

Gewebebasiertes Biobanking für die translationale prädiktive Forschung



M. Dietel

Institute of Pathology
(Rudolf-Virchow-Haus)

**Charité –
Humboldt Universität, Berlin**

e-mail: manfred.dietel@charite.de



Biobanken

Biobanken sollten alle Biomaterialien umfassen:

- Gewebe
 - frisch / tief gekühlt
 - Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
 - verschiedenste Gewebetypen
 - normal
 - pathologisch
- Körperflüssigkeiten
 - Blut
 - Urin
 - Liquor
- Aszites
- andere

WICHTIG: Verlässliche gute Dokumentation, klinisches Follow-up

Warum Gewebebasierte Biobanken ?

- In vielen Gebieten der biomedizinischen Forschung ist humanes Gewebe der essentielle Grundstoff, z.B.
- Gewebeersatz (Herzklappen, Ohrknöchelchen, Haut, Tx-Medizin, Aufbauplastiken, Regenerationsmedizin, Tissue Engineering, Gewebespenden etc.)
- In der **Onkologie** gilt dies in besonderem Masse, da die menschliche Tumoren sich in vielen Eigenschaften von tierischen unterscheiden, z.B. Metastasierungsmuster, Wachstumsgeschwindigkeit, Therapieresponse und –resistenz
- Die Entwicklung neuer Substanzen, spez. in der „**target therapy**“, ist nur mit sorgfältig asserviertem, histopathologisch einheitlich diagnostiziertem Gewebe möglich (Morphologie = Goldstandard), an dem die entsprechenden Biomarker detektiert werden.

Predictive tissue-based biomarkers for targeted therapies

FDA

- T
 - C
 - F
 - C
 - E
 - C
 - M
 - L
 - V
 - I
 - I
 - F
 - C
 - T
- Already now, in 35% of all tumors a **predictive molecular test** is appropriate. Notably, prediction of

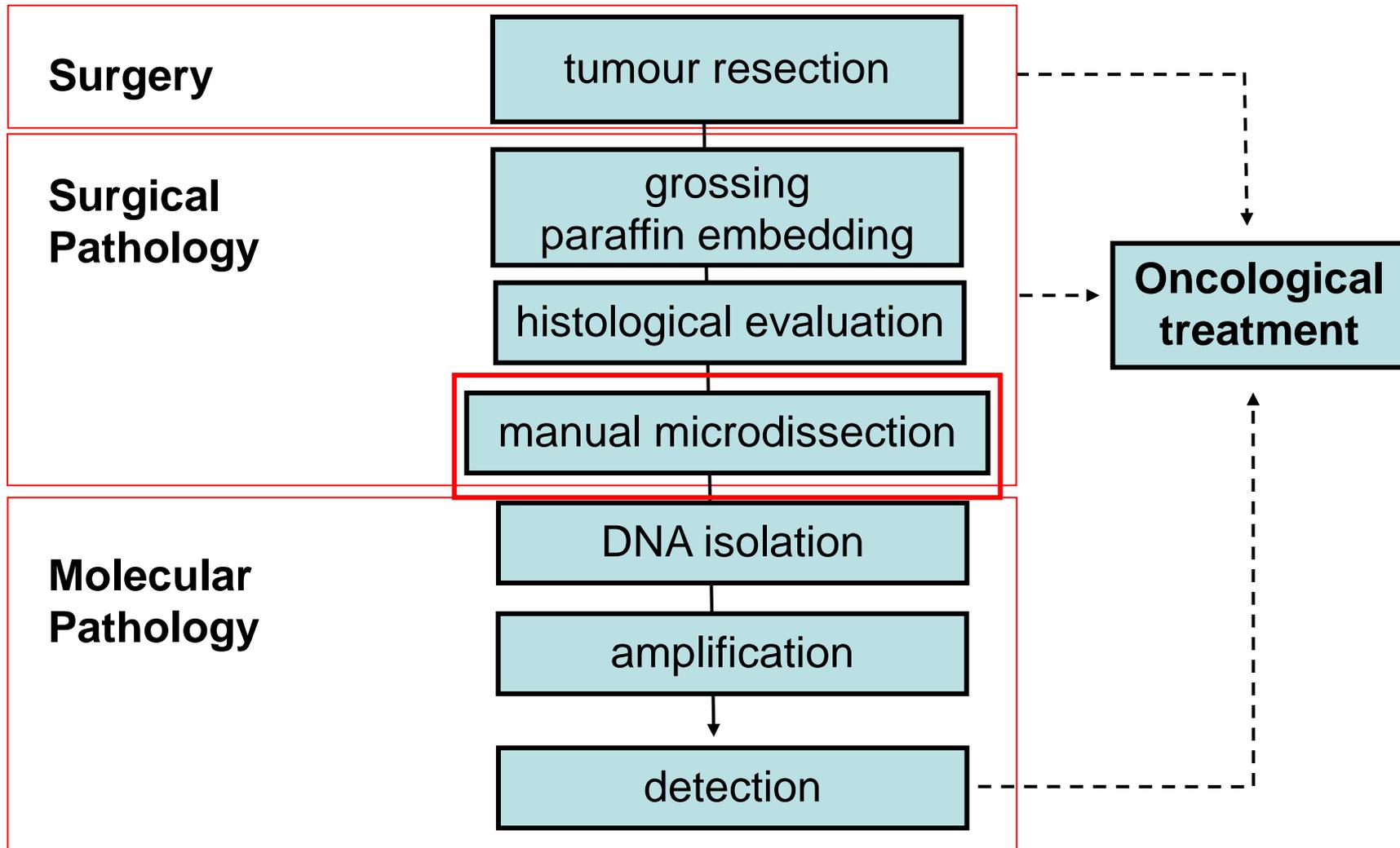
Today, all predictive oncology assays (mutation, inversion, amplification, overexpression etc.) are based on tissue analyses, most often done by pathologists.

Strongly suggested by FDA's Drug-Diagnostic Co-Development Initiative



What is the special role of anatomic pathology?

Recommendations for sample preparation and molecular analysis



**Teilnahmezertifikat
Ringversuch
Molekularpathologischer
KRAS Mutationstest beim Kolonkarzinom**

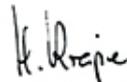
2011

Prof. Dr. Manfred Dietel
Pathologisches Institut der Charité, Berlin

hat am Ringversuch mit Erfolg teilgenommen.

Leiter des Ringversuchs:
PD Dr. rer. nat. A. Jung und Prof. Dr. med. T. Kirchner

Hannover / Regensburg, 14.04.2011



Prof. Dr. med. Hans H. Kreipe



Prof. Dr. med. Ferdinand Hofstädter



ogie – Charité Berlin

Director: Prof. M. Dietel

Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. 0049 30 450 536 001
Fax 0049 30 450 536 900
E-mail: manfred.dietel@charite.de

- / Lg-KL

Birth



on Anatomic and Molecular Pathology

opsy, FFPE - block no. ##### -10

ncer ###

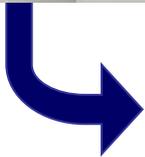
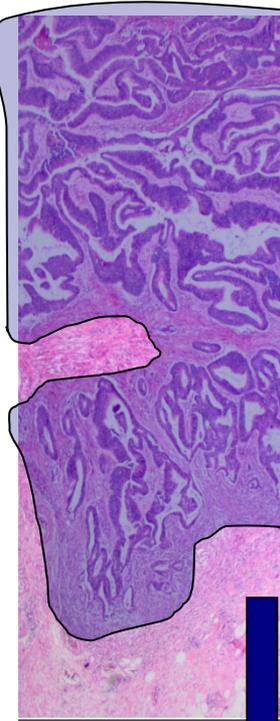
helial



Mol. analysis:

KRAS mutation -
GGTGGC to GATGGC
(ca. 40%)

**ort: Metastasized adenocarcinoma of
tation as indicated.**



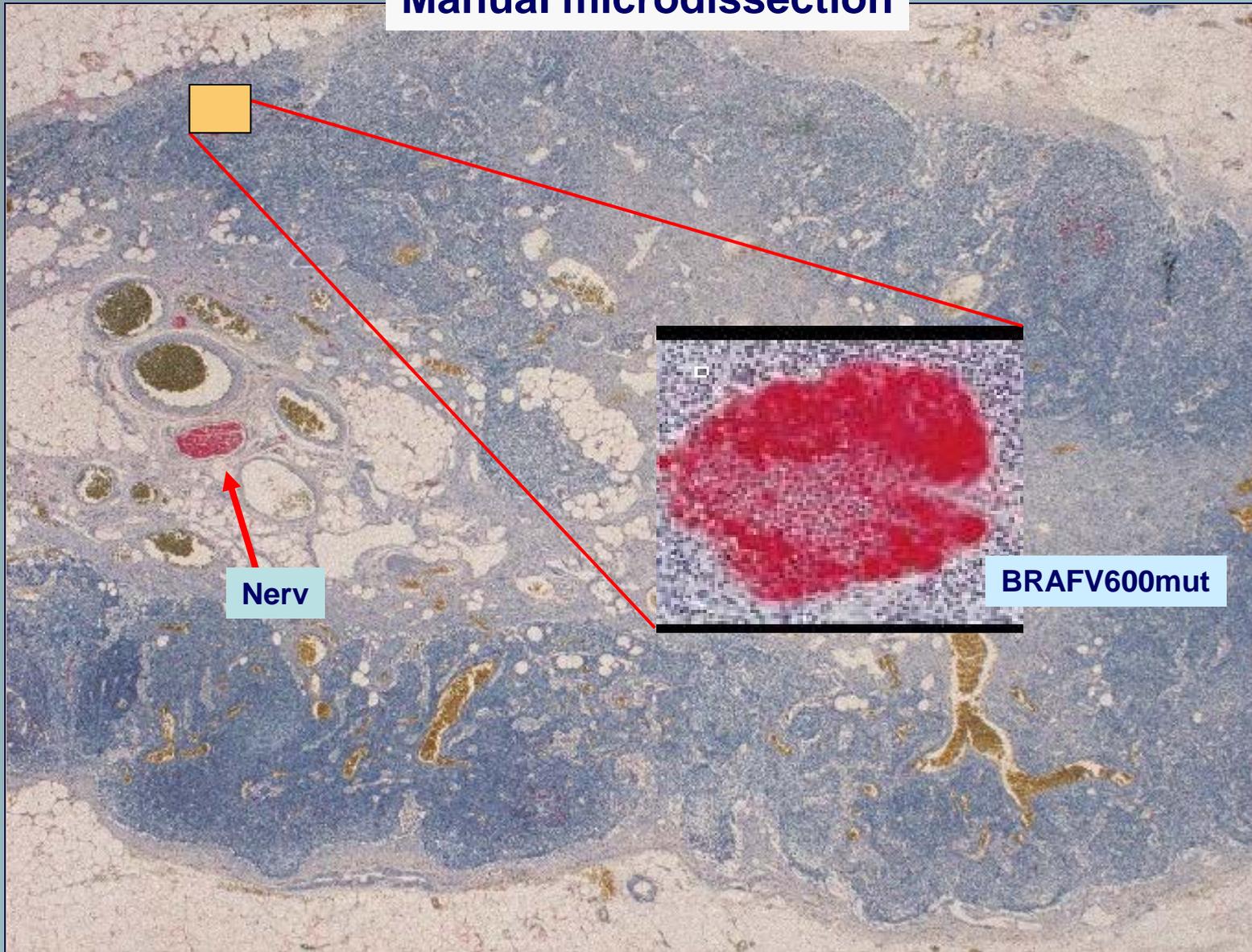
Malignant Melanoma



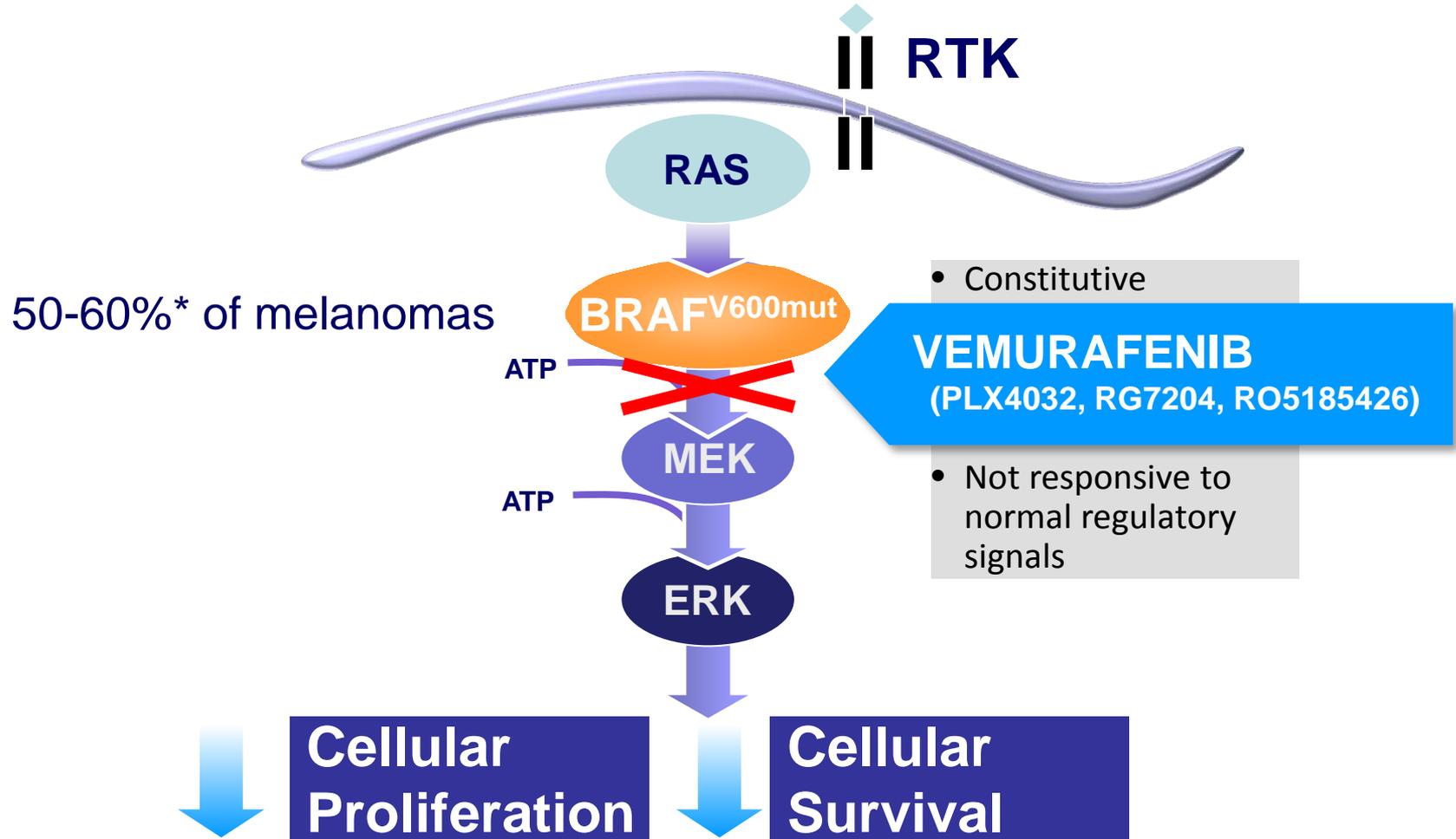
50% of all malignant melanomas exhibit a BRAF-Mutation

*Total V600 mutation rate for BRIM-3 (cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test); 9.9% of the cobas-positive cases subjected to retrospective Sanger sequencing had V600K mutations

Manual microdissection



Vemurafenib inhibits V600 mutated BRAF kinase



*Total V600 mutation rate for BRIM-3 (cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test); 9.9% of the cobas-positive cases subjected to retrospective Sanger sequencing had V600K mutations

Vemurafenib inhibits V600 mutated BRAF kinase

Response to BRAF-inhibitors is given only if a BRAF mutation is present

This has to be tested prior to the therapy.



Baseline



Cycle 5 Day 1

Biobanken

Derartige Erfolge sind nur möglich, wenn alle beteiligten Disziplinen über Jahre (-zehnte) eng zusammen arbeiten und sich insbesondere die Biomarkerevaluation sowie die medikamentöse Pharmakologie gegenseitig ergänzen und unterstützen.

Das Basismaterial der Zusammenarbeit ist heute und wird auf absehbare Zeit **gut annotiertes humanes Tumorgewebe** bleiben, ergo wir brauchen Biobanken.

FDA's Drug-Diagnostic Co-Development Initiative

1. INTRODUCTION, BACKGROUND, AND SCOPE

This concept paper reflects preliminary Agency thoughts on how to prospectively co-develop a drug or biological therapy (drugs) and device test in a scientifically robust and efficient way.

1.1 **Drug/test combinations** have the potential to provide many clinical benefits to patients including differential diagnosis of a disorder or identification of a patient subset, identification of potential responders to a specific drug, a way to target therapy, an approach for monitoring responses to drugs, ... to individualize therapy.

A definitive clinical study for a drug used in conjunction with a measurable predictive biomarker would be one that allows for assessment of a drug's safety and efficacy (i.e., risk/benefit).

Cancer Biomarker Development

Steps to FDA Approved Diagnostic Tests*

FDA's Critical Path Initiative – The Critical Way to New Medical Products

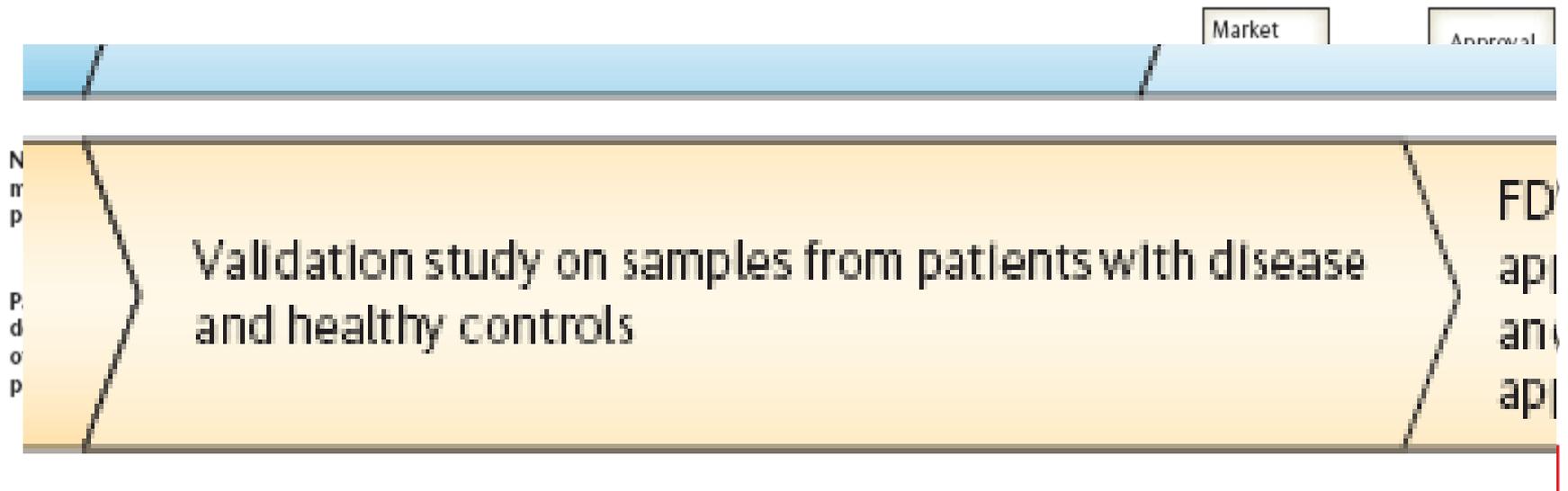


Figure 1 | **The critical path for medical product development.** New medical products usually develop in a continuum, which begins with basic research and progresses through preclinical and clinical development periods, ending with approval from the US Food and Drug Administration (FDA) and the launch of the product. New therapeutic products that can

be developed or used in conjunction with diagnostics profit from careful coordination with the development of parallel products. This coordination can begin as early as during the basic-research phase of development, and can result in the therapeutic and diagnostic products being approved in tandem. IDE, investigational device exemption.

Gutman *et al.* *Nature Reviews Cancer* **6**, 565–571 (July 2006) | doi:10.1038/nrc1911



Deutsches Konsortium für Translation Krebsforschung (DKTK)

Molecular Diagnostics

Coordinators: Prof. Dr. Peter Lichter
Prof. Dr. Manfred Dietel

Programm: **Molecular Diagnostic of Rare Malignancies, e.g. of Childhood**

Essential prerequisite: Inter-institutional biobank for rare pediatric tumors

Participating sites

Berlin	Essen/ Düssel- dorf	Frankfurt /Mainz	Freiburg	Heidel- berg	München	Tübingen
Kirschner- Schwabe	Eggert/ Borkhardt	Fulda	Niemeyer	Lichter/ Pfister	Nathrath/ Richter	Bauer

Konfliktfeld BioBanken

Öffentlichkeit – Staat - Jurisprudenz - Akademia – Industrie

- Gruppeninteressen: Patienten/Selbsthilfegruppe, Universitäten, Forschungsinstitute, forschende Industrie, BÄK, Fachgesellschaften, Krankenkassen
- staatliche Verpflichtung zur medizinischen Entwicklung mit dem Recht der Allgemeinheit auf und wissenschaftlichen Fortschritt
- Individualrecht des Patienten [„*mein Magen gehört mir*“] vs. übergeordneten Interessen der Allgemeinheit
- Sicherstellung universitärer Forschung mit hoher Interdisziplinarität und Verpflichtung zu translationalen Strukturen
- Industrielle Forschung unter ökonomischen und betriebswirtschaftlichen Vorgaben

Biobanken - Problemfelder

Achtung:

Durch immer neue rechtlichen und ethischen „Gutachten“ oder „Empfehlungen“ wird ein einheitliches zielgerichtetes Biobanking erschwert, d.h. zum Beispiel

Europäische, nationale und regionale Rahmenbedingungen und Empfehlungen

- Nationaler Ethikrat (2010) in „**Humanbiobanken für die Forschung**“
- Richtlinie der Europäischen Union, „Qualität und Sicherheit von Zellen und Geweben“ (2004/23/EG)
- Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (DÄ 100: A1623, 2003)
- Deutschen Forschungsgemeinschaft in „Prädiktive genetische Diagnostik“
- Empfehlungen von Fachgesellschaften
- Regionale Lösungen (Ethikkommissionen mit sehr individuellen Positionen)

Juristische Diskussion

- Mit der Entnahme behält der Patient das Eigentum und die Verfügungsbefugnis, bzw.
- die Einwilligung des Patienten in den diagnostischen oder therapeutischen Eingriff rechtfertigt die Verwendung des Gewebes für F,L & E nur nach entsprechender Aufklärung.

versus

- mit der Entnahme zur weiteren diagnostischen Verwendung und anschließender **Entsorgung** verzichtet der Patient konklusiv auf jegliche Eigentumsrechte.

rechtlich nicht abschließend geklärt

Stillschweigende Einwilligung des Patienten

Eine **stillschweigende** Einwilligung zur Verwendung der Proben zu Forschungszwecken kann angenommen werden, wenn

- (1) die Untersuchung in Projekten erfolgt bei denen die Person des Patienten nicht im Vordergrund steht, also das Gewebe anonym (pseudoanonym) untersucht wird,
- (2) mit der (wissenschaftlichen) Untersuchung ein unmittelbarer persönlicher Vorteil des Patienten nicht ausgeschlossen ist.

Mit der Verarbeitung (Einbettung FFPE **Gewebe**) erwirbt der Pathologe das Eigentum nach § 950 BGB

(1) Wer durch Verarbeitung oder Umbildung eines oder mehrerer Stoffe eine neue bewegliche Sache herstellt, erwirbt das Eigentum an der neuen Sache, sofern nicht der Wert der Verarbeitung oder der Umbildung erheblich geringer ist als der Wert des Stoffes. Als Verarbeitung gilt auch das Schreiben, Zeichnen, Malen, Drucken, Gravieren oder eine ähnliche Bearbeitung der Oberfläche.

- (2) Mit dem Erwerb des Eigentums an der neuen Sache erlöschen die an dem Stoffe bestehenden Rechte.

Speziell wichtig bei Proben mit langjährigem Follow up
Rückwirkende Einverständniserklärung nicht praktikabel!

Diese Aussagen sind rechtlich nicht unumstritten.

Klinisch experimentelle Biobanken

Achtung:

Durch „**Studienegoismen**“ wird ein übergreifendes Biobanking erschwert, d.h.

- nicht jede experimentelles Projekt soll sich eine eigene BB anlegen,
 - nicht jede klinische Studie soll sich eine BB halten
 - nicht jedes Institut soll sich eine eigene Biobank aufbauen,
- da diese nicht selten aus verschiedenen Gründen **keine Nachhaltigkeit** zeigen.

Minimale Forderung: Alle **geförderten BB** sollen/müssen ihre Struktur (SOPs etc.) und ihren Bestand kontinuierlich an eine zentrale BB-Datei/Register melden. Forschungsinstitutionen sollten darauf achten, dass keine „privaten BB“ entstehen.

Hier besteht ein gewisser Regelungsbedarf.

isch relevante Biobanken erleichtert effiziente Forschung

Qualitätssicherung „Ressource Biobank“

- ↗ Vermeidung redundanter Forschung
- ↗ Verhinderung „Raubbau Biomaterial“
- ↗ Know-How-Transfer

10 Transparenz „Verwendeter Fördermittel“

- ↗ für Förderorganisationen
- ↗ für Öffentlichkeit

10 Wahrung Bioethik u. Rechtsprechung

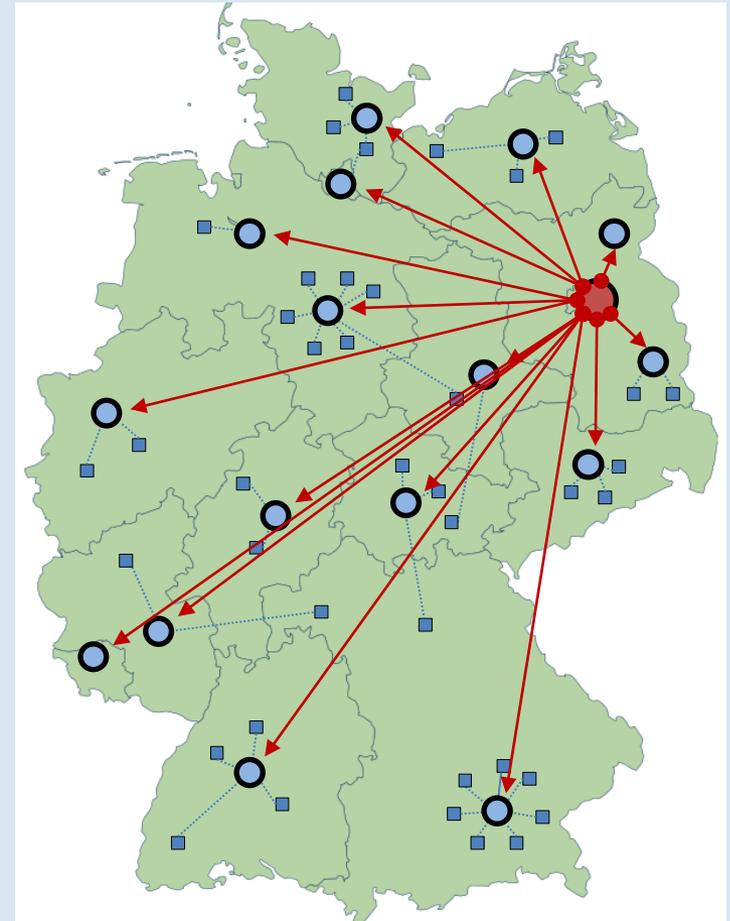
- ↗ Spenderschutz
- ↗ Datenschutz
- ↗ „Biobankgeheimnis“

10 Sichtbarkeit National – International

- ↗ z. B. Knotenpunkt für Europa
- ↗ für Kooperationen
- ↗ für Daten-/Probenaustausch

↗ Exzellenznachweis

- ↗ für geleistete Forschung
- ↗ Kriterium für Weiterförderung



Institut für Pathologie,
Rudolf-Virchow-Haus, Charité
Humboldt-Universität zu Berlin

Berliner
Medizin-
historisches
Museum

Alexander Ufer

