
Welche Innovationen stehen in der Labormedizin an?

*Dr. Gerd Maass, Vice President
Roche Diagnostics GmbH, Deutschland*



Labormedizin

Strategische Ausrichtung von Roche

Laboreffizienz und Medizinischer Wert stehen im Fokus

Medizinischer Wert



Laboreffizienz



Testver-
besserungen

Neue Anwendungen



Neue
Parameter

Neue Indikationen



Spezielle
Diagnostik

Konsolidierung auf
einem Gerät

Evidenzbasierte Labordiagnostik

- Outcome-orientierte Studien in der Diagnostik

Personalisierte Medizin

- Ansprechen auf neue Therapien
- Individualisierte Therapiesteuerung

Schwerpunkte in Forschung & Entwicklung

Neue Parameter und diagnostische Anwendungen

- Schwangerschaftsdiagnostik
- HPV Diagnostik
- Onkologie (Tumormarker, prädiktive molekulare Marker)



Präeklampsie: grosser klinischer Handlungsbedarf

PlGF und sFlt1 Tests - erste IVD-Assays für Präeklampsie

cobas Elecsys PlGF und sFlt-1 Assays

medizinischer Bedarf



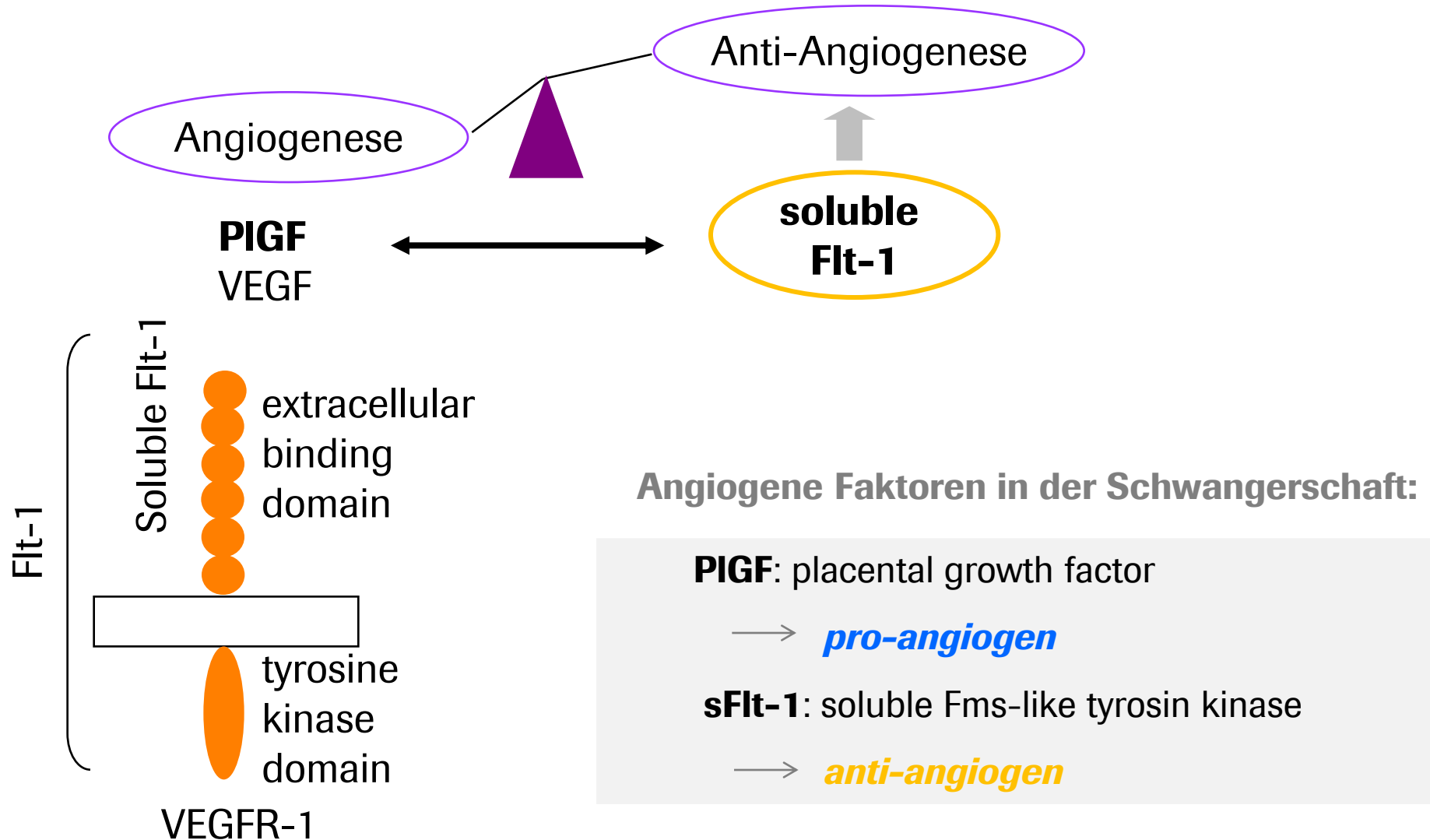
Präeklampsie – neue Ansätze dringend benötigt

- Tritt bei 3%-5% der Schwangerschaften auf
- Für 18% der Todesfälle von Müttern in den USA verantwortlich
- Verursacht in den USA jährliche Gesundheitskosten von über 7 Mrd. Dollar
- Hauptursache für kindliche und mütterliche Mortalität
- Milde und schwere Verlaufsformen: Eklampsie, HELLP (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count)

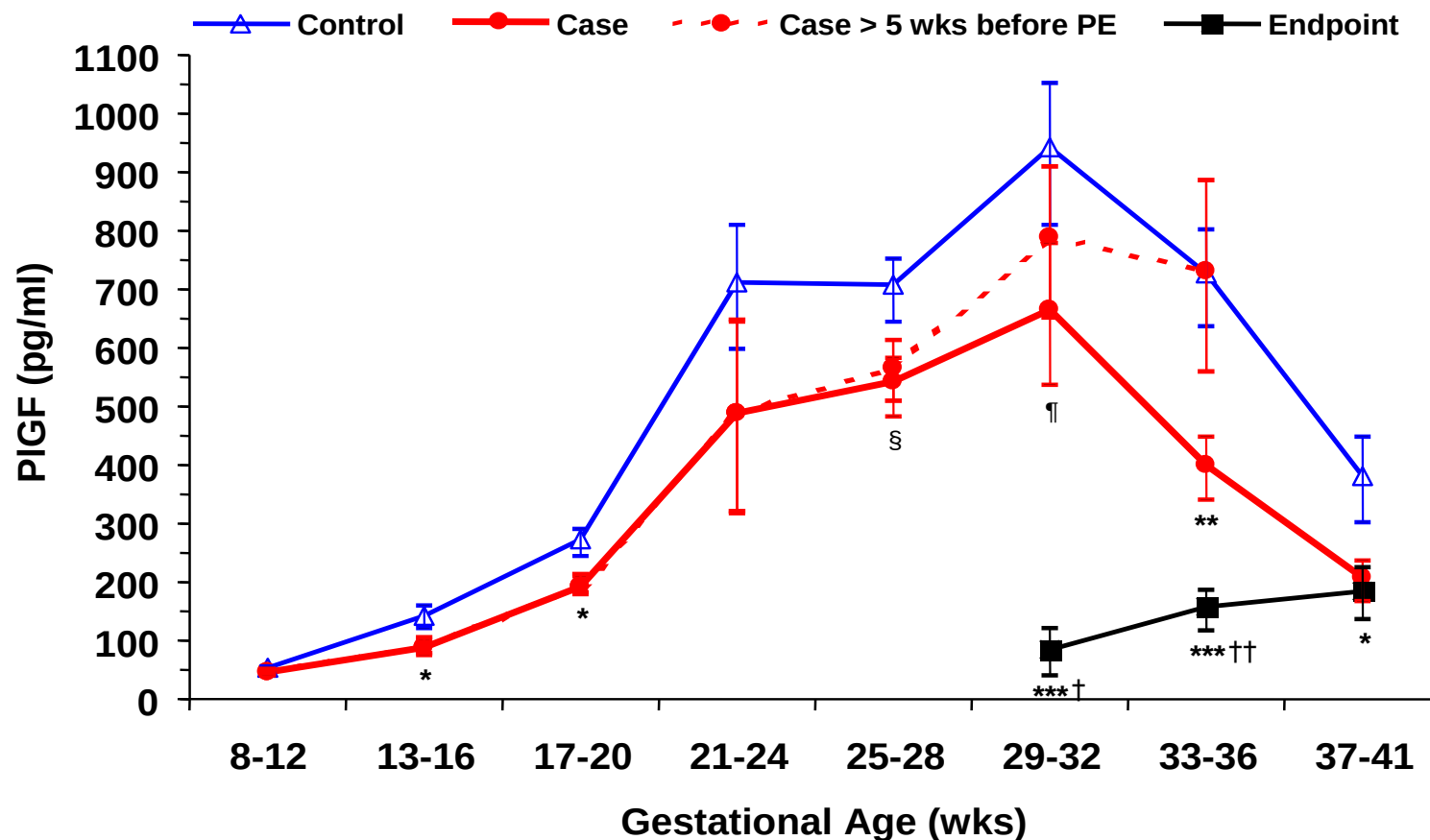
Diagnose:

- Hypertonie (<140/90 mmHg)
- Proteinurie (>300 mg pro 24h)
- nach der 20. SSW

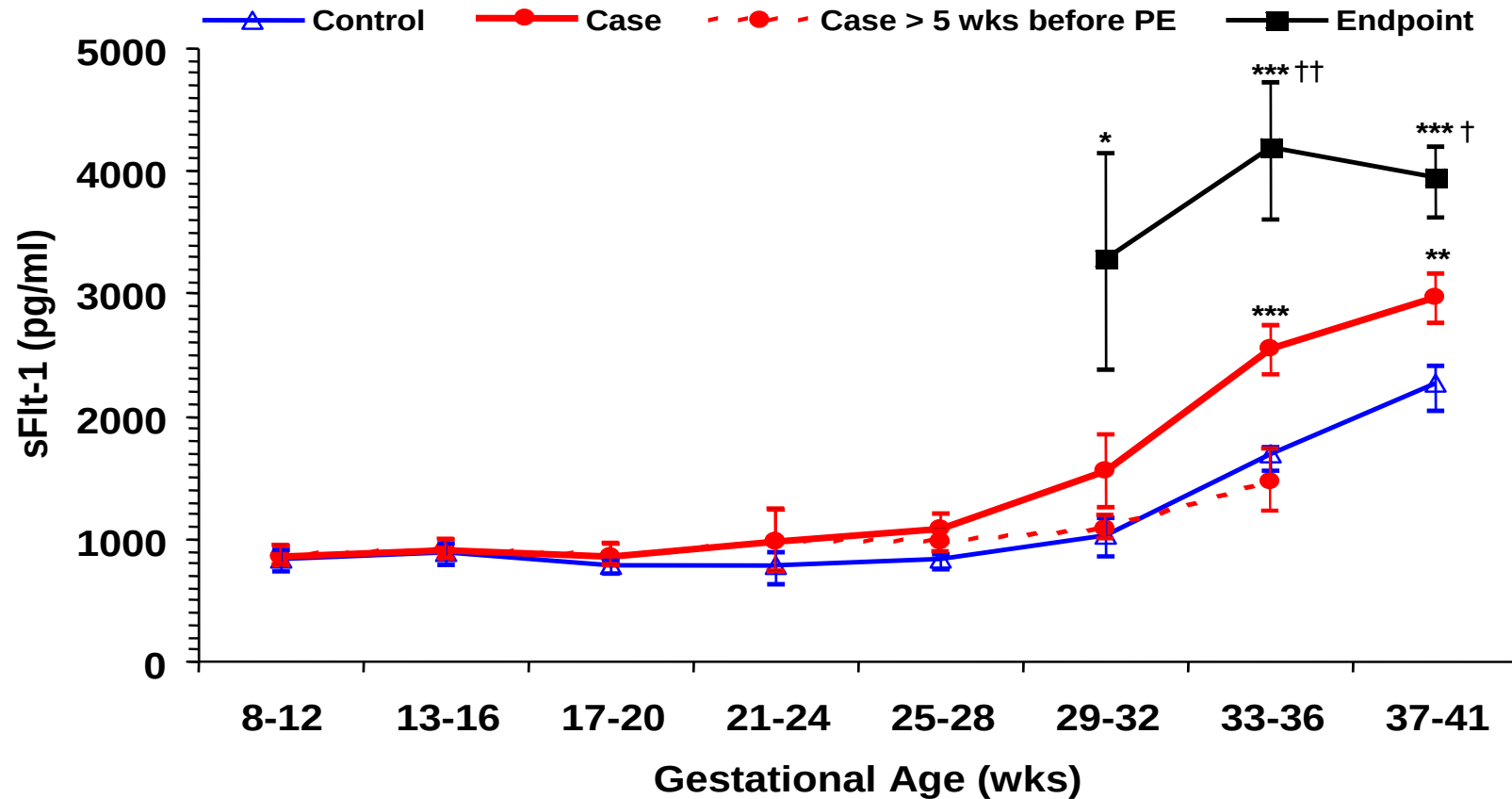
Schlüsselrolle angiogener Wachstumsfaktoren



Quantitative Änderungen von PlGF in der Schwangerschaft



Quantitative Änderungen von sFlt-1 in der Schwangerschaft

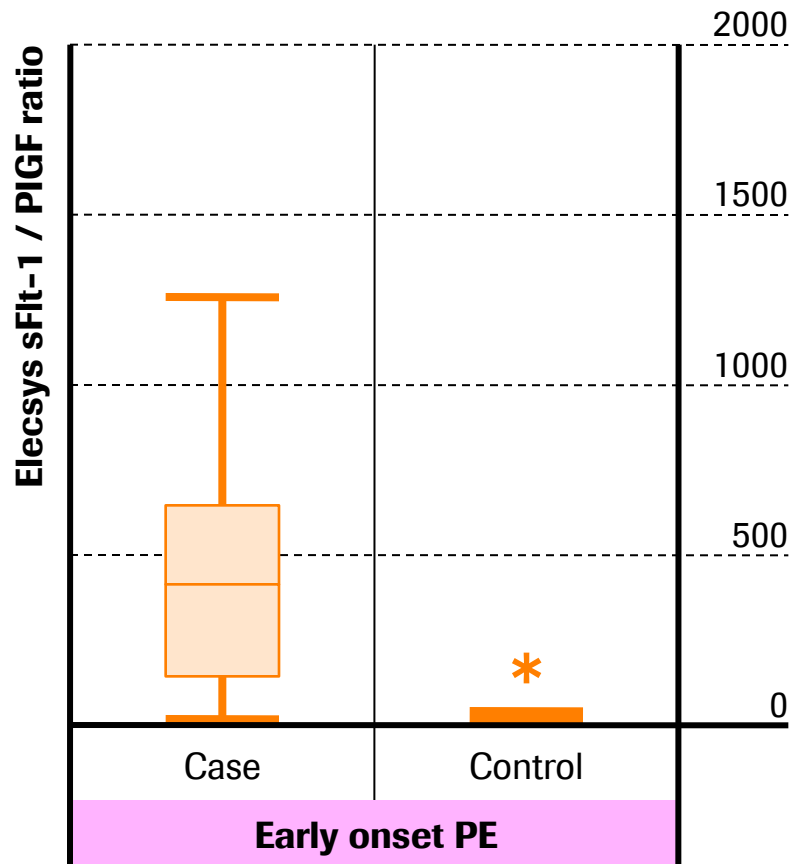


cobas Elecsys Immunoassays

Erste automatisierte IVD-Tests für Präeklampsie

cobas Elecsys PlGF und sFlt-1 Assays

Screening Tests



Präeklampsie

- Die cobas Elecsys sFlt-1 und PlGF Immunoassays sind die ersten verfügbaren automatisierten diagnostischen Tests
- Das Verhältnis von sFlt-1 zu PlGF erleichtert dem Arzt die Unterscheidung zwischen Präeklampsie und anderen Erkrankungen mit ähnlichen Merkmalen
- Der Grenzwert für den sFlt-1/PlGF-Quotienten in Höhe von 85 lässt eine diagnostische Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 95% zu
- Für die Subgruppe mit früh einsetzender Präeklampsie lässt der gleiche Grenzwert (85) für den sFlt-1/PlGF-Quotienten eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 97% zu

Elecsys Immunoassays

Wegweiser bei Behandlung von Präeklampsie

cobas Elecsys PlGF und sFlt-1 Assays

medizinischer Mehrwert des Tests



Präeklampsie

- Es hat sich gezeigt, dass angiogenetische Faktoren in der Pathogenese von Präeklampsie eine wichtige Rolle spielen
- Ein hoher sFlt-1/PlGF-Quotient weist klar auf eine Präeklampsie hin
- Ein tiefer sFlt-1/PlGF-Quotient weist klar darauf hin, dass keine Präeklampsie vorliegt

Gebärmutterhalskrebs

Screening auf krebsverursachendes Papillomavirus

cobas 4800 HPV Test

medizinischer Bedarf



Gebärmutterhalskrebs

- Gebärmutterhalskrebs gehört zu den häufigsten bösartigen Krebserkrankungen bei Frauen und ist eine Hauptursache für die Krebsmortalität bei Frauen (WHO)
- Das humane Papillomavirus (HPV) ist bei 99,7% der Fälle von Gebärmutterhalskrebs die Krankheitsursache
- Es gibt >100 HPV-Typen, die meisten davon harmlos; nur rund 30 Typen stellen ein ernsthaftes Gesundheitsrisiko dar; die HPV-Genotypen 16 und 18 sind die relevantesten

HPV Test identifiziert hochrisiko HPV-Genotypen

Neuer Test ermöglicht effizientere Behandlungen

cobas 4800 HPV Test

Tests für Screening



cobas 4800 HPV Test*

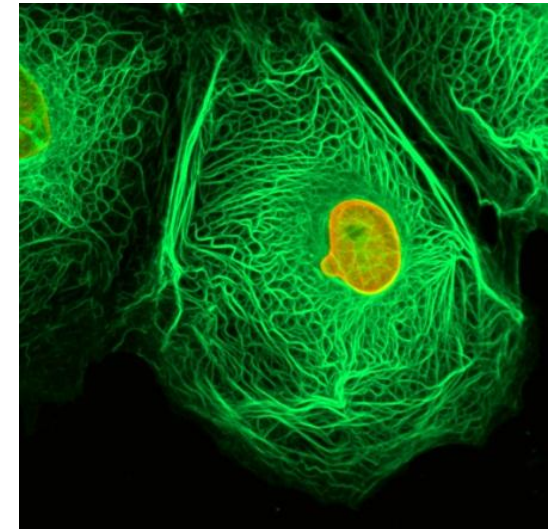
- Nachweis der 14 wichtigsten Hochrisiko-HPV-Genotypen, darunter Typ 16 und Typ 18, die für >70% der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind**
- Liefert den Ärzten klinisch wichtige, entscheidungsrelevante Daten
- Weniger Patienten müssen unnötige Tests und/oder invasive Verfahren, wie eine Kolposkopie, über sich ergehen lassen

* In den USA nicht verfügbar

** Athena Studie: American Journal of Clinical Pathology 2011; 135: 468

Neue diagnostische Ansätze beim Ovarialkarzinom

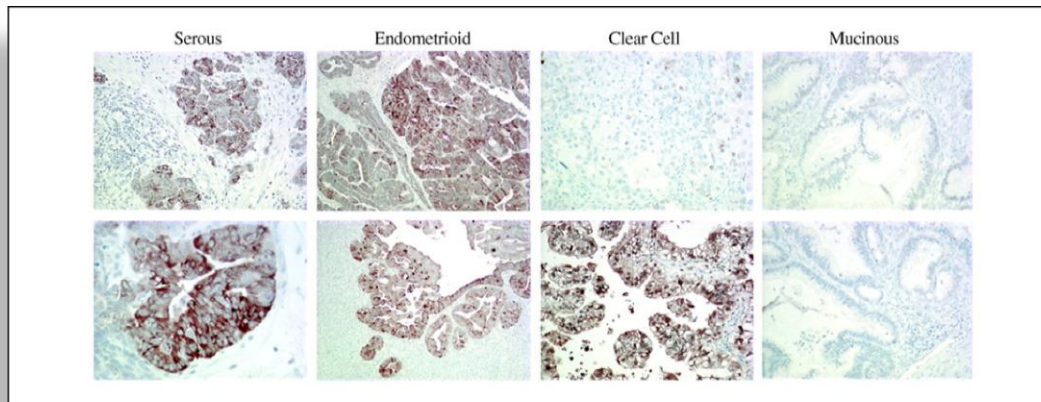
- Zweithäufigster Genitaltumor, vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen
- Diagnosestellung in 70% der Fälle erst in fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV
- 5-Jahres-Überlebensrate: 45%
- Histologisch heterogen: über 90% sind epitheliale Tumore; seröse und endometroide Tumore am häufigsten
- **Serologische Marker: CA-125**
 - wichtigster Tumormarker für das seröse Ovarialkarzinom
 - niedrige Sensitivität in den Frühstadien (~50%)
 - häufig falsch-positive Werte bei Frauen mit Zysten und benignen Tumoren
 - fehlende CA-125 Freisetzung bei ca. 20% der Patientinnen



HE4 - Humanes Epididymis Protein-4

Neuer Tumormarker für das Ovarialkarzinom

- Bei allen serösen und endometrioiden Subtypen auf zellulärer Ebene stark amplifiziert; Überexpression in 93% der serösen und 100% der endometrioiden Ovarialkarzinome - auch bereits in Frühstadien nachweisbar
- In normalen Geweben und benignen Tumoren wie auch in mucinösen Ovarialkarzinomen dagegen nur geringe Expression
- Deutliche Unterschiede auch in den Serumkonzentrationen
- Exprimiert bei ca. 80% der Ovarialkarzinompatientinnen mit fehlender CA-125 Freisetzung



HE4 Expression in verschiedenen Gewebetypen des Ovarialkarzinoms

Drapkin R et al., *Cancer Res.* 2005;65:2162

Höhere Sensitivität für die Erfassung früher Tumorstadien

Sensitivität der Tumormarker HE4 und CA 125

Marker	Bester Cut-off			Durchschnitt + 2 SD		
	Sensitivität Stadium I/II	Sensitivität Stadium III	Spezifität	Sensitivität Stadium I/II	Sensitivität Stadium III	Spezifität
HE4	82,7%	92,5%	86,3%	62,4%	74,6%	96,0%
CA 125	45,9%	58,5%	98,2%	45,9%	58,5%	98,5%

Havrilesky I. et al., *Gynecologic Oncology* 2008;112;421-424:402-408

Verbesserung der Sensitivität durch die Kombination von Tumormarkern



Beste Sensitivität bei Zweifachkombination CA-125+HE4

Sensitivität einzelner Tumormarker und Kombinationen bei festgelegter Spezifität

Marker	Sensitivität		
	90 % Spezifität	95 % Spezifität	98% Spezifität
HE4	77,6%	72,9%	64,2%
CA 125	61,2%	43,3%	23,9%
CA 125 + HE4	80,7%	76,4%	71,6%
CA 125 + HE4 + CA 72-4	82,1%	78,8%	71,5%

Moore RG et al., *Gynecologic Oncology* 2008;108;402-408

- Höchste Sensitivität als Einzelmarker unabhängig vom Tumorstadium
- Durch die **Kombination von HE4 und CA 125** können diagnostische Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung epithelialer Ovarialkarzinome und besonders für die Erfassung früher Tumorstadien (I und II) signifikant verbessert werden
- **Zukünftige Einsatzgebiete:**
 - Differentialdiagnose und Risikoabschätzung bei Patientinnen mit unklarer Raumforderung im Beckenbereich
 - Beschreibung des Tumorbefallmusters
 - Therapiemonitoring (z.B. Chemotherapie)
 - Nachsorge

Roche arbeitet intensiv

- am weiteren Ausbau des Testmenüs mit neuen Markern mit hoher Organ- und Krankheits-Spezifität
- an neuen klinischen Anwendungen für etablierte Tests
- am Einsatz von Laborparametern in der Personalisierten Medizin zur Auswahl der für jeden einzelnen Patienten in Bezug auf Effektivität und Sicherheit optimalen Therapiestrategie

Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin - die Behandlungen auf die Patienten zuschneiden

Bereitstellung besserer, sichererer und wirksamerer Therapien

Die personalisierte Medizin bei Roche steht für:

- Verständnis der Heterogenität von Erkrankungen
- Identifizierung der Unterschiede zwischen den Patienten
- Identifizierung der besten Angriffspunkte für Medikamente
- Bereitstellung von Biomarkern und diagnostischer Tests

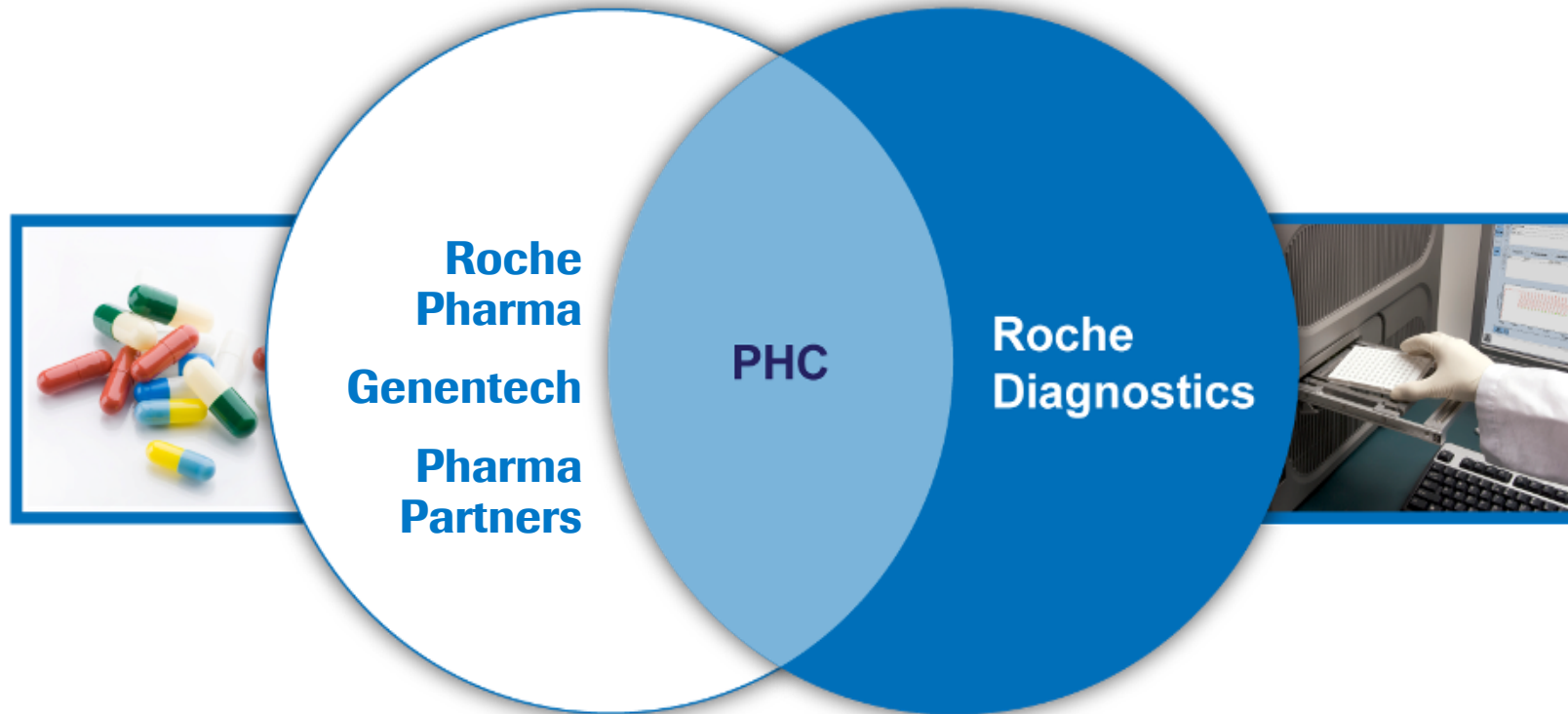


**Optimierung der
Patientenversorgung**

**Effizientere Entwicklung
neuer Tests und Medikamente**

Roche - als Pionier der PHC einzigartig positioniert

Umsetzung von Spitzenforschung in wirksame Therapien für Patienten



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

Personalisierte Medizin

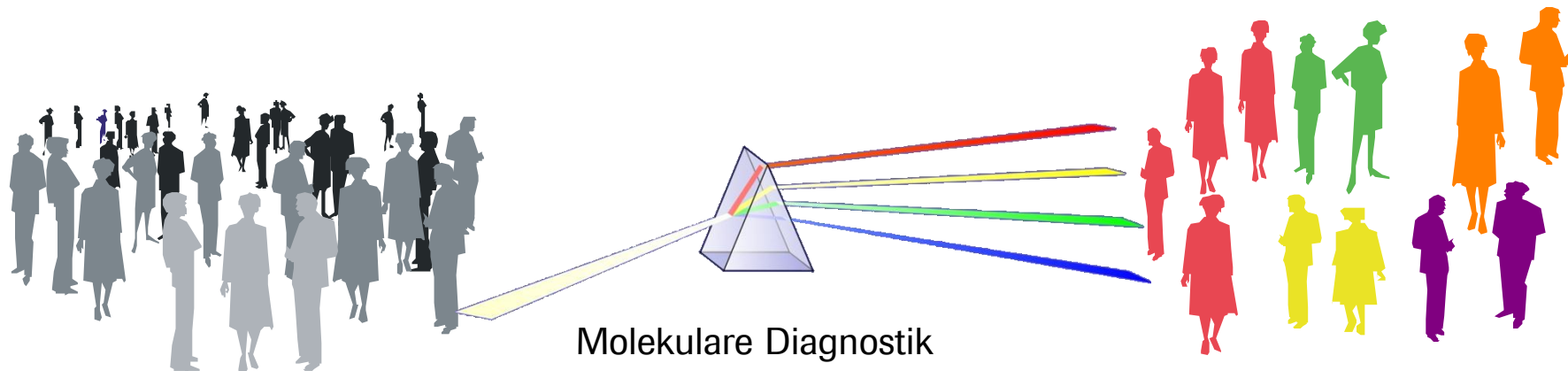
Stratifikation der Patienten – zielgerichtete Therapie

Heute werden praktisch alle Patienten auf sehr ähnliche Arten behandelt:

- Effektivität der medikamentösen Behandlung variiert zwischen 25 und 80 %¹
- Über 100.000 Menschen sterben jährlich an Nebenwirkungen (USA)²

¹Spears et al., Trends Mol Med, 2001; ²Lazarou et al., JAMA, 1998

Personalisierte Medizin: Verwendung neuer molekularer Erkenntnisse (Pharma) und neuer molekularer Tests (Diagnostics), um die Therapie noch besser auf die spezifischen Patientengruppen auszurichten.



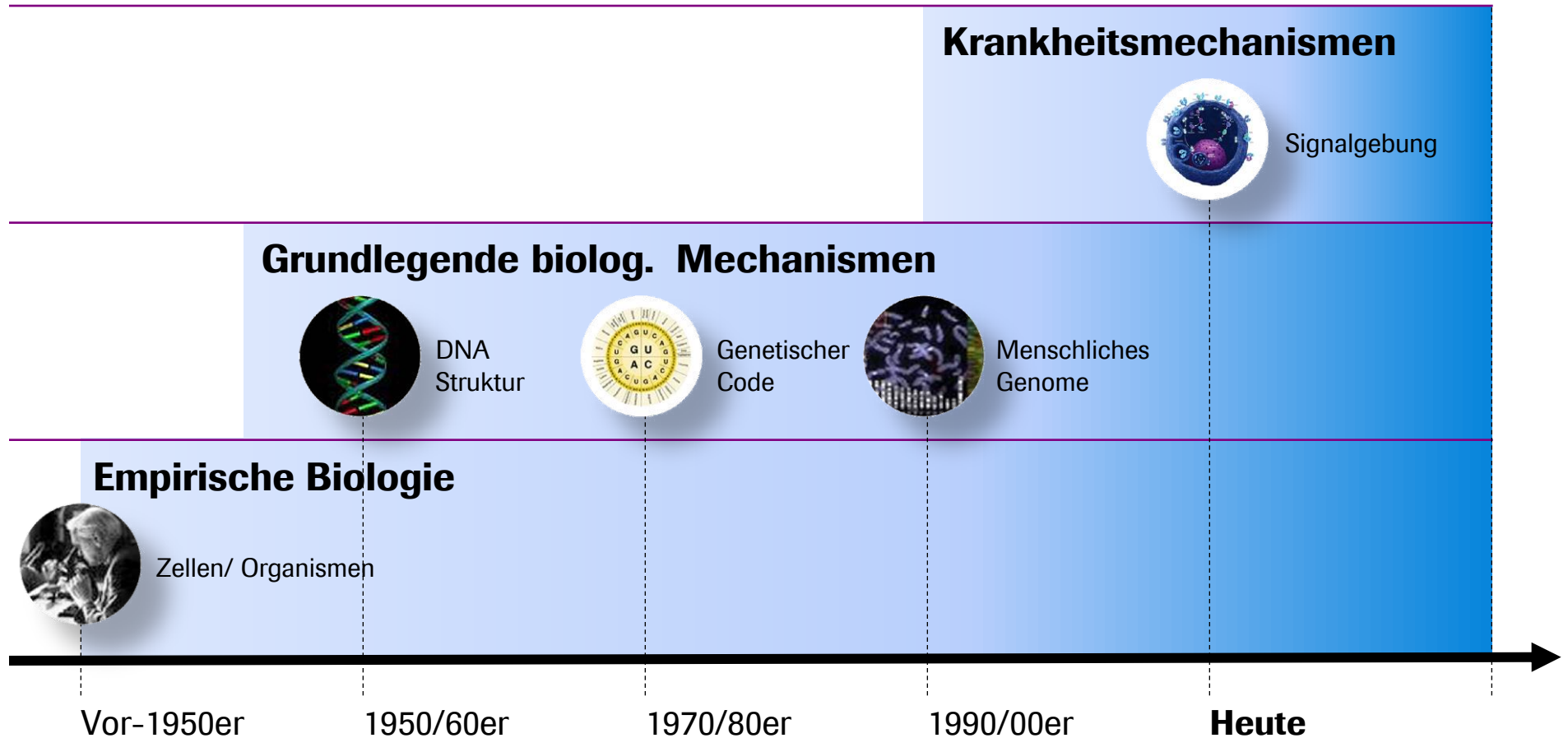
Personalisierte Medizin (PHC)

Innovative Molekulare Diagnostik erlaubt Behandlungen bestmöglich auf den Patienten zuzuschneiden



Verständnis der Heterogenität von Erkrankungen

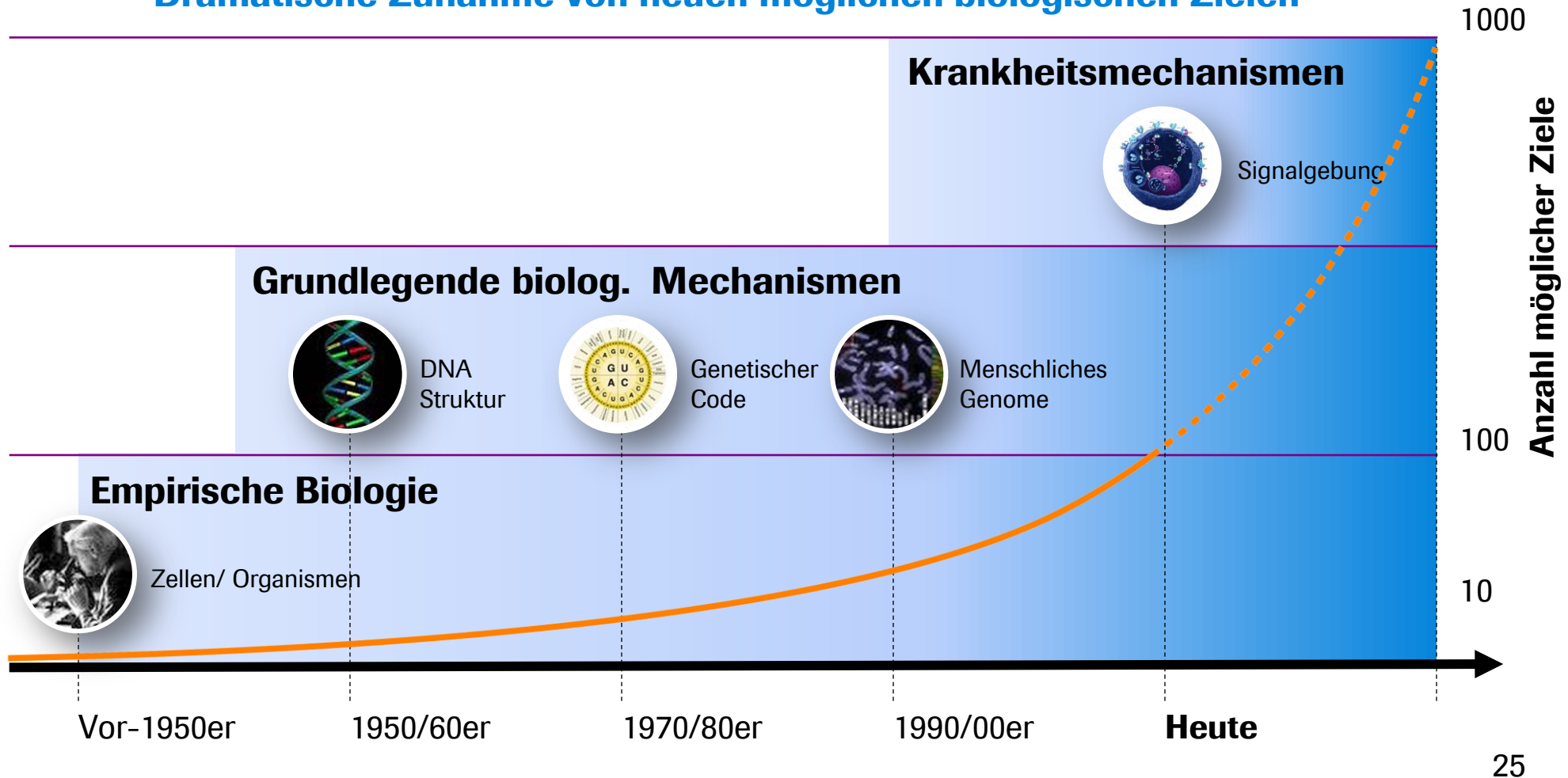
Molekulare Zusammenhänge zunehmend klarer



Verständnis der Heterogenität von Erkrankungen

Molekulare Zusammenhänge zunehmend klarer

Dramatische Zunahme von neuen möglichen biologischen Zielen



Moderne Technologien ermöglichen neue Einblicke

Beispiel: Gensequenzierung – viel schneller und zu deutlich geringeren Kosten



Humanes Genom Projekt (2003)	13 Jahre	Milliarden US \$*
James Watson Genom (2008)	2 Monate	1 Million US \$
Heute	Tage	< 10,000 US \$
In Zukunft	Stunden	< 1,000 US \$

➔ Erforschung des menschlichen Genoms ist die Grundlage für das Verständnis molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung und für die Entwicklung neuer Therapieansätze

Die Bedeutung von Biomarkern

„Navigator“ in hochkomplexen Systemen



Biomarker sind wesentlich für

- 1) Die Identifizierung von Patienten-Untergruppen**
(z.B. Patienten-Unterpopulationen, optimierte Patientenstratifizierung)
- 2) Eine bessere Entscheidungsfindung in der F+E**
(z.B. Methoden zur Beschreibung von Angriffspunkten, Substanzen)
- 3) Zum Verständnis von Wegen und Mechanismen**
- 4) Die Förderung der pharmako-diagnostischen Entwicklung**
(z.B. besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis, Begleitdiagnostika)

➔ Biomarker unterstützen die Navigation über den gesamten Lebenszyklus eines Medikaments hinweg, von der Identifizierung des Angriffspunkts bis zur Vermarktung

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)



Asthma – heterogene Krankheit

Lebrikizumab & Diagnose

Medizinischer Bedarf



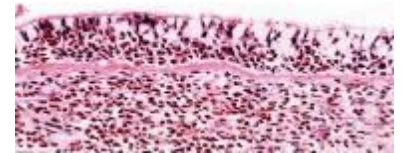
Unterschiedliche Mechanismen führen zu Symptomen des sogenannten klinischen Asthmas

- Weltweit leiden nahezu 300 Millionen Menschen an Asthma, über 10% der westlichen Bevölkerung. Es ist jedes Jahr für mehr als 200'000 Todesfälle verantwortlich
- Weltweit können über 1.5 Millionen Patienten von Lebrikizumab Nutzen ziehen
- Klinisches Asthma ist auf mehrere biologische Prozesse zurückzuführen, darunter allergische und nicht allergische Entzündungen
- Innerhalb jedes Signalweges besteht eine grosse Variabilität, da die spezifischen biologischen Signalwege von mehreren Zytokinen gesteuert werden

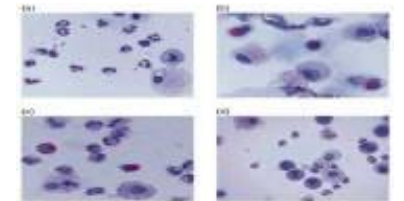
Analyse der Asthma-Heterogenität



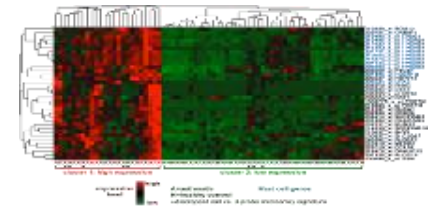
Histologie



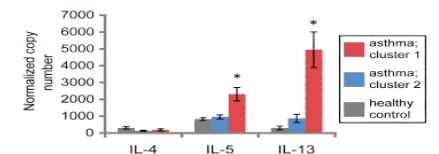
Bronchoalveoläre Lavage Zellzahlen



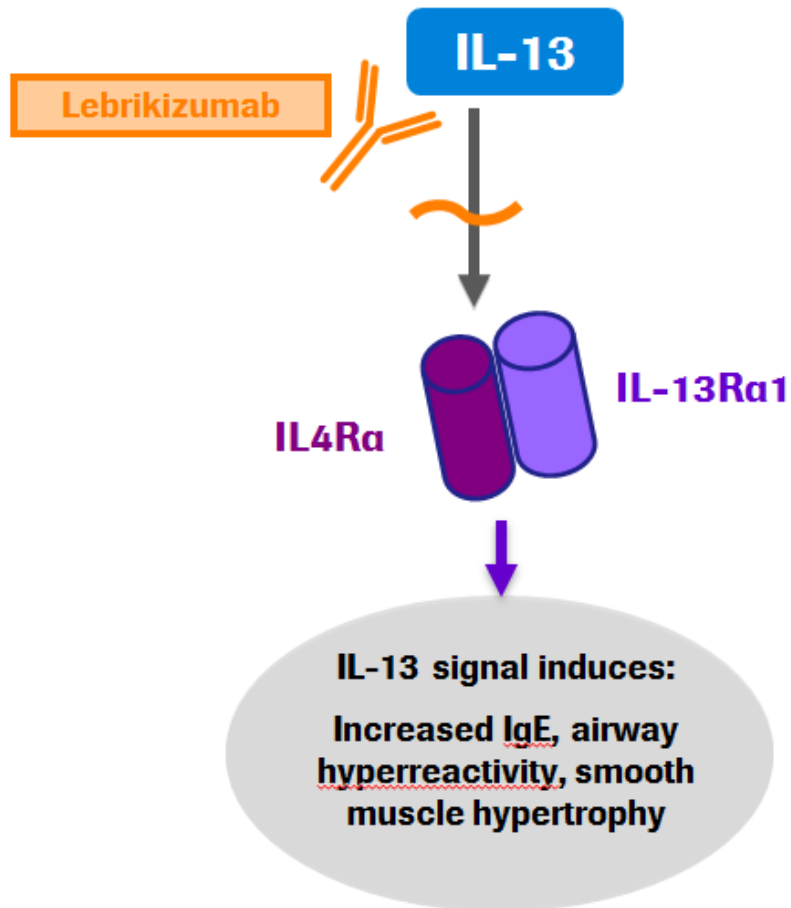
Transkriptom der Epithelprobe (Bürstenabstrich)



Transkriptom der Bronchial-biopsien

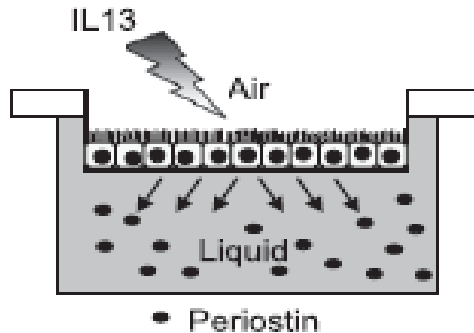


Lebrikizumab: anti-IL-13 monoklonaler Antikörper



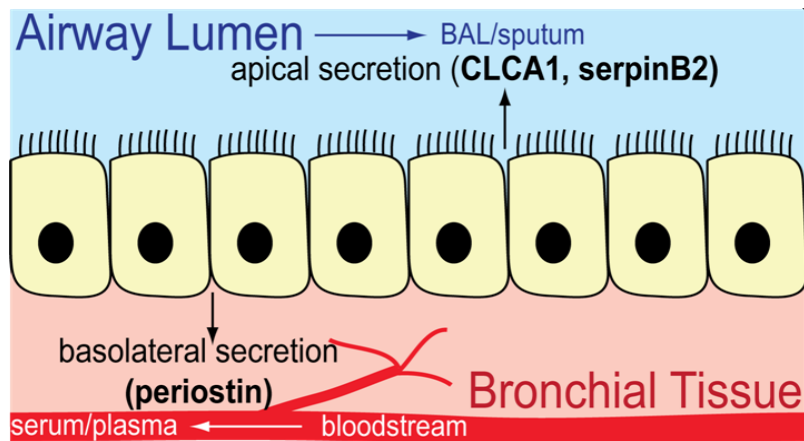
- Humanisierter monoklonaler Antikörper mit sehr hoher Spezifität und Affinität für lösliches IL-13
- Inhibiert IL-13 Funktion mit hoher Wirkung
- Anti-IL-13 Aktivität kann sich auf unterschiedliche Wirkmechanismen in der Pathophysiologie von Asthma auswirken.

Periostin: potentieller Biomarker für Anti-IL-13 Reaktion



Periostin

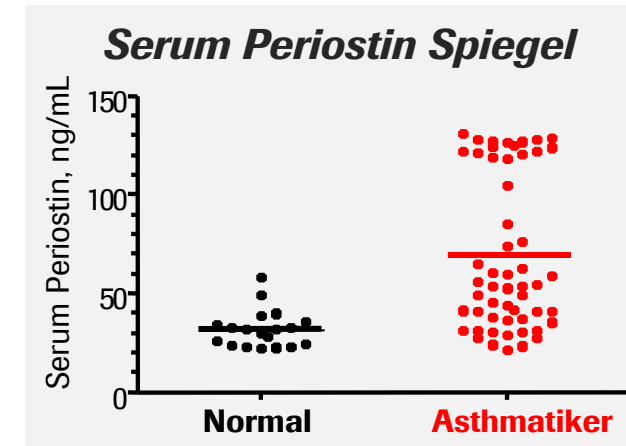
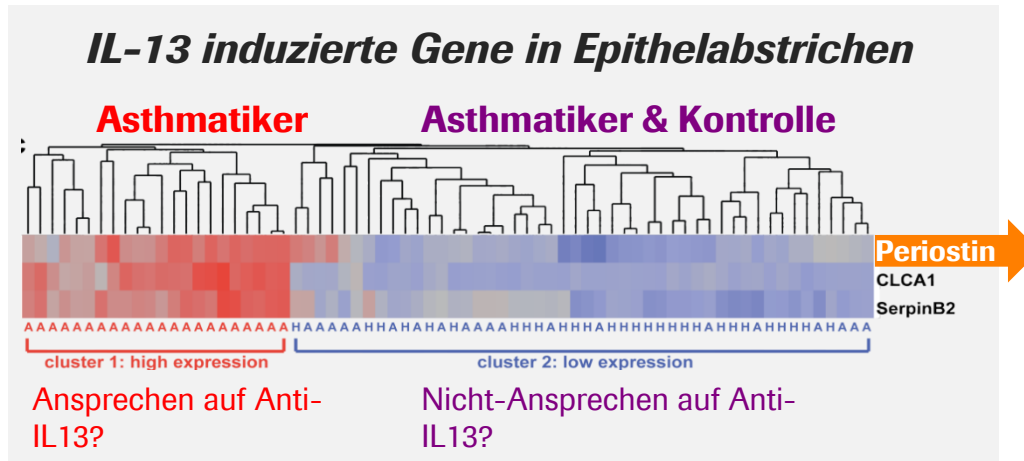
- Ein IL-13-induzierendes Protein, das von Epithelzellen der Bronchien produziert wird
- Effekte auf die Fibroblasten und Epithelzellen führen möglicher Weise zum Umbau der Luftwege bei Asthma
- Serumspiegel sind möglicherweise ein Biomarker für IL-13 Aktivität



Sidhu SS et al. PNAS (USA) 2010;107(32):14170-75.

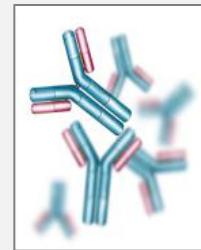
PHC-Ansatz bei Entwicklung von Lebrikizumab

Auswahl der Patienten mit Erfolgschancen



Gemeinsame Entwicklung Begleittest

cobas e 601



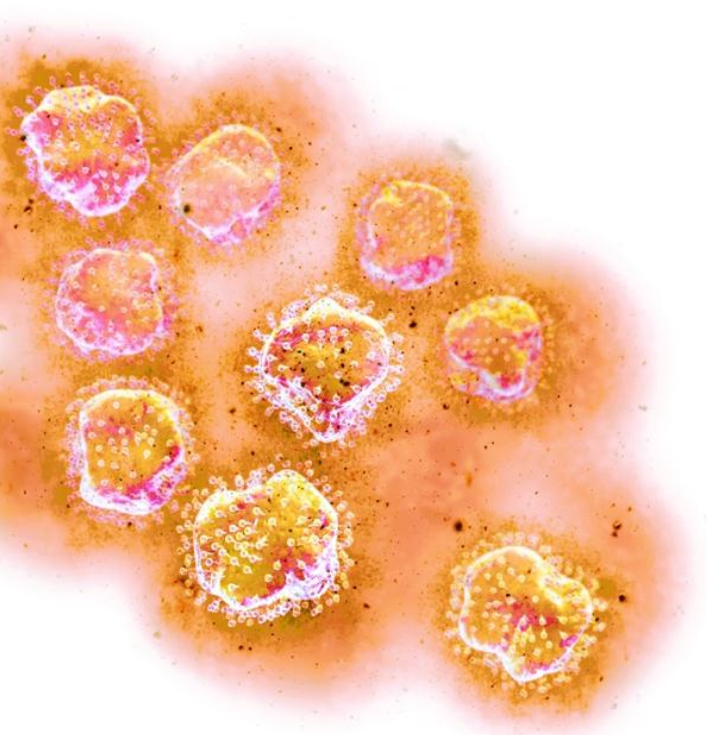
Periostin ELISA Assay

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
- Sechs Untergruppen des HCV sind bekannt
- Grosse Fortschritte beim Erreichen einer Heilung (sogenanntes 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

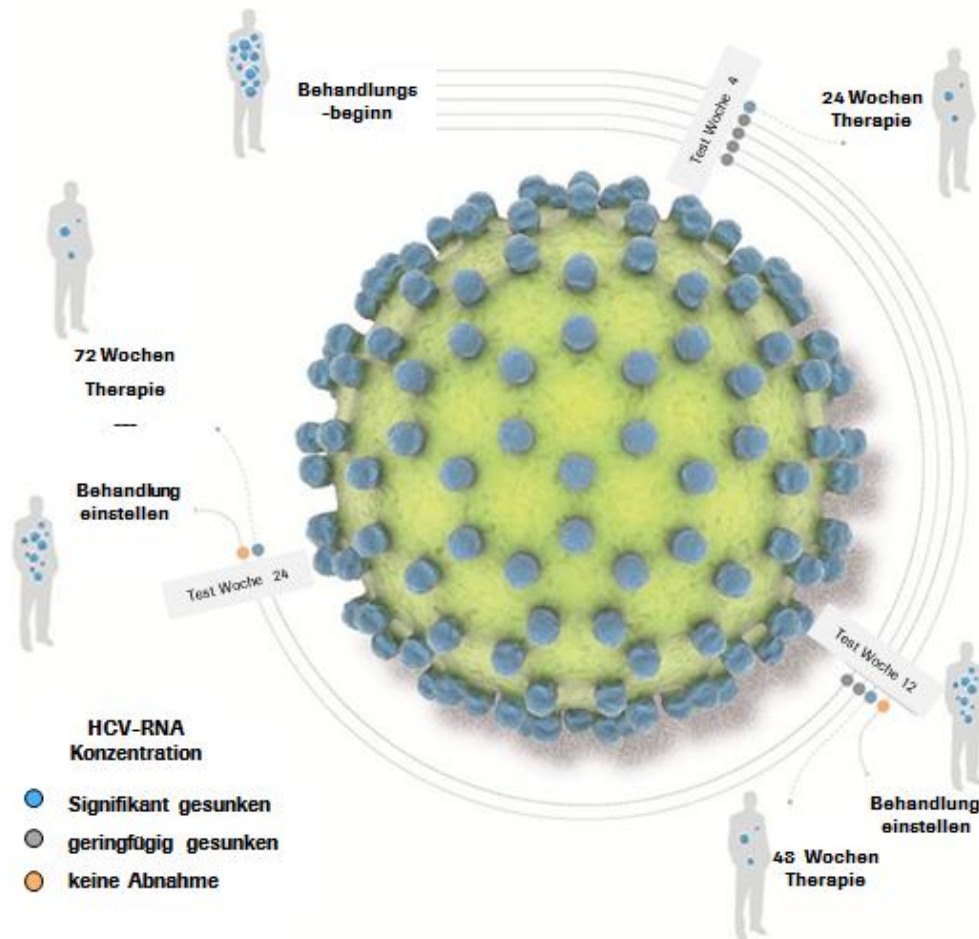
** Sarrazin et al., Gastroenterol 2010; 48: 289-351

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

Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektionen

Diagnose für individualisierte Therapiestrategien

Pegasys/Copegus & Begleittest

Tests für Screening, Diagnose, Genotypisierung und Monitoring

Tests von Roche basieren auf der PCR-Technologie

- COBAS Elecsys HBsAg II Quant Assay für das Screening
- COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HBV & HCV Tests
- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test, v2.0 (CE-IVD) – vollautomatisierter Echtzeit-PCR Test
- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test (CE und FDA-IVD) ist ein *In-vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest zur quantitativen Bestimmung des Hepatitis-C-Virus (HCV)
 - Die Tests gehören zu den am weitesten entwickelten Produkten zur Messung von Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren
 - Überwachen die Viruslast und bestimmen den Therapieerfolg bei der Behandlung mit Pegasys und Copegus



Gemeinsame PHC-Projekte von Roche Diagnostics und Roche Pharma

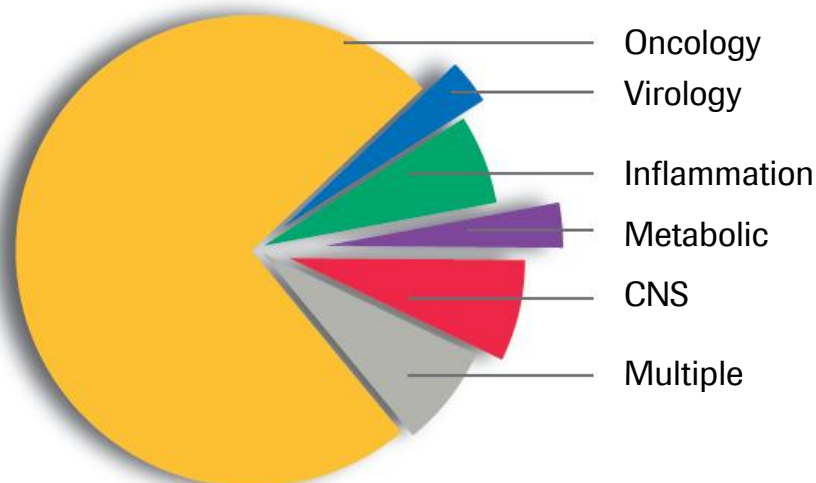
Mehrheitlich Fe&E-Kooperationen

Februar 2012

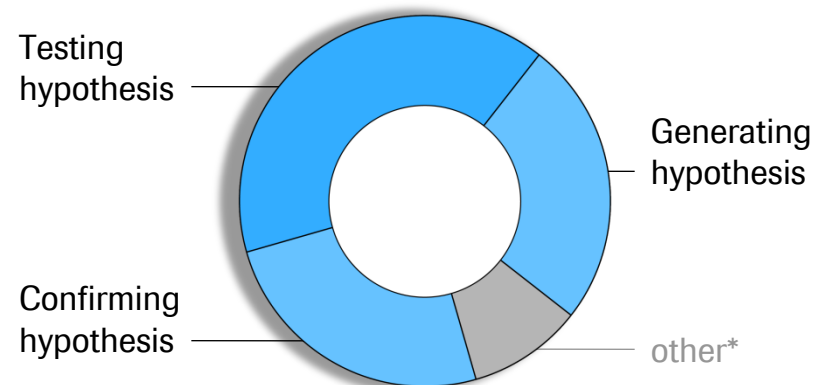
> 200 Total Roche PHC Kollaborationen

29 Drug/Test Combo-Projekte in klinischer Phase I – III

Krankheitsgebiete



PHC Phase



* z.B. experimentelle Projekte, therapiegebiets-übergreifende Projekte

PHC - Vorteile für alle Interessengruppen im Gesundheitswesen

Patienten

→ Beste Behandlung



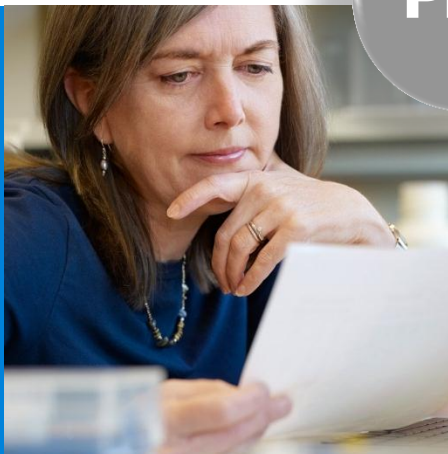
Ärzte

→ Maximaler Nutzen
→ Minimale Nebenwirkungen

PHC

Kostenträger

→ Effizienter Einsatz vorhandener Mittel im Gesundheitswesen



Behörden

→ Höhere Wirksamkeit und Sicherheit



Innovation für die Gesundheit