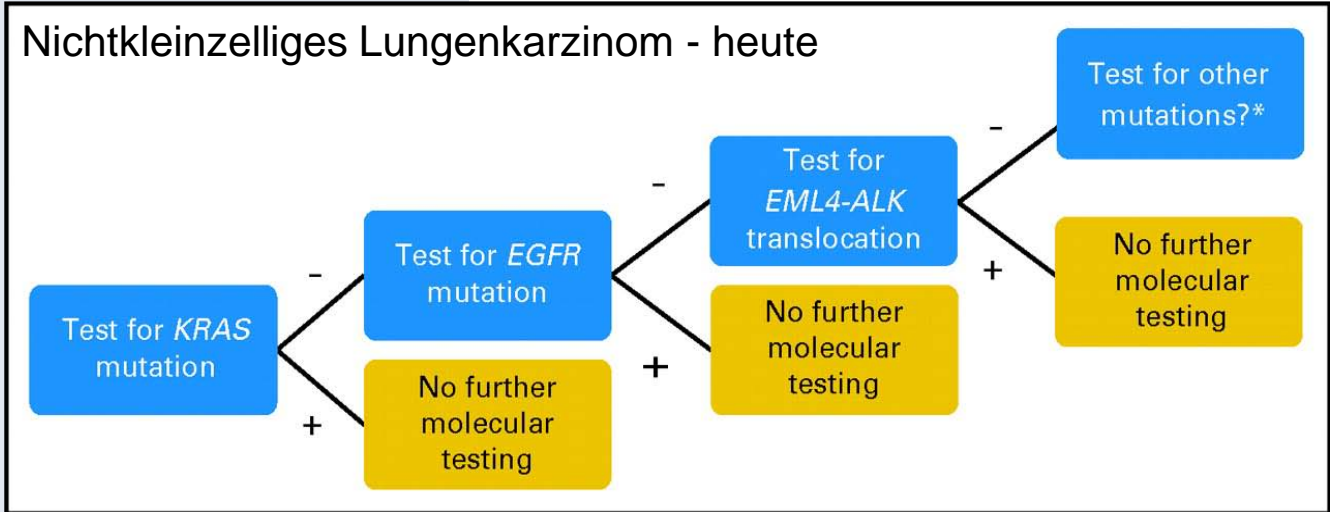
Fokus heute

25%



= Medikament wirkt nicht

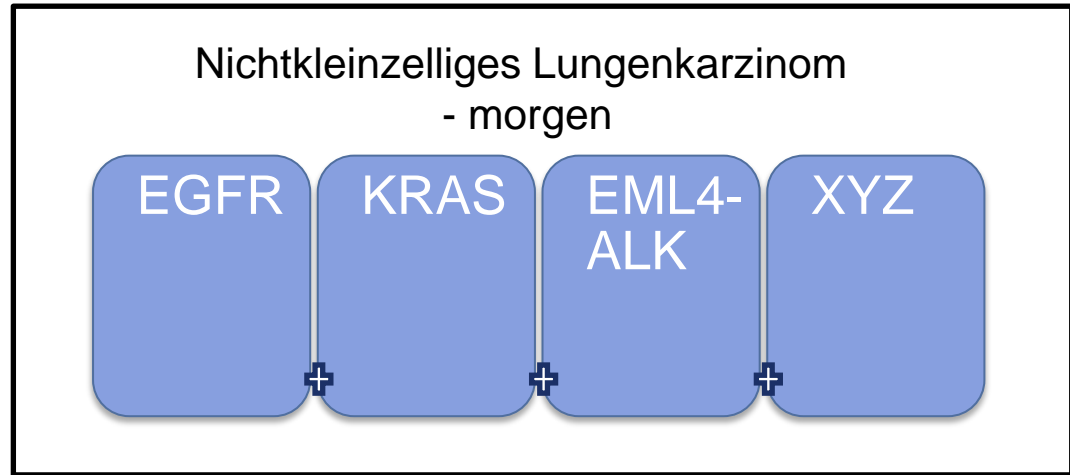
Welche neuen technischen Entwicklungen zeichnen sich für die Zukunft ab?



*sukzessives Testen
verschiedener
Biomarker*

Horn, L. et al. J Clin Oncol; 27:4232-4235 2009

*paralleles Testen
verschiedener
Biomarker
(Multiplexing,
Multi-Marker-Testung)*



| Fragestellung | Statement |
|---|--|
| <p>1 Was ist der Entwicklungsstand der von Qiagen angebotenen Techniken zur Erfassung genetischer und prädiktiver Marker?</p> | <p>➤ Es stehen für Diagnostik zugelassene Test zur Verfügung (u.a. EGFR – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, KRAS – Kolorektalkarzinom, BRAF – Malignes Melanom, etc.)</p> |
| <p>2 Wieviele Gene/Merkmale können gleichzeitig detektiert werden?</p> | <p>➤ Der aktuelle Stand ist, dass je ein Gen (jedoch mehrere Stellen im Gen) auf Mutationen untersucht wird, um daraus eine Therapieentscheidung abzuleiten.</p> |
| <p>3 Welche Technik wird für welche Fragestellung angewendet?</p> | <p>➤ Es werden von QIAGEN aktuell 2 Techniken angeboten, um Mutationsanalysen durchzuführen: Echtzeit-PCR und Pyrosequenzierung.</p> |
| <p>4 Wie schätzen Sie die Anwendung der Untersuchungsmittel für die Vorhersage von individuellen oder gruppenbezogenen Krankheitsrisiken ein?</p> | <p>➤ Dieser Bereich ist aktuell bzgl. klinischem Nutzen von Biomarkern zur Prognose in der Entstehung und wird von QIAGEN (noch) nicht angeboten.</p> |
| <p>5 Wie schätzen Sie die Anwendung der Untersuchungsmittel für die Vorhersage von Therapieeffizienz ein (individualisierte Medizin, Auswahl von Therapien)?</p> | <p>➤ Zur Vorhersage der Therapieeffizienz ist der Bereich der Biomarker-Testung bereits elementarer Bestandteil</p> |
| <p>6 Welche Anforderungen an die analytische und klinische Validität werden gestellt (Qualitätssicherung)?</p> | <p>➤ Die Anforderungen im Kontext mit der Zulassung von Medikamenten und an kommerzielle Kits (CE-IVD) sind hoch. Die Anforderungen an Labore (laborentwickelte Tests (LDTs) und QS), ist teilweise noch zu gering und stellt z.T. eine Mischung von Diagnostik und Forschung dar.</p> |

| Fragestellung | Statement |
|---|--|
| <p>7</p> <p><i>Wie hoch werden die Kosten der von Ihnen beschriebenen Verfahren eingeschätzt?</i></p> | <p>➤ Kosten für einen Test pro Patient liegen zwischen 100 und 200 EUR. Eine holistische Betrachtung aller Kosten der Therapie ist aber zwingend erforderlich.</p> |
| <p>8</p> <p><i>Sind Screenings möglich/absehbar? In welchen Gruppen?</i></p> | <p>➤ Für den Bereich Onkologie und personalisierte Therapie sind nach derzeitigem Stand keine Screenings zu erwarten (Screening als Abgrenzung einer gesunden Population von einer Population mit asymptomatischem Krankheitsbild).</p> |
| <p>9</p> <p><i>Verursachen existierende Patente Probleme bezüglich der Entwicklung genetischer Tests?</i></p> | <p>➤ Da allein die kommerzielle Verwendung patentiert werden kann, und zudem in diesem Bereich regelhaft Lizenzen vergeben werden, sehen wir hier keine Probleme.</p> |
| <p>10</p> <p><i>Welche neuen technischen Entwicklungen zeichnen sich für die Zukunft ab?</i></p> | <p>➤ Es zeichnet sich ab, dass sich der Bereich vom Test einzelner Gene nach einander dahin entwickelt mehrere Gene parallel zu testen (Multiplexing)</p> |
| <p>11</p> <p><i>Wo liegt der zukünftige Anwendungsbereich der aktuellen und der neuen Methoden?</i></p> | <p>➤ Heute ist der Hauptbereich Onkologie, zukünftig sicher auch Erkrankungen des Zentralnervensystems und Autoimmunerkrankungen.</p> |
| <p>12</p> <p><i>Wo liegt der Schwerpunkt der zukünftigen Entwicklungen: bei Tests, die eher einzelne oder wenige Marker (Krankheiten/Krankheitsrisiken) erfassen oder bei Microarrays bzw. Multiplex-Chips, die sehr viele verschiedene Marker bzw. (Krankheits-)Dispositionen erfassen?</i></p> | <p>➤ Neben einem Verbleib der Einzelmarker-Testung wird die PM künftig sicher Multi-Marker-Testungen bzw. Multiplex-Testungen beinhalten. Diese werden sowohl für die Einschätzung von Krankheitsverläufen und Therapieentscheidungen als auch zur Bewertung von Dispositionen zur Entwicklung bestimmter Krankheiten eingesetzt werden.</p> |



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Führender Anbieter von Proben- und Test-Technologien

| | 2011 | 2010 | Wachstum |
|--------------------------|-------|-------|----------|
| Netto Umsatz (m \$) | 1,170 | 1,087 | +4% |
| Nettogewinn, adj. (m \$) | 234.4 | 222.7 | +5% |
| EPS, adj. (\$) | 0.98 | 0.93 | |



Schutzrechte (IP)

- >1060 wirksame Patente
- >1040 anhängige Patente

Produkt-Portfolio

- >500 Verbrauchs-Produkte zur Gewinnung, Aufreinigung, Stabilisierung, Laberung und Vermehrung von Analyten in biol. Proben (DNA, RNA, Proteine, etc.)
- Automatisierte Labor-Lösungen
- Tests für die Molekulardiagnostik und Forschung

> 500,000 Kunden

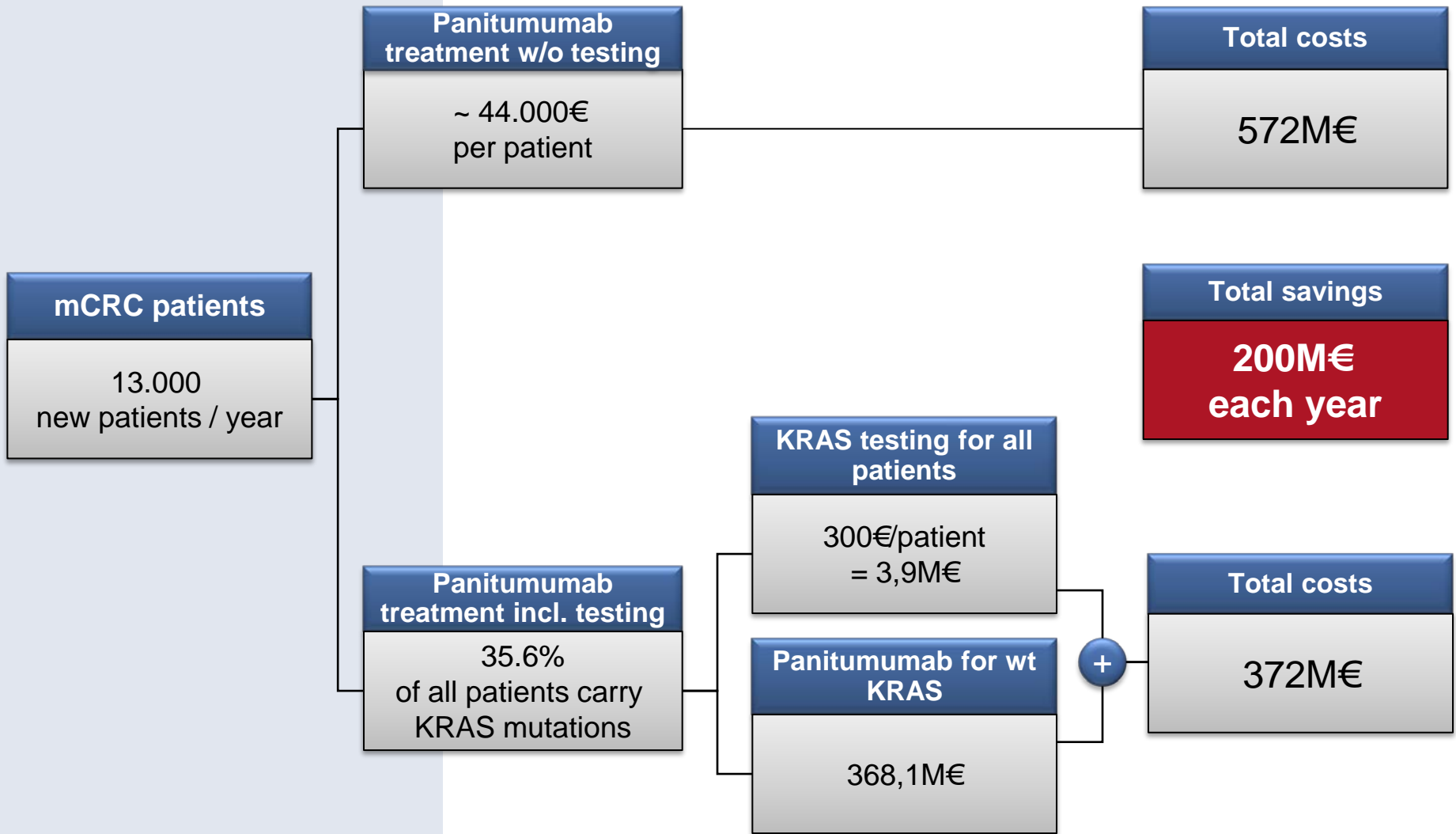
- Molekulare Diagnostik (Krankenhäuser, Labore)
- Pharma (pharmazeutische & Biotech Unternehmen)
- Akademische Forschung
- Angewandte Testung (veterinär., human ID, Lebensmittel, etc.)

Mitarbeiter

- ~ 3,800 Mitarbeiter weltweit
- über 30 Standorte



Kosteneinsparungen durch KRAS-Testung bei mCRC (Bsp. DE)



Source: based on GICS 2009: Huge cost savings from KRAS testing in Metastatic Colorectal Cancer, <http://globocan.iarc.fr/> and Gelbe Liste 2011