

Forschungsorientierte Biobanken

Lilly Combined Specimen Bank (CSB)

- A. Zielsetzungen
- B. Kombinierte Proben- und Datenbank
- C. Patientenaufklärung und -einwilligung

Hans-J. Weber
Lilly Deutschland GmbH
Saalburgstraße 153
61350 Bad Homburg

Berlin, 19. November 2004

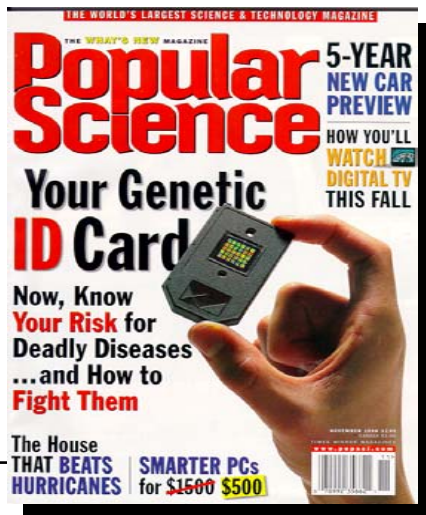
The Promise of Pharmacogenomics



"Pharmacogenomics will radically change the manner in which we develop drugs."

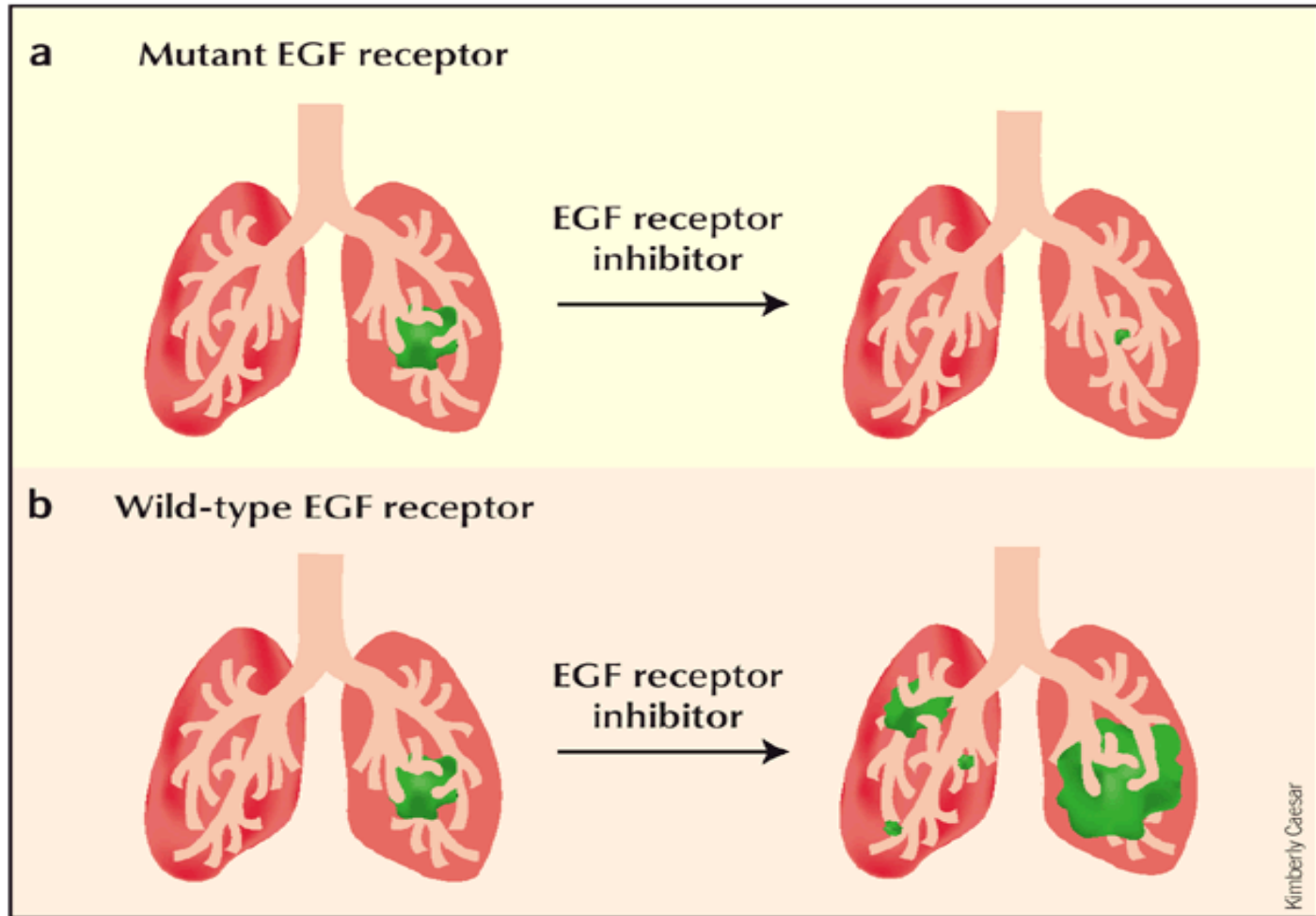
"Soon we will be able to get the right drug into the right patient."

"Applying pharmacogenomics to drug development will cut cycle time to 1.5 - 2 years."



"Pharmacogenomics will be able to bring removed drugs back to the market by predicting who is susceptible to adverse events."

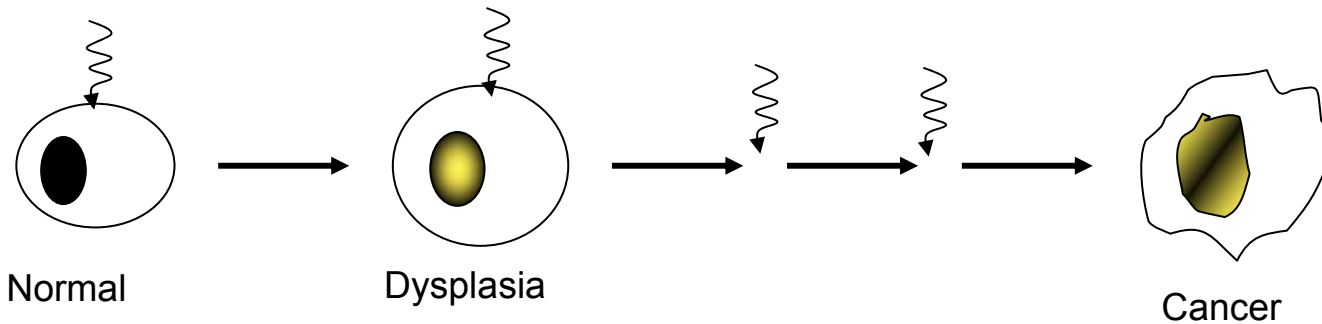
Example of a genomic biomarker: **Iressa**



C. Artega, *Nature Medicine*, vol 10, June 2004

Beispiel: Onkologie

Krebs ist eine genetische Erkrankung



Brustkrebs

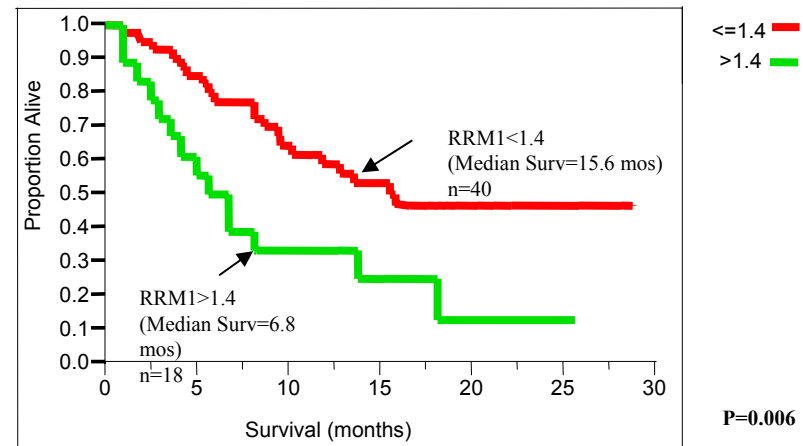
(Herceptin / HER2-Protein)

Lunge

Kolon

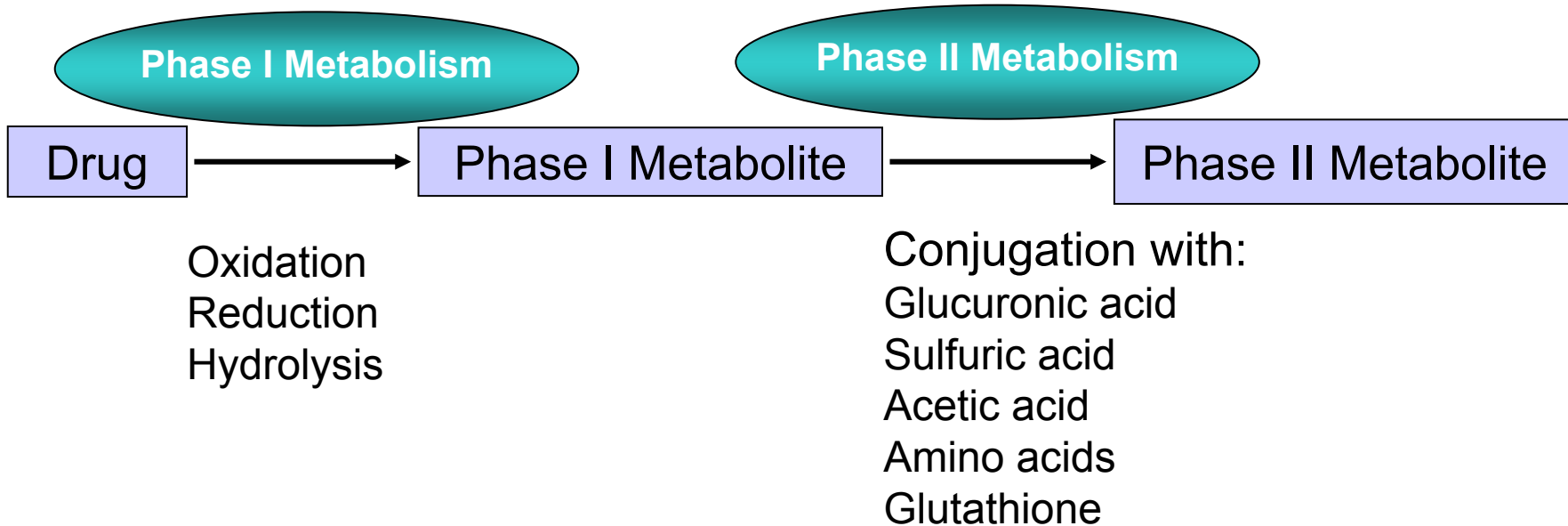
Prostata

Lymphome



Pooled samples from Rosell/Scagl

Beispiel: Metabolismus



Cytochrome P450 Genes

| | |
|----------|----------|
| CYP2D6 | CYP2A6 |
| CYP2C8/9 | CYP2C19 |
| CYP1A2 | CYP3A4/5 |
| CYP2E1 | |

N-acetyl transferases
Glutathione-S transferases
Methyl transferases
Etc.

Schlüssel: Entwicklung eines genetischen Biomarkers

Biomarker: physiologische Antwort oder Labortest, welcher im Zusammenhang mit einem pathologischen Prozess auftritt und diagnostische oder prognostische Aussagekraft hat.



Blut- oder Gewebeproben sind erforderlich
Flexibilität der Forschungsziele erforderlich

Pharmacogenomics

Kommerzielle Ziele



Medikamentenwirksamkeit
(-nebenwirkungen)
Geringere Variabilität
Pharmakogenomik

Right Target
Right Drug
Right Patient

Verbesserung und Verkürzung
der Arzneimittelentwicklung

diagnostische, prognostische,
therapeutische Fortschritte

**Wissenschaftliche
Ziele**

Aufklärung der Ursachen
von Krankheiten
Genetische Epidemiologie

Austausch von Daten und
Proben zwischen Industrie
und akademischen Ein-
richtungen erforderlich

„Goldgräberstimmung“



„In 50 Jahren werden wir alle morgens eine individuell zusammengestellte Pille zur Vorbeugung schlucken.“

Prof. Andres Metspalu, Initiator des estnischen Genomprojekts und Leiter des Fachbereichs Biotechnologie an der Universität Tartu

Deutsches Ärzteblatt, Ausgabe C, 05. November 2004

Anforderungen an eine Biobank

- Ausreichende Probensammlung (2-4000/Analyse)
- Mehrfachnutzung der Proben
- Lange Aufbewahrungsfristen
- Flexible (zukunftsgesteuerte) Zielsetzungen
- Weiterführende (noch nicht definierte) Analysen
- Vernetzung mit externer Forschung
- Verknüpfung von Proben und med. Daten

Hoffnungsträger für die medizinische Forschung

Aufbewahrung von Proben

Probenlagerung: kodiert bzw. vertraulich – Kombination mit kodierten Fallberichtsbögen und Identifizierung des Patienten zu regulatorischen sowie zu Informationszwecken möglich

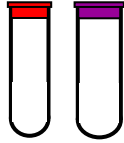
Probenbank (CSB): anonymisiert – keine Verbindung zwischen genetischen Daten und indentifizierbaren Patientendaten.

Combined Specimen Bank (CSB) Kombinierte Proben- und Datenbank

- Anonymisierung von Proben und Patientendaten
- Aufwändige, computergesteuerte Verschlüsselung
- Möglichkeit der Verknüpfung von Proben und Daten
- Möglichkeit der Ergänzung von Daten / Analysen
- Kriterien für interne und externe Nutzung

Anonymisierung: Combined Specimen Bank

Klinische
Laborproben



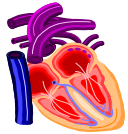
Klinische
CRF-Daten

Eine Richtung



Neuste Technik
der Verschlüsselung

Keine persönliche Patientendaten auf dieser Seite



Gewebe-Bank



Kombinierte Proben-
und Datenbank (CSB)

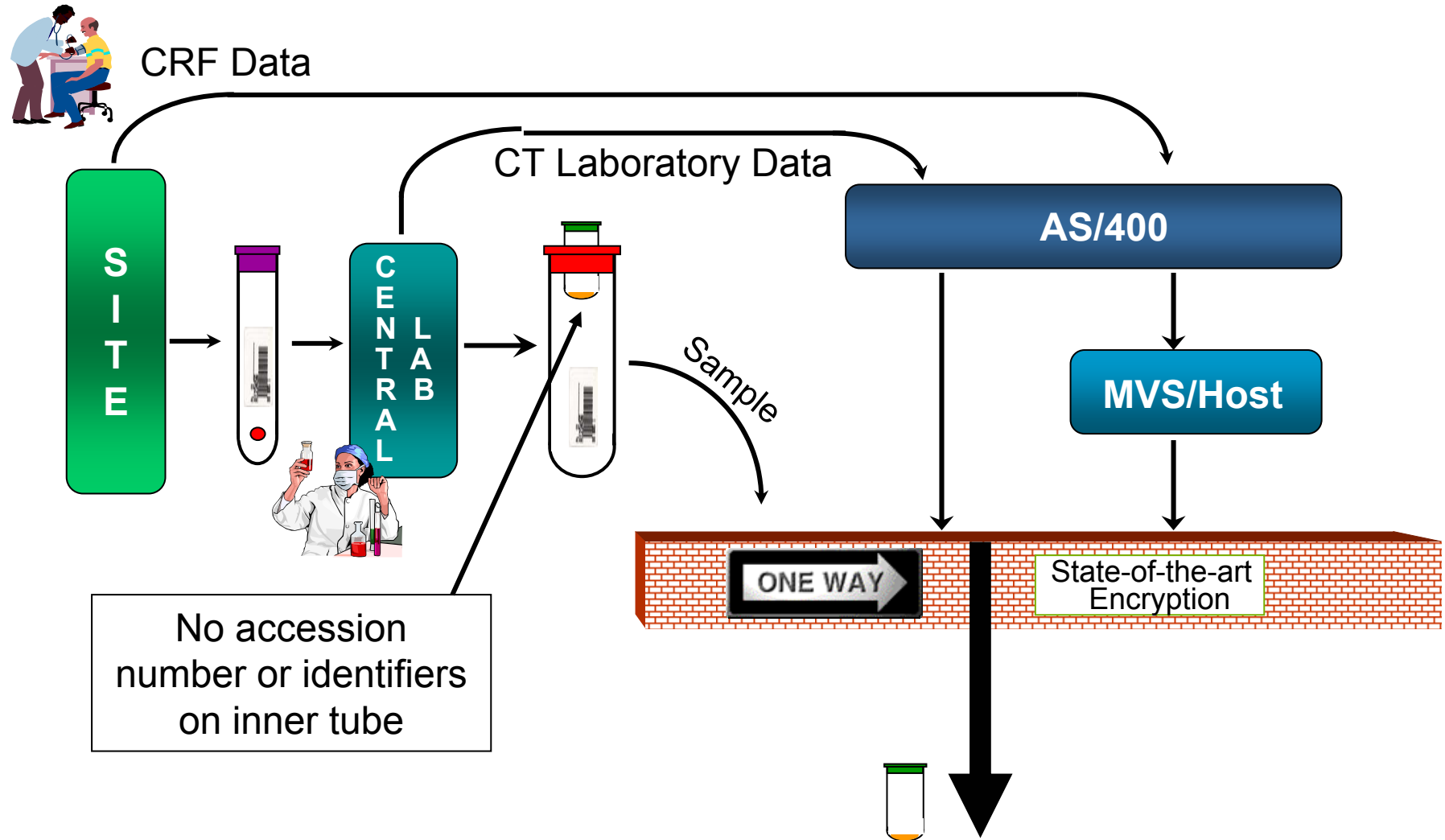


DNS Bank



Serum/Plasma
Bank

CSB Process Flow – Pre-encryption



Critical Banking Roles

Investigator/Site

- Know patient identity; draw samples; access to clinical data

Central Lab

- Process samples and handle lab data

Banking Assoc

- Checking of samples; handles tube-in-tube system

Study Administrator

- Sets up studies in CSB

Loads Analyst

- Removes potentially identifiable fields; encrypts identifiers in CRF data

Epidemiology Scientist

- Performs queries; requests samples and data; performs data analysis

hSGRC Review Board

- Approves requests for samples and data

Programmers

- Programmed entire system; no access to production system

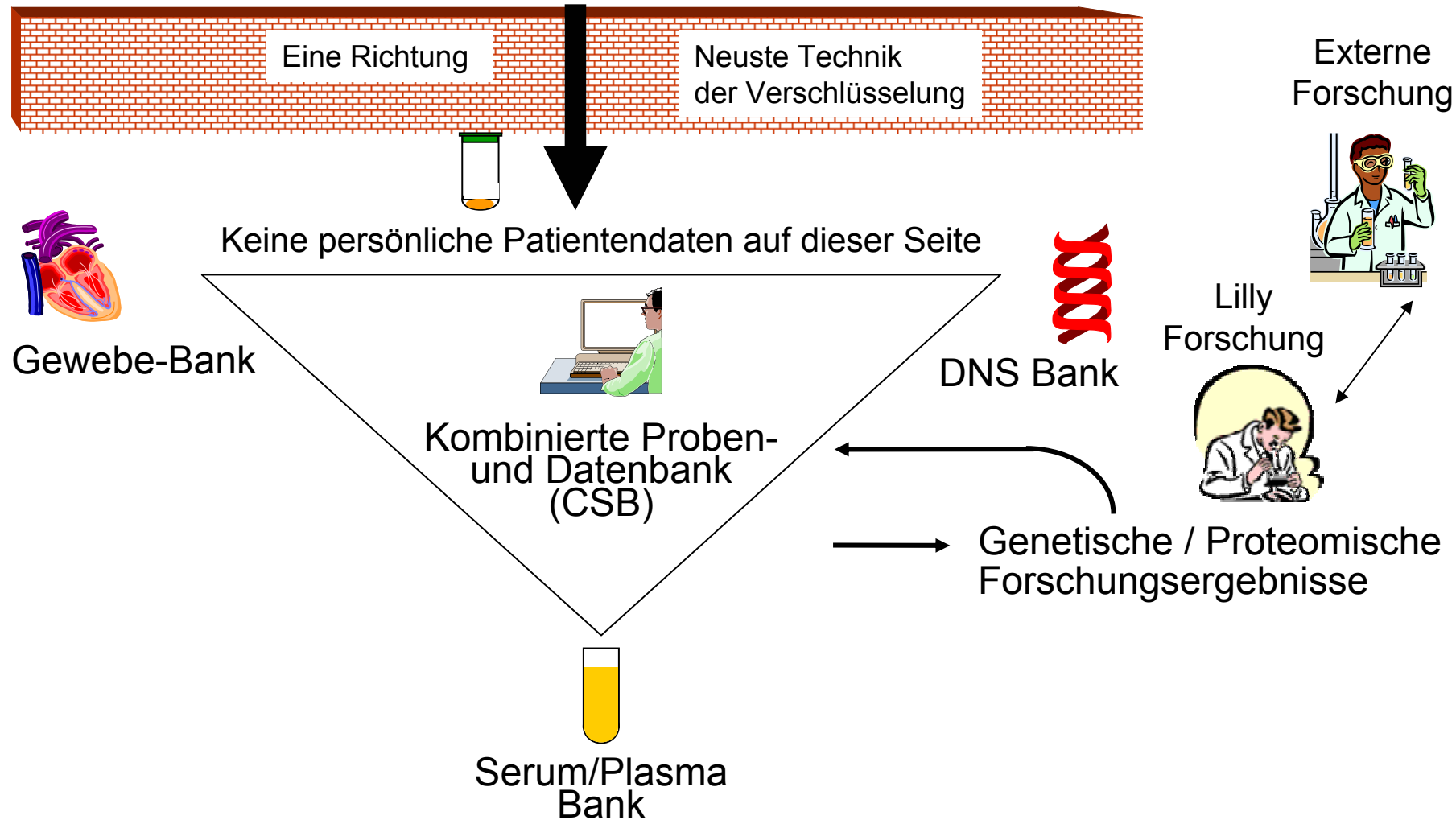
System Administrator

- Grants access to users;

Verschlüsselungstechnik

- Funktioniert nur in einer Richtung
- Eine Entschlüsselung ist praktisch ausgeschlossen
 - *benötigt 3×10^{196} Jahre für einen modernen Supercomputer*
 - *benötigt das Zusammentreffen von mindestens 4 verschiedenen Personen mit kriminellen Schaffensdrang, von denen mindestens einer extern sein muss*
- Erlaubt keinen Zugang für regulatorische Zwecke, sondern nur für wissenschaftliche Zwecke

Combined Specimen Bank



Überwachung der genomischen Forschung

Interner / externer Forscher reicht ein Protokoll beim human sample and genetics research steering committee (hSGRC) ein.

Protokoll wird von Experten geprüft

no yes



CSB Forscher stellt fest, ob ausreichend Proben existieren, um die Fragestellung zu beantworten.

no yes



CSB Forscher schickt die Anforderung zur Freigabe des Materials aus der Biobank zum hSGRC.

no yes



hSGRC beurteilt das Projekt

- Praktikabilität
- Anonymität
- Relevante Fragestellung

no yes



Laboratory Experimental Medicine (LEM) zieht die Proben und gibt sie dem Forscher

Sicherheitsanforderungen

- Es sind immer mehrere Personen am Prozess beteiligt.
- Der Forscher erhält nur Material (Proben und Angaben aus den CRFs), die für die konkrete Fragestellung relevant sind (Ideen testen, nicht Patienten testen)
- Er erhält nur Material, wenn ausreichende Mengen für die spezifische Fragestellung vorhanden sind
- CSB Forscher hat keinen Zugang zu den Klinischen Studien
- Der Forscher erhält keine Proben eigener Patienten (Investigator # check über Verschlüsselungstechnik)
- Der Forscher erhält die Proben und Daten nur als Paket (Cluster Zuordnung; keine individuelle Zuordnung)

Lilly – Patienteninformation und -einwilligungserklärung

1. Verständliche Darstellung des Projektes und Projektziels mit weitgehend offener Fragestellung

z. B.: Unterschiede in der DNS zu erforschen, die für den Ausbruch von Krankheiten wie z. B. ... oder das Ansprechen von ... oder anderen Medikamenten, die Sie während der Studie erhalten haben, verantwortlich sind.

Limitiert auf die klinisch verfügbaren Daten in den CRFs

Mögliche weiterführende Tests, die mit der untersuchten Krankheit oder anderen Krankheiten in Relation stehen (ausschließlich wissenschaftliche / Krankheits- / Gesundheitsforschung)

Lilly – Patienteninformation und -einwilligungserklärung

1. Verständliche Darstellung des Projektes und Projektziels mit weitgehend offener Fragestellung
2. Ablauf der Studie: Schilderung der Blutentnahme (ca. 35ml) und der damit verbundenen Risiken
3. Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Einwilligung in die Probensammlung für die Biobank separat von der sonstigen Studie
4. Patientenversicherung (Blumentnahme in der Regel über Hauptstudie mitversichert)
5. Privatrechtliche Aspekte

Privatrechtliche Aspekte

- Vorstellung der kombinierten Proben- und Datenbank einschl. Anonymisierung
- Unterrichtung, dass keine Mitteilung über individuelle Forschungsergebnisse möglich ist
- Kein finanzieller oder unmittelbar individueller Nutzen
- Probenlagerung: lange, aber befristete Aufbewahrung der Proben = bis sie verbraucht oder unbrauchbar sind (auf FTA Trägern ca. 10 Jahre; kann länger sein, aber Proben werden nicht immortalisiert)
- Widerrufsrecht nur solange keine Anonymisierung erfolgt ist (in der Regel 4 – 12 Wochen)

Rückfragen der Ethikkommissionen

- Frage zur Anonymisierung
 - Unzureichende Definition des Forschungsziels
 - Lange Aufbewahrungsfristen der Proben
 - Detaillierte Beschreibung zum Widerrufsrecht
 - Bei nicht zustimmungsfähigen Patienten wird die Einwilligung durch einen Betreuer als kritisch erachtet
-
- Lagerung der DNS Proben nur am Ort der Rekrutierung
 - Verwendung der Proben nur für exakt definiertes Forschungsziel

CSB - Zusammenfassung

2 Daten- und Probensätze

- pseudonymisiert: klinische Forschung
- anonymisiert: genomische Forschung

Weitreichende Forschungsmöglichkeiten bei Anonymisierung
einschl. Vernetzung mit externer genomische Forschung

Zahlreiche Sicherheitsmaßnahmen vermeiden unkontrollierte
Verwendung

Privatrechtliche Aspekte nach EMEA, HIPAA und NHMRC
werden erfüllt oder übertroffen

Back-up Slides

Definitionen

Die **Pharmakogenetik** beschreibt genetisch bedingte Faktoren als Ursache individueller Unterschiede in der Reaktion von Patienten auf die Gabe von Arzneimitteln = Forschungsansatz zu interindividuellen Variationen der DNA - Sequenz in Beziehung auf das Ansprechen eines Medikaments.

Die **Pharmakogenomik** umfasst die Gesamtheit aller unterschiedlichen Abfolgen in den Genen = Erforschung des gesamten Erbgutes oder Genoms und seiner Merkmale (Expression von Genen, RNA oder Proteinen) hinsichtlich der Charakterisierung von Krankheiten sowie der Weiter - und Neuentwicklung therapeutischer Ansätze.

Analog Enquete Kommission u.a.

What is Pharmacogenomics?

EMA¹ definition:

Pharmacogenomics applies genomic information to drug design, discovery and clinical development, reflecting the state or responses at cellular, tissue, individual or population levels.

PWG definition: *Pharmacogenetics*: the study of DNA sequence variation as it relates to differential drug response.

***Pharmacogenomics*:** the study of the genome and its products (including RNA and protein) as it relates to drug discovery and development.

Lilly Definitions:

Discovery Genetics utilizes genetic information to improve target identification/verification and MOA testing.

Pharmacogenomics utilizes genomic information to predict, assess and evaluate drug response.

CPMP Position Paper Terminology

Confidential samples

- **Identified Samples** and Data are those labeled with personal identifiers such as Name or Social Security Number.
- **Single Coded samples** and data are those to which a single specific code is attributed for protecting individuals.
- **Double-coded samples** and data have an additional privacy safeguard imposed by the use of a second coding system.

De-identified samples

- **Anonymized Samples** and Data are for practical purposes double coded samples where the key linking the first and/or second code is deleted.
- **Anonymous Samples** and data are those that do not have any link whatsoever between the sample and the individual identity.

BANKED Samples vs. STORED Samples

Use of Samples

- **BANKED Samples**: Biomarker studies where the data does not need to reside in the clinical record. Offers the highest level of patient privacy protection (HIPAA compliant).
- **STORED Samples**: Necessary if data needs to reside in the clinical record; when a specific hypothesis may have regulatory implications and may need to accompany the application due to change of custody

BANKED Samples vs. STORED Samples

Level of patient privacy

- **BANKED Samples: ANONYMIZED** – patient identity is encrypted when it is entered into the Combined Specimen Bank (CSB) at Lilly Corporate Center. No link between patient identity and genetic data exists.
- **STORED Samples: CONFIDENTIAL OR CODED** – patient number creates a link to the patient identity allowing the samples to be identifiable

Summary

Collection of Banking samples relies heavily on the cooperation between our investigative sites and Lilly

If the investigators and study coordinators do not see the need, nor understand the benefit, of collection our effort will stall

Beispiel eines genomischen Biomarkers: Iressa

EGFR-Überexpression findet sich bei 40 – 80% der Patienten mit NSCLC, korreliert aber nicht mit der Response

10% der Patienten sprechen auf Iressa an

Bessere Response bei: Nichtraucher, Japanern, Frauen, Adeno- und Bronchoalveolarem-Ca.

8/9 Responder: Mutation in der Tyrosinkinase Domäne mit Einfluss auf die EGF-vermittelte Signaltransduktion

Zellproliferation ↑

Apoptose ↓

Angiogenese ↑

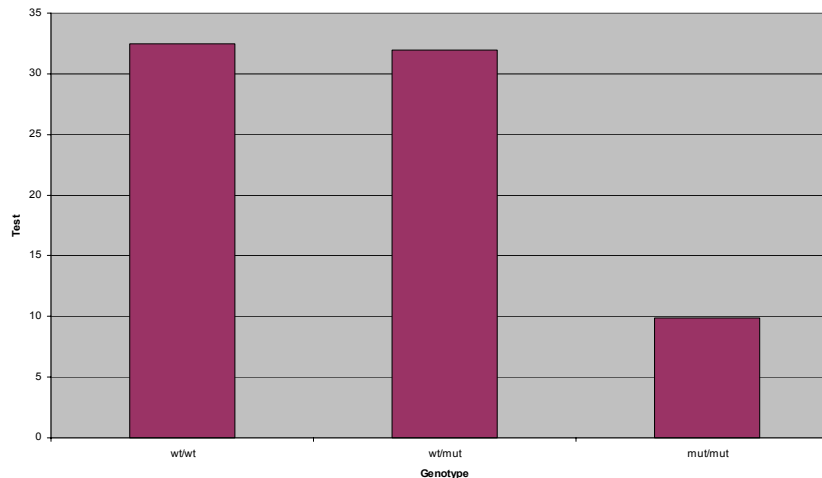
Metastablierung ↑

Analytical Strategy and Methodology Example: Drug X

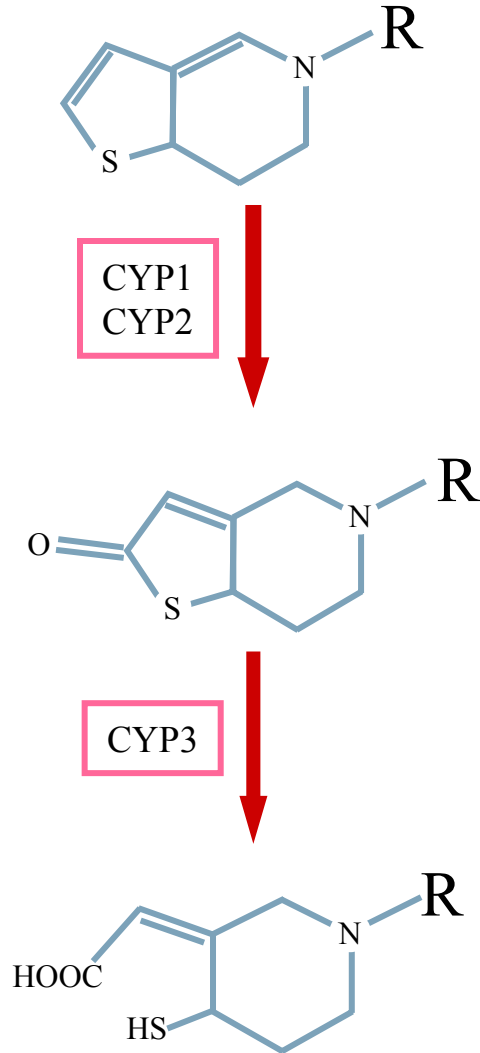
CYP1 Responder/Non-responder Summary

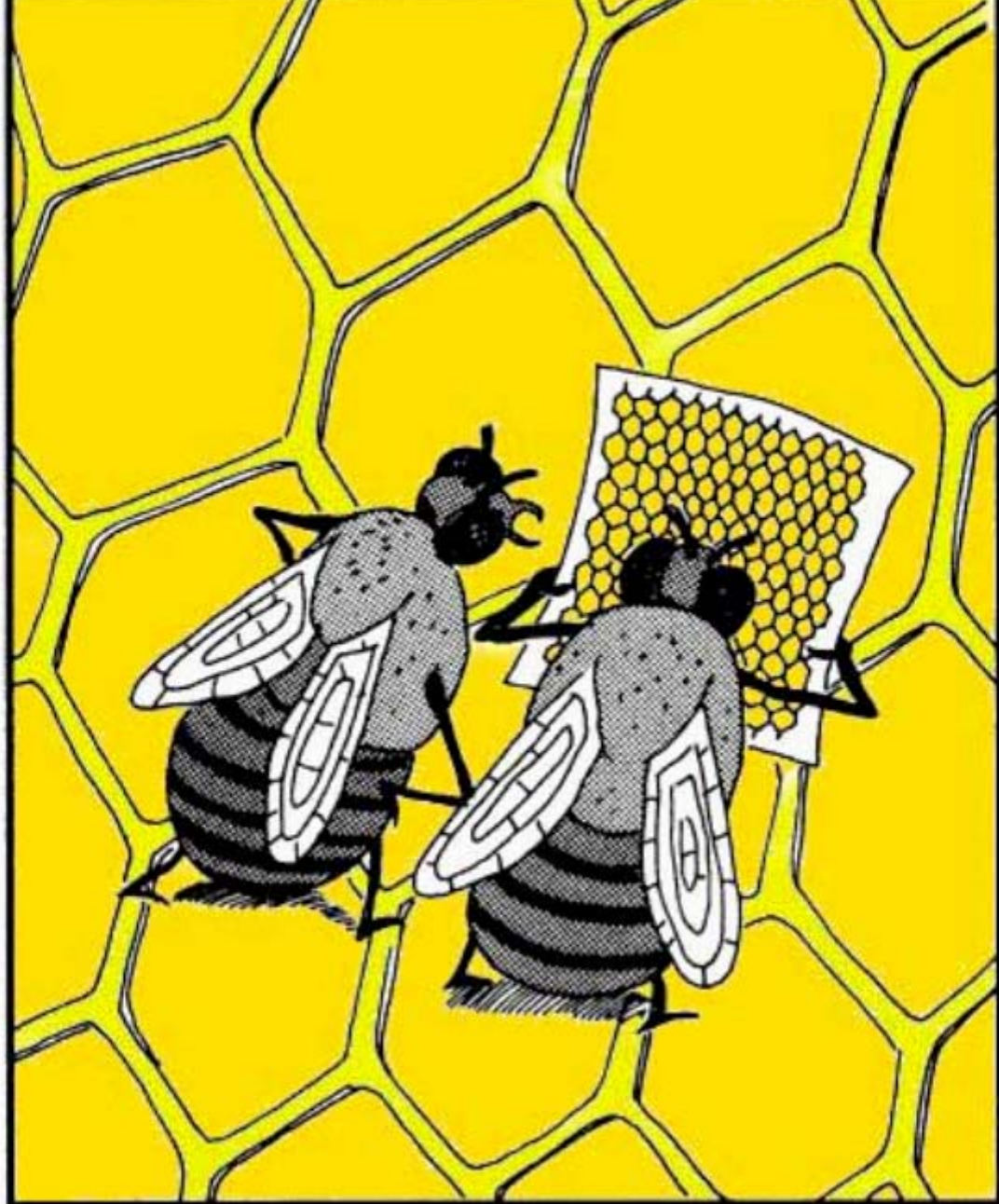
| | | CYP1 Results | | | | |
|-------------------|-------------------------|--------------|-------|--------|--------|---------|
| | | 2 / 2 | 2 / 3 | 3 / wt | 2 / wt | wt / wt |
| | Total | 1 | 1 | 10 | 11 | 34 |
| Drug X (100mg) | Non-responder N = 34 | 1 | 1 | 8 | 4 | 20 |
| Drug X (100mg) | Responder N = 23 | 0 | 0 | 2 | 7 | 14 |

Association - (Fishers p = 0.19)



Analytical Strategy and Methodology Example: Drug X





So, Where are we exactly?

Lilly – Patienteninformation und -einwilligungserklärung

1. Verständliche Darstellung des Projektes und Projektziels mit weitgehend offener Fragestellung
2. Vorstellung der kombinierten Proben- und Datenbank einschl. Anonymisierung
3. Kein direkter Nutzen für den Patienten
4. Unterrichtung, dass keine Mitteilung über individuelle Forschungsergebnisse möglich ist
5. Widerrufsrecht entfällt nach Anonymisierung
6. Lange (aber befristete) Aufbewahrung der Proben (werden nicht immortalisiert)