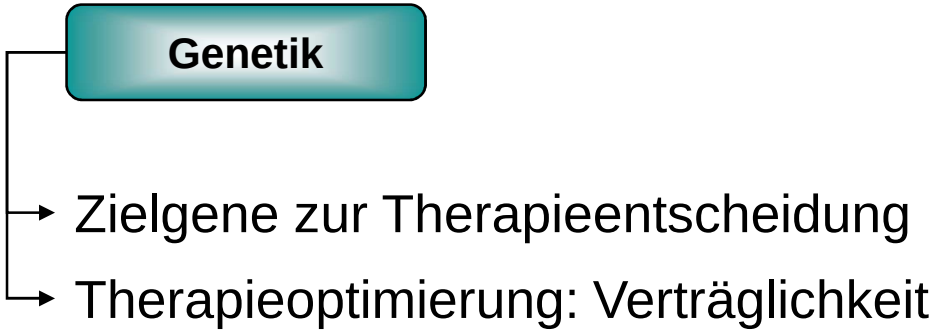
Personalisierte Medizin – heute und morgen

Dr. Thomas Reimann, Pfizer Pharma GmbH

VfA Pharmaforum,
03. November 2010, Mainz

Personalisierte Medizin - heute

Gesundheitskostendiskussion und Kosten-Nutzenbewertung
erfordern differnziertere Behandlung bis hin zur individualisierten Medizin



Personalisierte Medizin - heute

14 personalisierte Wirkstoffe in Deutschland zugelassen, davon

- elf Medikamente, wo eine gentechnische Bestimmung der Wirksamkeit erforderlich ist

Maraviroc (HIV)
Cetuximab (Onkologie, Darmkrebs), Panitumumab (Onkologie Darmkrebs)
Dasatinib, Imatinib, Nilotinib (Onkologie, Leukämie)
Erlotinib, Gefitinib (Onkologie, Lungenkrebs)
Lapatinib, Trastuzumab (Onkologie, Brustkrebs)

- drei Medikamente, um Verträglichkeit zu optimieren

Abacavir (HIV)
Azathioprin (Immunsuppressivum)
Mercaptopurin (Onkologie)

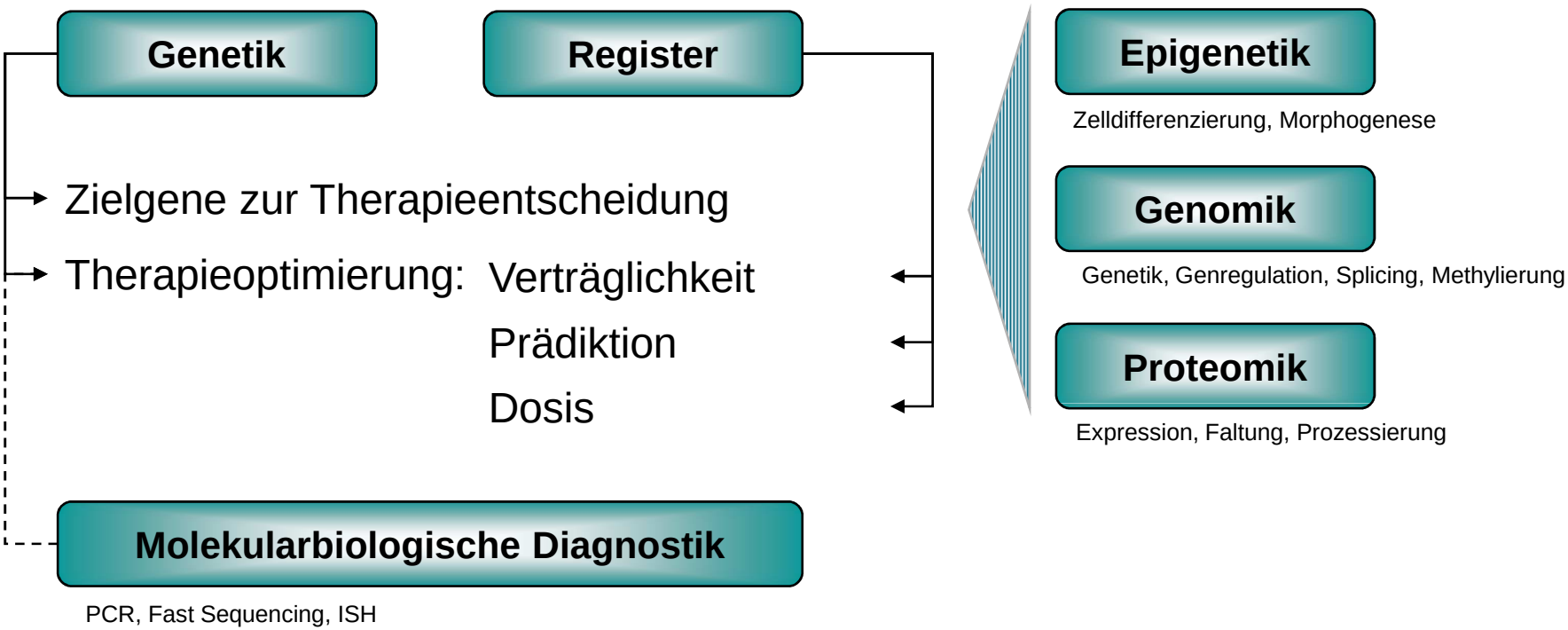
- Weitere relative Prädiktoren für Wirksamkeit

- **Therapie mit Rituximab bei positivem Rheumfaktor und erhöhtem CCP**
- **MTX Wirksamkeit korreliert mit Serumlevel an MTX poly- Glutamat (25 -71fach)**

Personalisierte Medizin - heute

Medikament	Substrat	Ziel	Testziel	Häufigkeit	Konsequenz
Abacavir	Blut	Nebenwirkungen	Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels	ca. 5 %	nicht bei positivem Test
Maraviroc	Blut	Wirksamkeit	CCR5-tropimus der HI-Viren		nur bei positivem Test
Azathioprin *(Immunsuppressivum)* **Mercaptopurin** *(Onkologie)*	Blut	Myelosuppression	Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel	ca. 0,3%	nicht bei positivem Test
Cetuximab **Panitumumab** *(Onkologie / Darmkrebs)*	Gewebe	Wirksamkeit	nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	ca. 40 %	nur bei positivem Test
Dasatinib *(Onkologie / akute lymphatische Leukämie)* **Imatinib** *(Onkologie / akute lymphatische Leukämie (ALL) und chronisch-myeloische Leukämie (CML)* **Nilotinib** *(Onkologie / chronisch-myeloische Leukämie (CML)*	Blut	Wirksamkeit	Philadelphia Chromosom perFISH, PCR	ca. 30% ca. 95%	nur bei positivem Test
Erlotinib *(Onkologie / Lungenkrebs)*	Gewebe	Wirksamkeit	Überexprimierung EGFR / HER1		nur bei positivem Test
Gefitinib *(Onkologie / Lungenkrebs)*	Gewebe	Wirksamkeit	Überexprimierung EGFR	10-15%	nur bei positivem Test
Lapatinib **Trastuzumab** *(Onkologie / Brustkrebs)*	Gewebe	Wirksamkeit	HER2-Überexprimierung	ca. 25%	nur bei positivem Test
Tamoxifen *(Onkologie / Brustkrebs)* adjuvanter		Wirksamkeit	Expression HOXB13 vs. IL17BR		Monotherapie oder Kombinationmit Chemotherapie

Personalisierte Medizin - morgen



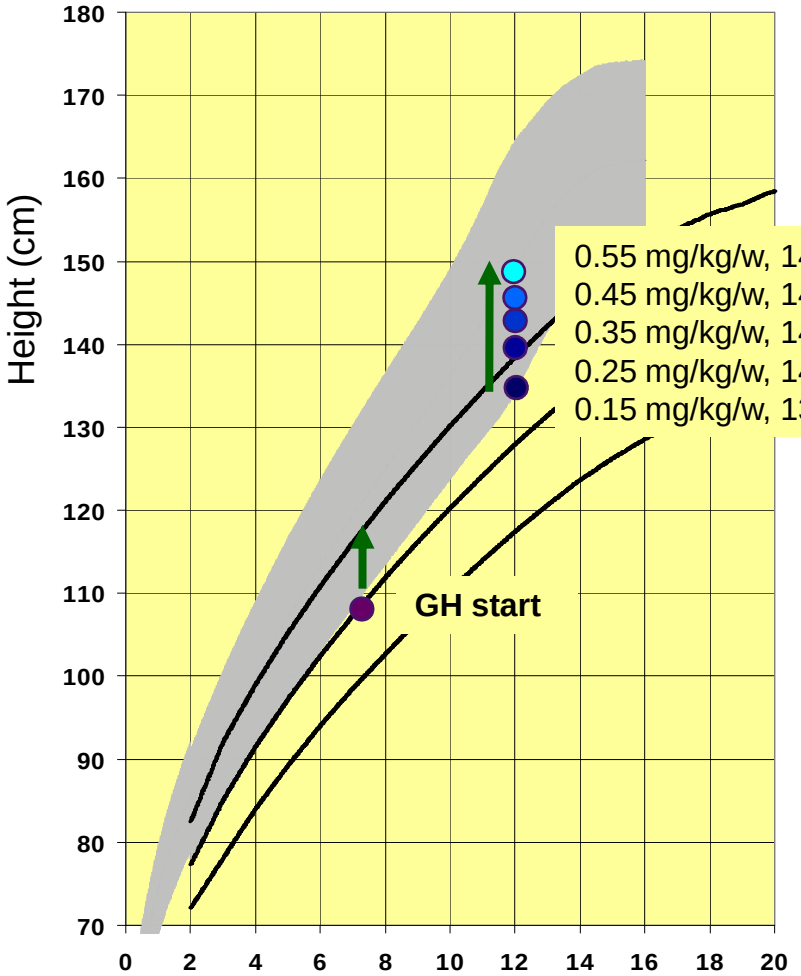
Personalisierte Medizin – morgen (1)

Neue Medikamente und neue Zielgene für die Therapieentscheidung

- Crizocitinib (Pfizer, Lungenkrebs, NSCLC): ALK – Inhibitor
  Gentarget: EML4-ALK fusion gene
- RO5185426 (Plexxikon/ Roche, Melanoma): Raf (MAP3K)
  Gentarget: V600E B-Raf mutation
- Tafamidis (FoldRx/ Pfizer, TTR – Amyloidosis): TTR
  Gentarget: TTRV30M (FAP), TTRV121I (FAC)
- …

Personalisierte Medizin – morgen (2)

Individuelle Optimierung und Ergebnisprädiktion



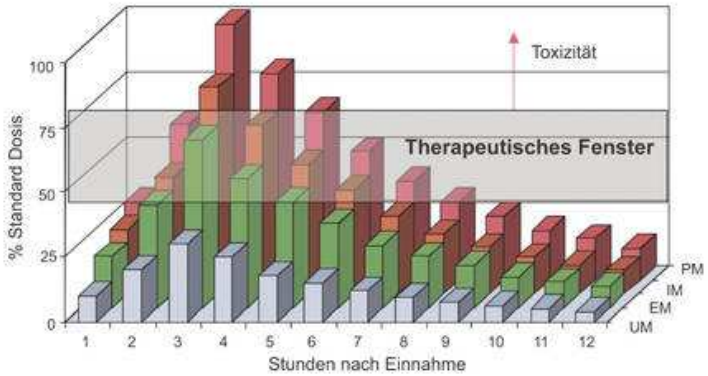
- Frühzeitige, individuelle, schrittweise Dosisoptimierung möglich
- Vorhersage der Wachstumsantwort
- Vermeidung Über- oder Unterdosierung
- Frühe Dosisoptimierung spart später Kosten

Ranke et al 2000

Personalisierte Medizin – morgen (3)

Individuelle Optimierung der Dosis

- **Metabolismus über Cytochrom p450 System**
  - 57 Gene, > 60 Isoenzyme (Monooygenasen)
  - Cyp 2D6, 2C19 unterschiedlich starke Expression
  - Enhanced vs. poor (5-10%), ultrarapid metabolizer (1-7%)



Humangenetisches Gutachten
bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit
CYP2D6 - Stufe Ia: CYP2D6 *3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*14,*19,*38,*41
CYP2D6 - Stufe Ib: CYP2D6*XN, **CYP2D6 - Stufe II:** Komplettsequenzierung CYP2D6-Gen
CYP2C19 - Stufe Ia: CYP2C19*2 (m1)
CYP2C19 - Stufe Ib: CYP2C19*17 (UM), **CYP2C19 - Stufe II:** Mutationsanalyse

- **Direkte oder indirekte Serumspiegelmessung des Targets zur Ermittlung der optimalen Dosis vor und während der Therapie, z.B. Somatostatin Bindungsprotein-3**

Personalisierte Medizin – Perspektiven

Genetik

Genomik

Proteomik

Molekulare Pathogenese verstehen

Individuellere Medikamente:
Biologika
Orphan Medicines
Designed Med´s

Genetik

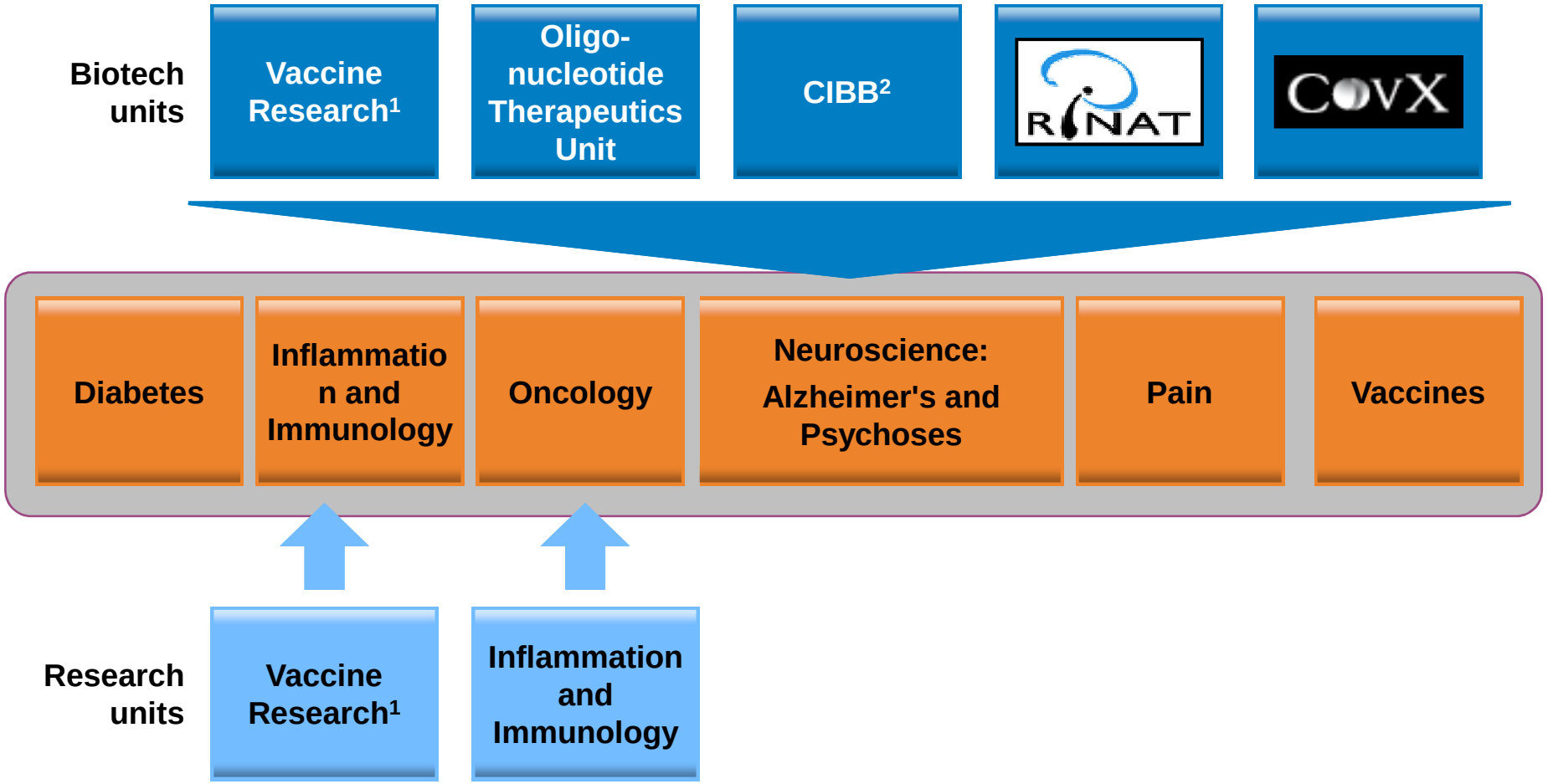
Register

Register

Prädiktion Therapieergebnis
Therapieoptimierung
Wirksamkeit/ Verträglichkeit

- **Höhere Therapiequalität**
- **Bessere Kosten-Nutzen Relation**
- **Niedrigere Gesamt-kosten**

Biotherapeutische Forschung und Entwicklung Pfizer



RiNat – Therapeutic antibodies

Vision and strategy

Developing antibody therapeutics to treat disease

Working in a small, integrated group, biologists, protein scientists and protein engineers innovate and collaborate to quickly advance ideas to POC in clinic

Following science through therapeutic areas and using antibodies as validation tools and therapeutic agents; integrating biology with technology and research with development to deliver unique candidates

Drivers of org design and key metrics

Screen to LD-POP time depends on pharmacology, very fast after POP (2 years to FIH)

- Most targets unprecedented, 15/y steady state

Nearly 5 clinical candidates with average 40 FTE in 7.5 years (1xPh3, 1xPh2, 1xPh1, two more FIH expected in 09)

Scope of work: Strategic capabilities & technologies

Leading-edge expertise in most antibody generation platforms

- Hybridoma/humanization/affinity maturation
- Phage Naïve and immune libraries
- Protein expression and Crystallography

Next generation antibody technology development

- Yeast/mammalian display
- Fc engineering/long lasting antibodies
- Bi-functional antibodies/bio combinations

Wide breadth in Pharmacology

- Targets across multiple diseases
- Biochemical, cell and animal models in Pain, CVMED, Oncology, Ophthalmology, Neuroscience & Immunology

CovX – designed antibodies

Vision and strategy

Provide novel bio-conjugate therapeutics using a unique protein scaffold approach

Capitalize on world-class in-house expertise in peptide optimization and protein-linker technology to create multi-functional biologics

Scope of work: Strategic capabilities & technologies

- Chemistry – Novel linker strategies to enable multi-functional biologics, peptide optimization and stabilization
- Biology – High throughput peptide phage display, generating novel leads to new targets
- Analytical chemistry/ Formulation Assessment : Setting new precedents with regulatory agencies by providing unique assays to measure and track CovX-bodies

CVX-045: A THROMBOSPONDIN-1 MIMETIC *COVX-BODY*

CVX-045 is a proprietary long-lasting Thrombospondin-1 ("TSP-1") mimetic Fusion protein

TSP-1 is a negative regulator of angiogenesis

CVX-060: A SELECTIVE ANGIOPOIETIN-2 ANTAGONIST *COVX-BODY*

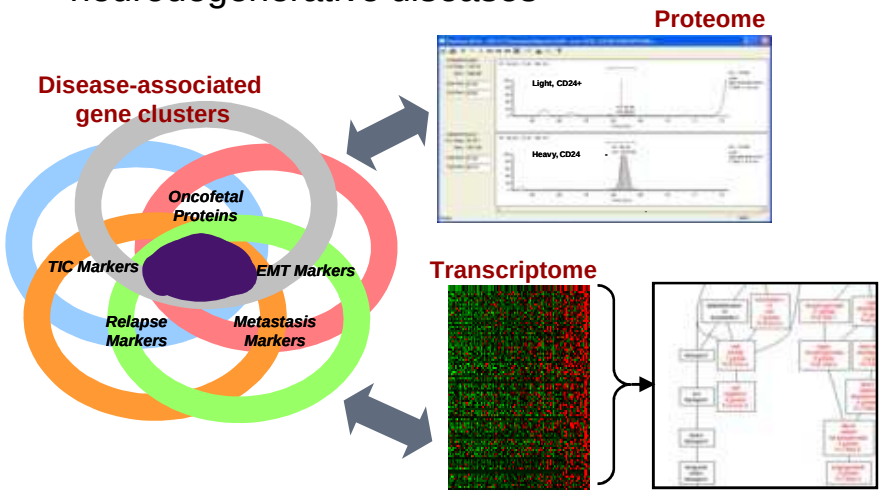
CVX-096: A LONG-ACTING GLP-1 MIMETIC *COVX-BODY*

Center for Integrated Biology and Biotherapy

Vision and strategy

Research at the crossroads of complex diseases, translated into breakthrough biomedicines

- CIBB culture will foster outstanding scientific creativity combined with a passion for innovative drug discovery
- Build deep understanding in 3 critical areas of disease biology
- Focus on novel target ID and first in class biomedicines for oncology, inflammation, and neurodegenerative diseases



Scope of work: Strategic capabilities & technologies

A systems-based approach to 3 interfacial areas of human disease biology

- Metabolism - bioenergetics and autophagy
- Tissue Hierarchy - stem cells and aberrant differentiation
- Vascular Biology – pathological angiogenesis

Cutting edge technologies

- Gene, protein, and metabolic profiling
- Human 1º tumor xenograft panel
- Antibody drug conjugate platforms

12

Coley – Therapeutic Oligonucleotides

Vision and strategy

Vision/Mission: Rapidly discovering and developing innovative Nucleic Acid Therapeutics that target disease-causing RNA

Strategy

- Achieve short-term clinical success with locked nucleic acid antisense oligonucleotides (LNAs) against targets in tissues where no delivery is needed (e.g. liver, kidney, adipocyte)
- Longer-term development of LNA replacements and targeted or passive delivery of nucleic acids into additional tissues

Düsseldorf

Cambridge South

Scope of work: Strategic capabilities & technologies

Scope of Work

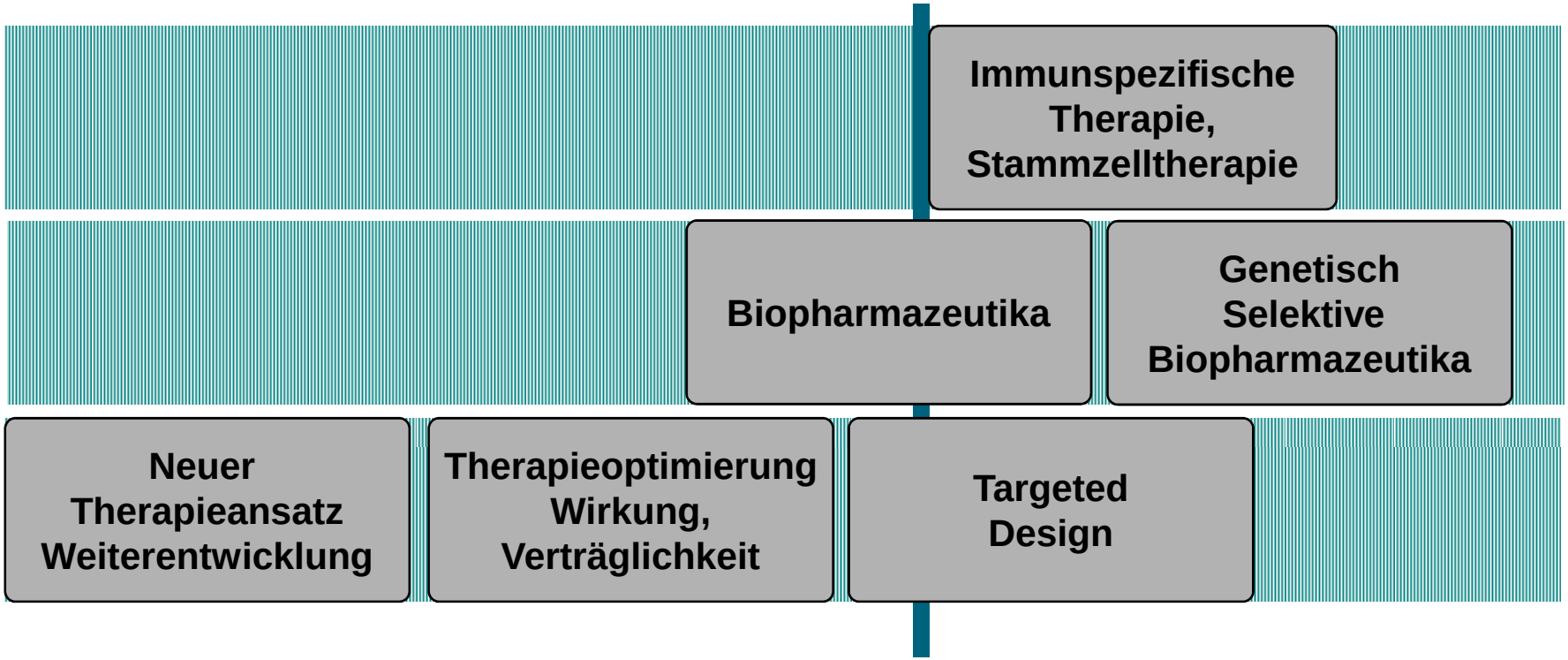
- Identify liver-expressed RNA targets (esp. “undruggable”); validate, develop LNA lead to POC
- From target selection to lead in 4-6 mos; to FIH in 12 mos
- Improved LNAs (e.g., conjugates)
- LNA replacements (prodrugs, self-delivering oligos)
- Maintain internal expertise in oligo delivery, leveraging this with selected external collaborators

Key Strategic Capabilities

- Nucleic Acid Chemistry, high throughput synthesis, PK/PD, Formulation, ADME, and Delivery
- Hepatocyte biology (in vitro “liver chip”)

13

Personalisierte Medizin –Schritt für Schritt



Breite Anwendung
Indikationserweiterung

Patientenentitäten
Kosten-Nutzen-Bewertung

definierte Patientengruppen
Kosten-Nutzen-Bewertung

Individuelle Therapie

Bessere Diagnostik:
molekularbiologische Verfahren
Biomarker


SCIENCE
LAB