



Vetenskapsrådet

BIOBANKS – INTEGRATION OF HUMAN INFORMATION TO IMPROVE HEALTH



BIOBANKS – INTEGRATION OF HUMAN INFORMATION TO IMPROVE HEALTH

Report by Dr. Stefan Nobel, Stockholm University

BIOBANKS – INTEGRATION OF HUMAN INFORMATION TO IMPROVE HEALTH

This report can be ordered at www.vr.se

VETENSKAPSRÅDET

(Swedish Research Council)

SE-103 78 Stockholm

© Swedish Research Council

ISSN 1651-7350

ISBN 91-7307-141-3

Cover Photo: Kennet Ruona

Graphic Design: Erik Hagbard Couchér, Swedish Research Council

Printed by CM Gruppen, Bromma, Sweden 2008

FÖRORD

Vetenskapsrådet har i sitt arbete med att analysera behovet av infrastruktur inom olika forskningsområden identifierat biobanker som en avgörande resurs för svensk biomedicinsk forskning. Svenska biobanker byggs upp genom långsiktigt arbete där vävnadsprover samlas in och kopplas till individinformation med relevans för sjukdom och hälsa. Tack vare unika provsamlningar och omfattande register positionerar sig Sverige väl internationellt idag, men riskerar av flera skäl att halka efter i den kraftigt ökande globala konkurrensen.

Föreliggande utredning initierades av Vetenskapsrådets kommitté för forskningens infrastruktur (KFI) och Ämnesrådet för medicin under hösten 2007 för att undersöka vilka problem som möter svenska forskare i arbetet med mänskligt vävnadsmaterial och för att ta reda på hur Vetenskapsrådet på bästa sätt kan vårda svenska resurser och stödja denna forskning. Å Vetenskapsrådets vägnar vill vi här passa på att tacka utredaren Dr. Stefan Nobel, Stockholms universitet, som genom ett gediget arbete och på kort tid presenterat en genomtänkt och väl förankrad sammanställning i enlighet med utredningens uppdrag. Nobel pekar i sin rapport på de stora fördelar Sverige och övriga nordiska länder har genom välskötta provsamlningar, omfattande databaser och lång erfarenhet, men visar samtidigt på en rad konkreta strukturella och finansiella problem som Sverige måste lösa om vi ska kunna behålla vår ledande position.

Utredningen har rönt betydande intresse från forskare, myndigheter och sjukvård och föregicks av en välbesökt öppen hearing på Vetenskapsrådet i september 2007, där olika aktörer från universitet, myndigheter, andra forskningsfinansiärer, landsting och näringsliv bjudits in för att diskutera förutsättningarna för forskning på material från biobanker. Efter att utredningen färdigställts har ett trettiotal remissinstanser haft möjlighet att ge sina synpunkter på utredningen. Dessa remissvar innehåller en mängd tänkvärda och initierade synpunkter som visar på en enighet beträffande behovet av nationell samordning och långsiktig finansiering av biobanker men också på olikheter i synen på hur sådana initiativ bör organiseras. Remissvaren innehåller också några viktiga påpekanden om faktafel i rapporten vad gäller biobankslagens och andra berörda lagars innebörd. Remissvaren presenteras sist i denna publikation.

Vetenskapsrådet följer utvecklingen av den europeiska infrastrukturen för koordinering och finansiering av biobanker "Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure" (BBMRI) och kommer nu att med

utgångspunkt i utredningen och remissvaren lägga upp en handlingsplan för att stärka svenska biobanker. Det behövs en nationell strategi och finansiella medel som säkerställer att vi tar tillvara de värdefulla resurser och den glöd som finns inom biobanksanknuten forskning i Sverige idag.



Madelene Sandström

Ordförande
Kommittén för forskningen
infrastrukturer



Ann-Marie Begler

Ordförande
Ämnesrådet för medicin



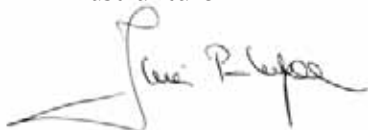
Lars Börjesson

Huvudsekreterare
Kommittén för forskningens
infrastrukturer



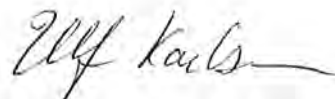
Håkan Billig

Huvudsekreterare
Ämnesrådet för medicin




Juni Palmgren

Ordförande
Beredningsgruppen för e-science
KFI



Ulf Karlsson

Ordförande
Beredningsgruppen för molekyl-,
cell- och materialforskning, KFI



Tove Andersson

Forskningssekreterare
Beredningsgruppen för molekyl-,
cell- och materialforskning, KFI

PREFACE

This report presents the results of an investigation commissioned by the Committee for Research Infrastructures and the Scientific Council for Medicine at the Swedish Research Council (VR). The study was conducted during two months ending November 23, 2007. I would like to thank everyone who gave their time for interviews and/or filled in the questionnaire or participated in other ways. Thanks also to Tove Andersson, Camilla Jakobsson, Magnus Friberg and Jan Larsson at VR for comments and practical assistance during the investigation. I would like to emphasise that I claim no expertise in the disciplines involved in biobank-related research, e.g. epidemiology, genetics, statistics, databases or clinical research. To bridge this knowledge gap, I have had the support of a reference group with expertise in some of the above-mentioned disciplines (Appendix 2). Naturally, my background in molecular biology may have had some influence on the investigation. The views expressed in this report do not reflect the official views of the Swedish Research Council, but represent mine alone. I take full responsibility for all facts and information presented in the report.

Stefan Nobel, PhD

Department of biochemistry and biophysics
Stockholm university

CONTENTS

SUMMARY	8
INTRODUCTION – METHODOLOGY	12
SWEDISH LAWS GOVERNING BIOBANKS	16
BIOBANKS IN SWEDEN	19
NATIONAL REGISTRIES IN SWEDEN – AN OVERVIEW	22
INTERNATIONAL OUTLOOK	24
TECHNOLOGIES FOR GLOBAL ANALYSIS OF BIOBANK SAMPLES	27
INITIATIVES ON BIOBANK INFRASTRUCTURES IN SWEDEN	31
INITIATIVES ON BIOBANK INFRASTRUCTURES OUTSIDE SWEDEN	35
PROBLEMS AND PROPOSED SOLUTIONS	39
CONCLUSIONS – WHAT MORE DO WE NEED TO KNOW?	52
APPENDIX 1: OBJECTIVES OF ASSIGNMENT	55
APPENDIX 2: REFERENCE GROUP	57
APPENDIX 3: SUMMARY OF QUESTIONNAIRE	58
APPENDIX 4: PARTICIPANTS	66
APPENDIX 5: NATIONAL QUALITY REGISTRIES	73
APPENDIX 6: LIST OF ABBREVIATIONS	76
REFERRAL ON INVESTIGATION OF BIOBANKS AS A NATIONAL RESOURCE FOR BIOMEDICAL RESEARCH (REMISSFÖRFARANDE)	77

COMPILATION OF REFERRAL REPLIES FOR THE BIOBANK INVESTIGATION	79
SAMMANFATTNING PÅ SVENSKA	85
BREV TILL REMISSINSTANSER	89
REMISSVAR	9I

SUMMARY

Introduction

Sequencing of the human genome allows researchers to integrate new data on genetic risk factors with demographic and lifestyle data collected via modern communication technologies. The technical prerequisites now exist to merge large volumes of molecular genetic data obtained by using new high-throughput DNA analysis platforms with clinical, epidemiological and national health registry data. Together with other global datasets from transcriptomics and proteomics analyses of biobank samples, these provide completely new opportunities to develop new cures and diagnostics that address common multifactor diseases.

Aims

This study aims to provide an overview of the opportunities for biobank-based research in Sweden and identify the common resources needed to conduct scientific research of the highest quality. Information has been collected from a hearing in September, a Web-based questionnaire (184 respondents), a Web forum and interviews with 37 individuals from universities and agencies in Sweden and abroad.

Swedish Laws

Several laws regulate research on biobank samples, the most important being: The Biobank Act, The Ethics Review Act, The Secrecy Act and The Personal Data Act. Of these, the Biobank Act has attracted the most criticism in the field. This criticism can be summarised as: it increases bureaucracy, it does not include all biobanks, responsibilities are unclear and obtaining consent from sample donors is unnecessarily complicated. Due to extensive criticism from all parties involved, the Biobank Act will be subject to revision. Hence, an investigation of the Biobank Act will be conducted during 2008.

Biobanks

A biobank is defined as long-term storage of human samples that are identifiable to a specific person and linked to personal data. Population-based research biobanks also collect environmental and lifestyle data to enable more powerful analyses. Health services manage most biobank samples since they

are used in various screening programmes, in diagnostics and in quality improvement processes. However, several population-based research biobanks have been established in Sweden (mainly in Umeå and Lund/Malmö) during the past 20 years and contain samples from several hundred thousand subjects.

Researchers primarily experience problems with:

- High cost. Long-term funding is unavailable to maintain existing or initiate new biobanks
- Access to biobanks for external researchers
- Information about existing biobanks
- Limited sample resources and fear of losing control over samples and data
- Linkage of biobank databases to databases in health care
- Lack of harmonisation between different biobanks
- High cost of genomic analyses. Swedish researchers fall behind
- Knowledge on how to use biobanks efficiently (epidemiology, genetics, statistics)

These problems can lead to difficulties involving: reproducibility of research; performance of cross-disciplinary research; duplication of effort; loss or non-utilisation of valuable samples; and under-utilisation of full potential for modern global analysis.

Biobanks are used around the world, but one finds a predominance of biobanks in the Nordic countries, Europe and the United States. This, however, is about to change since large collections have now been initiated in other countries as well, for example in China and Singapore.

Registries in Sweden

Sweden has an advantage given its many registries and databases on the population. National health registries in Sweden maintain detailed registers for epidemiological analyses of the Swedish population, comprising a valuable resource for biobank-related research. The health care system also maintains valuable national quality registries for the purpose of evaluating treatments. Several databases also exist outside of the health care system, e.g. the multigeneration registry, demographic databases and the twin registry.

Problems: Access to the different registries and databases varies widely. Efficient linkage is needed between these databases and biobank databases.

Infrastructure Initiatives

The National Biobank Programme (NBP), funded by the Knut and Alice Wallenberg Foundation, was active between 2002 and 2006. The programme included a series of work packages addressing quality issues, biostatistics, IT development in health care, technical automation (e.g. DNA extraction, tissue microarray), development of the multigeneration registry and research on ethical and legal issues.

Problems: Although considerable and important work was done to increase the value of biobanks, the goal of coherent, national coordination of Swedish biobanks was never achieved.

Three larger initiatives have been proposed for future biobank infrastructures: *Biobank Sweden*, which is a continuation of NBP; *Life Gene*, which is a collection of a large new cohort of 500 000 subjects; and *BIMS*, which involves development of middleware software, enabling linkage between databases to serve as a federated database system.

Problems: There is no national consensus regarding the three proposals, and the different groups behind them have been polarised.

Proposals

Several issues must be addressed to achieve a coherent, valuable national resource for biobank research. Some local infrastructures already exist for biobanks, and several improvements and developments have been made in the NBP. To a large degree, steps are needed to build on *existing resources* and the infrastructure already in place, and to *efficiently coordinate* them on a national level. However, this must be complemented with new investments, making it possible to perform modern genomics and proteomics analyses in an efficient way.

Recommendation 1 – Biobank Act: VR should promote the revision of the Biobank Act into a more researcher-friendly law without interfering with the issues of personal integrity and safety. Harmonisation with Nordic and European laws should be considered.

Recommendation 2 – Coordination: VR should consider appointing a “Biobank InfraStructure Committee, BISC” that should have a national responsibility for coordinating Swedish biobanks and developing infrastructures to enable efficient use in research. BISC should have a strong interface with DISC, and coordination should involve all aspects, including a biobank federation, middleware solutions, biomolecular analysis and ELSI.

Recommendation 3 – Short-term: VR should consider establishing a joint call with other funding bodies for a genotyped national Swedish reference population, arrange an international review of the Life Gene project and establish a federated biobank solution and national biobank registry.

Recommendation 4 – Internationalisation: VR should consider establishing a joint call with other funding bodies for an efficient, flexible, middleware solution that should aim for international harmonisation. Three steps could be considered: national harmonisation, Nordic harmonisation and European harmonisation. VR should also support strong Swedish participation in the European Biobank Infrastructure project BBMRI. VR should promote common Nordic infrastructures, harmonisation of databases, biobanks and legislation, common global biomolecular analyses and competence centres.

Recommendation 5 – Coordinate Funding: VR should coordinate funding with other funding bodies to promote availability of long-term funding for biobank infrastructures and evaluate incoming proposals on biobank infrastructures.

Recommendation 6 – Integration: VR should participate in IT development in health care to achieve the most useful solutions possible for research purposes. VR should promote much closer general collaboration between health services and medical faculties. VR should promote collaboration between human biobanks and biobanks of other organisms to promote comparative research. VR should promote collaboration with the Swedish Environmental Protection Agency as regards biobanks.

INTRODUCTION – METHODOLOGY

With the rapid progress in genomics research of humans and other organisms, biomedical and health research has expanded from the study of rare monogenic diseases to common, multifactorial diseases¹. High-throughput technologies allowing global analyses of biological systems are widely expected to enable better molecular dissection of these complex, causally heterogeneous diseases into more homogeneous subgroups – a requirement for the advancement of personalised medicine. A more accurate, biology-based definition of disease categories will enhance the development of more effective treatments, reduce undesired side effects of new treatments, improve success in clinical trial design, and will lead to new concepts of disease prevention. Elucidation of complex disease aetiology is challenging because causation arises from not one, but from many small, often additive effects, representing the outcome of genetic predisposition, lifestyle and the environment. Revealing these complex interactions will critically depend on the study of large sets of well-documented, up-to-date epidemiological, environmental, clinical, biological and molecular information and corresponding material from large numbers of patients and healthy persons, collected and made available through biobanks².

The definition of biobanks in this investigation is similar to that offered by Wikipedia: Biobanks seek to integrate collections of bio-specimens (e.g. blood, DNA, tissue, biopsy specimens, etc) with corresponding patient (personal) data such as genetic profiles, medical histories (phenotype data) and life style information³. The bio-specimens are thus of human origin.

The above-mentioned term, *personalised medicine*, is not new per definition, but has attracted considerable attention as researchers learn more about how to predict disease risk for individual patients – in particular, how to identify people whose genes make them more likely to contract diseases such as diabetes, stroke and cancer⁴. Our knowledge of gene variants (person-to-person variation in the DNA sequence) has increased rapidly since the finalisation of sequencing in the Human Genome Project and the determination of the frequency of DNA variation (polymorphisms) in people

¹ Collins F, Nature, vol. 429:475, 2004

² K. Zatloukal, M. Yuille, 2007, Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure

³ http://www.informatics-review.com/wiki/index.php/Biobanking_Definition

⁴ <http://www.bioscienceworld.ca/FunctionalGenomicsandProteomicsinPersonalizedMedicine21stCentury-ApproachestoComplexDiseases>

of different backgrounds (The HapMap project). Furthermore, scientists have found that people vary not only by single nucleotide polymorphisms (SNPs), but that some people differ in large blocks of DNA, which are deleted or inserted. Until recently, the major focus was to determine how genetic polymorphisms affected protein structure and function (coding SNPs). However, approaches with global analysis utilising expression microarrays have demonstrated that small differences in an individual's DNA may affect disease risk by altering the regulation of gene expression, thus modifying the amount of protein produced in cells of the body (regulatory SNPs). These disease-associated polymorphisms provide a guide to possible molecular damage that causes disease. As we learn more about how these polymorphisms change the function of genes, proteins, cells and organs, we may be able to predict how small changes in the DNA sequence between different people cause illness, how to better predict how serious the illness may become and how to treat it most effectively. Personalised medicine is based on this new knowledge of genomics and proteomics and is widely believed to result in important changes in how we diagnose and treat many common and chronic diseases.

Improving diagnosis and treatment by further understanding the molecular and environmental basis of disease in humans is a top priority for both society and biomedical researchers. This, however, places a greater responsibility on funding bodies and researchers to improve our understanding as rapidly and efficiently as possible. Such improvement requires the efficient organisation of biological resources (biobanks) and related phenotypic and environmental data that are the objects of study⁵. This has been recognised collectively by the world's major economies who, via the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), have stated⁶ unequivocally that "biological resource centres are an essential part of the infrastructure underpinning life sciences and biotechnology... essential for R&D in the life sciences, for advances in the quality of the environment, agriculture, and human health, and for the commercial development of biotechnology." In this investigation, however, the biological resource centres (BRCs) are those containing human samples and subsequently referred to as biobanks. This does not imply that BRCs of other organisms are not valuable. On the contrary, they may be even more so if the information they generate is linked to enable comparative studies at the molecular level, e.g. comparative genomics involving comparison on the DNA level.

⁵ M Yuille et al, Briefings in Bioinformatics, in press

⁶ Biological Resource Centres: Underpinning the Future of Life Sciences and Biotechnology. OECD Paris 2001

Sweden has several structural advantages that facilitate research based on biobanks. These include our comprehensive national registries that can be linked by our Personal Identification Numbers (PIN), our open system of public health services and a population that has a positive attitude towards research. We also have a well-developed IT infrastructure, making it easier to communicate with participants e.g. in population studies, and from a global perspective we have relatively permissive legislation. Furthermore, Sweden has a long tradition in biomedical research, including biobank samples. For instance, by utilising our biobank collections, Swedish researchers have contributed towards a better understanding of diabetes, cancer and rheumatoid arthritis. The benefits of conducting biobank-related research in Sweden are reflected by the willingness of foreign funding bodies to substantially fund research on Swedish biobanks⁷. Although we have a high level of expertise, much of the biobank research in Sweden has yet to utilise the modern technologies available in genomics and proteomics. Swedish scientists have also contributed substantially in the area of functional genomics, e.g. Swedish researchers have invented some of the new, high-throughput technologies.

Despite the fact that several Swedish biobanks are internationally competitive and we have the competence and expertise, this field of research suffers from low investment, fragmented structure and inadequate cross-disciplinary collaboration. If this could be changed, Sweden could be expected to achieve much greater success in modern molecular medicine.

Aim and methodology

This investigation aims to elucidate the potential of Swedish biobanks and their possibilities for development from a researcher perspective to identify the common resources and infrastructure needed to promote biobank-based research (Appendix 1). Information has been obtained from different sources; from the initial hearing at VR where the medical research community was invited, from a Web forum, from a questionnaire (Appendix 3) and by interviewing researchers and representatives from universities and agencies.

The investigation had the support of a reference group (Appendix 2) with expertise in research on biobanks and infrastructure. The group included representatives from Norway and Finland. Input from the group has been crucial in the investigation. However, the investigator is solely responsible for the facts and views and the recommendations presented.

⁷ Lernmark., Hearing on Biobanks at Swedish Research Council (www.vr.se) September 18, 2007.

A survey was developed basically for the purpose of structuring the input from a selected population. This did not require a sophisticated questionnaire design or statistical analysis. Furthermore, no information source is currently available that identifies the researcher population involved in biobank-related research in Sweden. The population that was selected to receive the questionnaire included individuals registered as managers of biobanks at the National Board of Health and Welfare, some of the persons attending the hearing and the review panel for the Scientific Council for Medicine. In total, 783 persons were contacted by email and asked to participate, of which 184 filled in the questionnaire. Most of the questions were derived from the assignment and were intentionally open-ended questions, giving the respondent freedom to answer without limitations or direction. These were complemented with several checkbox questions to simplify part of the analysis. Appendix 3 includes a summary of the questionnaire, and it is discussed further in Chapter 10.

Interviews were held with 37 persons in meetings or by telephone and in a few cases by correspondence (Appendix 4). Documents concerning other investigations and articles, information from different organisations, etc have also been collected. The short timeframe made it necessary to limit the investigation to only an overview of this large and complex area. Hence, the investigation does not claim to be comprehensive. The intent has been to invite as many as possible to express their views. In addition to the population given the questionnaire above, all university and college administrations in Sweden were contacted to inform their researchers of the investigation and the opportunities to participate through the website forum, a public version of the questionnaire on the website, or by direct contact.

SWEDISH LAWS GOVERNING BIOBANKS

Listed below are the most important laws in Sweden governing the use of biobanks in research:

- Biobank Act (SFS 2002:297, Biobankslagen)
- Ethic Review Act (SFS 2003:460, Etikprövningslagen)
- Secrecy Act (SFS 1980:100, Sekretesslagen)
- Personal Data Act (SFS 1998:204, Personuppgiftslagen)

The Biobank Act aims to protect donor integrity, while also promoting research on biobank samples. The National Board of Health and Welfare is the central government authority commissioned to implement the Biobank Act. For this purpose, the board has developed several regulations and practical rules, namely SOSFS 2002:11, SOSFS 2004:2 and SOSFS 2006:19, which govern how to interpret the law.

Together, the law and the regulations can be summarised as follows (compiled from ref 8): they apply to biobanks formed in Sweden by public or private health services (primary biobanks), or to biobanks formed by using samples from a primary biobank (secondary biobanks).

Hence, the Act does **not** apply to biobanks that have been formed and assembled by any organisation **other** than a health care provider, e.g. a pharmaceutical company.

The Act applies only to samples that can be linked to the persons from which they are derived (by e.g. breaking a code-key) and only on samples stored for a long time.

The entity responsible for the biobank, i.e. the health care provider or the research institute, must determine the purposes for which the biobank can be used. The decision to form a biobank also needs to be registered at the National Board of Health and Welfare. The entity responsible also determines who will have access to the samples, and it cannot be forced to release samples.

Samples from a **secondary** biobank cannot be distributed further, with some **exceptions**, e.g. samples from a biobank used for research can be released to another unit for research purposes. Samples can be sent abroad, but need to be coded and then returned or destroyed when the work has been performed.

The Biobank Act specifies that informed consent from the donor is required to store and use any human samples.⁸ Hence, donors should receive relevant information to enable them to decide whether or not they want to

⁸ <http://www.bioethics.uu.se/biobanker/>

consent to the utilisation of their samples for biobank purposes, i.e. a specific research project. Consent may be **withdrawn**, completely or partially, at any time without giving motivation for the action. If this means withdrawal for any type of use, the sample shall be destroyed or be unidentified, i.e. the *linkage* between the ID and the sample of the donor shall be destroyed.

Hence, the Biobank Act regulates only the *physical samples*. Other laws apply to all other information on donors, e.g. health records, health registries and questionnaires.

If one wants to use samples in a biobank for any purpose other than that specified in the consent, then a new informed consent must be obtained for the new purpose. Exceptions to this condition apply regarding consent for research and clinical trials. In such cases an *ethical review board* will decide if new consent is needed. This is regulated by the *Ethic Review Act*. An ethical review board must approve **all** research using biobank samples.

The Secrecy Act regulates access to personal data and *the Personal Data Act* regulates how the data can be used. Hence, if a biobank is collected outside the health care system (e.g. by a pharmaceutical company), then these laws regulate its use for research, and the access to and handling of personal data.

The Biobank Act has received extensive criticism from several public authorities including: the National Board of Health and Welfare itself, the Swedish Association of Local Authorities and Regions, industrial organisations, researchers and institutions. The main points of criticism are:

- Increased bureaucracy to gain access to biobanks (especially when multiple biobanks are to be used in one study), or to form new biobanks.
- Unclear responsibilities – who can serve as the organisational entity responsible, and who can be responsible for access to biobank samples?
- The law does not include all biobank samples.
- No protection of biobank samples as regards use by the police.
- Complicated to obtain consent – why not use an opt-out system? Several researchers point to the situation in Denmark where biobanks are considered as special databases of human information (albeit the information may not be extracted from the samples yet). The default for donated samples is presumed consent. If the donor wants to withdraw consent he/she notifies a central registry at the Danish National Board of Health and Welfare – the opt-out registry. Researchers are obliged to routinely compare their biobank databases against the opt-out registry to withdraw any matching persons.

Although the investigator does not claim any expertise as regards legislation, and cannot completely judge the law, the criticism seems to be reasonable. However, the integrity of the individual is obviously crucial, and any changes

in legislation must be carefully investigated. Ultimately, biobank research depends completely on participation by the public. Hence, good information and discourse with the public is highly important in these matters. Due to the criticism described above, and some reported inconsistencies, the Biobank Act will be subject to revision. During 2008, a committee will investigate the revisions necessary in the legislation. As of this time it is unclear whether or not the Swedish Research Council (VR) will participate in this investigation. However, VR should at least be consulted about the proposal.

Utilising different governmental or county-controlled databases, the following laws may also apply to biobank-related research:

- Freedom of Press Act
- Archive Act (SFS 1990:782)

The Freedom of Press Act states the principle for public accessibility to any information handled by authorities, i.e. the right of Swedish citizens to access records or documents that have been sent to, or produced by, any public agency.

The Archive Act states that agencies are responsible for keeping material and documents for future use, e.g. for research. Documents to be archived are those that are of scientific value for the discipline in question or others, that are of value for cultural history or personal history or that are of major public interest.

Recommendation – Action 1: VR should attempt to become involved in the investigation of the Biobank Act. If this is not possible, then VR should closely monitor the investigation and provide it with important feedback. An opt-out system, similar to the one being used in Denmark, should be considered providing it is in concordance with the ethics and public awareness on consent. Several recent articles discuss the ethics concerning consent⁹. Furthermore, it is important to monitor developments in international legislation, primarily in the Nordic countries and Europe. Research on biobank samples increasingly involves international collaboration and harmonisation of legislation on biobanks is thus an important issue. The Norwegian Biobank Act is currently being revised, and the forthcoming (early 2008) new proposal should be closely monitored.

⁹ Hansson G et al, *Lancet Oncol* 2006;7:266-69. Helgesson G et al, *Nature Biotechnol* 2007;25:973

BIOBANKS IN SWEDEN

As of July 2007, Sweden had 651 biobanks registered with the National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). Most of these biobanks are being used in health care, quality assurance, education, research and clinical trials¹⁰. Many different types of human tissue samples are being stored in biobanks, most of which are categorised as containing: tissues, cells/cell lines, genomic material (DNA), blood or blood-plasma or urine. However, the vast majority of *samples* are probably blood or different plasma fractions and paraffin blocks, although the registry does not provide this information.

With no claims of being comprehensive, the following list describes the **major** biobanks (in terms of number of subjects). The list is based on information from the National Biobank Programme (NBP)¹¹, the International Evaluation of Swedish Biobanks in 2005 and other sources.

- *Pathology biobanks* located at hospital departments of pathology over the past 50 years. They are estimated to contain approximately 50 million samples of formalin-fixed paraffin embedded blocks stored for pathological diagnosis and around 20 million cervical smears from the population-based, organised and invitational cervical screening programmes.
- *Biobanks at clinical virology* departments in hospitals have stored serum samples submitted for virological diagnosis going back as far as 30 years. An estimated 4 million samples are stored. Another 1 million samples are stored at the *Swedish Institute for Infectious Disease Control* (SMI) and date back to the 1950s.
- *PKU biobank/registry*. Population-based screening for metabolic diseases of newborns have stored samples (dried blood on filter paper) from all infants born in Sweden since 1974, totalling an estimated 2.8 million samples.
- *The medical biobank in Umeå* contains around 265 000 blood samples from around 156 000 individuals collected in the Northern Sweden Maternity cohort and the Northern Sweden Health and Disease study (Västerbotten Intervention Project Cohort, the Northern Sweden Monica Cohort and the Västerbotten Mammary Screening Cohort). These cohorts involve up to 20 years of follow-up.

¹⁰ Biobank Registry at The National Board of Health and Welfare

¹¹ <http://www.biobanks.se/>

- *Malmö Preventive Medicine cohort* was a population-based, health-promotion project with blood samples from 33 000 subjects with 30 years of follow-up.
- *Malmö Diet and Cancer cohort* contains samples (plasma, buffy coat and lymphocytes) from 30 000 participants with 16 years of follow-up.
- *Cohort of Swedish Men* includes 46 000 recruited participants from Västmanland and Örebro Counties, coordinated from Karolinska Institutet.
- *All Babies in Southeast Sweden (ABIS)* contains 17 000 subjects, located at Linköping University.
- *KI (Karolinska Institutet) Biobank* includes samples from the Swedish Twin Registry (STR) and contains around 40 000 subjects from different projects. Of these, 12 000 subjects are estimated to belong to STR in the beginning of 2008.
- *Fresh Frozen Tissue Biobank* at Clinical Pathology, Uppsala University contains around 50 000 tissue and cell samples.
- *Tissue Biobank for Cancer Research* contains tumour tissue samples from 30 000 individuals and is located at Lund University.
- *The National Environmental Biobank* contains samples from nearly 10 000 individuals collected since 1990. It is funded by the Swedish Environmental Protection Agency (Naturvårdsverket) for monitoring environmental pollutants in humans and is located at Umeå Medical Biobank.

Apart from the above, several smaller biobanks or collections located in clinics around Sweden are valuable from different perspectives, such as the longitudinal cohort of men (2000–3000) in Uppsala (ULSAM) with extensive follow-up (over 30 years) and diagnoses, e.g. dementia.

Lack of overview

The absence of a comprehensive national registry, listing all (larger) biobanks, makes it difficult for other researchers to efficiently utilise Sweden's biobanks. The registry at the National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen) is not very useful and provides only limited information. The National Biobank Programme has made a good attempt to form a national registry by inviting all larger biobanks to be listed, but the list is incomplete and is not updated.

Lack of harmonisation

The National Biobank Programme (NBP) has information on participating biobanks. However, the information varies among biobanks, and researchers

cannot access the biobank databases, which are probably stored in several different formats (some not even computerised). Annotation of information in the different databases is not harmonised since each biobank database was constructed without the intent to link to other biobank databases.

Access to data

The access to the different biobank databases and/or further detailed information about the samples is completely dependent on the principal investigator (PI) of the biobank. As they, or the entity responsible, are required to assure the security of the biobank in compliance with the Biobank Act, they usually cannot release raw identifiable data for analysis and linkage to registries, but can only release processed, unidentified data. In some cases they might also be unwilling due to concern about losing control of their data, or about competitors using the data.

NATIONAL REGISTRIES IN SWEDEN – AN OVERVIEW

National population registries in Sweden are kept primarily at Statistics Sweden (SCB)¹² and the National Board of Health and Welfare¹³. The latter keeps health-related national registries, such as:

- *Hospital Discharge Registry*, all diagnoses and medical treatments since 1961
- *Cancer Registry*, all cancer cases since 1958
- *Cause of Death Registry*, all underlying causes since 1952
- *Medical Birth Registry*, all births since 1973
- *Prescribed Drug Registry*, all prescriptions since 2005

Statistics Sweden houses useful registries for biobank-related research, for example:

- National Multigeneration Registry, can be used to identify first degree relatives to any person born in 1932 or later
- Longitudinal Individuals database (LINDA)
- Registry of living conditions (ULF)

Karolinska Institutet houses the Swedish Twin Registry (STR), containing phenotypic data on 85 000 twin pairs.

Sweden's health care system is regionally controlled and run by the different counties, which in turn are coordinated by the Swedish Association of Local Authorities and Regions (Sveriges Kommuner och Landsting SKL). SKL holds responsibility for the National Healthcare Quality Registries, to date 56 registers on different diseases (Appendix 5)¹⁴. Together, the National Board of Health and Welfare and SKL finance the formation and maintenance of the registries. Three competence centres are established for this purpose:

- UCR – Uppsala Clinical Research and Registry Centre
- NKO – National Competence Centre for Musculoskeletal Disorders
- Eye-Net Sweden

¹² <http://www.scb.se/>

¹³ <http://www.socialstyrelsen.se/>

¹⁴ Nationella kvalitetsregister 2007, ISBN-13:978-91-7164-280-6

There are several additional databases in social sciences and social medicine that could be of interest for medical research on biobank materials. Traditionally, these databases have been located at various universities and institutes, with no overview and little effort towards harmonisation¹⁵. This has been known for some time, and to promote efficient research on these types of databases a special Database Infra-Structure Committee (DISC) was formed at the Swedish Research Council. DISC plans and coordinates investments to make research databases accessible in social sciences, social medicine (epidemiology/public health research) and research in the humanities. Examples of databases that are of interest to biobanks that DISC now evaluates for funding on behalf of VR include: the Swedish Twin Registry, Cohort of Swedish Men, the Demographic Database in Skåne, and the Longitudinal Database on Familial Cancer. Another database of interest is the Demographic Database located at Umeå University. The plan is to link this database to both the multigeneration registry and the biobank database at Umeå University.

One initiative taken from DISC has been to fund the MONA project at Statistics Sweden (SCB), aiming to increase researcher access to the registries at SCB. As SCB holds the multigeneration registry, this is a promising development for biobank research in Sweden. However, further development is needed to connect to biobank samples and molecular data to the registries.

¹⁵ Vetenskapsrådet, Rapport "Strategi och infrastruktur för världsledande forskning på svenska register" 2005

INTERNATIONAL OUTLOOK

The use of biobanks is well distributed throughout the world, but the Nordic countries have disproportionately large numbers of collected human samples as reported by the international consortium, Public Population Projects in Genomics (P3G)¹⁶. One of the most successful and controversial biobanks, both globally and within the Nordic countries, is the biobank controlled by the company deCODE¹⁷ (Iceland), which covers nearly half of the population, i.e. approximately 100 000 subjects. The strengths of this biobank are its high population coverage (aims to cover the entire population of Iceland), its ability to efficiently utilise health care records and its coupling to an outstanding genealogical database going back as far as 1000 years. However, the fact that it is commercially controlled has raised concerns.

In the “Biohealth Norway” programme the Norwegian Institute for Public Health (NIPH) coordinates large population cohorts from different regions in Norway, sampled outside the health care system. Biohealth Norway is funded by a substantial grant from the Norwegian Functional Genomics Research Program, FUGE (at the Norwegian Research Council). Currently, it includes around 400 000 subjects, consisting of the two cohorts CONOR (185 000 subjects) and the Norwegian Mother and Child cohort study MoBa (210 000 subjects). The collections are ongoing with a target of 500 000 individuals for all the participating biobanks. This large number makes the combined cohorts the largest in the Nordic countries and one of the larger biobank collections in the world.

Denmark also has several large research cohorts, e.g. the National Birth Cohort “Better health for mother and child” with blood from 100 000 pregnant women, the Nutrition, Cancer and Health biobank with around 60 000 subjects and the Greenland Biobank with blood samples from > 16% of the Greenlandic population. Denmark has constructed a national pathology registry of all pathology biobanks and is famous for its large number of registries in all aspects of life (up to 200 databases) and the well-developed interface between them, which together form an extremely important national asset.

In Finland, the National Institute for Public Health (KTL) coordinates several of the research biobanks. A large biobank harbouring DNA from

¹⁶<http://www.p3gconsortium.org/about.cfm>

¹⁷<http://www.decode.com/>

over 200 000 individuals has been constructed and includes an automated collection service and automated DNA extraction facilities. Collections include the Finnish Twin Cohort (42 000 subjects), the ATBC study (29 000 subjects) and the Finnrisk study (23 000 subjects). KTL also houses internationally renowned research in human genetics, e.g. KTL is the coordinator of several joint research efforts such as the GenomeEUtwin project and the Nordic Centre of Excellence in Disease Genetics (NCOEDG). KTL also serves as the Finnish node in the recently established Nordic EMBL networks in molecular medicine.

Looking at the large (>10 000 subjects) registered cohorts at P3Gs observatory, apart from the Nordic countries, one finds that the United Kingdom (UK) and the Netherlands stand out with several large cohorts including UK Million women studies (1 300 000 subjects) and the forthcoming UK biobank (target of 500 000 subjects), LifeLines (target 165 000 Dutch subjects, in planning phase) and the Netherlands Twin Registry (75 000 subjects). Estonia and Germany (the KORA-Life cohort) also have several larger biobanks and ambitions to start new ones. Although not listed at P3G, the Biobank in Graz (Austria) founded by Kurt Zatloukal has apparently collected a large number of samples (from 800 000 subjects). Several attempts have been made to pool samples and data to obtain a sufficient number of cases in Pan-European projects, one of the largest being EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) that includes 520 000 subjects in the joint program. Another successful Pan-European collaboration has been GenomeEUtwin, including as many as 600 000 twins from Europe and Australia. Australia has clear ambitions both in biobanking and research expertise utilising them, e.g. the Melbourne Collaborative Cohort Study (41 000 subjects) and the cross-disciplinary Laboratory for Genetic Epidemiology at Western Australian Institute for Medical Research with their extensive population registries.

In Asia, large cohorts are found in Japan, China and Singapore. To date, the Kadoorie Study of Chronic Disease in China encompasses 415 000 subjects (target 500 000), the Japan Public Health Centre-Based Study contains 140 000 participants and the Singapore Consortium of Cohort Studies targets 250 000 individuals (only 3000 recruited so far).

Internationally, the United States has the largest number of research cohorts, exemplified by biobanks such as the Nurses' Health Study (original cohort) of 122 000 subjects with very long follow-up and the newly established Women's Health Study (1 750 000 targeted, 40 000 recruited).

Globally, comparing 82 large, single-country, research cohort studies (>10 000 participants per study) one striking result is that of the 7 800 000 subjects included, 3 500 000 are European, whereof as many as 2 000 000 indivi-

duals come from the Nordic countries (Iceland, Norway, Sweden, Denmark and Finland). In other words, 25% of the subjects currently enrolled worldwide belong to our minor population in the North¹⁸. This probably relates to the similar national health care structures in the Nordic countries that offer favourable conditions for biobank sampling. These figures were obtained from the P3G website so they include only the studies registered there.

¹⁸P3G and Pedersen, N, Hearing on Biobanks at Swedish Research Council (www.vr.se) September 18, 2007

TECHNOLOGIES FOR GLOBAL ANALYSIS OF BIOBANK SAMPLES

The development of new ‘omics’ technologies have placed high expectations on the wealth of information that seems to be extractable from biobank samples. The European Union Sixth Framework Programme project MolPAGE (Molecular Phenotyping to Accelerate Genomic Epidemiology) has addressed this through a comprehensive approach, although the first run focuses on diabetes¹⁹. Presented below is an overview of their work packages, covering basically all types of global analyses existing today. As shown in Figure 1, operationally the work packages fall into four main areas; 1) sample-related, 2) technology-related, 3) informatics and analysis and 4) training and management. This reflects the complexity of the ideal situation, i.e. where one aims to compare data from all sets of technologies, since sample handling varies between analyses, the technologies vary in terms of their maturity and global scope of their analyses and bioinformatics vary between technologies, with the merging of datasets imposing yet another challenge.

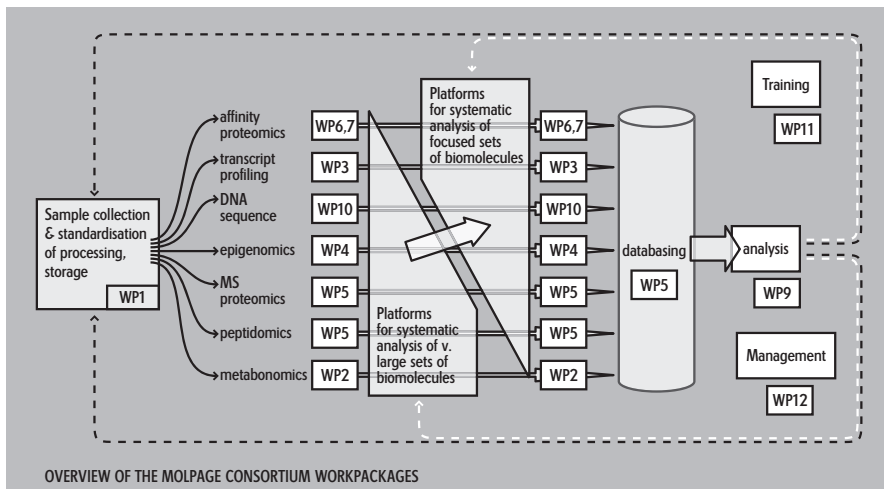


Fig. 1 Overview of the MolPAGE project.

¹⁹<http://molpage.org/index.asp>

The meeting, *Standards and Norms in Population Genomics*,²⁰ addressed issues concerning biobank-related research and pointed to the need for standardisation and harmonisation. Participants emphasised the importance of pre-analysis (sample processing) and how analytic measurements are performed (technologies), illustrating the need for international standardisation and formation of reference laboratories. Also, International Agency For Research on Cancer (IARC) has addressed standardisation in cancer research²¹. The challenge varies between technologies. Some global analyses are described briefly below:

- Genomics – Genotyping. Remarkable progress has been made on technology for SNP analysis (Single Nucleotide Polymorphism), and robust technology now enables genome-wide analysis of large amounts of SNP. Commercial array chips are available with up to 1000 000 SNPs with genome-wide coverage for humans. *Processing of DNA samples for genomics is not a major issue since DNA is quite stable. Swedish Facilities for these analyses are found at Uppsala University, Karolinska Institutet and Royal Institute for Technology.*
- Genomics – next generation sequencing²². With the advent of new massively parallel sequencing technologies, science can (as of October, 2007) sequence the entire human genome in 2 months for 20% of the cost when compared to traditional technologies, and costs are dramatically decreasing. A goal has been set to sequence a human genome for as little as \$1000. This is widely believed to be achievable in the next 5 years if single molecule sequencing is successful. When this happens, sequencing will probably replace today's array technologies for measuring SNPs and RNA expression, yielding much more information. For example, the newly published sequencing of an individual genome indicated many new and unknown SNPs, and that most of the observed genetic variation came from deletion and insertion of blocks of DNA rather than SNPs²³. This suggests that SNP analysis can show only a smaller part of the total genetic variation. **Recently established facilities are found at Uppsala University, Royal Institute for Technology and soon at Lund University.**
- Genomics – epigenetics. Inherited polymorphism in DNA which is not found in the DNA sequence itself is primarily studied in terms of

²⁰ https://molpage.c2.hostexcellence.com/File_System/Linked_files_webpage/Standards&NormsReport_SP.pdf

²¹ Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres dedicated to Cancer Research / editors, E. Caboux, A. Plymoth, P. Hainaut, 2007 (IARC Working Group Reports ; 2), International Agency for Research on Cancer, WHO

²² Muken and Cherny, 10 September 2007 Healthcare Services & Technology Next-Gen Sequencing 101

²³ Levy et al, PLOS Biology, vol.5 : e254, 2007

DNA-methylation (and to some extent in terms of histone modification). To study DNA-methylation DNA sequencing is combined with certain chemical preparation of the DNA. Genome-wide data on epigenetic variation are available²⁴, but will be even more detailed if combined with next-generation sequencing. *The importance of sample handling for analysis of DNA methylation does not appear to be well studied.*

- **Transcriptomics.** DNA microarray-based technology has been utilised for more than a decade to analyse RNA expression, and the technology is mature and robust. Competence in bioinformatics and bioinformatic analysis software developed in Sweden were noted. RNA sample handling is more of an issue than DNA, but there *are standard ways to minimise these risks. NBP has also studied the importance of biobank sample handling for RNA quality. International standards exist for microarray experiments (MIAME, MAQC). Facilities are found at several universities; Umeå University, Uppsala University, Royal Institute for Technology and Lund University.*
- **Proteomics.** With recent developments in mass spectrometry (MS) instrumentation, highly parallel detection and identification of proteins or peptides is now a reality. In minute volumes as many as 30 000 peptide sequences can be identified. In theory, perhaps 1/3 of the proteome can now be determined simultaneously in a single sample. However, there is wide variation between runs and between similar samples, pointing to sample handling as critical in these massive parallel analysis. *NBP has studied the importance of biobank sample handling for protein quality. International standards for handling samples in these modern types of analyses have yet to be developed*²⁵. **Facilities for MS-based proteomics are found at most, if not all, universities.** The Swedish Human Proteome Project (HPR) is bringing affinity-based proteomics closer,²⁶ and antibody arrays are being constructed with these new antibodies. **Facilities for developing immunoarray technologies are found at Royal Institute for Technology and Lund University. At Uppsala University, the development of new antibody-based detection technology combined with DNA amplification makes this method highly sensitive compared to traditional immunoarrays**²⁷.

²⁴ Shen et al, PLOS Genetics, vol. 3:e181, 2007

²⁵<http://www.sps.se/>

²⁶ http://researchprojects.kth.se/index.php/kb_1/io_8632/io.html

²⁷http://www.uu.se/Adresser/X39_59.html

According to the Swedish Proteomic Society²⁸ a race has taken place to develop technology, increasing the possibility for massive parallel protein determination. Current problems concern the bioinformatic analysis of all generated data and also the biological samples; proteins are inherently much more labile than DNA, making the treatment of samples an issue. Furthermore, biological variation is naturally much higher on the protein level so biological standardisation also becomes crucial. The ultimate goal for understanding disease mechanisms in humans comes down to understanding the mechanisms on the protein level. In terms of the large population-based biobanks, the primary aim of proteomics is to find biomarkers in blood. Regarding this goal, MS-proteomic analysis has not yet been particularly successful. The problems lie in the current dynamic range of the technology, which is much lower than the biological dynamic range, hindering the possibility to find new scarce biomarkers leaking out into the bloodstream. Affinity-based technologies might be more powerful for this purpose, provided that antibodies or other affinity agents for the proteins are present. The ultimate goal of the HPR project is to systematically produce antibodies against 22 000 proteins (one per gene locus). To date, 3000 have been produced. Similar projects are under way at NIH where researchers are trying to produce monoclonal antibodies for the whole proteome. Detailed understanding of protein functions may also be helped by metabolomics, global analysis of low molecular weight metabolites, indicating the metabolic status in the sample. In Sweden, only a few laboratories conduct such analyses (UmU probably has the largest core facility).

²⁸ <http://www.sps.se/>

INITIATIVES ON BIOBANK INFRASTRUCTURES IN SWEDEN

The National Biobanking Programme (NBP)

NBP was the first initiative on coordinating biobanks and building infrastructures for utilising them more efficiently. It was funded by the Knut and Alice Wallenberg foundation through the Wallenberg Consortium North (WCN) and Swegene programmes²⁹.

The first aim was to improve the *overview and knowledge* about Swedish biobanks. A national programme with comprehensive participation of the largest biobanks was the objective, and several of the large biobanks in Sweden were recruited to the programme.

The second aim was to develop *national quality standards* for biobanking, which was led by the Umeå Medical Biobank. The quality issues concerned were: Organisation and process documentation (safety and integrity matters); sample handling methodology and characterisation of sample quality; and documentation of the usefulness of different type of samples (what analyses can be performed). This work is described to some degree in “Good Biobanking Practice” (www.biobanks.se) and a forthcoming book “Methods in Biobanking” (Humana Press, 2007).

The third aim was to make the *Regional Biobank Registries* (RBR, now formed in each county) *as scientifically useful as possible*. These registries are needed for health services to manage patient consent requirements for specific uses linked to the samples. They are also needed to trace samples for destruction if individuals want to remove their samples. This is required by the Biobank Act discussed above. The NBP attempted to incorporate several other tasks, such as:

- comprehensive overview of all biobank samples stored (for the public, researchers and the health care system)
- Implement biobank quality standards
- Provide information about biobanks, definition of study base by linkage to health registries
- Act as an external code-keeping agency

Development of new computer software, called the Biobank Information Management System (BIMS), was visualised and planned to help fulfil the above tasks for RBR.

²⁹ <http://www.biobanks.se/>

The fourth aim was to enhance the *usefulness and accessibility* of existing biobanks. This was addressed by setting up the National Tissue Array Centre in Malmö to promote spotting of samples from pathology biobanks and enhance, e.g. immunohistochemical analyses. This centre appears to have been well utilised and serves, e.g. the Human Proteome Resource (HPR) at Uppsala University and also 10 other universities. Researchers have also arrayed, e.g. all breast cancer cases in the Malmö Diet and Cancer cohort together with linked clinical data. Another example involves systematic DNA extraction from large research biobanks by funding DNA extraction facilities and utilising them in Malmö and Stockholm (KI Biobank). An automated pipetting and dispensing robot to enhance delivery of samples has been funded at the Umeå Medical Biobank.

The fifth aim has been to improve parts of the Swedish Registry Infrastructure. Funding (together with SCB was provided) to fully fund the multigeneration registry (located at SCB).

NBP has funded *ethical and legal studies on biobanks* at the Centre of Bioethics (Karolinska Institutet and Uppsala University) to investigate the consequences of the Biobank Act and to identify the most important ethical guidelines for biobank-related research. Other important legal issues studied have included the potential copyright aspects of biobanks and the extent to which biobanks can be commercialised.

An international review panel *evaluated NBP in 2005* (www.biobanks.se). The panel emphasised that considerable progress had been made through the activities in the program. However, the panel also stressed the need for better informatic linkage to retrieve samples and the information concerning them. Furthermore, the strength of the current biobanks was viewed to be insufficient to study common multifactor diseases. Clear, common rules regarding access were also called for. Generally, the view was that NBP represented a good initial step, but it was not achieving a coherent and coordinated Swedish biobank program.

After the Committee for Research Infrastructures was formed at VR, several applications for grants to plan biobank-related infrastructures were submitted to the committee in 2005 of which some are briefly described below.

Biobank Sweden

Biobank Sweden is more or less a direct continuation of NBP and involves the same leading researchers. They aim to build a national resource from existing research cohorts in NBP together with a new collection from a nationally representative control group (reference population) of 50 000 individuals. This population plus other complementary collections would total

over 400 000 subjects. Another addition is the formation of working groups around common diseases, e.g. cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cancer and other diseases, to promote advanced research on the cohorts. They also envisage further development of the RBR as above. The main argument for Biobank Sweden is that it already has large cohorts with adequate numbers of cases. Hence, research can start at once to investigate the cases compared to other large planned cohorts.

Life Gene

Life Gene is a collection of a new and very large prospective Swedish cohort of 500 000 subjects with detailed information on lifestyle and phenotypic factors. The samples will be open to all researchers, thus constituting a common resource. The aim is to build on the twin registry and the multi-generation registry for recruitment. To complement other new prospective cohorts in other countries (e.g. UK Biobank) the idea is to collect from below 50 years, starting with the twins and expand to include their households and other subjects in the same age range. Utilising modern IT communication, e.g. Internet and mobile phones, should dramatically cut the cost of collecting environmental and phenotype data. Collection of such data will be a continuous process, ensuring that the collected environmental data can be changed over time as appropriate. This will increase the likelihood of maintaining up-to-date data to meet research needs in the future. The main arguments are the following: First, to reach significant power to understand common multifactor diseases we need to pool samples and data from several cohorts of this size worldwide. We currently have a window of opportunity to harmonise with the other large cohorts being planned or about to start. Second, no other cohorts have been, or are being, sampled in this age interval, focussing on diseases that establishing themselves at earlier ages. Third, the ambitious goals on lifestyle data collection do not have any comparison. The main criticisms are directed at the high cost of the project, estimated at around 1 billion SEK and the long time horizon, i.e. it will take many years (10-15 years) before the biobank can be used for research.

BIMS

Biobank Information Management System (BIMS) is a proposal by Jan-Eric Litton at KI. Although it has the same name as the software described by NBP, it is somewhat different as it concentrates on the ability to link phenotypic data from clinical records and registries to the samples through the Personal Identification Number (PIN). NBP-BIMS also includes subject

consent and sample tracing. However, the KI-BIMS proposal is much more developed, especially since the initial proposal. It can be described as “middleware”, or a hub linking data from the local biobank LIMS (Laboratory Information Management System) to other LIMS at other biobanks. It also links data from various databases with both phenotypic data (registries) and molecular data (e.g. genotype databases). The system has been tested and is described in several publications³⁰. The BIMS developed by Jan-Eric Litton and colleagues is now in use by several of the biobank projects that are stored at the Karolinska Institutet Biobank. Jan-Eric Litton is also coordinating several international database harmonisation efforts, e.g. COGENE, GenomeUTwin and P3G.

Existing vs. new biobanks

The different initiatives reflect two different views concerning the type of biobank structure needed today:

On one hand we find the notion that we already have large biobank collections but they are underutilised. If they are not large enough on their own to generate sufficient statistical power, then they should join with ongoing collaborative projects in Europe and globally to pool subjects and increase the statistical power of the analyses. In terms of prospective cohorts, new collections take a long time before they can be used, i.e. until they have collected enough cases to study of the disease in question. Hence, the need is for long-term funding to maintain existing biobanks, developing them further with high-throughput facilities, and for research projects utilising them.

On the other hand we find the notion that existing biobanks in Sweden are not large enough to provide statistical power to study particularly complex multifactorial diseases. Efforts to remedy this through collaborative international projects face substantial barriers, e.g. harmonisation of data, some of which are considered nearly impossible to resolve. Furthermore, the quality of many existing biobanks is insufficient, both in terms of their collected phenotype data and in terms of their sample quality (e.g. storage, handling and sample type might be inadequate for the desired analyses). Hence, it might be more efficient to collect new biobanks – either case-control collections in the short term, or new large cohorts in the long term.

³⁰ Ölund G et al, 2007, IBM Systems Journal; 46:171. Muilu et al, 2007, Eur J Hum Genet.; 15:718

INITIATIVES ON BIOBANK INFRASTRUCTURES OUTSIDE SWEDEN

Nordic countries collaborate on biobank-related research through different constellations. One is the Nordic Biological Specimen Bank's working group on Cancer Causes and Control (NBSBCCC). This constellation utilises the strength of pooling some of the Nordic biobanks, totalling up to 2 million subjects, which creates a need for harmonisation efforts. Nordic biobanks are also involved in several European networks, e.g. EPIC, COGENE and GenomEUTwin aimed at harmonising databases and sample data.

The Nordic Centre of Excellence Programme in Molecular Medicine is a more recent initiative with connections to biobank research. The Centre is a joint venture between the Joint Committee of Medical Research Councils (NOS-M), the Nordic Council of Ministers and the Nordic Research Board (Nord-Forsk). One of the three new Nordic Centres of Excellence (NCoEs) is the Centre for Disease Genetics, NCOEDG. This programme involves research groups from Denmark, Sweden and Finland, and involves the use of human biobank materials at several sites. One initiative in the programme is to assemble existing genotyped samples (Genome Wide Association, GWA) to form a *Nordic reference population* (control group) with the aim of reaching at least 5000 individuals. This population would serve as a common resource for several disease studies in the programme.

Given the Nordic countries' strengths in molecular medicine, the **Nordic EMBL Partnership for Molecular Medicine** was recently launched³¹. It consists of three nodes with different areas of expertise: one at Oslo University – The Centre for Molecular Medicine Norway; one at Umeå University – Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden; and one at the University of Helsinki - The Institute for Molecular Medicine Finland. The node primarily utilising biobanks is the one in Finland, which will focus on disease genetics. Over time, however, we can anticipate closer linkage to biobank-related research in the other two nodes as well.

As mentioned above, several pan-European networks have been initiated with EU funding. One such example is **GenomEUTwin** (FP5-6 integrated project) where 7 European countries plus Australia collaborated in trying

³¹ <http://www.embl.de/aboutus/news/press/presso7/03octo7/>

to pool up to 600 000 twin pairs. One of the lasting outcomes was the harmonisation of databases of the twin biobanks and connected phenotypic databases. Jan-Eric Litton at Karolinska Institutet coordinated the *database harmonisation*³².

PHOEBE, Promoting Harmonisation of Epidemiological Biobanks in Europe³³ is a FP6 project with the general aim of exploring the key issues to be resolved to efficiently utilise the large cohorts in Europe and to harmonise the newly initiated large prospective studies on the continent. To some extent this continues the work of programmes such as COGENE and GenomeEUtwin. The work packages are: 1) Future Biobanking in Europe, 2) Databases and Biobank Information Management Systems, 3) Strategies for Genotyping in Large Scale Biobanks and 4) Ethical and Societal Issues.

Other forthcoming projects in Europe include: ENGAGE (European Network for Genetic and Genomic Epidemiology) for molecular epidemiological studies in existing, well-characterised European and other population cohorts; GEN2PHEN (Genotype to Phenotype Databases: A Holistic Solution) for unifying human and model organism genetic variation databases; and USING-Biobanks for coordinating biobanks and creating common guidelines (in application phase).

When the European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI) presented the European Roadmap for Research Infrastructures in 2006 (where the presented projects participated in the Seventh Framework Programme of Capacities Specific Programme), one of the 35 proposed projects was the **Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI)**, which is the first attempt to form a pan-European research infrastructure for biobank-based research. It builds on much of the work from the EU projects presented above. The general aims are stated as follows: "A pan-European and broadly accessible network of existing and de novo biobanks and biomolecular resources. The infrastructure will include samples from patients and healthy persons, molecular genomic resources and bioinformatic tools to optimally exploit this resource for global biomedical research". One finds that Europe has a specific strength in its existing biobanks, constituting an essential resource for: 1) Discovery of gene function; 2) Identification of disease relevance of genes; 3) Exploration of gene-environment interactions; 4) Identification of new targets for drug discovery; and 5) Identification of biomarkers for individualised therapy. Biomolecular resources and analysis tools are required to deliver this potential. The project is divided into seven work packages (WPs): Project Management (WP1), Population-based

³²Muilu et al, Eur. J. Hum. Gen, 2007

³³<http://www.phoebe-eu.org/eway/?pid=271>

Biobanks (WP2), Disease-oriented Biobanks (WP3), Biomolecular Resources and Technologies (WP4), Databases and Biocomputing (WP5), Ethical, Legal and Societal Issues, ELSI (WP6) and Funding and Financing (WP7)³⁴. WP4 and WP5 are coordinated by Swedish researchers (Ulf Landegren, Uppsala University and Jan-Eric Litton, Karolinska Institutet respectively). Kurt Zatloukal (Austria) is the overall coordinator for the infrastructure. BBMRI is receiving funding of 5 million Euros for the preparatory phase, which will be initiated in January 2008. The overall budget will roughly be equally divided over the WPs. The first important deliverables will be: 1) Inventory of resources; 2) Inventory of solutions; 3) Incentive systems for existing biobanks to participate (new merit systems are discussed); and 4) a budget for the construction phase (after 2008). A major problem will be the heterogeneous situation in the different participating countries. Funding is also a major issue since EU has no central budget for the ESFRI projects – it must be decided at the national level. However, having over 50 organisations as co-applicants is an advantage, and among the possible sources (apart from the different member states) is the European Investment Bank. Different types of commitments are also envisaged: a) The National Biobank Programmes in each country couple directly to BBMRI; b) Commitment analogous to EMBL membership; and c) Pay-per-access, usage-time.

Apart from the different national infrastructures for biobanking outlined in Chapter 6, a few *de novo* biobanks are also planned – new, large prospective cohorts that are considered as infrastructures. UK Biobank³⁵ is a prominent example with the objective: “To create a research resource comprising a cohort study of 500,000 participants aged 40-69 for the future investigation of the separate and combined effects of genetic, environmental and lifestyle factors on major morbidity, mortality and health.” Participants have been invited to health care centres where consent, questionnaires and blood and urine samples are being collected. To date, there have been problems with a low rate of response to the invitation. In November 2006, the expectation was to accomplish the collections by 2010. Other prospective cohorts in Europe include Generation Scotland³⁶ of around 50 000 subjects and Estonian Genome Project³⁷ aiming at 100 000 participants in a national gene bank. An interesting new biobank infrastructure is the one being planned in the Netherlands, called *The String of Pearls*³⁸. This infrastructure aims

³⁴ <http://www.biobanks.eu/>

³⁵ <http://www.ukbiobank.ac.uk/>

³⁶ <http://129.215.140.49/gs/history.htm>

³⁷ <http://www.geenivaramu.ee/>

³⁸ <http://www.hightechconnections.org/index.php?pageid=1>

to coordinate prospective collection of biobank samples through the health care system, more specifically at the University Medical Centres (UMCs), which are integrated organisations of the respective medical faculties and their corresponding university hospitals. The total 5-year budget is 67 million Euros, with co-financing between the state and the universities. The biobanks will be at interuniversity levels, and the initial focus is on eight different diseases (eight pearls).

The Public Population Project in Genomics (P³G) mentioned above is an international consortium for the development and management of a multidisciplinary infrastructure to compare and merge results from population genomic studies. It aims for international harmonisation of databases, datasets and study designs to fulfil the goals. The members are leading public organisations partaking in large-scale genetic epidemiological studies and biobanks from the USA, Canada, Mexico, Europe, Asia and Australia.

Since 2003, an ongoing discussion in the USA has focused on the formation of a new, large national prospective cohort to complement existing ones, described by Francis Collins³⁹. Apparently, decisions and agreements have yet to be reached on the matter.

³⁹ Collins F, *Nature*, vol. 429:475, 2004

PROBLEMS AND PROPOSED SOLUTIONS

Questionnaire:

Of the 784 persons contacted 184 (23%) responded to the questionnaire. Sixty-eight percent (68%) of these were currently using biobanks for research. Several of the other 32% indicated that they had stopped, were retired, were only administrators of biobanks or were working in the industry. As mentioned earlier, there is no defined group of biobank researchers. Hence, this survey can be viewed only as unique sampling and not necessarily representative of the whole group of biobank researchers.

As only 68% were currently biobank researchers, the responses from this group were compared to the group as a whole. This comparison did not reveal any major differences (Appendix 3, checkbox questions). Hence, the answers and conclusions below were considered from the whole group (even retired researchers can have interesting views). Questions about goals and plans were often answered in terms of making biobank research easier. The responses could be categorised, e.g. as increased accessibility, simpler regulations, national standards, better link to registries and better utilisation of existing biobanks (Appendix 3). A significant group, but not the majority (40%), said they could foresee problems in reaching their goals with biobank research. Problems that were considered were connected to the goals in the second question, i.e. unclear laws/regulations, little information on biobanks (access). Emphasised here was the funding issue, e.g. difficult to obtain long-term funding to maintain biobanks. Suggested solutions to the problems included: revision of the Biobank Act; more open biobanks/better access; national coordination of biobanks; more resources; need for common infrastructures as IT development; development of common standards and expensive physical equipment for storage and pre-analysis (to maintain quality); open access to biobanks vs. the need of the PI to be in control; and linkage to registries. Even if the majority did not observe problems *that hinder their progress*, most respondents mentioned “problem-related” answers to the question regarding their long-term goals. Hence, this leaves the impression that the majority do recognise problems related to their future/current biobank research.

Questions concerning the type of biobanks to use (Q6 to Q11) revealed an overweight for using clinical vs. population-based biobanks (67% vs. 46%), reflecting the fact that researchers using cohorts also want to use disease-based biobanks either to confirm cases or for case-control studies. This is in agreement with the overlap (respondents could choose both) and the mo-

tivations in Q7. Pharmaceutical companies reported that clinical trials and diagnostic development were the motivating reasons for clinical biobanks. However, users emphasise that cohort-based biobanks are the most valuable in terms of their superior study design. A majority (68%, here 81% in the researcher group) preferred to use the existing biobanks. However, some overlap was found between existing and new since many biobanks are ongoing collections and researchers want to use the old, but also start new collections to answer new questions. Regarding the organisation of biobanks, 56% preferred them to be nationally centralised, and 42% preferred local/regional sites. Centralisation is motivated by lower overall costs and the possibilities to automate sample handling, increase visibility and enhance access to the biobank. This contrasts with the fear of increased bureaucracy and loss of control of the local biobank. Some overlap was found (not reflected in the figures), and some respondents mentioned that biobanks could be both centralised and local as long as they are federated, or in a network with national coordination.

Regarding the question on how international initiatives influence organisation and research (Q12), respondents often pointed to the need for widespread international pooling of biobanks to achieve enough statistical power and the need for common regulations and laws to permit this. In answering the two questions on the importance of their biobank research, respondents highlighted the benefits to society, e.g. increasing knowledge (to improve health) and decreasing health care costs (via more efficient therapies). Improved health care was also related to discoveries of new biomarkers for different diseases and molecular diagnosis, both of which improve diagnosis. Personalised medicine was a common hope, relating to much better differentiation of diagnoses (above) along with more differentiated therapies.

Only a minority of those surveyed gave a positive response to the final questions on the possibility of commercialisation, whereof a significant proportion were from drug companies and other smaller enterprises.

Some of the issues from the questionnaire are discussed below along with the information obtained from other sources (interviews, documents etc).

The problem with biobank access

The issue of incentives:

The larger biobanks are partners in several international collaborations, and are utilised by many external researchers, as reflected by the many publications derived from them. The larger biobanks claim to have well-organised

structures with dedicated neutral expert committees evaluating incoming proposals for access on scientific grounds only. However, the final decision rests with the PI of the specific collection. The incentive to contribute samples seems to be the aspect of collaboration, yielding publications, which is the common way of dividing merits for work in the scientific community. In some cases the funding bodies (VR for example) require the biobank to be open to anyone, and priority should be based solely on scientific grounds. This appears to be a reasonable working model. However, when someone (i.e. PI) controls a valuable resource, that person has a highly influential position. In some cases, collaboration may not be appropriate (the external scientist and PI may be competitors), creating an unbalanced situation between the two parties. The imbalance could also be just the opposite; the external scientist might be very prestigious, and if he/she competes with a similar external project represented by a lesser known researcher the situation could easily favour the former since it would bring greater merit to the biobank PI. By not having to “pay” with publications the relationships would be more neutral. If the valuable resource (i.e. biobank) receives public funding, then the requirement for open access is obvious, as put forward by VR above. The requirement for open access could actually be taken a bit further: the biobank could be considered a service organisation, and as long as the customer (external scientist) pays for the service no other strings would be attached. The user fees should then cover only the actual costs of the biobank, not driving the commercialisation of biobanks. However, it is hardly possible for an external scientist to cover the actual cost of delivering samples, especially in larger studies, so funding bodies need to subsidise the cost. The major benefit of considering biobanks as service organisations would be the truly open access.

The problem is the loss of control for the PI, which should not be taken lightly considering the substantial effort often invested by the PI to collect the biobank in the first place, and the need to keep it as a source for professional merits/publications. Historically, biobanks have emerged mainly from the hard work and visions of individual PIs. Today, larger collections tend to be handled on an organisational level rather than on a personal level. Nevertheless, we should not forget the importance (even in the future) of individual drive behind the collection of biobanks to investigate specific hypothesis and research questions. We should avoid actions that would take away this motivation from the individual researcher. One approach might be to give the PIs of the biobanks a couple of years with complete control after the establishment of a mature biobank. This would allow time for PIs to publish their own work before the biobank becomes openly accessible.

Initiatives for increasing incentives:

Smaller biobanks are often completely controlled by single PIs, with only the larger biobanks having neutral expert committees that judge access to samples and exercise some influence over the PI. The European initiative (BBMRI) has addressed the incentives for biobank PIs to join open access networks of biobanks with the possibility of acquiring merits aside from the normal merit system (publications). Ideas have been proposed on impact factors for biobanks – a quality stamp that one has a certified open access biobank, which then should be a recognised merit in seeking infrastructure funding.

Overview of available biobank samples:

A need exists for a comprehensive national biobank registry with as detailed information as possible (discussed in Chapter 4).

Study design:

Several researchers have mentioned the benefits of having assistance in designing studies, both on a superficial level and on a more detailed level. For instance, there is no public place where researchers can view and search phenotype data sets (health registries), genotype datasets and sample availability data for a given disease or condition. Yet, this is essential to the design of further experiments on a given subset of samples. For an overview, one would need details on case numbers, quality of samples, etc freely available on Internet. Presentation of the data generated from a biobank would also be of great importance, but is often missing. One option might be to have two levels of access (similar as NIH has for GWAS data); the first level with freely available processed data describing the biobank in detail and a second level with secured access where only approved scientists could access the raw data, enabling necessary linkages to design experiments in detail. Linkage of phenotype databases (health registries and other databases) to biobanks is addressed in a special work package in the BBMRI initiative, reflecting its importance (Chapter 9). It is headed by Swedish researchers (BIMS, Chapter 8).

Utilisation:

Although biobanks are such a key element in modern medical research, they are not utilised as extensively as they could be. This relates not only to the lack of information, but also to the lack of funding for utilisation of biobank samples. Simply withdrawing a large number of samples is costly – and, of course, biochemical analyses add further to that cost. Performing modern genomic analyses on biobank samples is particularly expensive, and on a scale that normally is not funded by individual grants in Sweden. However, given the recent success of genome-wide association studies (GWAS)

on a reasonable number of subjects⁴⁰, these types of studies would also be valuable to perform on Swedish biobanks. A commonly encountered resource problem for many clinical-molecular and epidemiological case-control studies based on biobank samples is the need to collect and analyse a reference population/control group to compare cases against. In the investigation, the reference group put forth a proposal to establish a common resource infrastructure: to fund a national reference population to be used as a general reference for many types of diseases, and which should involve the determination of genetic polymorphism on a genome-wide basis. For efficiency, this might involve existing samples of good quality, complemented perhaps by new collections. The data could then be made accessible to Swedish researchers. This would cut future GWAS costs in half. The proposal received positive feedback from most (but not all) researchers. Several researchers commented that the Swedish twin biobank would be valuable to use as a reference group.

Having access to expertise and technologies in functional genomics is also important to validate findings, e.g. from GWAS. These include transcriptomics, proteomics and model organisms such as facilities for transgenic mice. In Sweden, a network in functional genomics exists for access to such expertise. This network is frequently used by scientists working with different disease models in simpler organisms. Thus, the field of functional genomics is a cross-disciplinary field that could generate many fruitful connections between biobank researchers and other researchers. A powerful example of such connections would be comparative genomics taking advantage of the fact that on a molecular level many functions are conserved between species. Such collaboration should be encouraged.

National coordination:

As NBP was the first to undertake national coordination of biobanks in Sweden it has made a considerable effort to increase quality, usefulness, efficiency and accessibility for researchers. NBP also addressed important ethical and legal issues by funding research in the area. Nevertheless, the international evaluation did not consider NBP to have reached its goals as a truly national program. Several researchers have also confirmed this. A possible explanation could be that NBP was probably considered to be an individual initiative since it is not part of an institution with formal national responsibility, and funding comes from a private foundation – not national sources. Furthermore, different research disciplines are involved, promoting fragmentation of the research field.

⁴⁰ The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature*, vol. 447:661, 2007; McPherson et al., *Science*, vol. 316:1488, 2007; Helgadottir et al., *Science*, vol. 316:1491, 2007; Sarmani et al., *NEJM*, vol. 357:443, 2007.

Federated vs. centralised biobanks:

The NBP programme involved a loose coupling between the participating biobanks, promoting participation via the incentive to fund certain functions to be developed. Not all biobanks had the expertise and tended to have no incentive to participate. NBP could not really be considered a federation, but a collaborative project working to form common standards and principles. IARC (WHO) and OECD have outlined the importance of large, centralised robotised facilities capable of handling the enormous number of samples needed for genomics and proteomics, i.e. Biological Resource Centres (BRC). Such ambitions also exist in Sweden. Current biobanks are not easily transformed into such centralised structures. Hence, this issue also relates to the issue on existing vs. new (central) biobanks. To accommodate both existing and new (centralised) biobanks, a realistic approach towards coordination might be to form a true federation of Swedish biobanks where all adhere to certain common regulations and standards demanded by the funding bodies.

Current initiatives:

Our neighbouring Nordic countries, at least Iceland, Norway and Finland, have much better national coordination. Iceland, by virtue of its small size, is easier to coordinate, and Iceland's noteworthy success in biobank research comes from the fact that a single organisation (deCODE) manages the biobank and has the expertise and tools to explore this resource. Norway and Finland have their national institutes of public health (NIPH) as national coordinators. In Norway, the NIPH coordinates the BioHealth programme with funding from the national research council, and NIPH also has national responsibility for these issues even if it does not directly control all participating biobanks. In Finland, the NIPH does not coordinate all biobanks. However, it does control or collaborate on several of the population-based biobanks. The Finnish NIPH (KTL) includes the central national biobank facility for robotized DNA extraction and storage. Furthermore, as in Iceland, KTL has the expertise and tools to explore the biobanks as witnessed by their highly successful genetic research on biobank material.

Recommendations – Action 2 – Coordination:

The Swedish Research Council (VR) should consider appointing a committee “Biobank InfraStructure Committee, BISC” that should have a national responsibility for coordinating Swedish biobanks and developing infrastructures to enable efficient use of biobanks for research. Issues that need to be addressed are detailed below. Several of these are shared with research databases collected

in the social and medical sciences. Hence, it is important to consider possible ways to integrate BISC with the VR supported Database Infrastructure Committee (DISC). However, several other issues are not related directly to databases, which calls for careful investigation of the organisation of biobank infrastructures. A rough proposal is discussed below:

Organisation:

A. One way to ensure integration of the efforts of biobanks and databases would be to include biobanks as a separate function under the DISC committee in parallel with the newly established SND (Swedish National Database Resource) and the planned climate/environmental SND.

Advantages

- Close collaboration with other database expertise in DISC
- Synchronised common efforts (e.g. ELSI)
- Easier to manage a single unit

Disadvantages

- Not all ELSI issues shared
- Biobank issues are not only database-related; physical biobank infrastructure, technology/analysis, education
- In contrast to DISC, several biobank issues are often related to integration with health care; physical infrastructure, ELSI, sample logistics, health care databases, medical record systems
- Visibility problem if hidden in a large organisation (DISC)
- Responsibility problems if organised under DISC (which does not share all issues)

B. Another way to integrate the shared functions/issues of DISC and a biobank infrastructure would be to build in some overlap between them (Figure 2). Consideration should be given to placing the BISC committee at a neutral site, where the nodes/functions below could be distributed out to different universities after a competitive call.

Advantages

- Clear, national responsibility for all biobank-related issues by BISC
- Covering all related tasks and issues with distributed nodes
- Integration with DISC expertise (middleware, shared databases)
- Synchronisation with DISC efforts (e.g. ELSI)
- Responsibility of BISC to promote further integration with the health care system

Disadvantages

- Unclear responsibilities of the shared nodes between DISC and BISC
- Less natural contact between BISC and DISC
- More difficult to manage one committee with distributed nodes

Several nodes or functions would be included in BISC. Attention should be paid to the discussions and ideas on organisation presented in the BBMRI project. The following proposed nodes are analogous to the BBMRI proposal:

ELSI = Ethical Legal Societal Issues

Middleware = Development of middleware solutions to link databases (biobanks, registries, medical records). Collaborate with SNIC on computer issues. Collaborate with Bioinformatics expertise.

Biobanks = Coordinating the Federation of Swedish Biobanks, coordinating physical infrastructure investments, development of quality standards (from NBP and international standards)

Biomol Analysis = Expert node in biomolecular analysis (global analysis/omics), standardisation issues, statistics, model organisms (functional verification of candidate genes). Biostatistics, educational issues.

BISC

Proposed responsibilities:

Overall national responsibility

Establish common regulations and standards for participating biobanks, continue work by NBP

Contact point for international collaboration

Contact point for collaboration and integration w SKL/health care

Coordinate funding

Evaluate grant proposals (infrastructure projects)

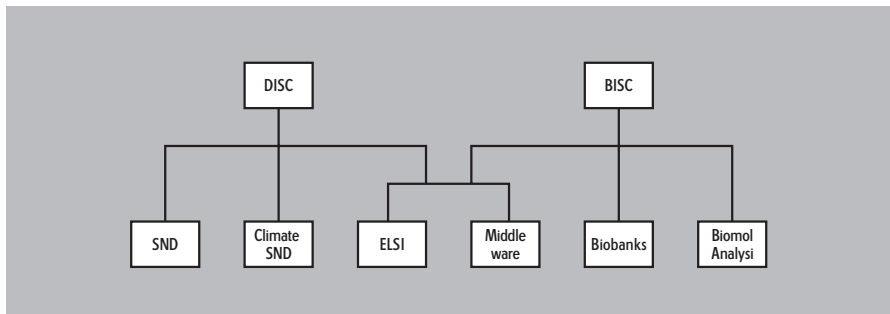


Fig. 2 Proposal B

Recommendations – Action 3 – Short-term:

*In line with the discussions above, issues to be handled **immediately** include:*

- *To establish a **national biobank registry** with a common meta-data nomenclature for biobank samples. Work from the NBP programme should be continued and expanded. An important issue would be to promote feedback and to link generated data back to the biobank samples. Funding bodies could agree to make this a requirement for funding.*
- *To promote a **federated biobank solution**, where existing biobanks can remain at their current locations (universities/hospitals), with access opened through middleware software. Participating biobanks need to adhere to common rules and standards developed by BISC. Requirements by funding bodies could offer incentives to participate, and further incentive systems should be developed (e.g. new merit systems). As a complement, larger centralised biobanks integrated with the health care systems would be supported, as exemplified by the plans developed at Karolinska Institutet-Stockholm County Council (KI-SLL) and at Lund University and the county region of Skåne (RSKC; Region Skåne Competence Centre).*
- *To retain Sweden's competitive edge, VR and other major Swedish funding bodies (e.g. VINNOVA, KAW and SSF) should jointly establish a call for proposals on a **national Swedish reference population**. This could be used (i) to investigate the Swedish genomic population substructure and (ii) as a common control group for Swedish Genome Wide Association Scans (GWAS). Such a reference group would cut future GWAS genotyping costs in half. The Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) has shown that such a common control group is highly efficient. A proposed and quick solution would be to carry out a genome-wide scan on already available and banked DNA from the Swedish Twin Registry. An international review panel should evaluate the proposals.*
- ***International review of Life Gene:** Arrange for an international scientific review panel to evaluate the Life Gene proposal. Depending on the outcome, VR could then support Life Gene on scientific grounds, and with the demand that such a large cohort should serve as a truly national resource open to all interested researchers. In particular, a new prospective cohort could open for large-scale proteomics/biomarker studies on humans – for which no infrastructure exists today. The existing larger biobanks are not specifically designed for this type of research. Any funding of Life Gene should be outside VR's responsibilities.*

Harmonisation problems:

The ability to pool samples from different biobanks to find enough cases and controls for the study in question is a valuable strategy utilised in all of the large collaborative studies. This, however, is associated with problems in that the databases are not constructed in the same way, the information is

not annotated in similar fashion and issues of personal integrity arise. Biobank databases need to be harmonised to allow such studies.

Current harmonisation initiatives:

Harmonisation has been addressed in several large collaborations (e.g. EPIC, GenomeEUtwin, and P3G) and in the recent BBMRI infrastructure project. Where databases have been harmonised, this has been done in a project-driven fashion, depending on the specific information needed for each study. It appears to the investigator that general harmonisation solutions have not been constructed. In Sweden, the BIMS project described in Chapter 8 is the most developed solution for these harmonisation problems and has been used in, e.g. GenomeEUtwin. The project leader of BIMS is also coordinating database harmonisation efforts at the P3G level. According to BIMS, harmonisation between different biobank databases needs to be performed on a project basis and may not yet be feasible as a general interface. Development towards a fixed interface solution that does not need to be continuously adjusted for each individual project would be important. Hence, harmonisation and linkage of databases is an important aspect of the international infrastructure for biobanks.

Legal issues:

One of the issues mentioned repeatedly in responses to the questionnaire and the interviews concerned the problems experienced with the Biobank Act and related regulations. To some extent, this may be due to a lack of knowledge on how to interpret the law by the researchers and at the National Board of Health and Welfare. (This criticism is discussed in Chapter 3.) As pointed out in the questionnaire, one of the concerns focuses on international harmonisation to enable the required collaboration between biobanks around the world. According to several researchers, laws in the other Nordic Countries are viewed to be more research-friendly than laws in Sweden, with the exception of Norway. However, Norway is currently revising its Biobank Act. When the Swedish law is investigated in 2008, it will be important to harmonise with the other Nordic countries since we have similar situations in terms of health care, public attitudes towards research and opportunities for biobank research.

Recommendations –Action 4 - Internationalisation:

- *VR should, after further investigation, consider issuing a jointly call for proposals with other funding bodies to **establish an efficient, flexible middleware system as an important part of health informatics.** A powerful middleware*

system should be able to link databases from various sources, e.g. biobanks, health registries, health care quality registries and possibly medical records and the MONA system at SCB. It should promote the general formation of federated databases and – to make it as versatile as possible – include experiences from developments in health care IT and other national (e.g. SNIC) and international (e.g. Denmark⁴¹) expertise. First phase: make this a functional national informatics system. Second phase: expand it to the Nordic countries. Third phase: integrate into BBMRI.

- Promote collaboration at the Nordic level on common infrastructures; harmonisation of databases, biobanks, legislation and competence centres. The Nordic countries have a competitive niche compared to the rest of the world so this is probably an efficient level for expanded international collaboration.
- Establish Sweden as a strong participant in the BBMRI project.
- Work with DISC on Ethical, Legal and Societal Issues (ELSI). This includes revision of the Biobank Act and establishment of a national helpdesk to aid in questions related to ELSI. The National Biobank Council (Nationella Biobankrådet) at SKL is a useful resource in this context. ELSI work also includes communication with politicians and authorities on issues related to health registries and biobanks and to promote research and public awareness in the area.
- Promote education connected with biobanks; e.g. database usage, statistics, genetic/molecular epidemiology, modern 'omics' technologies

Recommendations – Action 5 – Coordinate Funding:

- VR should coordinate funding with other funding bodies such as VINNOVA, SSF, private foundations and the pharmaceutical industry to promote availability of long-term funding for biobank infrastructures.
- Evaluate incoming proposals on biobank infrastructures
- Evaluate if funding should be given for new case-control collections where the existing biobank cases are deficient in quality or number.

Integration with health care:

This final paragraph does not exclusively address issues surrounding biobank research, but concerns all clinical research. The Swedish Association of Local Authorities and Regions (SKL) has driven important efforts to meet the conditions of the Biobank Act. This work has been conducted through a specially appointed group, i.e. the National Biobank Council⁴², including

⁴¹Dybkaer R. An Ontology on Property for Physical, Chemical, and Biological Systems. APMIS. 2004;Suppl. 117(112):1-210

⁴² <http://www.biobanksverige.se/>

representatives from SKL, the Swedish Association of the Pharmaceutical Industry, the universities and the National Board of Health and Welfare. This group has developed further guidelines and directions on how to utilise the biobanks in health care. SKL and all universities with a medical faculty have also reached a principal agreement on access to biobank samples for research⁴³. In the future, even if the universities and industry also have their own biobanks, the biobanks in health care will continue to be important for research. Accordingly, continued close collaboration on these matters is necessary, and BISC (or similar body) should be the natural interface between universities/researchers and the health care system on the biobank matters. To make full use of biobank research and other medical research, it is necessary to efficiently reach all medical information in the health care system databases in a *secure* way that ensures individual integrity. Today, it is primarily the health registries, and to some extent the quality registries, that are utilised for research. To access medical information in medical records and other databases one needs to have an informatics system (e.g. middleware) that is integrated with the IT systems in health care. Furthermore, the terminology must be standardised to enable the import and collection of data in a meaningful way. For this purpose, Sweden has recently joined the International Terminology Standards Development Organisation (IHTSDO), which develops the ontology system SNOMED CT. The National Board of Health and Welfare is leading the implementation of SNOMED CT within the health care system. These developments are important to be able to utilise medical databases. Since the counties have sovereign responsibility for managing health care in their counties (total: 18 counties and 2 individual regions), communication problems arise at several levels, e.g. between different IT solutions. To overcome this, SKL is working through a collaborative project, Carelink, to harmonise the development of IT systems in health care. VR's involvement in this area of development is important to encourage the use of health care's IT systems for research purposes. It is beneficial to have an interface from researchers, e.g. representation by BISC (or similar body) in Carelink and other IT initiatives. Funding research projects in this area could also be considered. Collaboration is ongoing between the universities and the different counties. However, by tradition, this is not always smooth and simple since health services and universities have distinct and separate immediate objectives. The long-term goals are however the same. Although it is not a direct responsibility of VR, one should consider how VR/BISC could initiate discussions with SKL and the different counties on how to promote further integration through

⁴³ Sveriges Kommuner och Landsting, 2005/1964

organisational change. VR/BISC could act on behalf of the scientific community. This would help pursue the goals of integration on physical biobank facilities and integration of medical information between the two principal organisations. One foreign, but nearby, example is found in the Netherlands where for the past 10 to 15 years fully integrated organisations called University Medical Centres (UMCs) have brought together the medical faculties and the university hospitals. The UMCs in Holland have recently initiated an interesting initiative on a common national biobank infrastructure called the String of Pearls (Chapter 9).

Recommendations – Action 6 – Integration:

Health care

- *Participate in the development of harmonised national medical record systems (Carelink) and promote them to be as scientifically useful as possible. Monitor and partake in other IT developments in health care to enhance research expertise and perspectives on IT systems. Fund and promote research in the area.*
- *Promote much closer collaboration between the university hospitals and medical faculties. Initiate discussions with SKL and the universities concerning integration models such as the UMCs in the Netherlands.*

Other disciplines

- *Collaborate with the Swedish Environmental Protection Agency on their experience of handling human samples for analyses on low molecular weight compounds.*
- *Promote interaction with biobanks and databases on other organisms to enhance the possibilities of comparative genomics, e.g. along the lines of the EU project Gen2Phen, and to share experiences on sample logistics and handling. Collaborate, e.g. with expertise at SLU, regarding biobanks on other organisms.*

CONCLUSIONS – WHAT MORE DO WE NEED TO KNOW?

Due to the time limit, the scope of this investigation does not cover all of the different issues facing biobank-related research. The following are some of the more important structural and technical issues needing further investigation.

Structural problems concern:

- a) The proposed organisation (BISC) for national coordination of Swedish biobanks is discussed in Chapter 10. BISC should be independent, but tightly linked to the existing organisation for databases at VR, DISC. Independent nodes perform the important functions needed and are derived from the outlined structure for the European infrastructure project, BBMRI. The details of the BISC organisation and its functions require further development. This effort should consider drawing on the organisational experience of the Swedish National Infrastructure for Computing (SNIC), apparently a functional organisation at VR with a similar structure.
- b) Incentives should be explored for sharing the biological resources of biobanks and the data generated from them. As this is a general problem in science, ideas on how to promote openness and transparency could be drawn from several sources. Chapter 10 discusses this issue and presents ideas and suggestions. The problems are similar to those found in a recent investigation on databases for climate and environmental research⁴⁴. National incentive systems, harmonised with international systems, need to be developed.
- c) Biobanks have a longitudinal structure and require long-term financing. Currently, financing is short-term and fragmented, placing the future use of biobank resources at risk. Maintaining valuable biobanks, and securing resources to utilise them, demands considerable funding over the long term. This requires a collaborative effort involving several sources, e.g. health care systems, universities, VR, private foundations etc. Analyses are needed on this issue.
- d) To better understand current biobank-based research, we need to identify the population of researchers involved in biobank-related research

⁴⁴ Eklund, L, "Data för svensk klimat- och miljöforskning", investigation done for VR 2007 (www.vr.se).

in Sweden. This is important to better understand the importance of the area for medical research. There is a need to determine the resources that biobank-research utilises today, the amount of funding used, the impact of the research and the profiles of research projects.

- e) As discussed in Chapter 10, deeper integration is needed between the universities and the health care system. Different traditions and different primary objectives have created barriers between the universities and the health services. As biobank-based research involves several resources from the health care system in need of further development (i.e. major investments in construction and maintenance), there is an absolute need to share costs and expertise. University medical centres (UMCs) in the Netherlands offer a good example, as they represent a completely integrated organisation between the medical faculties and corresponding university hospitals.

Technical problems concern:

- f) Linking and harmonising databases. Several international initiatives have addressed this issue, as discussed in chapters 8 through 10. Currently, the Biobank Information Management System (BIMS) developed by Swedish researchers appears to be the most advanced solution for this type of middleware system. However, it would probably be beneficial if the experts behind BIMS could work together with other computer and database experts from other faculties, DISC and experts working on IT solutions in health care. As discussed in Chapter 10, harmonisation of the ontology used in health care databases also needs to be addressed. As middleware and database harmonisation is crucial in both national and international collaboration on biobanks, the solutions must be developed on an international level. The P₃G and BBMRI initiatives appear to coordinate in this regard.
- g) Environmental data. Apart from the need for high-quality biomolecular analyses outlined in Chapter 7, a similar need exists for high-quality analyses of exposure data with which to correlate to enable high-quality epidemiological research. This has been addressed by NIH in the Genes, Environment and Health Initiative⁴⁵ programme, which funds both genetic studies and Environmental Monitoring Technologies. This issue should be further investigated together with the Swedish Environmental Protection Agency, the National Food Administration and other analytical expertise at the universities.

⁴⁵ <http://www.genome.gov/2602242>

An effort for national coordination has already taken place with the National Biobanking Program. Several of the universities with a medical faculty view biobank-based research as a future research area to invest in. Hence, the materials and the regional ambitions exist, presenting a good opportunity to establish and sustain national coordination. This is possible if all parties participate with good will and contribute in a transparent and open joint effort. National collaboration would decrease duplication of effort and make the best use of society's resources.

Having one national interface is important for effective international collaboration. Extensive international collaboration would probably be most effective if first extended on a Nordic level, as we share many features in the area. Several leading scientists believe that the Nordic countries would achieve a competitive niche in the global perspective if we were to work together more closely. Combined, the Nordic countries have a population around 24 million people, which is considered to be sufficiently large to acquire resources and form adequate sample populations. Collaboration is ongoing, but needs to be expanded – good examples to draw on include NCOEDG and the newly established EMBL nodes in molecular medicine. Any Nordic collaboration should not, however, be isolated from other collaborative initiatives, and could fit naturally in the framework of BBMRI.

The extensive public funding targeted at health care infrastructure should be utilised in the best possible way for research, ultimately to promote better health care. If the Swedish health care system happens to have an international advantage in pursuing biobank-related research, then we have a responsibility to develop this further to promote better research and health.

APPENDIX 1

– OBJECTIVES OF THE ASSIGNMENT

Investigation of biobanks as a national resource for biomedical research

The investigation aims to illuminate, from a research perspective, the development potential and opportunities for Swedish biobanks now and in the future. The following questions shall be addressed:

- What are the important goals for biobank-related research in the next 5 to 10 years?
- How can the organisation of Swedish biobanks best support these goals?
- How important are large international initiatives in biobank-related research?
- How can the results of biobank-related research be utilised to achieve the greatest possible benefits?

The investigation is not intended to propose solutions, but to address the needs and potential problems. However, the investigator is free to propose any solutions that reveal themselves. The investigation should not be characterised as a survey.

The investigation should build on three sources:

- Presentations and input from the hearing held on September 18, 2007.
- Interviews with active researchers and agency representatives who are biobank users and/or manage biobanks.
- Viewpoints submitted to the investigator through November 1, 2007.
Viewpoints may have been submitted directly to the investigator, to the appointed research officer at the Swedish Research Council, or via the Web forum designed for this purpose.

The investigator should assure that representatives of all relevant higher education institutions, agencies and research fields are given the opportunity to submit their viewpoints. The investigator shall determine who should

be contacted, but this must be done in consultation with the appointed research officer and the reference group for the investigation.

The findings of this assignment shall be submitted as a report, written in English, to the Committee for Research Infrastructures and the Scientific Council for Medicine no later than November 23, 2007. The report shall specify those who were contacted and those who submitted viewpoints. The report should be formulated so as to clearly indicate that its findings are not the official views of the Swedish Research Council.

Tove Andersson

Research Officer

APPENDIX 2 – REFERENCE GROUP

- Dr. Dan Holmberg Department of Medical Bioscience,
Medical and Clinical Genetics,
Umeå University,
Umeå, Sweden
- Dr. Kristian Hveem HUNT Research Center,
Department of Public Health and General Practice,
Norwegian University of Science and Technology,
Verdal, Norway
- Dr. Åke Lernmark Wallenberg Laboratory
University hospital UMAS
Malmö, Sweden
- Dr. Juni Palmgren RH Williams Laboratory for Diabetes Research
University of Washington Seattle, USA
- Dr. Juni Palmgren Mathematical Statistics
Stockholm University,
Stockholm, Sweden
- Dr. Juni Palmgren Medical Epidemiology and Biostatistics
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden
- Dr. Taina Pihlajaniemi Biocenter Oulu and
Department of Medical Biochemistry
and Molecular Biology
University of Oulu,
Oulu, Finland

APPENDIX 3

– SUMMARY OF QUESTIONNAIRE

Several of the questions were open questions. Hence, the responses are presented by dividing them into categories and presenting some descriptive answers/comments. The responses have been translated and condensed. They are not citations.

Q1 Do you currently perform research on samples from biobanks with human material?
68% Yes, 32% No

Q2 What are your hopes/goals/plans within biobank-related research on a time scale of 5–10 years?

Accessibility: Increase the information on biobanks and their contents, develop a national biobank registry, make biobanks available for uses other than the ones they were intended for, easier to reach larger bodies on material.

Laws and regulations: Simpler laws and regulations, fewer bureaucratic barriers against usage, revise the Biobank Act, international harmonisation.

Funding issues: Need for long-term funding to maintain biobanks and to allow larger new collections.

Standardisation and Quality: Standardise the design of collections to allow pooling and “superstudies”, national quality standards.

Biobanks as resources: Increased awareness of the major resource that biobanks represent, increased usage by most disciplines, use in clinical trials, confirm experimental data on biobanks, use to allow personalised medicine.

Registries: Allow the coordinated use of different health registries (linking and matching files), increase the accessibility of health registries.

International collaborations: Better coordination between biobanks internationally, simplify regulations in this context.

Advance with my research: A fantastic resource, continue with my research.

Q3 Do you see any problems that make your plans/goals in Q2 difficult? If not continue to Q 6.

40% Yes (of all who answered), 44% Yes (of biobank researchers, who answered yes in Q1).

60% No (of all). 54% No (of biobank researchers, who answered yes in Q1).

Q4 Which hinders/problems do you see (apart from too small project grants) in Q3? Give detailed answer!

Lack of resources at clinics: Clinics keeping biobanks (e.g. pathology) need more resources to handle requests, deliver samples, analyse tissues (pathologists are limited). Resources to collect samples are missing.

Laws, regulations: Who has the access rights to biobanks? Complicated and unclear regulations on biobank usage, obtaining consent. Hard to get approval from ethics review committee. Complicated to move samples between biobanks. Hard to use old biobanks for new research questions. Our regulations make it hard for international collaborations.

Funding issues: Long-term funding lacking. Short-sighted funding through project grants and by the health services (clinics). Uncertain funding for maintaining biobanks. Impossible for a single research group to raise money to collect biobanks due to the increased requirements on traceability, data management, biostatistics etc. Expensive analysis with modern genomics means that Swedish biobanks serve only as sample and data deliverers with all credit/knowledge going to USA and UK. Need to “refine” our biobanks before it’s too late. Lack funding for a Swedish reference population for genome-wide scans – would be valuable for genetics in complex diseases.

Information: More information on current biobanks and their linked phenotypic data. What analysis can the samples be used for? PKU biobank is not computerised – very expensive to conduct investigations.

Q5 What solutions do you see on the problems you gave in Q4? Give a detailed answer!

Resources: Increase the resources at pathology departments to serve researchers with biobanks samples. Create incentives for suppliers at pathology clinics in form of collaborations.

Laws, regulations: Revise the Biobank Act. Harmonise first with European laws. Make scope of ethics review approvals wider to allow different studies without new permission. Start a central helpdesk having the knowledge and resources to guide researchers on all related matters.

Infrastructures: Need to make common infrastructure investments in IT development, quality documentation (to meet international standards), investments for standardised pre-analysis handling (robotised etc). Consider the biobank sample as part of the infrastructure! We are collaborating to collect genotyped control samples to build a Nordic reference population.

National coordination: Let SRC lead the national coordination of biobanks. Create a versatile national biobank registry. Feed back research data to the biobank registry.

Openness: Create incentives for the PI to share his/her biobank samples. Discuss the access-rights – time limited? The PI should have the control – they have much work invested. Should be common rules for access to biobanks in all Nordic countries.

Linkage to registries: Construct a simple IT/software system to link biobank samples to clinical registries.

Q6 What type of biobank resource would you like to use in your future research?

1. Clinical biobanks in the health care system

67% (of all), 77% (of biobank researchers)

2. Population-based research biobanks

46% (of all), 58% (of biobank researchers)

Q7 Motivate your answer in Q6!

Complementary: Different biobanks reach different parts of the whole population. Research in personalised medicine needs both types (CB and RB). You need both: RB are needed to evaluate the significance in findings from CB. Common study design compares findings from RB with clinical cases from CB.

Clinical Biobanks (CB): Needed for clinical trials by drug companies. I need pathology samples. The studied phenomena do not occur in a healthy population. No experience of biobanks other than CB. Easier to communicate with other clinics than research institutions. CB needed for diagnostic development, pharmacogenetics, and research on treatments. CB needed for tissue-dependent research. Research on transplants needs CB. I need CB since I need tumour tissue + control tissue from the same patient. I want to correlate my preclinical research findings to clinical patient samples.

Population-based Research Biobanks (RB): RB is more important to understand the importance of environmental factors for disease. Factors observed before disease develops very important to know and found only in RB. RB necessary to be able to correlate genotype – exposure – disease – possibilities of prevention. RB needed to compare disease groups with healthy groups. Samples are seldom taken in the psychiatric clinic – RB necessary as source for DNA. RB necessary for epidemiologic research. You miss co-morbidity if you only select for one disease as in CB, therefore is better with RB.

Q8 Will you, in your future research, primarily use:

1. Existing biobanks

68% (of all), 81% (of biobank researchers)

2. Development of new

40% (of all), 45% (of biobank researchers)

Q9 Motivate your answer in Q8!

Both: We have ongoing collection at our existing biobank. We are building a reference population from existing biobanks. Pharmaceutical industry needs both EB and NB. Valuable archive material exists, but I plan to collect new. I follow up earlier cohorts, but want to start new. Advantage if you can use samples in EB to minimise collection of NB. Analysis of EB yields new questions – NB needs to be collected.

Existing biobanks (EB): Don't have time to make NB. Hard to start NB; low frequency of participants also in Sweden yields no representation of the population and a long time before they can be used (until cases appear). Difficult to start NB! Material already exists. The EB are Sweden's big advantage. An old EB has the necessary clinical follow-up. Extensive material collected over a long time is what I need.

Develop new biobanks (NB): Material for my research does not exist. Important documentation on routines for sample handling is missing in most EB, especially important for protein detection. Necessary to have prospective biobanks with repeated sampling for biomarker research. Larger biobanks with fresh frozen tissue do not exist. Very few biobanks in psychiatry.

Q10 How do you think one should organise Swedish biobanks to make the best use of them for research?

1. Centrally on a national level

56% (of all), 55% (of biobank researchers)

2. Locally on the regional level

42% (of all), 50% (of biobank researchers)

Q11 Motivate your answer in Q10!

Both: Different types of biobanks at different levels; epidemiological as CNB and clinical as LB. Biobanks for specific research projects as LB and larger comprehensive projects as CNB. Start to organise biobanks as LB, continue over time as CNB. Organise biobanks as LB, connect them in a national network. For tissue biobanks needed LB to avoid variation, but central standardisation.

Central National Biobank (CNB): Our reference population must be representative for all of Sweden and the Nordic countries. Need to have CNB to be internationally competitive. CNB needed to have common standards for quality and accessibility. Move some LB to CNB for increased efficiency. Samples will be accessible for a larger group. Centralisation will save resources, less duplication. Saves administration. CNB for larger projects, linked LB for smaller projects. CNB can easier give support with more resources and knowledge. Genetic research demands CNB. We need CNB infrastructure with a common ontology. Major resources needed to keep a biobank, centralisation will increase the quality. Local organisational responsibility with central coordination to give same standards everywhere.

Local Biobanks (LB): Problem with CNB is risk for increased power to bureaucrats and agencies. CNBs will give advantage to certain researchers. LB better – closer to the researcher. Better accessibility! Increased bureaucracy with CNB. LB important for tissue biobanks. Better for logistic reasons to have LB. Close to your biobank means better service! Current research questions do not justify a national principle. CNB has risk for increased influence from other actors (politicians, authorities).

Q12 What importance do (larger) international initiatives have for biobank-related research and for how one organises biobanks in Sweden?

Large studies: Greater statistical power for projects. Large cooperative studies can also be sources for error in the data as biobanks are constructed differently. More important for influential researchers than for researchers who created the biobanks. Important to reach right expertise in other countries. Large new cohorts (UK biobank etc) are questionable; low frequency of participants means no representation of underlying population. Large international studies important to understand the impact of (genetic) variations between different populations and the importance of different environmental factors. Large international studies needed to study rare diseases. Very important for my research to access international samples. Makes it possible to become part of large and expensive studies, e.g. GWAS.

Common regulations/laws: International standards needed for quality and harmonisation to enable large studies. Different legislation makes exchange of biobank samples difficult. Our national access must be good to allow international collaboration. International demands on quality, ontology and generic datasets is necessary for us to adjust to. Difficult

to handle different systems for regulation and research cultures. Ethical problems when Swedish samples are part of new, large international collaborations. NIH's demand to make individual data accessible for other researchers is a problem in collaborating with NIH.

Structure in Sweden: Internationalisation will speed up centralisation and specialisation in Swedish biobanking. Good quality biobanks demand large resources, which demand international collaboration and structure. International collaborations works fine without national coordination, already several examples.

Unique opportunities: Sweden has the personal ID number and good order, making my research interesting for funding from USA. International agreements should not hinder Swedish initiatives – e.g. many countries do not have possibility to link biobanks to health registries.

Q13 What importance could your future biobank-related research have for society?

Economy: Stopping the obesity epidemic should improve the economy of society and quality of life. Important for individualised medicine, which also is important for biotech industry. Our research strengthens biomedical research in Sweden and applications in the biotech/pharmaceutical industry. Decreased costs for health care and decreased suffering if hypertonic and diabetes related to pregnancy is diagnosed and treated earlier. Better prognosis of consequences of diseases and of response to therapy both has health economic effects. Saves costs of long-term care due to infections and inflammations if we can find new therapies.

Knowledge: Our biobank research is the only way to solve the genetic background of complex common diseases. Special biobank with breast and colorectal tumours – prerequisite for knowledge of the pathology of these diseases and development of treatments in radiology, surgery and oncology. Knowledge on the aetiology of common neuropsychiatric diseases requires access to a neuronal tissue biobank. Important for generation of knowledge on risk factors for psychiatric diseases and abuse. Important for biomarker research. Important for research on arthritis. Important to explain common multifactor diseases. Gives important new knowledge for cancer treatment. Faster verification of animal models. Verification on human samples of mechanisms behind brain damage derived from animal models is extremely important in development of neuroprotective drugs. Population cohorts together with the demographic database lead to more knowledge on welfare-related diseases.

Improved health care: Biobanks are critical for developing new diagnostics and new drugs. Development of personalised medicine. Prediction of risk factors leading to orthopaedic surgery. Preventive actions against asthma

and allergy. Biomarkers for mental illness and stress-related problems. New principles for cancer treatment by using biobanks together with experimental systems. Research on the PKU biobank important for developing new screening methods on children with inherited diseases, which can lead to treatments to stop progression of the disease.

New treatments: Personalised medicine. Individualised cancer treatments. Clinical trials yield new drugs. To decrease and prevent tumour formation in the liver, also important in countries where liver cancer is more common. More effective treatments against Alzheimer’s disease. Analysis of efficiency of drug treatments for diabetes.

Q14 Could the results from this type of research give improved health care? If so, how?

New therapies: Individualised medicine leads to less suffering and costs. Decrease unnecessary medication. Speeds up the drug development process. Utilising human samples early will speed the development of new and safer drug candidates. The studied defect is gene-regulatory by nature; if we could understand it, it could lead to the expression of the patients’ own genes and thus production of endogenous antibodies. Individual treatments: large variation in the onset of disease. The importance of the genotype for psychiatric treatments is important. Neuroprotective drugs missing for traumatic brain damage. Avoid side effects. Molecular knowledge on disease processes helps in the long run to develop new drugs.

Diagnosis-prognosis: Better possibilities for prognosis. New factors valuable for diagnosis and prognosis of stress-related illness. We have identified new disease markers, new antibodies. Molecular diagnostics yield a better-differentiated diagnosis, which guides therapy better. Improved diagnosis. Better diagnosis and therapy of preclampsy and coronary heart disease.

Prevention: Identification of patients at risk for parodontitis and coronary heart disease. Map the causes for type 1 diabetes and learn how to prevent it.

Knowledge: Biobank research makes important contributions to international knowledge, but translational research is the true bottleneck for progression. Knowledge on factors behind “Developmental origins of health and disease”.

Q15 Is it conceivable that the results from your future biobank-related research can be commercialised? If so, how?

New therapies: From our research we already have several patents being commercialised. Our goal is to deliver innovative drugs and diagnostics.

Our developed methods are used already by several large biotech companies, we hope to collaborate more with pharmaceutical companies in the future. We are commercial already, have only company-sponsored clinical trials. Within the area of IVF this has been done since the 1970s. Possible to search after anti-obesity drugs. Yes, new anti-microbiology, anti-inflammatory and immunosuppressive drugs are conceivable.

Diagnostics – biomarkers: Biomarkers can be commercialised leading to new diagnosis. We have developed new methods for isotype-specific diagnosis of autoantibodies. New cancer markers to aid in choice of therapies. Development of biomarkers for neoplasia and preneoplasia as risk factors.

Technologies: Develop new diagnostic tests including both sampling and analysis, utilising nanotechnology and computer science. I am developing new technology for surveillance of dialysis in real time, which could be used to develop new dialysis machines.

Commercialisation of biobanks: Unethical to commercialise biobanks. Attempts have been made in commercial sampling of cord blood, which has met hard resistance and stopped. To sell samples from a biobank to a company might be OK if intended for well-defined and acceptable use. I hope that my biobank will not be commercialised.

No: Cannot be judged today! Public health research has few commercial interests. Not possible as there are many established, well-working drugs today – mainly a question of dosage.

APPENDIX 4

– PARTICIPANTS

Interviewed

Hans-Olov	Adami	Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health
Kjell	Asplund	The National Board of Health and Welfare
Ingvar	Bergdahl	Dept. Environmental Medicine, Umeå University
Åke	Borg	Department of Oncology, Lund University
Johan	Botling	Department of Genetics and Pathology, Uppsala University Hospital
Ingemar	Carlstedt	Assistant Dean, Faculty of Medicine, Lund University
Jan	Carlstedt-Duke	Dean for Medical Research, Karolinska Institutet
Joakim	Dillner	Dept. Laboratory Medicine, Lund University
Göran	Elinder	National Biobank Council, SKL
Lennart	Eriksson	Dept. of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet
Henrik	Grönberg	Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet
Göran	Hallmans	Dept. of Public Health, Umeå University
Mats	Hammar	Dean, Faculty of Health Sciences, Linköpings University
Britta	Hedlund	Division for Environmental Analysis, Swedish Environmental Protection Agency
Sophia	Hober	Dept of Proteomics, Royal Institute for Technology/AlbaNova University Centre
Ellen	Hyttsten	Swedish Association of Local Authorities and Regions
Peter	James	Protein technology, Lund University

Gerd	Johansson	Dept. of Public Health, Umeå University
Juha	Kere	Dept. of Biosciences, Karolinska Institutet
Ulf	Landegren	Department of Genetics and Pathology, Uppsala University
Lars	Lannfelt	Department of Public Health and Caring Sciences, Uppsala University
Olle	Larkö	Dean, Sahlgrenska Academy, Göteborg University
Thomas	Laurell	Department of Electrical Measurements, Lund University
Jan-Eric	Litton	Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet
Joakim	Lundeberg	School of Biotechnology, Royal Institute of Technology
György	Marko-Varga	Respiratory Biological Sciences, AstraZeneca R&D Lund
Nancy	Pedersen	Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet
Leena	Peltonen	Human Genetics, The Wellcome Trust Sanger Institute
Ulf	Pettersson	Chair Medical Faculty ,Uppsala University
Camilla	Stoltenberg	Division of Epidemiology, The Norwegian Institute of Public Health
Lars	Terenius	Dept. of Clinical Neuroscience, Karolinska Insitutet
Elvar	Theodorsson	Dept. of Neurochemistry, Linköping University Hospital
Gunnel	Tybring	Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet
Gert-Jan	Van Ommen	Centre for Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Centre
Lars	Wallentin	Department of Medical Sciences, Uppsala Universitet
Kurt	Zatloukal	Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz
Åsa	Ågren	Dept. of Public Health, Umeå University

Filled in the Questionnaire

Anders	Ahlbom	Karolinska Institutet
Thor	Alvegård	Region Skåne
Tove	Andersson	CSL Behring AB
Sten-Magnus	Aquilonius	Uppsala universitet
Bo	Baldetorp	Lunds universitet
Christina	Bark	Karolinska Institutet
Lisbeth	Barkholt	Tobias Registret
Mikael	Benson	Sahlgrenska Akademin, GU
Lars	Benson	Luthagens Specialistmottagning AB
Göran	Berglund	Lunds universitet
Peter	Bergsten	Landstinget i Uppsala län
Tomas	Bergström	Göteborgs universitet
Sven	Bergström	Umeå universitet
Anna	Beskow	Karolinska Institutet
Anna	Blom	Lunds universitet
Lotta	Bodin	Landstinget Sörmland
Bertil	Borgencrantz	Capio Läkargruppen
Carl	Borrebaeck	Lunds universitet
Gunilla	Bratthall	Malmö högskola
Tomas	Bremell	Västra Götalandsregionen
Anders	Brinne	Karolinska Institutet Biobank
Jonas	Broman	Karolinska Institutet
Johan	Brun	Pfizer AB
Lars	Bäckman	Västra Götalandsregionen
Anette	Carlén	Sahlgrenska Akademin
Lena	Carlsson	Göteborgs universitet
Sandra	Ceccatelli	Karolinska Institutet
Björn	Cederin	Västra Götalandsregionen
Ing-Marie	Claesson	Landstinget i Östergötland
Gisela	Dahlqvist	Umeå universitet – Nationella bio- banksrådet
Jan-Erik	Damber	Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet
Elisabeth	Darj	Landstinget i Uppsala län
Barbro	Diderholm	Uppsala universitet
Joakim	Dillner	Lunds universitet
Sonja	Eaker	RBC Uppsala/Örebro, Akademiska sjukhuset
Anders	Ekbom	Karolinska Institutet
Marinne	Ellman	Active Biotech Research AB

Jan-Erik	Elverby	Västra Götalandsregionen
Stefan	Emdin	Västerbottens läns landsting
Kerstin	Engholm	Västra Götalandsregionen
Carl-Göran	Ericsson	Stockholmsläns landsting/Stockholms Regionala Biobankscentrum
Henry	Eriksson	Västra Götalandsregionen
Lennart	Eriksson	Karolinska Institutet
Sture	Eriksson	Umeå universitet – Nationella bio- banksrådet
Charli	Eriksson	Örebro universitet
Karin	Eriksson	Läkemedelsindustriföreningen – Na- tionella biobanksrådet
David	Erlinge	Lunds universitet
Magnus	Fall	Västra Götalandsregionen
Maria	Feychting	Karolinska Institutet
Pia	Forsberg	Landstinget i Östergötland
Jan	Forslid	Stockholms Regionala Biobankscen- trum
Johan	Franck	Karolinska Institutet
Hans	Fredlund	Örebro läns landsting
Barbro	Fridén	Fertilitetscentrum AB, Stockholmskli- niken
John Eric	Frisell	Landstinget Dalarna
Gun	Frisk	Uppsala universitet
Gabriela	Godaly	Gambro Lundia AB
Leif	Groop	Lunds universitet
Ludger	Grote	Consleep AB, Sömnlaboratoriet Car- landerska
Ludger	Grote	Västra Götalandsregionen
Anders	Gustafsson	Karolinska Institutet
Ulf	Gyllensten	Uppsala universitet
Bertil	Hamberger	Karolinska Institutet
Anne	Hammarström	Umeå universitet
Lennart	Hammarström	Karolinska Institutet
Peter	Hansell	Uppsala universitet
Gunnar C	Hansson	Göteborgs universitet
Per	Hansson	Västra Götalandsregionen
Börje	Haraldsson	Västra Götalandsregionen
Eva	Hardmeier	Täby Kommun
Mikael	Hasselgren	Landstinget i Värmland
Hans	Hedenström	Landstinget i Uppsala län

Karin	Hellström	InDex Pharmaceuticals AB
Ewa	Hellström	Landstinget i Östergötland
Nels	Henningsen	Cityvården Gustav Adolf Läkargrupp
Leif	Hernefalk	Landstinget Dalarna
Olle	Hernell	Västerbottens läns landsting
Lars	Holmgren	Karolinska Institutet
Outi	Hovatta	Karolinska Institutet
Vuokko	Höglin	SBL Vaccin AB
Peter	Höök	Medicare
Annica	Inerot	Västra Götalandsregionen
Bo	Jacobsson	Västra Götalandsregionen
Peter	James	Lunds universitet
Per-Anders	Jansson	Västra Götalandsregionen
Ulf	Jansson	Landstinget Västernorrland
Anders	Johansson	Landstinget i Östergötland
Ingibjörg	Jonsdottir	Västra Götalandsregionen
Bertil	Kaijser	Västra Götalandsregionen
Anna	Karlsson	Medicin
Magnus	Karlsson	Region Skåne
Lars	Karlsson	Västra Götalandsregionen
Diana	Karpman	Lunds universitet
Lena	Kjellen	Uppsala universitet
Elisabeth	Kjellén	Region Skåne
Torbjörn	Kjerstadius	Landstinget i Värmland
Sonja	Klingén	Västra Götalandsregionen
Anna	Krook	Karolinska Institutet
Johan	Kärrholm	Västra Götalandsregionen
Göran	Landberg	Lunds universitet
Ulf	Landegren	Uppsala universitet
Olle	Larkö	Sahlgrenska Akademin – Nationella biobanksrådet
Sven	Larsson	Sahlgrenska Akademin
Anders	Lasson	Västra Götalandsregionen
Per	Lenner	Västerbottens läns landsting
Anders	Lewén	Uppsala universitet
Tülay	Lindberg	Karolinska Institutet
Göran	Lingman	Regionala etikprövningsnämnden i Lund
Jan-Eric	Litton	Karolinska Institutet
Börje	Ljungberg	Västerbottens läns landsting
Östen	Ljunggren	Landstinget i Uppsala län

Sverker	Ljunghall	AstraZeneca R&D Headquarters
Stefan	Lohmander	Lunds universitet
Göran	Lundegårdh	Kirurgkliniken vid Sophiahemmet
Gudmar	Lönnnerholm	Landstinget i Uppsala län
Peter	Lönnroth	Västra Götalandsregionen
Gulliksson	Mats	Kungsgärdets VC, Luleå
Sofia	Mikko	Sveriges Lantbruksuniversitet
Lennart	Minthon	Region Skåne
Mats	Mogard	Nycomed AB
Catrin	Molander	Dynamic Code AB
Frank	Niklasson	Landstinget Dalarna
Mikael	Nilsson	Göteborgs universitet
Monica	Nistér	Karolinska Institutet
Lars	Nistor	Västra Götalandsregionen
Conny	Nordin	Landstinget i Östergötland
Urban	Norén	Västra Götalandsregionen
Ragnar	Norrby	Smittskyddsinstitutet
Matts	Olovsson	Landstinget i Uppsala län
Bertil	Olsson	Region Skåne
Nancy	Pedersen	Karolinska Institutet
Katarina	Peltz	Sahlgrenska universitetssjukhuset
Lennart	Persson	Västra Götalandsregionen
Per	Pettersson	HPR Teknik AB
Eeva	Piitulainen	Lunds universitet
Erik	Pileblad	Lundby Sjukhus
Marianne	Pilgaard	Novo Nordisk Scandinavia AB
Marianne	Quiding-Järbrink	Göteborgs universitet
Solbritt	Rantapää-Dahlqvist	Västerbottens läns landsting
Karin	Roberg	Landstinget i Östergötland
Elin	Rosendahl	Biovitrum AB
Ulf	Rosenqvist	Landstinget i Östergötland
Tove	Rylander Rudqvist	Karolinska Institutet
Lars	Rönnblom	Uppsala universitet
Karin	Schmekel	Karolinska Institutet
Peter	Schmidt	TikoMed AB
Tobias	Sjöblom	Uppsala universitet
Henrik	Sjövall	Göteborgs universitet
Alkistis	Skalkidou	Landstinget i Uppsala län
Ingiridur	Skírnisdóttir	Uppsala universitet
Thomas	Skogh	Landstinget i Östergötland
Christer	Slotte	Landstinget i Jönköpings län

Torgny Magnus	Stigbrand Ström	Umeå universitet
Mikael	Sundfeldt	Landstinget i Östergötland
Christer	Sundström	Västra Götalandsregionen
Marie	Sverud	Landstinget i Uppsala län
		Regionalt biobanksregister, Södra sjukvårdsregionen
Ann-Christine	Syvänen	Uppsala universitet
Torbjörn	Söderström	Landstinget i Uppsala län
Anders	Tegnell	Socialstyrelsen
Ulf	Théon	Landstinget i Uppsala län
Ulf	Tidefelt	Örebro läns landsting
Eva	Tillman	Stockholmsläns landsting/Stockholms Regionala Biobankscentrum
		Landstinget Dalarna
Tibor	Tot	Landstinget i Uppsala län
Gunnar	Tufveson	Landstinget i Uppsala län
Torsten	Tuvemo	Karolinska Institutet
Gunnel	Tybring	Landstinget i Uppsala län
Hans	Törmä	CRO filial till PharmaNet Services GmbH
Agneta	Törning	Landstinget i Östergötland
		Umeå universitet
Fredrik	Uhlin	Västra Götalandsregionen
Göran	Wadell	Wahlstedt Medicinsk Konsult AB
Torkel	Wahlin	Landstinget i Uppsala län
Kurt	Wahlstedt	Uppsala universitet
Lars	Wallentin	Landstinget Gävleborg
Bengt	Wallner	Landstinget i Uppsala län
Lars	Wesslen	Sahlgrenska Akademin, GU
Per	Westermarck	Sentoclone AB, Sophiahemmet
Anna	Winkvist	Stockholms universitet
Ola	Winqvist	Karolinska universitetssjukhuset
Neus	Visa	Sport Medical Centre – Sport Med AB
Ulrika	von Döbeln	Universitetssjukhuset MAS
Christian	Åkermark	Lunds universitet
Ann-Kristin	Öhlin	
Agneta	Öjehagen	

APPENDIX 5

– NATIONAL HEALTHCARE QUALITY REGISTRIES IN SWEDEN

National Healthcare Quality Registries in Sweden – 2007

Respiratory Diseases

Swedevox – Respiratory Failure Registry

Swedish Quality Register of Otorhinolaryngology

Childhood and Adolescence

BORIS – Childhood Obesity Registry in Sweden

SWEDIABKIDS – The Swedish Childhood Diabetes Registry

PNQn – Perinatal Quality Registry / Neonatology

SÖK – National Registry of Suspected/Confirmed Sexual Abuse in Children and Adolescents

Circulatory Diseases

RiksSvikt – Heart Failure Registry

SCAAR – Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

Swedish Heart Surgery Registry

RIKS-HIA – Registry on Cardiac Intensive Care

National Registry on Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Riks-Stroke – National Quality Register for Stroke

Swedvasc – Vascular Registry in Sweden

GUCH – Grown-Up Congenital Heart disease Registry

SEPHIA – Registry on Secondary Prevention in Cardiac Intensive Care

National Catheter Ablation Registry

Auricula – National Registry of Atrial Fibrillation and Anticoagulation

Endocrine Diseases

NDR – National Diabetes Registry

Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery

SOReg – Swedish Obesity Surgery Registry

Gastrointestinal Disorders

Swedish Hernia Registry

GallRiks – Swedish Quality Registry on Gallstone Surgery

Swedish Quality Registry for Ventral Hernia

Musculoskeletal Disorders

RIKSHÖFT – National Hip Fracture Registry

Swedish National Hip Arthroplasty Register

Swedish Knee Arthroplasty Register

National Pain Rehabilitation Registry

Swedish Rheumatoid Arthritis Registry

Followup in Back Surgery

Swedish Shoulder Arthroplasty Registry

Swedish Cruciate Ligament Registry – X-base

Swedish National Elbow Arthroplasty Register (SAAR)

Diseases of the Nervous System

SMS – Swedish Multiple Sclerosis Registry

CPUP – Quality Registry for Children with Cerebral Palsy

WebRehab Sweden – Quality Registry in Rehabilitation Medicine

SveDem – Swedish Dementia Registry

Genitourinary Disorders

GYNOP – National Quality Registry for Gynecological Surgery

SRR – Swedish Renal Registry

Cancer

National Prostate Cancer Registry

National Breast Cancer Registry

National Quality Registry for Esophageal and Stomach Cancer (NREV)

Swedish Rectal Cancer Registry

Swedish Gyn-Oncology Registry

Swedish Colon Cancer Registry

Eye Disorders

Swedish National Cataract Register

Swedish Corneal Transplant Register

Macula Register

Other

RIKSÄT – National Quality Registry for Specialized Treatment for Eating Disorders

SIR – Swedish Intensive Care Registry

PsoReg – Swedish Psoriasis Registry

InfCare HIV

Swedish Therapeutic Apheresis Registry

SKaPa – Swedish Quality Register in Caries and Periodontitis

Swedish National Registry of Palliative Care

Senior Alert – National Registry on Nutrition, Fall Prevention, and Pressure Sores

Quality Registry for Emergent Care

APPENDIX 6 – LIST OF ABBREVIATIONS

BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
BIMS	Biobank Information Management System
BISC	Biobank InfraStructure Committee
DISC	Database InfraStructure Committee
ELSI	Ethical Legal Societal Issues
GU	Göteborg University
KI	Karolinska Institutet
KTH	Royal Institute of Technology
LiU	Linköping University
LU	Lund University
NBP	National Biobank Program
SKL	Swedish Association of Local Authorities and Regions
SCB	Statistic Sweden
SLU	Swedish University for Agricultural Sciences
SU	Stockholm University
UmU	Umeå University
UU	Uppsala University
VR	Swedish Research Council
WHO	World Health Organization

REFERRAL ON INVESTIGATION OF BIOBANKS AS A NATIONAL RESOURCE FOR BIOMEDICAL RESEARCH (REMISSFÖRFARANDE)

In December of 2007 the report *Biobanks – Integration of Human Information to Improve health* was distributed to around thirty instances including hospitals, universities, authorities and institutes involved in Swedish biobanks in different ways, together with a letter inviting them to give their official viewpoints on the report to the Swedish Research Council. The full letter in Swedish (Brev till remissinstaser) is included in this report while only the paragraph specifying the request for input is translated to English below:

//

The Research Council now invites viewpoints regarding the report. Both the report and received viewpoints will be the basis for the Research Council's further work to support research that is conducted at, and with the help of, biobanks.

The Research Council would like you, in the event that you or your organisation appears in the report, to examine the text particularly with regard to possible misunderstandings concerning facts and policy-related tasks.

Please also take account of the following in your response:

- What long-term plans does your organisation have for development of biobank-related research?
- What is the nature of your present collaboration with researchers who use biobanks for their research?
- How do you work to make material from biobanks with associated data available for research?
- Which quality aspects do you consider most important in your work with biobanks?
- Do you have further viewpoints or ideas regarding how Swedish biobanks can best support biomedical research?

//

The Swedish Research Council received viewpoints from a majority of the instances, adding a number of important and knowledgeable viewpoints on

challenges and opportunities concerning Swedish biobanks and related research. The original viewpoints (“Remissvar”) as well as a compilation in English (“Compilation of referral replies for the biobank investigation”) are included in this publication.

The report and the viewpoints on the report will constitute the basis for the future actions taken by the Swedish Research Council in order to support Swedish biobanks and related research.

COMPILATION OF REFERRAL REPLIES FOR THE BIOBANK INVESTIGATION

In broad outline, the referral bodies express pleasure that an investigation has been undertaken and that the Swedish Research Council is acting on the issue. It is thought in general that the investigation is reliable and well done, and that it pinpoints several of the problems which must be solved in order to support Swedish biobanks and the research that is conducted with their help.

The six concrete recommendations in the investigation have been commented upon in most of the referral replies, showing both a shared view as regards the importance of financial and organizational support to Swedish biobanks and a divided view of which measures should be given priority. In some cases, it is remarked that the investigation has proceeded too rapidly and been made with small resources and it is proposed that diverse aspects of the biobank issue should be investigated further, preferably with participation by international expertise.

Summary of replies on the investigation's six recommendations:

Recommendation 1 – Biobank Act: *The Research Council should strive to ensure that today's biobank act is revised and replaced with a more researcher-friendly legislation, which also takes account of personal integrity and patient safety.*

Virtually all the referral replies agree that the biobank legislation needs to be revised, that its terminology is inconsistent, and that it needlessly complicates the work with human tissue material. Among other things, mention is made of the Danish model with a "opt-out-register" as an alternative, where the sample donors are presupposed to give their consent to research if they have not joined the register.

The Department of Clinical Testing and the Association of the Swedish Pharmaceutical Industry (LIF) are highly critical of the biobank act's consequences for clinical tests which are already covered by rigorous regulations and legislation, and they think that the law only adds extra work and decreases the opportunities for locating clinical tests in Sweden.

Recommendation 2 – Coordination: *The Research Council should consider*

establishing a “Biobank infrastructure committee, BISC” with national responsibility for coordinating Sweden’s biobanks and developing infrastructures that enable them to be used efficiently in research. BISC should have a strong coupling to DISC, and the coordination should comprise all aspects – including a network of biobanks, middleware solutions, biomolecular analysis, and ELSI.

In general, a need is seen for a national organisation in order to increase accessibility, coordination, and far-sightedness in the work with biobanks. The proposal regarding BISC is supported by most of the referral bodies, in some cases with the reservation that BISC’s tasks need to be investigated further. Northern Swedish Biobanks is apprehensive that a federal organisation would place at risk the advantages which a regional researcher-governed operation gives. Many point out the importance of who it is that receives the assignment to govern and represent BISC, and of avoiding vested interests at all costs. Magnus Stenbeck (DISC), in his statement, expresses support for a partial or total integration of BISC with DISC.

Recommendation 3 – In the short term: *The Research Council should consider establishing a joint announcement together with other research financiers for a genotype-determined national Swedish reference population, arrange an international evaluation of the Life Gene project, and create a network of biobanks and a national biobank register.*

The proposal for financing a national reference population has had a mixed reception, but a preponderantly positive one. SMI thinks that such a reference population should be coordinated with SMI since they already have collected material which can be used for this. KTH and Northern Swedish Biobanks comment that an investment in a reference population will not be profitable in the longer term, among other things because such data will in any case be created within a growing number of studies where Swedish material is analysed, as well as within a Nordic effort by the Nordic Center of Excellence Programme in Molecular Medicine which aims to create a Nordic reference population.

Recommendation 4 – Internationalisation: *The Research Council should consider establishing a joint announcement together with other research financiers for an efficient, flexible middleware solution which should strive for international harmonisation. Three steps should be considered: national harmonisation, Nordic harmonisation and European harmonisation. The Research Council should also support a strong Swedish participation in the project European Biobank Infrastructure, BMMRI. The Research Council should strive for common Nordic*

infrastructures, harmonisation of databases, biobanks and legislation, common global biomolecular analyses and competence centres.

Most of the referral bodies agree that much can be gained by finding IT solutions for a national biobank register and harmonisation of biobanks. Research is benefited by making biobank material and related data easy to see. Several proposals are advanced regarding computer systems for handling biobanks, which are under development as exemplified by NAT-RBR for the County Councils and BIMS at the Karolinska Institute. However, it is noted that the Biobank Act in its present form forbids a national register. The Swedish Data Inspection Board also points out that a national biobank register would presumably need to be specially regulated in law because of its scope and sensitive content. SCB points out that data at SCB are legally protected by secrecy and that their registers therefore cannot be coupled to biobank material.

Several argue that it is important for Sweden to coordinate internationally, but that we should primarily ensure the national coordination. Northern Swedish Biobanks points out that we must look after the special Swedish solutions and ambitions which have given us a leading position in the work with biobanks internationally, such as the careful clinical follow-up that makes Swedish tests particularly attractive.

Recommendation 5 – Coordinated financing: *The Research Council should coordinate financing with other financiers in order to work for long-term financing of biobank infrastructures, and should evaluate new proposals for biobank infrastructures.*

All the referral bodies at universities and colleges which have commented on the question think that it is extremely important to find long-term solutions for financing of Swedish biobanks. Northern Swedish Biobanks believes that an international investigation should be appointed in order to determine where efforts should be made. Of the financiers which have commented, FAS is positive toward participating in a joint effort on the condition that advantage is taken of the entire breadth of research possibilities which are offered by biobanks (such as coupling to environmental data and geographically based information), and SSF does not think it is able to contribute to such an effort. Replies are lacking from VINNOVA and KAW.

Recommendation 6 – Integration: *The Research Council should participate in the IT development in health and medical care so as to create the most useful solu-*

tions for research purposes. The Research Council should strive for very close collaboration of health and medical care with the medical faculties. The Research Council should strive for collaboration between biobanks with biological samples from humans and those with biological samples from other organisms, in order to facilitate comparative research. The Research Council should strive for collaboration with the National Environment Protection Agency regarding biobanks.

The referral bodies agree that close collaboration between universities and medical care, as well as across disciplinary borders, is necessary for world-leading research with biobank material. Many think that the collaborative climate in general functions well. The County Councils, headed by the National Biobank Council, point out that they have already noticed and worked on correcting many of the problems with standardization and accessibility which are mentioned in the investigation, while the research-based organisations feel that the work with human samples which are taken in health and medical care is administratively troublesome.

It becomes clear through a reading of the referral replies that there are many different aspects of significance for the handling of Sweden's biobanks, which makes the issue complicated. There is also enormous engagement on several levels, and a strong will that Swedish biobanks should obtain the best possible preconditions. Many point to the strengths we have in the form of sample collections and registers – as well as national initiatives begun, for instance the work with quality-assuring and standardizing sample collection and handling nationally at the County Councils through the National Biobank Council, and the initiative to coordinate and adapt Swedish biobanks for research purposes through the National Biobank Programme. The overall picture is that Sweden today possesses unique resources, great competence and, not least, a deep commitment to biobank-based research, and that it is these assets which must be the foundation for future efforts.

Referral replies have been received from:

- Swedish Data Inspection Board
- DISC
- FAS
- FORMAS
- Karolinska Institute (KI) and KI Biobank
- Royal Institute of Technology
- Royal Academy of Sciences
- Linköping University and University Hospital
- Lund University

- Lund University Hospital (supported by Scania Region Competence Centres, RSKC)
- Northern Swedish Biobanks (NSB)
- National Biobank Council
- National Biobank Programme
- Environment Protection Agency
- West Götaland Region and Sahlgrenska Academy (including Göteborg University)
- Department of Clinical Testing and Association of the Swedish Pharmaceutical Industry (LIF)
- National Statistics Office of Sweden
- Swedish University of Agricultural Sciences
- Swedish Institute for Infectious Disease Control
- National Board of Health and Welfare
- Foundation for Strategic Research
- Swedish Association of Local Authorities and Regions
- Umeå University
- Uppsala University
- WCN Consortium for Functional Genomics
- Västerbotten County Council

Referral replies are lacking from:

- Central Ethical Vetting Board
- Stockholm University
- Karolinska Hospital
- Uppsala University Hospital
- VINNOVA
- Knut and Alice Wallenberg's Foundation

SAMMANFATTNING PÅ SVENSKA

Introduktion

Kartläggningen av det mänskliga genomet ger forskarna möjlighet att integrera nya data om genetiska riskfaktorer med data om demografi och livsstil som samlats in med modern informationsteknik. Nu finns de tekniska förutsättningarna att föra samman stora volymer av molekylärgenetiska data, som samlats ihop genom att använda nya effektiva plattformar för DNA-analys, med data från kliniska, epidemiologiska och nationella hälsoregister. Global analys av genuttryck och proteinanalyser av biobanksprover erbjuder helt nya möjligheter att utveckla nya diagnosmetoder och botemedel mot vanliga sjukdomar.

Syfte

Syftet med den här studien är att ge en överblick av möjligheterna för biobanksbaserad forskning i Sverige och identifiera de resurser som krävs för att utföra vetenskaplig forskning av högsta kvalitet. Informationen bygger på en hearing som hölls i september 2007, en webbenkät (184 svarande), ett webbforum samt intervjuer med 37 individer vid universitet och forskningsfinansiärer i Sverige och utomlands.

Svensk lagstiftning

Flera lagar reglerar forskningen om biobanksprover. De viktigaste är biobankslagen, etikprövningslagen, sekretesslagen och persondatalagen. Av dessa lagar har biobankslagen fått mest kritik från branschen. Sammanfattningsvis går kritiken ut på att lagen ökar byråkratin, att den inte omfattar alla biobanker, att ansvarsfördelningen är oklar och att lagen gör det onödigt komplicerat att få provgivarnas samtycke. Till följd av den massiva kritiken från alla inblandade parter kommer biobankslagen att ses över under 2008.

Biobanker

En biobank definieras som en långsiktig förvaring av biologiska prover från människa. Proverna kan knytas till specifika individer och är länkade till persondata. Befolkningsbaserade biobanker som används för forskningsändamål samlar också in miljö- och livsstilsdata för att kunna göra mer kraftfulla analyser. Sjukvården administrerar de flesta biobanksprover, eftersom de används i olika screeningprogram, vid diagnostik och för kvalitetsför-

bättring. Flera befolkningsbaserade biobanker för forskningsändamål har etablerats under de senaste 20 åren. De innehåller prover från flera hundra tusen individer och de största finns i Umeå och Lund/Malmö.

Forskarna har främst upplevt följande problem:

- Brist på långsiktig finansiering för att kunna upprätthålla befintliga biobanker eller bygga upp nya anläggningar.
- Svårigheter för utomstående forskare att få tillgång till biobanker.
- Brist på information om existerande biobanker.
- Begränsad tillgång till biobanksprover och rädsla för att förlora kontrollen över prover och data.
- Bristfälliga kopplingar mellan biobanker och databaser i hälso- och sjukvården.
- Brist på harmonisering mellan olika biobanker.
- Höga kostnader för genanalyser – svenska forskare hamnar på efterkälken.
- Brist på kunskap om hur biobanker ska användas effektivt – epidemiologi, genetik, statistik.

De här problemen kan leda till: svårigheter att reproducera forskning och bedriva tvärvetenskaplig forskning, dubbelarbete, förlust eller underutnyttjande av värdefulla prover samt att dagens resurser för modern global analys inte utnyttjas till fullo.

Biobanker används runt om i världen, men de finns främst i Norden, övriga Europa och USA. Den här situationen håller dock på att förändras eftersom stora samlingar nu byggs upp i bland annat Kina och Singapore.

Register i Sverige

Sverige har en fördel tack vare landets många register och databaser över befolkningen. Nationella hälsoregister i Sverige innehåller detaljerad information som kan användas för epidemiologiska studier av den svenska befolkningen och är en värdefull resurs för biobanksbaserad forskning. Hälso- och sjukvården omfattar också nationella kvalitetsregister för att utvärdera behandlingar. Flera databaser finns också utanför hälso- och sjukvården, t ex demografiska databaser, Tvillingregistret och Flergenerationsregistret.

Problem: Tillgången till olika register och databaser varierar kraftigt. Det krävs effektiva kopplingar mellan dessa databaser och biobanker.

Satsningar på infrastruktur

Nationella Biobanksprogrammet, NBP, grundat av Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse, fonden, var aktivt mellan 2002 och 2006. Programmet om-

fattade flera arbetsområden som tog upp kvalitetsfrågor, biostatistik, IT-utveckling i hälsovården, automatiserad teknik (DNA-extraktion, vävnadsmatriser), utveckling av Flergenerationsregistret och forskning om etiska och legala frågor.

Problem: Trots att avsevärda och viktiga ansträngningar gjorts för att öka värdet av biobanker så har målet om en nationell samordning av svenska biobanker aldrig uppnåtts. Tre satsningar har föreslagits för en framtida biobanksinfrastruktur: *Biobank Sweden*, som är en fortsättning av NBP, *Life Gene*, som är en samling av en stor ny kohort bestående av 500 000 individer; och *BIMS*, vilket omfattar utveckling av mjukvara (middleware), som gör det möjligt att koppla samman databaser till ett gemensamt nätverk.

Problem: Det finns ingen nationell samsyn kring dessa tre förslag, de olika grupper som står bakom förslagen har polariserats.

Förslag

För att skapa en sammanhängande, värdefull nationell resurs för biobanksforskning måste flera frågor behandlas. Det finns redan en del lokala infrastrukturer för biobanker, och flera förbättringar och utvecklingar har skett inom ramen för NBP. Därför behöver man i stor utsträckning bygga på befintliga resurser och på den infrastruktur som redan finns på plats, och effektivt samordna dem på nationell nivå. Men det behövs också nya investeringar som gör det möjligt att utföra moderna gen- och proteomanalyser på ett effektivt sätt.

Rekommendation 1 – Biobankslagen:

Vetenskapsrådet bör verka för att dagens biobankslag revideras och ersätts med en mer forskarvänlig lagstiftning, som också tar hänsyn till personlig integritet och patientsäkerhet.

Rekommendation 2 – Samordning:

Vetenskapsrådet bör överväga att inrätta en ”kommitté för biobanksinfrastruktur, Biobank Infrastructure Committee (BISC)” som får ett nationellt ansvar för att samordna Sveriges biobanker och utveckla infrastrukturer som gör det möjligt att använda dem effektivt i forskningen. BISC bör ha en stark koppling till DISC, och samordningen bör omfatta alla aspekter, inklusive ett nätverk av biobanker, mellanvarulösningar (middleware solutions), biomolekylär analys och ELSI (Ethic Legal and Social Issues).

Rekommendation 3 – På kort sikt:

Vetenskapsrådet bör överväga att inrätta en gemensam utlysning tillsammans med andra forskningsfinansiärer för en gentyptestad nationell svensk referenspopulation, arrangera en internationell utvärdering av Life Gene-projektet, skapa ett nätverk av biobanker och ett nationellt biobanksregister.

Rekommendation 4 – Internationalisering:

Vetenskapsrådet bör överväga att inrätta en gemensam utlysning tillsammans med andra forskningsfinansiärer för en effektiv, flexibel, mellanvarulösning (middleware solution) som bör eftersträva en internationell harmonisering. Tre steg bör övervägas: nationell harmonisering, nordisk harmonisering och europeisk harmonisering. Vetenskapsrådet bör också stödja ett kraftfullt svenskt deltagande i projektet European Biobank Infrastructure, BMMRI. Vetenskapsrådet bör verka för gemensamma nordiska infrastrukturer, harmonisering av databaser, biobanker och lagstiftning, gemensamma globala biomolekylära analyser och kompetenscentra.

Rekommendation 5 – Samordnad finansiering:

Vetenskapsrådet bör samordna finansiering med andra finansiärer för att verka för en långsiktig finansiering av biobanksinfrastrukturer samt utvärdera nya förslag om biobanksinfrastrukturer.

Rekommendation 6 – Integration:

Vetenskapsrådet bör delta i IT-utvecklingen inom hälso- och sjukvården för att skapa de mest användbara lösningarna för forskningsändamål. Vetenskapsrådet bör verka för ett mycket närmare samarbete mellan hälso- och sjukvården och de medicinska fakulteterna. Vetenskapsrådet bör verka för samarbete mellan biobanker med biologiska prover från människa och biobanker med biologiska prover från andra organismer för att underlätta jämförande forskning. Vetenskapsrådet bör verka för ett samarbete med Naturvårdverket kring biobanker.

BREV TILL REMISSINSTANSER



Vetenskapsrådet

Datum
2007-12-11
Handläggare
Tove Andersson

Dokumentnummer
811-2007-7597

Remiss angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Dr Stefan Nobel, Stockholms universitet har på uppdrag av Vetenskapsrådets kommitté för forskningens infrastrukturer och ämnesrådet för medicin under två månader gjort en utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning i Sverige. Utredningen visar att det behövs initiativ för att öka tillgängligheten, långsiktigheten och samordningen av svenska biobanker för att dessa ska fungera på bästa möjliga sätt för forskningsändamål.

Utredningen följdes av en hearing vid Vetenskapsrådet den 18 september 2007. Under utredningen har Stefan Nobel inhämtat synpunkter och erfarenheter från ungefär 200 personer, inklusive forskare, biobanksansvariga och myndighetsföreträdare. De som intervjuats av Stefan Nobel eller svarat på den enkät som skickats ut under utredningen finns namngivna på sidorna 39-43 i rapporten. Under utredningens gång har det även funnits möjlighet att lämna synpunkter via ett webbforum. Vetenskapsrådet vill tacka alla som bidragit till utredningen.

Vetenskapsrådet inbjuder nu till att komma med synpunkter på rapporten. Rapporten tillsammans med inkomna synpunkter kommer att ligga till grund för Vetenskapsrådets vidare arbete för att stödja forskning som bedrivs vid och med hjälp av biobanker.

Vetenskapsrådet ser gärna att ni, där ni eller er organisation förkommer i rapporten, särskilt granskar texten avseende eventuella missförstånd vad gäller fakta och policyrelaterade uppgifter.

Beakta gärna också följande i ert yttrande:

- Vilka långsiktiga planer har er organisation för utvecklingen av biobankrelaterad forskning?
- Hur ser ert samarbete med forskare som använder biobanker för sin forskning ut idag?

VETENSKAPSRADET
SWEDISH RESEARCH COUNCIL

Postadress/Postal address
SE-103 78 Stockholm
Svevén

Besöksadress/Visiting address
Regensgatan 56

Telefon: +46 (0)8 546 44 000
Fax: +46 (0)8 546 44 180

Org.nr.
202100-5208

vetenskapsradet@vt.se
www.vt.se





Vetenskapsrådet

- Hur arbetar ni för att göra material från biobanker med vidhängande data tillgängliga för forskning?
- Vilka kvalitetsaspekter anser ni är viktigast i ert arbete med biobanker?
- Har ni ytterligare synpunkter eller idéer angående hur svenska biobanker bäst kan stödja biomedicinsk forskning?

Era synpunkter ska vara ansvarig handläggare vid VR tillånda senast 2008-02-11.

Svara gärna per e-post till tove.andersson@vr.se.

Med vänliga hälsningar

Tove Andersson
Forskningssekreterare
Vetenskapsrådet
Kommittén för Forskningens Infrastrukturer (KFI)

Stödlista:
Akademiska sjukhuset
Centrala etikprövningsnämnden
Database Infrastructure Committee (DISC)
Datanspektionen
FAS
Formas
Göteborgs universitet
Karolinska institutet
Karolinska sjukhuset
Knut och Alice Wallenbergs stiftelse
KJ Biobank
Kungliga tekniska högskolan
Kungliga vetenskapsakademien
Linköpings universitet
Lunds universitet
Medicinska biobanken Umeå
Nationella biobankprogrammet
Nationella biobankrådet
Naturvårdsverket
Norrlands universitetssjukhus
Sallågsrenska universitetssjukhuset
Sveriges lantbruksuniversitet
Smittskyddsinstitutet
Socialstyrelsen
Stiftelsen för strategisk forskning
Statistiska Centralbyrån
Stockholms universitet
Sveriges Kommuner och Landsting
Umeå universitet
Universitetssjukhuset i Malmö
Universitetssjukhuset i Linköping
Uppsala universitet
WGC Consortium for Functional Genomics
Vinnova

REMISSVAR



Datainspektionen

Yttrande
2008-02-07

Dnr
1643-2007
Ert Dnr
811-2007-7597

VETENSKAPSRÅDET
Ink: 2008-02-08
Dnr: 811-2007-7597
Handl: Tove Andersson

Tove.andersson@vr.se
Vetenskapsrådet

Utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Datainspektionen, som har granskat utredningen främst utifrån sin uppgift att verka för att människor skyddas mot att deras personliga integritet kränks genom behandling av personuppgifter, har inga synpunkter på utredningen.

Datainspektionen vill dock uppmärksamma på vikten av att Vetenskapsrådets fortsatta arbete med biobanksrelaterade frågor även innehåller analyser ur ett integritetsskyddsperspektiv. Det finns flera olika regelverk, med integritetsskyddande bestämmelser, som tar sikte på hur personuppgifter får behandlas inom ramen för forskning. Hänsyn måste tas till bestämmelserna i personuppgiftslagen (1998:204), biobankslagen (2002:297), etikprövningslagen (2003:460) och sekretesslagen (1980:100). Det ska även nämnas att register med ett stort antal registrerade och ett särskilt känsligt innehåll kan behöva regleras särskilt i lag. Beroende på utformning och innehåll skulle det kunna aktualiseras om man i framtiden skapar ett nytt nationellt biobanksregister.

Detta yttrande har beslutats av generaldirektör Göran Gräslund i närvaro av chefsjuristen Leif Lindgren, datarådet Katja Isberg Amnås och juristen Patrik Sundström, föredragande.

Göran Gräslund

Patrik Sundström

Postadress: Box 8114, 104 20 STOCKHOLM
Besöksadress: Fleminggatan 14, plan 9
Webbplats: www.datainspektionen.se

E-post: datainspektionen@datainspektionen.se
Telefon: 08-657 61 00
Telefax: 08-652 86 52

Magnus Stenbeck
Utlåtande om biobanksutredningens förslag

2008-02-21

Detta utlåtande ska betraktas som mitt eget tills dess det behandlats i DISC.

De samordningsfrågor som aktualiseras i utredningen är i viktiga avseenden parallella till de som drivs i DISC. Flera projekt som nu drivs i DISC:s regi tar tag i de frågeställningar som diskuteras. Detta gäller databaser som härrör från biobanker. Andra frågor är specifikt biobanksrelaterade, såsom handhavandet av biologiskt material och prioriteringen mellan olika projekt när det gäller användningen av detta.

DISC har fr.o.m. 2008 ansvar för samordning av infrastruktur som rör data inom samhällsvetenskap, humaniora, epidemiologi och klimat och miljöforskning. De anslag till stora databaser som hittills har delats ut har genom skrivningar i utlysningstexten hittills utestlutit biobanker.

DISC har initierat och driver utöver anslag till stora databaser samordning av dataresurser genom tillskapandet av Svensk Nationell Datatjänst i Göteborg och den kommande Svenska Nationell Datatjänst för klimat och miljö. En för biobankerna ännu viktigare aktivitet är den samordning av registerdata och registerdokumentation som sker inom MONA, där även hälsoregistrerna kommer att läggas in under 2008. Systemet har växt till att omfatta ca 350 användare inom HumSh-området, men omfattar ännu inte hälsodata.

På sikt planeras MONA kunna ingå som en nod i ett federerat system där data från myndigheter och forskargrupper kan knytas samman utan att fysiskt ligga på samma plats. DISC har initierat ett separat projekt för att utveckla en sådan databaslösning som under 2008 ska demonstrera användbarheten av federerade lösningar inbegripet data från MONA-systemet inklusive hälsodata vid EpC. En viktig kugge i detta system och dess parallella utveckling jämfört med biobanksdata är medverkan av Jan-Erik Litton som ansvarar för driften av BIMS.

Utvecklingen av MONA ligger i dagsläget framför allt på att skapa ett gemensamt dokumentations- och beställningssystem för registerdata varmed forskare kan få översikt och transparens i vilka data som finns, hur de kan samköras, och vilka data som är jämförbara i det svenska registersystemet. Detta dokumentationssystem ska enligt överenskommelsen mellan VR och SCB vara färdigställt under kalenderåret 2008, varefter också en centraliserad databas med SCB-data finns vid SCB. MONA kan efter detta börja fungera som en nod i ett distribuerat (federerat) system där även stora dynamiska databaser vid universitet kan ingå, under förutsättning att dokumentation av externa data kan göra kompatibla med registerinformationen. Att få MONA att fungera i ett federerat system är mycket väsentligt för forskning där datakraven är höga, såsom t.ex. inom biobanksområdet.

DISC har också initierat en utredning av rättsliga frågor om möjligheten att bygga gemensamma infrastrukturer för forskningsdata. De rättsliga hindren är idag betydande

och berör delvis grundläggande principiella rättsfrågor. Förhoppningen är därför att denna utredning ska leda fram till en översyn av rättsystemet. Målen för detta ska vara 1. effektiviserat resursutnyttjande av data för forskning och 2. effektivisering/enhetlighet i databehandling och bedömningen av såväl etik i forskning/integritetsskydd som upphovsrättsliga frågor och skydd för kommersiella företag vad avser användning av uppgifter, texter, observationer etc.

Utredningen omfattar i dagens läge inte den särskilda lagstiftningen inom biobanksområdet, men kan och bör utvidgas till detta område särskilt där integritetsfrågorna är parallella och kanske ibland identiska.

En ytterligare parallell mellan de frågor som idag handhas av DISC och biobanksfrågorna är avgränsningen mellan behov och resurstilldelning vad avser forskningsverksamhet och datatillförsel för att underlätta hälso- och sjukvårdens arbete. Inom DISC:s traditionella område kommer och har frågor om utveckling av hälso och sjukvårdens kvalitetsregisterdata för forskning aktualiserats. Patientdatalagen medger ett distribuerat informationssystem för hälso- och sjukvården, men är oklar vad gäller om detta kan användas för hälsouppföljning och forskning. Liknande gränsdragningsfrågor behöver lösas inom klimat och miljödatabasområdet, där man i offentliga utredningar på senare tid inte har tagit tag i forskningens frågor på ett tillfredsställande sätt.

Punkt 3 i DISC:s "Strategiska målsättningar på lång sikt" lyder:

"På kort sikt fokuserar DISC på samordning av databaser inom humaniora, samhällsvetenskap och epidemiologi. På längre sikt utvidgas verksamheten till att omfatta alla vetenskapsområden där gemensamma databaser och kontinuerlig nationell dataförsojning utgör en viktig förutsättning för forskningen."

Mot denna bakgrund förefaller det som en logisk lösning att inlemma biobanksfrågorna i DISC:s verksamhet och att eliminera den gränsdragningsfråga som idag finns i utlysningstexten vad gäller detta område. Detta kräver dock kanske att man utvecklar undergrupper eller utskott av DISC som handhar vetenskapsspecifika dataproblem i nära samarbete med respektive ämnesråd.

En sådan organisation skulle kunna vara analogt till den modell två som visas i utredningen med det tillägget att det inrättas en övergripande samordningsfunktion mellan "nuvarande DISC" och BISC. "DISC-utskotten" skulle då kunna behålla en kritisk massa av tillräckligt många ledamöter med kompetens inom de ämnesspecifika områdena för att kunna bevaka de särskilda intressen som faller utanför det gemensamma DISC. Utskotten skulle i samarbete med ämnesrådets prioriteringskommittéer kunna ta ställning till ansökningar om stöd inom olika områden och utse representanter i övergripande projekt. En samordningsfunktion dem emellan skulle utgöra en garanti för att gemensamma frågor inte faller mellan stolarna i samarbetet.

Man kan också se mitt förslag som analogt till modell 1, men med tillägget att under DISC läggs utskott för strategiska frågor inom avgränsade områden.

Magnus Stenbeck, föreståndare DISC

geografiskt baserad information. Detta bör även beaktas vid ett eventuellt tillskapande av en nationell biobank. FAS ställer sig vidare bakom förslaget om en decentraliserad biobankslösning och ett nationellt biobanksregister. FAS avstår från att ta ställning till förslaget om en internationell review av det s.k. Life Gene projektet, då detta primärt ligger utanför FAS centrala ansvarsområde.

Vetenskapsrådet bör överväga en gemensam utlysning, tillsammans med andra forskningsfinansierare, av medel för att tillskapa ett informationssystem som knyter samman information från olika biobanker och andra relevanta databaser och göra denna sökbar på ett effektivt sätt (s.k. middleware). Detta bör även vara ett led i ett starkt internationellt deltagande i infrastrukturprojekt avseende biobanker.

FAS anser att detta är av största vikt för att kunna utnyttja den unika forskningspotential som finns i Sverige och i litet fåtal andra länder, som ligger i en koppling mellan biobanksinformation och information från klinisk och befolkningsbaserad epidemiologisk forskning samt möjligheten till koppling till geografiskt baserad information. FAS understryker därför vikten av att hela denna bredd av möjligheter beaktas vid konstruktionen av dessa utlysningar.

Vetenskapsrådet bör koordinera medelstulldelning, tillsammans med andra forskningsfinansierare, i syfte att främja tillgången till långsiktig finansiering för infrastruktur avseende biobanker, samt bedöma ansökningar avseende uppbyggnad eller utveckling av sådan infrastruktur.

FAS ställer sig bakom även detta förslag, med kommentaren att det är viktigt att även i detta sammanhang beakta att denna koordination genomförs med representanter för hela bredden av forskningsmöjligheter som bygger på koppling av molekylärt baserad, individbunden och geografiskt relaterad information.

Vetenskapsrådet bör delta i ICT-utvecklingen inom Hälso- och sjukvården för att skapa lösningar som lämpar sig väl för att underlätta forskning via biobanker. Vetenskapsrådet bör även verka för ett allmänt närmare samarbete mellan hälso- och sjukvården och landets medicinska fakulteter. Vetenskapsrådet bör även främja samarbete mellan mänskliga biobanker och biobanker avseende andra arter, för att främja komparativ forskning, samt främja samarbete med Naturvårdverket avseende biobanker.

FAS stöder detta förslag till initiativ från VR och betonar samtidigt vikten av att dessa genomförs i god kommunikation med representanter för hela bredden av forskningsmöjligheter som bygger på koppling av molekylärt baserad, individbunden och geografiskt relaterad information.

Vetenskapsrådet önskar dessutom särskilt svar på följande frågor:

Vilka långsiktiga planer har FAS för utvecklingen av biobanksrelaterad forskning?

FAS ansvarsområde avser inte de aspekter som primärt förknippas med denna typ av forskning och kan därför i dagsläget inte sägas ha några långsiktiga planer i detta sammanhang. Det har dock blivit tydligt att inkommande ansökningar till FAS, inom FAS ansvarsområde, i snabbt ökande grad avser kopplingar till information som hämtas från

2008-02-11 Dnr 2007-3154
Dossier 12

Vetenskapsrådet
103 78 STOCKHOLM

Remissvar avseende utredning från Vetenskapsrådet om "Biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning"
(811-2007-7597)

Vetenskapsrådet har initierat en utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning i Sverige. Uppdraget som utredare gavs till Dr Stefan Nobel vid Karolinska Institutet. Utredningen visar att det behövs initiativ för att öka tillgängligheten, långsiktigheten och samordningen av svenska biobanker för att dessa ska fungera på bästa möjliga sätt för forskningsändamål (sammanfattning från missivskrivelse).

Utredningen föregicks av en hearing arrangerad av Vetenskapsrådet den 18 september 2007. Utredaren har insamlat information från ungefär 200 personer, inkluderande forskare, biobanksansvariga och myndighetsföreträdare.

I utredningen framförs följande rekommendationer:

Vetenskapsrådet skall verka för en revidering av lagstiftningen kring biobanker för att underlätta forskning utan att negativt påverka frågorna som rör personlig integritet och sekretess. Detta kan göras genom en harmonisering med existerande lagstiftning i övriga nordiska och europeiska länder.

FAS instämmer helt i detta.

Vetenskapsrådet bör överväga tillsättandet av en kommitté, BISC (Biobank Infrastructure Committee) som skall få ett nationellt ansvar för koordineringen av svenska biobanker och för att utveckla en infrastruktur som möjliggör effektiv forskning.

FAS ställer sig helt bakom detta förslag, med kommentaren att det är viktigt att en sådan kommitté får en bred representation som inkluderar representanter för klinisk och befolkningsbaserad epidemiologi samt även representanter för forskning som använder geografiska koordinater som möjliggör koppling mellan miljöbaserad exponering och individdata.

Vetenskapsrådet bör överväga en gemensam utlysning, tillsammans med andra forskningsfinansierare, av medel för att tillskapa en Biobank som utgör en referensbas för den svenska befolkningen. Vidare, initiera en internationell review av det s.k. Life Gene projektet och etablera en decentraliserad biobankslösning och ett nationellt biobanksregister.

FAS ställer sig bakom förslaget om gemensamma utlysningar som även bör beakta den forskning som kan möjliggöras genom en koppling av epidemiologiska individdata och

biobanker, vilket lett till en ökande insikt om den stora potentialen för denna typ av forskning, även för FAS. FAS kommer därför att beakta detta i den kontinuerligt pågående strategidiskussionen avseende FAS uppdrag.

Hur ser FAS på samarbetet med forskare som använder biobanker för sin forskning idag?

FAS anser att ett samarbete mellan representanter för klinisk och befolkningsbaserad epidemiologi samt även representanter för forskning som använder geografiska koordinater som möjliggör koppling mellan miljöbaserad exponering och individdata, är av mycket stor vikt för flera av de forskningsområden som FAS har ett primärt ansvar för. FAS menar att en stor del av den potential som finns i Sverige jämfört med många andra länder, bara kan tas till vara om den nämnda typen av kopplingar görs mellan forskare och databaser. Ett sådant samarbete är därför en forskningspolitisk fråga av hög prioritet där FAS ser sig som en viktig deltagare och bollplank avseende kopplingar mellan biobanksinformation och forskning inom sitt ansvarsområde.

Hur arbetar FAS för att göra material från biobanker med vidhängande data tillgängliga för forskning?

FAS har hittills inte lyft denna fråga specifikt, men mot bakgrund av ovanstående ser FAS fram emot att delta aktivt i de föreslagna initiativen som avser att hantera denna typ av frågor.

Vilka kvalitetsaspekter anser FAS är viktigast i arbetet med biobanker?

FAS vill främst betona vikten av att de informationssystem som byggs upp för att koordinera och kvalitetssäkra information från biobanker och som syftar till att göra denna så tillgänglig som möjlig för forskarsamhället, beaktar kopplingen till databaser avseende klinisk och befolkningsbaserad epidemiologi samt även till forskning som använder geografiska koordinater som möjliggör koppling mellan miljöbaserad exponering och individdata.

Har FAS ytterligare synpunkter eller idéer angående hur svenska biobanker bäst kan stödja biomedicinsk forskning?

Inget utöver vad som framförts ovan.

Detta yttrande har utarbetats av ledamoten i FAS styrelse, professor Per-Olof Östergren.

För Forskningsrådet för arbetsliv och socialvetenskap

Erlend Hjelmquist
Huvudsekreterare



Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande, Formas
The Swedish Research Council for Environment, Agricultural Sciences and Spatial Planning

Vetenskapsrådet
 103 78 STOCKHOLM

Datum/date: 2007-12-18
 Diarienummer/ref: 121/2007-1959
 Handläggare/our ref: Lena Strålsjö



Remiss angående utredning om biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning (VR 2007-7597)

Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande (Formas) har tagit del av den av Vetenskapsrådet utförda utredningen om biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning.

Formas har inga synpunkter på förslaget.

I detta ärende har generaldirektör Rolf Annerberg beslutat. Forskningssekreterare Lena Strålsjö har varit föredragande.


 Rolf Annerberg
 Generaldirektör


 Lena Strålsjö
 Forskningssekreterare



**Karolinska
Institutet**

Beslut
2008-02-12

Dnr 4098/07-602
1 / 1

Rektor

Vetenskapsrådet

103 78 STOCKHOLM

VETENSKAPSRÅDET
Ink 2008-02-14
Dnr 811-2007-7597
Handl. Dove Aronsson

**Remissvar angående utredning om biobanker som en nationell resurs för
biomedicinsk forskning (dnr 811-2007-7597)**

Karolinska Institutet och KI Biobank har inbjudits att lämna synpunkter på rapporten om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning och lämnar gemensamma synpunkter enligt bilaga.

Ärendet har beretts av en arbetsgrupp bestående av professorerna Nancy Pedersen (sammankallande), Jan Carlstedt-Duke, Lars Kläreskog, Jan-Eric Litton, Monica Nistér, Juni Palmgren och docent Gunnel Tybring, avdelningschef KI Biobank samt handläggare Britt-Marie Dehn.

Beslut i ärendet har fattats av undertecknad rektor i närvaro av universitetsdirektör Karin Röding, efter föredragning av professor Nancy Pedersen. Närvarande därtöver var administrativ direktör Bengt Norrving och Medicinska föreningens ordförande Anna Chotigasatien.


Harriet Wallberg-Henriksson


Britt-Marie Dehn

Bilaga: Yttrande

Postadress
Karolinska Institutet
171 77 STOCKHOLM

Handläggare
Britt-Marie Dehn

Telefon
08-024 000 00 vx
08-024 864 88 direkt

Fax
08-33 19 00

E-post
Britt-Marie.Dehn@ki.se
Webb
ki.se

Org.nummer: 202100 2973



**Karolinska
Institutet**

REMISSVAR

Dnr 4998/07-002

2008-02-08

1 / 8

Vetenskapsrådet

103 78 STOCKHOLM

Remiss angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning (dnr 811-2007-7597)

Karolinska Institutet (KI) och KI Biobank har inbjudits att lämna synpunkter på rapporten om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning och lämnar här ett gemensamt yttrande.

Vi noterar med tillfredsställelse de synpunkter och argument som på ett föredömligt sätt förs fram i Stefan Nobels utredning, i synnerhet vad gäller Vetenskapsrådets (VR:s) roll som representant för forskarsamhället i såväl nationella som internationella samarbeten avseende forskningsbiobanker.

Som beskrivs i utredningen är den stora bristen i dagsläget avsaknaden av en nationell samsyn i fråga om standardiserad och systematisk insamling av prover och data. Fortfarande bedrivs all insamling på initiativ av enskilda forskare, vilket i sin tur är en konsekvens av hur forskningen finansieras. Ett viktigt utgångsläge för VR:s fortsatta arbete måste vara ett perspektiv där forskningens behov integreras med sjukvårdens. VR kan spela en avgörande roll som representant för forskarsamhället i en kraftsamling som avser att koordinera olika aktörer, däribland främst Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och landets medicinska fakulteter. Tillsammans med övriga forskningsfinansiärer kan VR med fördel fungera som språkrör gentemot regeringen och även ta ett helhetsgrepp avseende svensk biobanksrelaterad forskning i ett internationellt perspektiv.

Nedan följer specifika synpunkter på de rekommendationer som föreslås i utredningen.

1. Översyn av biobankslagen

Syftet med biobankslagen var primärt att tillgodose vårdens behov samt att skydda individens integritet. Precis som Stefan Nobel skriver, har SKL lagt ner stora resurser på att implementera lagen inom vården med utgångsläget att också tillgodose forskningens behov. I det senare avseendet är lagen dock bristfällig. Lagen omfattar inte alla provsamlingar och i stället för att ta hänsyn till forskningens specifika behov avseende access till prov och information har implementeringen av lagen medfört en ohanterlig byråkrati vid insamlingen av prov och data. När ett nationellt biobanksregister införs skulle en nationell "opt-out"-princip, enligt dansk modell, på ett avgörande sätt förenkla hanteringen utan att äventyra integritet och säkerhet.

Postadress
171 77 STOCKHOLM
Org.nummer: 202100 2973

Besöksadress
Nobels väg 5

Telefon
08 524 800 00

Fax
08 33 19 20

Webb
ki.se



Ny forskning från bl.a. bioetikforskare har också visat att de som lämnar prover (patienter och andra) har en stark preferens för s.k. "breda samtycken", vilket väl stämmer överens med forskningens och vårdens behov och samtidigt minskar behovet av upprepade och överlappande ansökningsprocedurer. Förutsättningarna för sådana breda samtycken bör utredas särskilt.

Det finns en del sakfel i dokumentet avseende biobankslagen. Några exempel:

- "lagen gäller bara om provet förvaras länge". Lagen gäller från dag 1 om provet avser forskning.
- "prov som ingår i en sekundär biobank får utlämnas (handed out)". Detta är inte tillåtet. Däremot är lagen mycket stödjande när det gäller att skicka prov för analys världen över i anslutning till ett vetenskapligt samarbete.
- "att man behöver inhämta nytt samtycke för redan insamlad material om man vill använda detta för ett annat syfte". Detta gäller inte allmänt utan beslut fattas av etikprövningsnämnden.

Förslag från KI och KI Biobank: VR bör ta ett nationellt ansvar och driva kravet på en lagöversyn samt säkerställa att forskare inom biomedicin och bioetik är representerade. Detta måste ske i samordning med företrädare för vården, SKL och Socialstyrelsen.

2. Nationell koordinering av biobanker för forskning

En svaghet i dagens system är avsaknaden av infrastrukturer som medger en systematisk och kvalitetssäkrad insamling av prov för vård och forskning. Det är därför av största vikt att ha ett nationellt perspektiv i det fortsatta arbetet. Just avsaknaden av nationell samordning för datahantering och ontologier innebär stora svårigheter med att integrera retrospektivt insamlad material. En nationell samordning, t.ex. genom "Biobank Infrastructure Committee" (BISC), förutsätter ett samarbete med SKL och bygger på det arbete som SKL driver för att utveckla ett nationellt biobanksregister. Det är viktigt att beakta att biobanker, till skillnad från t.ex. hälsoregister, är en begränsad resurs och riktlinjer måste därför finnas för prioriteringar. Frågor av etisk och legal karaktär liksom kvalitetsfrågor blir då centrala.

Utveckling av nationella kvalitetssystem för prospektiva samlingar bör vara en prioriterad fråga för BISC. Man måste kunna validera att ett prov som analyseras om 10–20 år har en säkerställd kvalitet och identitet vid analystillfället, samt att man har tillgång till relevanta data knutna till provet. Eftersom kvaliteten varierar på befintliga samlingar är det viktigt att fokus läggs på framtida samlingar.

Det behövs en nationell förankring och samordning kring planering, dimensionering och genomförande av populationsbaserade prospektiva studier för att tillgängliggöra resursen för hela forskarsamhället. Vid skapandet av en nationell infrastruktur bör VR aktivt satsa på nationella expertgrupper inom olika



sjukdomsområden med ansvar att identifiera framtida behov och samordning av resurser, inklusive biobanker. Dessa expertgrupper bör även ha en tydlig förankring inom de nationella kvalitetsregister som SKL ansvarar för.

3. Förslag på omedelbara åtgärder

Utredaren föreslår att man ska etablera ett nationellt biobanksregister. Detta arbete har redan initierats av SKL och inte, som felaktigt anges i dokumentet, av Nationella Biobanks Programmet, NBP. För att detta register ska bli ett verktyg för forskning krävs att man även inför ontologier och datastrukturer för biobanker samt en nationell databasstruktur för patologins vävnadsprover. KI Biobank har utvecklat en informationsplattform för hantering av forskningsrelaterad information kopplad till provgivare och prover som insamlats inom medicinska studier. Plattformen kallas BIMS (Biobank Information Management System) och används av forskare för att på ett smidigt sätt kunna lagra, länka, söka och dela information. KI stödjer det andra delförslaget att utveckla federerade biobankslösningar och informationssystem såsom BIMS.

Vidare föreslås att man ska skapa en nationell provsamling för genomisk sekvensering som kan utgöra en referenspopulation, ett förslag som KI stödjer starkt. I de fall man vill utnyttja redan insamlat material måste detta bygga på kvalitetsssäkrade insamlade prov. I en utlysning för ett nationellt projekt bör det finnas en mycket tydlig kravspecifikation för en kvalitetssäkrad hantering och en IT-struktur som medger att prov och data kan bli en öppen nationell forskningsresurs. För att öka tillgängligheten måste man också skapa en struktur för hur genotypdata lagras.

KI har en positiv inställning till förslaget om en internationell utredning av LifeGene och vill betona vikten av att detta sker skyndsamt. LifeGene-projektet blev 2007 högst rankat avseende vetenskapligt värde i VR:s utvärdering inom KFI men tilldelades trots detta inga medel. Utredningens förslag att VR inte alls ska ta ekonomiskt ansvar för LifeGene ("Any funding ... should be outside VR's responsibilities") anser KI vara olyckligt. VR har en avgörande roll när det gäller att skapa förtroende i samhället för befolkningsbaserade studier som använder sig av biobanker. Som ett centralt sådant projekt är LifeGene beroende av VR:s stöd. En styrka hos LifeGene är att insamlingen av data och biologiska prov startar då provgivare är unga och flertalet friska. LifeGene erbjuder ett forum för att skapa en samordnad resurs för forskning och sjukvård där VR och SKL är två viktiga aktörer.

4. Infrastrukturer för registerbaserad forskning i ett internationellt perspektiv

VR:s intention att skapa biltre förutsättningar för registerbaserad forskning har hittills inte förverkligats. I förslaget beskrivs bl.a. MONA som - med stöd från VR



- skulle bli ett verktyg för populationsbaserad forskning. MONA kan dock inte hantera data från biobanker. I och med att svenska dataproducerande myndigheter i ökande grad tillgängliggör data via MONA blir det allt svårare för forskare att samköra svenska registerdata med forskarens egna data från biologiska prover. Detta i sin tur äventyrar svensk populationsbaserad medicinsk forskning.

KI:s förslag: VR har investerat stora resurser i MONA och det är viktigt att VR bevakar att tillgängligheten för registerdata utvecklas på ett sätt som gynnar även den medicinska forskningen. Samtidigt bör VR satsa på ett informatiksystem som möjliggör integration och analys av experimentella data, registerdata samt kliniska data, tillsammans med information om enskilda prover inom biobanker. En satsning på ett sådant system kommer att vara avgörande för vår förmåga att fullt utnyttja våra biobanker i framtiden. BIMS, med tillhörande moduler i ett federerat system, som utvecklats vid KI Biobank, har rönt stor internationell uppmärksamhet och det bör skapas resurser som leder till att BIMS kan fortsätta att utvecklas och bli en nationell resurs.

Allt Norden och Sverige har en unik infrastruktur för populationsbaserad genetisk forskning är väl känt. Det är viktigt att värna om detta försprång, vilket kräver en kraftfull satsning på ett system för att koppla information från nationella hilsoregister och andra databaser på ett sätt som möjliggör analyser som sker på provsamlingar i våra biobanker. KI stödjer förslagen om ett utvecklat samarbete med övriga nordiska länder samt integrering i BBMRI.

5. Koordinera andra finansiärer och EU-projekt

Inom ESFRI har det satsats på ett flertal projekt som direkt anknyter till biobanker. Förutom BBMRI, som syftar till en paneuropeisk samordning av infrastruktur för biobanker och biomolekylära resurser, ingår biobanker som en viktig komponent i såväl EATRIS som ELIXIR. Svenska akademiska forskargrupper – med stöd från VR – spelar en aktiv roll i samtliga dessa projekt. Den fortsatta utvecklingen av dessa projekt förutsätter dock en satsning av nationella resurser. Via bred svensk medverkan i BBMRI kan Sverige få en ledande roll i biobanksutvecklingen inom Europa och därmed skapa en viktig konkurrensfördel. En nationell medverkan *via VR och på regeringsnivå* skulle få stor betydelse. VR har ett särskilt ansvar för att koordinera en nationell samling av biobankerna vilket är en förutsättning för en fortsatt stark roll inom BBMRI.

Övriga aktörer: Förutom investering i biobanksinfrastrukturen som en långsiktig forskningsresurs behövs även en långsiktig planering för hur dessa resurser ska användas i framtiden inom specifika forskningsprojekt med riktad finansiering. Det är därför viktigt att VR aktivt samordnar planeringen av forskningsbiobanker och deras nyttjande med de stora forskningsfinansiärerna. Vidare utgör biobankerna en viktig resurs för utveckling, verifiering och uppföljning av nya läkemedel och behandlingar. Eftersom detta sker inom industrin, framför allt



läkemedelsindustrin, är det av vikt att samordna utvecklingen av biobankerna med VINNOVA.

6. Ökad integrering av forskning inom sjukvården

Provhantering är ytterst en fråga för sjukvården där landstingen har full suveränitet. Som beskrivs i utredningen utgör patologins biobanker den i särklass största biobanken och är utifrån ett vetenskapligt perspektiv en viktig resurs för translationell forskning. Problemet är dock en total avsaknad av nationella principer och riktlinjer för hur man på ett systematiskt sätt ska samla in ofixerade vävnadsprover vid sidan av de formalinfixerade och paraffinibläddade proverna i rutinen. Sådan insamling är en förutsättning för individualiserad behandling och targetanalys, då det ofta krävs undersökning av materialet på epigenetisk nivå, DNA-, RNA- och/eller proteomnivå. Även riktlinjer för insamling av blod-DNA och plasma/serum saknas i dag.

KI föreslår att VR i samarbete med SKL bygger vidare på Nationella Biobanksprogrammets intentioner att samordna en systematisk och kvalitetssäkrad insamling av data och prover. För att detta ska bli framgångsrikt, och inte som hittills fragmenterat och beroende av enskilda forskares engagemang, måste ansvaret ligga på huvudmännen för vård och forskning. KI föreslår därför att man

- etablerar ett nationellt patologiregister med tillhörande information om materialet
- standardiserar klinisk information från sjukvården så att information kan kopplas till biobanksprov på ett bättre sätt
- utvecklar den nationella strategin för informatik i sjukvården för att forskningens behov ska kunna beaktas mycket mer kraftfullt än idag. Vid denna planering bör man redan från början sträva efter lösningar som kan integrera biobanker och resultat erhållna från analyser av biologiska prov i den nationella IT-strategin för vården.


Karolinska Institutets svar på remissens särskilda frågor:
Vilka långsiktiga planer har er organisation för utvecklingen av biobanksrelaterad forskning?

KI Biobank har sedan 2004 byggt upp en internationellt uppmärksammad infrastruktur för en informatikbaserad biobank. Biobanksservicen, som omfattar alla steg från provhantering till förvaring och uttag, är styrd av ett kvalitetsledningssystem där IT utgör navet i verksamheten för att säkerställa spårbarheten av prov och provgivare, inklusive informerat medgivande. KI Biobank som 2007 blev ISO-ackrediterad har idag en personalstab på 20 personer och en budget på drygt 20 mkr. Biobanken har även i uppdrag att ansvara för att redan insamlade prov, som bedöms ha ett högt vetenskapligt värde och bra kvalitet, ska integreras i biobanken. Inom Karolinska Universitetssjukhuset finns Biobank Karolinska med ett stort antal provsamlingar för vård och forskning inklusive patologins vävnadsprovsamling för forskning. Den senare består av fruset material från flertalet vanliga humana tumörtyper.

KI Biobanks vision är att utgöra en vetenskaplig resurs för biobanksrelaterad forskning genom att material och information görs tillgängliga för nationella och internationella studier. Utvecklingen av BIMS (Biobank Information Management System) har därför fått ett starkt ekonomisk stöd under 2008. Genom BIMS får nu forskare åtkomst till data och de kan även söka och filtrera variabler genom en intuitiv sökmotor tillgänglig via Biobankens portal. BIMS-systemet har också utvecklat en funktionalitet för att integrera selekterad information från kliniska databaser på Karolinska Universitetssjukhuset, inhämtad från patientjournaler. Under 2008 kommer KI Biobank att fortsätta utvecklingen av BIMS-portalerna så att genotypinformation kan göras tillgänglig på Internet för olika typer av samarbeten och uppbyggnaden av Karolinska Institutet GeneData Bank kan påbörjas.

Hur arbetar ni för att göra material i biobanker med vidhängande data tillgängliga för forskning?

Ett av huvudsyftena med att utveckla en informatikbaserad biobank är att främja samarbete mellan forskargrupper så att provsamlingarna och informationen som lagras på KI Biobank på sikt blir en gemensam resurs. I dag finns drygt 40 olika studier med prov från ca 50.000 provgivare. Ca 35 % av resursen kommer från prov som insamlats på tvillingar som utgör en nationell resurs tillgänglig för forskning. På biobankens hemsida finns sammanfattande information om varje studie. Svenska tvillingregistret har väl utvecklade principer för hantering av frågor angående utnyttjandet av data från tvillingarna.

Sedan januari 2006 arbetar också biobanksenheterna vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset för gemensamma mål för all biobankshandling. För att kunna skapa en sammanhållen biobanksorganisation och uppfylla lagens



krav på kvaliteten, säkerhet och spårbarhet har detta samarbete resulterat i en gemensam kvalitetshandbok med färdiga mallar och ett webbaserat IT-stöd (LIMS). Genom att erbjuda forskare ett kvalitetssäkrat verktyg för spårbarhet och standardiserad dokumentation om varje provsamling som kan göras publik finns förutsättningar för ökad användning av befintliga provsamlingar. Systemet kommer att vara kopplat till Stockholms regionala biobanksregister och till det nationella biobanksregistret.

Vilka kvalitetsaspekter anser ni vara viktigast i ert arbete med biobanker?

Kvalitet omfattar hela kedjan från det att studien planeras och prov samlas in till det att provet lagras i frysar för att i nästa led distribueras till olika analysplattformar. Kraven varierar stort beroende på om det är blod för genetiska analyser, om man ska processa vävnadsprover för patologisk analys eller ta prov för proteomik. Vi saknar här tyvärr erkända nationella kvalitetskriterier för det biologiska materialet. Kvalitet innebär därför att man redan vid insamlandet säkerställer att prov i framtiden kan användas så brett som möjligt.

En gemensam nämnare är således kravet på en heltäckande dokumentation och att man kan säkerställa spårbarheten av prov kopplat till provgivare, samtycken och tillhörande data. Det är just kvaliteten på insamlade data och spårning av samtycken som är ett problem när tidigare insamlat material ska integreras i biobanker.

Har ni ytterligare synpunkter eller idéer angående hur biobanker bäst kan stödja biomedicinsk forskning?

Helgenomtäckande associationsstudier (genome-wide association studies, GWA) som inkluderat tusentals prover från fall och kontroller har fått stort genomslag under 2007. För att möta ett ökat krav på snabb tillgång till ett väl karakteriserat material krävs centraliserade och kvalitetssäkrade faciliteter med etablerade rutiner och teknologier för automatiserad provhantering. Ett annat kraftfullt verktyg som kan få stor genomslagskraft är kvantifiering av relativa allelfrekvenser i poolade DNA-prov, vilket enbart kan göras på högkvalitativt DNA som poolas med hög precision. En nyare och allt viktigare forskningsinriktning avser storskaliga befolkningsbaserade studier inom proteomikområdet, som ställer nya, och hittills bristfälligt kända, krav på hantering av prover och information.

Det är mycket viktigt att alla aktörer får möjlighet att påverka den nationella IT-strategin för vården, och att forskningsföreträdare samt företrädare för arbete med biobanker kan medverka i planeringen. Att integrera information från sjukvården, via IT-system i den dagliga vården, med forskning och kunskap vunnen från biobankbaserade analyser, är den enskilt viktigaste framgångsfaktorn för svensk klinisk forskning och därmed för framtida vård och behandling.



**Karolinska
Institutet**

REMISSVAR

Dnr 4998/07-602

2008-02-06

8 / 8

VR har ett viktigt och tungt ansvar att, i samarbete med andra finansörer och myndigheter samt de medicinska fakulteterna, driva den infrastrukturella utvecklingen på biobanksområdet. Det är en förutsättning för högklassig framtida biomedicinsk forskning i Sverige och för framgång för svenska forskare på den internationella arenan.



REKTOR

Vetenskapsrådet
103 78 Stockholm

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-08
Dnr:	811-2007-7597
Hand:	T. Andersson

Dnr: V-2007-1009
Dossnr: 22
Datum: 2008-02-07

Biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Dnr 811-2007-7597

Kungliga Tekniska högskolan, KTH, har beretts tillfälle att besvara Vetenskapsrådets remiss ang utredning om biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning.

Stefan Nobel (SU) har på Vetenskapsrådets uppdrag under en kort utredningsperiod på ett förförstått sätt gjort en utredning om Biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning. Stefan Nobel har försökt belysa de svårigheter och utmaningar som finns inom biobanksfältet, där Sveriges bidrag till dags dato varit delvis fragmenterat. Detta anses till stor del ha sin orsak i bristen av en samordnad nationell ansats. KTH finner utredningen vederbörlig (med tanke på det korta tidsperspektivet) och håller i huvudsak med om de slutsatser som tas fram och de rekommendationer som läggs.

KTH vill dock nämna några synpunkter på utredningen som följer nedan.

Ur KTHs synvinkel poängteras vikten av att framtida biobanksinitiativ bör länkas samman och integreras, för att möjliggöra ett bättre experimentellt utnyttjande av biobanksmaterial och för att undvika att Sverige i framtiden blir marginaliserat som en 'biobank-material-provider'.

Det finns ett klart mervärde både akademiskt och kommersiellt att eftersträva en tydlig förankring av "biobanking"-aktiviteter hos den tekniska expertisen som finns i Sverige för att utföra olika former av molekylär analys. Stefan Nobel pekar i sin rapport även på att Sverige har en väl utvecklad teknisk plattform vid flertalet universitet, som skulle kunna utgöra del av en samordnad större nationell ansats. Denna skulle då kunna innefatta IT-system för provkoordinering och informationshantering, standardiserade protokoll för biobanking, insamling av material och molekyläranalys. Genom ökad integration kan vi skapa ett signifikant mervärde och en profil som ger ett avtryck i den internationella konkurrensen.

Förutom de legala aspekterna rörande biobankerna kan två inriktningar inom biobanksforskningen urskiljas; dels de projektrelaterade biobankerna som till stor del är drivna av individuella forskare (PIs) och dels mer generella prospektiva populationsbiobankers. Utmaningarna inom dessa två inriktningar skiljer sig åt. De projektrelaterade biobankerna har hittills nått resultat genom internationella samarbeten där den svenska parten ofta bidragit med prover, medan den genetiska analysen många gånger har skett utomlands där det finns större resurser för att utföra den experimentella verksamheten (som nyligen bl.a. visats inom studier av rheumatoid artrit och probatacancer). Som nämnts tidigare finns idag motsvarande plattformar för storskalig analys i Sverige, men kostnaderna att utföra en större analys av biobanksmaterial ryms ofta ej inom ramen för de flesta nationella projekten. En IT-infrastruktur för att samlas ihop information om PI/projektrelaterade biobankers kan ha ett visst värde men nya samarbeten/projekt begränsas sannolikt av många andra randvillkor vilket även tas upp av utredningen. En effektivt

Kungliga Tekniska högskolan

KTH - 100 44 Stockholm. Tel: 08-790 70 01 Fax: 08-24 54 35
e-post: rekaz@kth.se www.kth.se

implementerad IT-struktur kan däremot få ett ännu större genomslag för en större prospektiv insamling av material som drivs som en nationell resurs. Genom detta kan man undvika nackdelarna som man har sett med projektbundna biobanker och samtidigt skapa ett standardiserat 'gränssnitt' som kan fungera som mall vid nya insamlingar. Svårigheten är återigen resursmässig, men på ett ännu tidigare skede än jämfört med projektrelaterade insamlingar då materialet måste samlas in och motsvarande fenotyper måste kartläggas. Sverige torde vara ett lämpligt land att utföra sådana större studier genom tillgång till flera olika register via personnummer.

I ett längre perspektiv går vi sannolikt mot ett samhälle som kommer att erbjuda en mer individualiserad sjukvård, 'personalized medicine', och då kommer ett större prospektivt material ha ett mycket stort värde. På detta sätt kan Sverige inta en viktig roll på den internationella arenan. Dock är det viktigt att det finns möjligheter att utföra den molekylära analysen inom Sverige och det bör sålunda avsättas medel för även denna del av en biobanksansättning. Teknikutvecklingen inom genetik analys har under senare tid utvecklats mycket fort och kostnaderna har reducerats signifikant. Helt nyligen lanserades t.ex. en nytt internationellt projekt som syftar till att bestämma den kompletta arvsmassan hos 1000 individer (www.sanger.uk) från olika befolkningsgrupper under det närmaste året. Detta visar att det inte är helt orimligt att DNA-sekvensering kommer att kunna vara en viktig teknikplattform för analys av biobanksmaterial på ett treårs-perspektiv. Sverige skulle kunna vara ett föregångsland genom att redan nu planera för detta paradigmskifte inom tekniksidan.

Tvillingregistret utgör en unik källa för svensk forskning oavsett specifikt forskningsfält. Utredningen gör en rekommendation m.a.p. att skapa en svensk referensstudie som skulle kunna användas i flera olika projektspecifika biobanksanalyser och därmed sänka kostnaderna med 50%. Det kan nog finnas fog för detta i dagens perspektiv, men frågan är om det är en viktig satsning i ett något längre perspektiv, då vi dels har de nya teknikplattformarna som genomför en total genetik analys med kartläggning av samtliga polymorfismer och dels p.g.a. det växande antal studier där svenskt material ingår. Den nordiska ansatsen i Nordic Center of Excellence Programme in Molecular Medicine (s18 i utredningen) syftar till att samlas in samtliga publika genotypningsdata för att skapa en nordisk referenspopulation och därvidlag även en svensk referenspopulation.

Kostnadsbesparingen blir då ännu större. En möjlighet för Sverige vore att fokusera på att etablera en uthållig infrastruktur för DNA-sekvensering för analys av biobanksmaterial för att möta de utmaningar som ligger framför oss. Tillgången till god IT-struktur blir även då essentiell för att tillgodogöra och kommunicera fenotyp-genetisk data. Detta bör även ingå som en del då man planerar för den initiala IT-strukturen för biobankshanteringen.

KTH:s svar har utarbetats av professorerna Stefan Ståhl och Joakim Lundeberg, skolan för bioteknologi.



Peter Gudmundson



**KUNGL.
VETENSKAPSAKADEMIEN**
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

2008-02-15

Tove Andersson
Vetenskapsrådet
103 78 Stockholm

Remissförfrågan

Härmed överlämnar Kungl. Vetenskapsakademien sin syn på remissförfrågan gällande biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning (dnr 811-2007-7597). Uttalet har stöd av akademiens ledamöter i klass VII, vilket är akademiens klass för medicinska vetenskaper.

Bästa hälsningar

Gunnar Öquist
Ständig sekreterare

Postal address
Box 50005
SE-104 05 Stockholm
Sweden

Visiting address
Lilla Frescati vägen 4A
Stockholm

Phone
+46 8 673 95 00

Telefax
+46 8 15 56 70

E-mail
info@kva.se

Web site
www.kva.se

Remissvar

Remiss ang utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Sammanfattning

KVA menar att de olika kvalitetsregister som idag finns eller är under uppbyggnad i sjukvården kan utgöra en värdefull grundstruktur för en kostnadseffektiv uppbyggnad av sjukdomsspecifika biobanker genom att till dessa register även koppla provbanker. Vidare menar KVA att kvalitetssäkring av den kliniska informationen kopplad till biobanken och av det material (vävnadsprover, blod, plasma/serum och andra kroppsvätskor) som inkluderas är av fundamental betydelse vid uppbyggandet av olika biobanker. Även de idag befintliga biobankerna bör inkluderas i detta kvalitetssäkringsarbete.

KVA anser vidare att det är angeläget att utveckla en strategi för hur Sverige skall medverka i den Europeiska infrastruktur för biobanker som är under uppbyggnad inom det tvååriga BBMRI förberedande-fas projektet. I samband med detta kan det vara av värde att utreda var Sverige har sina styrkor och svagheter i detta område internationellt sett. Sverige har välkänt goda förutsättningar att upprätta och utnyttja biobanker, men det också värt att nämna att det finns en stark tradition i landet när det gäller att utveckla undersökningsmetoder av betydelse för utnyttjande av biobanker. Sverige bör kombinera upprättandet av biobanker med etablering av state-of-the-art undersökningsmetoder, och med utvecklingen av nya metoder.

Inledningsvis vill KVA understycka den stora betydelse biobankerna redan har inom svensk biomedicinsk forskning. Det finns unika möjligheter att ytterligare utveckla dessa resurser och därmed bidra till en kraftfull medicinsk forskning och bättre vård. Biobanksverksamheten i Sverige är dock fragmenterad och saknar en övergripande organisation, målsättning och adekvat finansiering. Det är därför mycket glädjande att VR tagit initiativ till ett samlat grepp på detta område. KVA ser med tillfredsställelse på att en process har dragits igång för att identifiera brister i den befintliga biobanksverksamheten och formulera en strategi för framtiden.

Innan KVA kommenterar utredningens rekommendationer i detalj vill vi framhålla följande:

1. Huvuddelen av proverna i svenska register har samlats in i hälso- och sjukvårdens regi, och administreras av landstingen. Det är därför centralt att vårdgivarna finns representerade i de råd/kommittéer som skall utarbeta förslag till en övergripande struktur för svenska biobanker och/eller ansvara för biobankerna. Det är viktigt att förstå att forskningen och sjuk- och hälsovården representerar två verksamheter med samma långsiktiga, men med olika kortsiktiga mål. Detta avspeglas även i regelverket och medför ett behov av särskilda överväganden för att minimera eventuella intressemotsättningar.

2. VRs studie spänner över ett stort område och upplevs mer som en förstudie än ett underlag till strategibeslut. VR bör tillsätta en 'task force' med uppdrag att vidarebereda biobanksfrågan ur infrastrukturens synpunkt. Denna gruppering skulle så småningom kunna bli det BISC som utredningen skisserar. Det första självklara målet

måste vara att existerande biobanker kan ges möjlighet att fortsätta existera, dvs får en adekvat finansiering, och att dessa kvalitetssäkras och harmoniseras i alla relevanta avseenden och att detta inkluderas i ett framtida register över biobanker.

Synpunkter på utredningens rekommendationer:

Rekommendation #1

Det är naturligtvis positivt att VR bidrar till en översyn av biobankslagen så att den kan bli enklare att tillämpa, samt på ett mer enhetligt och balanserat sätt väger samman samhällets behov av forskning och utvecklad medicinsk vård med enskilda personers behov av integritetsskydd. En harmonisering med övriga nordiska länder och EU är angelägen.

Rekommendation #2

Det är svårt att kommentera det organisationsförslag som föreligger utan en djupare diskussion om vilken uppgift BISC är tänkt att ha. Det är oklart vad som är VRs målsättning med sitt engagemang i biobanksfrågan. Om målsättningen hade definierats och en strategi presenterats för att uppnå denna målsättning skulle det vara lättare att bedöma om den beskrivna organisationsstrukturen är lämplig. Som det förefaller skall BISC själv definiera sin roll. Under alla omständigheter är det viktigt att BISC får en kraftfull roll och är fri från partsintressen.

Rekommendation #3

Gruppen anser inte att ett "joint call" för att etablera en gemensam referenspopulation och genotypa denna skall ges hög prioritet. Det finns ett antal frågetecken kring en sådan satsning. Dessutom pågår flera studier som kommer att generera data som kan användas för detta ändamål.

Stöd till en övergripande struktur för de idag befintliga svenska biobankerna är däremot en ytterst viktig satsning och där skulle VR kunna bidra till att befintliga biobanksresurser samordnas och görs tillgängliga på ett nationellt plan. För detta krävs en inventering och karakterisering av befintliga biobanker (utöver de som redan är beskrivna) och satsningar av olika typ för att integrera biobanksresurserna och föra upp dem på samma nivå, såväl informatikmässigt som rent praktiskt (lagring, kvalitetkontroll etc). Denna satsning bör utarbetats av den ovan nämnda "task force"

Rekommendation #4

Utan en samordning på nationellt plan är det inte möjligt att åstadkomma harmonisering internationellt. Forskning angående rättsliga och etiska aspekter av biobanker och dataregister behöver understödjas, inte minst med avseende på nordisk och internationell samordning. Det gäller att agera så att den positiva attityden till medicinsk forskning inte äventyras. Etableringen av en nationell "helpdesk" i ELSI-relaterade frågor förutsätter också att en mer solid kunskapsbas skapandas rörande såväl nationella som internationella aspekter på biobanks- och databasforskning.

Rekommendation #5

När en gemensam nationell biobanksstrategi föreligger som VR kan ställa sig bakom är det positivt om finansieringen av denna kan ske från flera håll. Som framhålls av bl a KAWs verkställande direktör, Erna Möller, vid VRs hearing, kommer det att krävas en nationell samling kring en gemensam plan om KAW skall gå in som medfinansör.

Rekommendation #6

Gruppen delar uppfattningen att en närmare integration mellan hälso- och sjukvården och forskningen skulle kunna medföra betydande fördelar, såväl för forskningen som ur ett mera långsiktigt folkhälsoperspektiv. Som framhållits beträffande rekommendation #4 ovan är det dock nödvändigt att en sådan samordning sker med beaktande också av eventuella motstridiga intressen, samt att ett tillfredsställande integritetsskydd erbjuds enskilda patienter och försökspersoner.

Avslutningsvis vill KVA framhålla att en kraftfull satsning på projekt som använder biobankers som resurs måste göras om biobankerna skall kunna utnyttjas av landets forskare. I dagsläget saknas väsentligen medel som möjliggör storskaliga genotypnings- och sekvensanalyser av stora patientmaterial och risk finns att de svenska biobankerna huvudsakligen kommer att bli en exportvara.



Yttrande angående Vetenskapsrådets utredning om biobanker som nationell resurs för biomedicinsk forskning VR Dnr 811-2007-7597, LiU Dnr2007/00480

Medicinska fakulteten vid Linköpings Universitetet och Landstinget i Östergötland lämnar härmed sin gemensamma syn på Stefan Nobels och Vetenskapsrådets rapport om biobanker som nationell resurs för biomedicinsk forskning.

Vetenskapsrådets frågeställningar

Vetenskapsrådets frågeställningar är:

1. Vilka långsiktiga planer har Er organisation för utvecklingen av biobankrelaterad forskning?
2. Hur ser ert samarbete med forskare som använder biobanker för sin forskning ut i dag?
3. Hur arbetar ni för att göra material från biobanker med vidhängande data tillgängliga för forskning?
4. Vilka kvalitetsaspekter anser ni vara viktigast i ert arbete med biobanker?
5. Har ni ytterligare synpunkter eller idéer angående hur svenska biobanker bäst kan stödja biomedicinsk forskning?*

Sammanfattning

Stefan Nobels utredning på vetenskapsrådets vägnar ger en föredömlig och välförankrad överblick över svenska biobankers utveckling och nuläge, samt ger välgrundade perspektiv på framtida vägval. En avgörande fördel med utredningen är att den tydligt belyser även känsliga problemområden som berör myndigheter, system, grupperingar och enskilda. Utredningens samtliga 6 sammanfattande rekommendationer bör bli grundpelare i en samordnad nationell strategi för biobanker och biobanksforskning. MEN denna strategi måste utnyttja och respektera och inte konkurrera med det betydande arbete som Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har lagt ned för att implementera

biobankslagen (2002:297). Det är mycket angeläget att ta tillvara den stora erfarenhet, kompetens och de nätverk som byggts upp inom ramen för detta arbete, för att alla konstruktiva krafter skall samverka ännu bättre än hittills för att gynna den svenska biobankforskningen, som har en stor hittills bara marginellt utnyttjad potential. Vore därför värdefullt om vunna erfarenheter av samordning på nationell nivå, oavsett om det gäller IT-stöd eller annat, som gjorts under SKL:s ledning belystes närmare.

Svar på de konkreta frågeställningarna

1. Vilka långsiktiga planer har Er organisation för utvecklingen av biobankrelaterad forskning?

Landstinget i Östergötland och Linköpings Universitet har som sina primära målsättningar i biobankforskningen att underlätta för samtliga de forskare och medarbetare som vill och behöver använda biobanksprover i sin forskning. De biobankrelaterade projekt som bedrivs bör primärt vara genererade av enskilda forskare eller sammanslutningar av forskare lokalt, regionalt, nationellt eller internationellt. För ett optimalt nyttjande av resursen biobanksprov, krävs att information och kunskap kan utvinnas ur alla data kopplade till provet. Landstinget i Östergötland spelar och kommer att spela huvudrollen i arbetet med att säkerställa att biobanker i tilltagande utsträckning blir en forskningsresurs som utnyttjas inom ramen för aktuell lagstiftning och forskningsetiska principer.

2. Hur ser ert samarbete med forskare som använder biobanker för sin forskning ut i dag?

Enligt överenskommelse mellan Landstinget i Östergötland och Linköpings Universitet, upplåter Landstinget i Östergötland både lokaler och sina primära samlingar av biobanksprover i primära biobanker för forskning efter sedvanlig prövning i forskningsetisk nämnd och inom ramen för gällande lagstiftning. Biobanksamordnare anställd av Landstinget, Landstinget Vårddirektör och biobanksansvarig utsedd av Linköpings Universitet ansvarar för att få samarbetet att fungera på ett optimalt sätt. Landstinget har hittills varit den drivande parten i detta samarbete med Linköpings Universitets goda minne.

3. Hur arbetar ni för att göra material från biobanker med vidhängande data tillgängliga för forskning?

Biobanksansvarig för Linköpings Universitet och Landstingets biobanksamordnare har allt sedan 2002 bidragit till det nationella arbetet för att uppfylla biobankslagens krav inom ramen för Sveriges Kommuner och Landsting samt inom Nationella Biobanksrådet. Landstingets biobanksamordnare är även chef för det Regionala BiobanksCentret i sydöstra sjukvårdsregionen som inkluderar Jönköping, Kalmar och Östergötland. Redan nu finns värdefulla biobankbaserade forskningssamarbetsprojekt i regionen varav det 10-åriga ABIS (Alla Barn i Sydöstra Sverige) projektet är det största. Projektet inkluderar 17 000 barn födda i Blekinge, Småland, Öland, Östergötland 1 okt 1997- 1 okt 1999 som följs med frågeformulär och provtagningar från fosterlivet och framåt.

Landstinget i Östergötland arbetar sedan många år med att etablera integrerade sjukvårdsinformationssystem som även kan lagra biobanksinformation och sjukvårdsinformation av relevans för biobankforskningen. Single-Sign-On, vårdgivarportal och säkerhetssystem är centrala i

detta arbete. På Universitet i Linköping pågår forskning inom medicinsk informatik, vilken kan bidra till att utveckla metoder för att utvinna information och kunskap ur lagrade biobanksdata.

Landstingets biobanksamordnare är en central person både inom landstinget och regionen för att underlätta biobanksrelaterade forskningsprojekt både för forskare inom vårt landsting och region, men även för andra forskare eller för industriella frågeställningar (t ex läkemedelsindustrin).

4. Vilka kvalitetsaspekter anser ni vara viktigast i ert arbete med biobanker?

Det största behovet av utvecklingsarbete i dag är att kunna knyta samman data till relevanta informationsobjekt i det stora antal mycket heterogena datorsystem som finns inom sjukvården så att information från anamnes, kliniska undersökningar och sjukvårdens olika diagnostiska system kan användas i biobanksforskningen. Sjukvården är bland samhällets mest data-intensiva verksamheter. Sjukvården lever i överflöd av data som för sällan struktureras till meningsfull information som kan användas i praktisk sjukvård och forskning. Flera orsaksfaktorer bidrar till detta:

1. De informationsobjekt, begrepp, termer och koder som används inom olika delar av sjukvården och inom forskningen är bara till en mycket begränsad del harmoniserade, vilket leder till kronisk "babelsk" förvirring, isolation och bristande kommunikation
2. Sjukvårdssystem har tekniskt sätt genom internet-tekniker fantastiska möjligheter till kommunikation, men systemen kommunicerar i allit för begränsad utsträckning eftersom de enbart delvis byggts för att bred kommunikation och p.g.a. orsaksfaktorerna beskrivna ovan (#1)

Kommunikationsmöjligheter, nya verktyg och strategier för utsökning och meningsfull sammanställning och visualisering av information ger i dag möjligheter som vi tidigare enbart kunde drömma om. Vetenskap i dag handlar allt mer om att samla, organisera och omvandla information till individuellt användbara verktyg. Vetenskapsrådet bör uppmärksamma och stödja projekt inom detta forskningsområde mer i tiden som kommer.

5. Har ni ytterligare synpunkter eller idéer angående hur svenska biobanker bäst kan stödja biomedicinsk forskning?"

Ta till vara och vidareutveckla det arbete som Sveriges Kommuner och Landsting redan gjort och gör samt dra nytta av de erfarenheter som vunnits under resans gång och de strukturer som redan finns alternativt är under utveckling. Som exempel kan nämnas det IT-stöd som nationellt utvecklas för regionala biobanksregister (RBR). De Regionala BiobanksCentrumen (RBC) kommer rätt nyttjade att bli en viktig resurs för att stödja biomedicinsk forskning.

Sveriges kommuner och landsting (SKL) har tagit många viktiga initiativ för att sjukvårds- och forskningshuvudmännens biobanker i Sverige skall uppfylla biobanklagens krav och de behov som patientvården och svenska forskare har. Sjukvårdshuvudmännen kommer även i framtiden att ha de största biobankerna i Sverige med stor och jämn tillströmning av primärt sjukvårdsrelaterade prover. Vikten av ett optimalt samarbete mellan sjukvårds- och forskningshuvudmännen kan därför inte nog understrykas. Vetenskapsrådet kan spela en viktig roll i att katalysera ytterligare det generellt goda samarbete som finns mellan forsknings- och sjukvårdshuvudmännen kring biobanksfrågorna. Det kan bli a ske genom att stödja och ta initiativ till utvecklingsprojekt och andra samarbetsformer.

Forskningshuvudmännen bör undvika att lägga ned resurser i form av arbete och direkta ekonomiska resurser på det som SKL och Landstingen redan arbetar med.

Undvika feodala maktsfärer inom biobankforskningen

Att organisera och samla biobanker som forskningsresurser representerar betydande arbete, men ger de som tar initiativet och genomför arbetet en betydande maktposition. Det är högst naturligt att den/de som utför ett så omfattande arbete får njuta frukterna av det, men det är av avgörande betydelse att Sverige inom biobanksområdet inte utvecklas till en samling "feodala" maktområden där forskare och deras arvtagare i kraft av sina biobanker skaffar sig orimlig resurskontroll och maktpositioner som försvarar för andra (speciellt yngre) forskare och forskningsintressen att växa upp och arbeta långsiktigt. Vetenskapsrådet bör spela en ännu mer aktiv roll genom sitt etiska råd och genom krav på forskare som söker anslag genom Vetenskapsrådet att det forskningsstöd som Vetenskapsrådet ger skall bidra till *maximering av samhällsnyttan* snarare än till personliga maktsfärer inom forskningen.

Utveckling av informationsteknologier

För att utvinna och knyta samma information i sjukvårdssystemen så att den kommer forskningen tillgodo, krävs omfattande *utvecklingsinsatser inom sjukvårdens informationsteknologiska system*, som sjukvårdshuvudmännen arbetar med, men som går långsammare än det som vore önskvärt ur forskningssynvinkel. Samtidigt finns inom Landsting och Regioner kunskap och kompetens att driva IT-projekt och system som inte i motsvarande grad finns inom forskningshuvudmännen. Intresse och samarbete från forskningshuvudmännens sida kan gynna utvecklingen av IT-system inom sjukvården som även kommer forskningen till godo.

På motsvarande sätt finns kompetens att utveckla och anpassa "Data Mining"-metoder inom medicinsk informatik forskning för att ge kunskaper som kan komma sjukvården tillgodo.

I utlysningen av EU's 7 ramprogram framgår klar att Europaunionen insett värdet av informationsbehandling inom sjukvård, forskning och även inom biobanksområdet. Vi hoppas och tror att det arbete och harmonisering som görs inom ramen för dessa projekt kommer både forskning och sjukvård till godo, och att svenska forskare och andra intresserade engagerar sig i dessa projekt.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) bedriver harmonisering och utveckling av sjukvårdssystem inom ramen för samarbetet i Carelink. En viktig del i arbetet är att integrera befintliga sjukvårdssystem i portaler så att de kan utbyta information på ett säkert sätt och för att användarna skall slippa att logga in i sjukvårdssystemen var för sig. Landstingen utvecklar även rutiner för säker informationshantering över Landstings- och Regiongränser och för harmonisering av termer, begrepp, koder och informationsobjekt. Eftersom Landstingen och Regionerna är och kommer att förbli huvudmän över Sveriges största biobanker, är det viktigt att forskningshuvudmännen bidrar till den informationsutveckling inom Landstingen och Regionerna som är av betydelse för forskning och utveckling. Detta sker i dag främst på ad hoc basis av enskilda intresserade, men borde ske mer strukturerat. Det projekt och upphandling av IT stöd för regionala biobankcentra som SKL bedriver är ett mycket konkret och viktigt projekt för biobankforskningen som forskningshuvudmännen och Vetenskapsrådet borde engagera sig ännu mer i. Systemet är bland det första som samtliga Landsting

Yttrande angående Vetenskapsrådets Dnr 811-2007-75977 om biobanker 5


och Regioner är eniga om att driva, och ger en unik plattform där sjukvårds- och forskningsintressena kan och bör samarbeta mycket mer än i dag.

Linköping den 2008-01-25

För Medicinska Fakulteten vid Linköpings
Universitet


Mats Hammar, Dekanus

För Östergötlands Läns Landsting


Tommy Skau
Vårddirektör

Detta dokument har utarbetats av en arbetsgrupp bestående av

Gunilla Bergström, Biobankssamordnare

Elvar Theodorsson, Professor/Proprefekt (sammankallande)



LUNDS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

Fakultetskansliet

Dekanus Bo Åhrén

YTTRANDE

2008-02-25

Dnr M 2007/2116-0

Yttrande över utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Utredningen "Biobanks – the integration of human information to improve health" (i fortsättningen benämnd utredningen) sammanfattar uppfattningar som insamlats genom utredarens enkäter och intervjuer och sådant som framkommit under Lex. nationella biobanksprogrammets verksamhetstid. Många av de förslag och rekommendationer som framförs är knappast kontroversiella utan uppfattas mestadels som självklara och det är angeläget att de genomförs. Genom det Nationella Biobanksprogrammet 2002-2005 lades en ambitiös grund för att koordinera, standardisera, tillgängliggöra och öka det vetenskapliga värdet svenska biobanker. Programmet omsatte drygt 50 miljoner kronor och det vore orimligt att i det fortsatta arbetet inte dra nytta av vad det åstadkom.

Det finns inget i de presenterade förslagen som innebär ökad vetenskaplig nytta av biobanker genom förbättrad samordning, förbättrad tillgänglighet, ökad standardisering etc. som inte medicinska fakulteten vid Lunds universitet kan stödja. Bland förslagen finns emellertid också mer specifika rekommendationer som inte alla är lätta att stödja, inte för att de är utmanande utan för att antingen innebörden är oklar eller ändamålsenligheten blir beroende av utfallet av andra åtgärder.

En oproportionerlig mängd biobanksmaterial finns insamlad i de nordiska länderna (25% av världens samlade material), och uppfattningen är att många förhållanden i Norden bidrar till att det är lätt att få representativa samlingar med kopplingar till sjukvårdens journaler, fenotypiska data och livsstilsinformation. Utmärkande för många biobanker är att de måste skapas och bevaras under lång tid för att de frågeställningar för vilka de inrättats ska kunna besvaras. Detta förutsätter långsiktig finansiering, något som varken de svenska universiteten eller Vetenskapsrådet kan budgetera för. Om det anses vara en nationell angelägenhet att forskning kring stora biobanker avsedda för långsiktiga studier ska kunna äga rum, kommer garantin för inrättandet av sådana biobanker att fordra politiskt utfästelser, särskilt då sådana biobanker avses ingå i internationella samarbeten.

Biobankstillgänglighet och "eldsjälsproblematik"

I den utredningstext som inte har direkt anknytning till utredningens rekommendationer avhandlas bl.a. "the issue of incentives"¹, något som också diskuteras i sista upplagan av Vetenskapsrådets Guide Till Infrastrukturen². Denna problematik är generell för all med offentliga medel finansierad infrastruktur och gemensamma

¹ Sid. 21-22 i utredningen

² Vetenskapsrådets rapportserie 11:2007

teknikplattformar. Det är viktigt att detta har belysts, och Medicinska fakulteten vid Lunds universitet anser att det är väsentligt att Vetenskapsrådet fortsätter att uppmärksamma denna problematik samt att villkoren för utnyttjandet av infrastruktur och gemensamma teknikplattformar klargörs i samband med att Vetenskapsrådet bidrar till att finansiera dem. Trots denna svårhanterade problematik måste det påpekas att initiativ till teknikplattformar och forskningsbaserad vidareutveckling av dem förutsätter att de är forskarledda.

Det är troligt att det inte finns någon allmängiltig lösning, i alla fall inte för hur initiativtagaren ska belönas (tanken att kommandera fram ett meritvärde, något som diskuteras i Vetenskapsrådets Guide Till Infrastrukturen, skapar troligtvis till ett alltför svagt incitament). För övriga nyttjares del är det fråga om att öppet deklarerat de kriterier för tillgång till utrustning eller material som gäller då prioriteringar måste göras, vem som har uppdraget att göra prioriteringarna och hos vem denne persons beslut kan överklagas. En tillämpbar ledningsstruktur skulle nog ofta kunna vara att det finns en vetenskapligt ansvarig person ("eldsjäl") som ansvarar inför en styrgrupp.

Nationell organisation för biobanksbaserad forskning

En väsentlig del av de svenska biobankerna finns inom den offentliga hälso- och sjukvården. Inom denna finns även en potential för att till begränsad merkostnad utnyttja rutinsjukvårdens prover för nya biobanker vilket är värdefullt eftersom en stor del av befolkningen varje år har kontakt med den offentliga hälso- och sjukvården. Denna erbjuder också möjlighet för långsiktig planering av biobanksgrundad verksamhet, och här finns journalsystemen vilka innehåller information som kan ge biobankerna en del av deras vetenskapliga värde. Enligt medicinska fakultetens vid Lunds universitet mening måste därför alla ansträngningar att skapa en nationell organisation för att tillse att åtgärder vidtas för att garantera bästa möjliga vetenskapliga avkastning av offentligt finansierade biobanker inbegripa den offentliga sjukvården så att biobanksforskning "... may be considered an integrated activity in the public health services"³. Utredningen konstaterar helt riktigt att samarbete mellan universitet och landsting kan vara problematiskt ("... by tradition this is not always smooth and simple as health care and universities have distinct and separate immediate objectives"⁴) men hänvisar också till det mer än decennielånga samarbetet i Nederländerna mellan universitetsjukhus och medicinska fakulteter i gemensamma universitetsmedicinska centra samt den planerade biobanksinfrastrukturen "String of Pearls" vid dessa centra som en tänkvärd samverkansmodell⁵. Biobanksstyrelsen i södra sjukvårdsregionen är ett annat exempel. Medicinska fakulteten vid Lunds universitet menar att utredningens rekommendation nr två om att inom Vetenskapsrådet inrätta en "biobank infrastructure committee" med uppgift att koordinera de svenska biobankerna och utveckla infrastrukturen i syfte att effektivisera deras användning i forskningen inte är en tillräcklig ansats för detta syfte. Det fordras dessutom att de medicinska fakulteterna och landstingen samverkar regionalt för att syftet ska nås.

³ International Evaluation of Swedish Biobanks, 2005, sid.8. Den internationella expertpanelens utvärdering av Nationella Biobanksprogrammet.

⁴ Sid. 28 i utredningen.

⁵ Sid. 28 resp. 20 i utredningen.

Vetenskapsrådets roll för att öka den vetenskapliga nyttan av biobanksbaserad forskning

Inom det nationella biobanksprogrammet påbörjades arbetet med att koordinera svenska biobanker. Den internationella expertpanel som utvärderade programresultatet år 2005 konstaterade att fortsatt utveckling och genomförande av nationella biobanksprogrammets samordnade verksamheter absolut behövs. Föreliggande utredning är ett uttryck för detta behov, och den berör många av de problem, målsättningar och rekommendationer som hanterades inom nationella biobanksprogrammet. Ett tänkbart mål för en samordnad nationell biobanksinfrastruktur är att ett ackrediteringssystem utvecklas som baseras på uppfyllandet av krav som t.ex. spårbarhet, beskrivning av provkvalitet, datastruktur, återförande av analysresultat, tillgänglighet för forskare etc., allt i syfte att skapa en enda virtuell bredt tillgänglig nationell biobank. Medicinska fakulteten vid Lunds universitet anser det värt att påpeka att det med stöd av erfarenheterna från nationella biobanksprogrammet redan nu går att knyta Vetenskapsrådets tilldelning av projektanslag till sådana villkor att incitament för en denna önskade utveckling skapas.

Referensbiobank, nationellt biobanksregister och möjligheter till internationellt samarbete

Utredningen framför goda skäl för att skapa en biobank kring en svensk referenspopulation (rekommendation nr tre). Medicinska fakulteten vid Lunds universitet anser att det, som utredningen påpekar, är angeläget att skapa ett nationellt biobanksregister. Utredningen nämner inget om placeringen av ett sådant register. Enligt medicinska fakultetens vid Lunds universitet uppfattning bör ett sådant register placeras hos en oberoende statlig myndighet, lämpligast Socialstyrelsen. Socialstyrelsen hade år 2005 regeringens uppdrag att se över tillämpningen av Biobankslagen och Socialstyrelsens sköter hälsodataregistrerna.

Medicinska fakulteten vid Lunds universitet kan heller inte annat än instämma i utredningens olika förslag (rekommendation nr fyra) om att samordningsarbetet kring svenska biobanker måste vara inriktat på att delta i och underlätta internationellt samarbete, allt i syfte att skapa sådana nätverk av biobanksnoder som kan fordras för att lösa vetenskapliga problem oberoende av nationsgränser.

Översyn av Biobankslagen

Medicinska fakulteten vid Lunds universitet instämmer i utredningens rekommendation nr ett om att Vetenskapsrådet ska understödja den för i år planerade översynen av biobankslagen. Däremot kan det inte anses "... important that VR tries to get involved in the investigation of the Biobank Act ..." om det med denna formulering avses att Vetenskapsrådet ska vara med och leda översynen. Som utredningen mycket riktigt konstaterar: "Ultimately, biobank research is completely dependent on the participation by the public and thus good information and discussion with the public is of great importance on these matters". Det måste vara uppdragsgivaren som avgör om Vetenskapsrådet ska ses som en myndighet som representerar sakkunskap eller ensidigt

⁶ Sid. 9 i utredningen.

⁷ Sid. 8-9 i utredningen.

verksamhetsintresse, med de risker för allmänhetens bristande förtroende som kan förknippas med det sistnämnda.

Samverkan med Vetenskapsrådets "Database InfraStructure Committee"

Utredningens fjärde rekommendation innehåller några förslag som är svåra att ta ställning till i ett remissvar. Principiellt sett ökar värdet av biobanker om de kan knytas till samhälleliga register och databaser, i den mån det är tillämpligt. Det är därför högst troligt att ansträngningarna med att förbättra den svenska biobanksinfrastrukturen skulle dra nytta av arbetet inom och organisatorisk samverkan med Vetenskapsrådets "Database InfraStructure Committee". Hur detta ska uppnås är svårt att ta ställning till iman tankarna på en nationell biobankkommitté blivit mer konkreta. En väl så angelägen utmaning är att verka för att den offentliga hälso- och sjukvårdens patientjournaler får en utformning som till innehåll och struktur gör dem användbara för prospektiv forskning. Kopplingen mellan genomiska data och rapportering om läkemedelsbiverkningar är ett annat utvecklingsbart område.

Utveckling av programvara

Satsningen på utveckling av flexibel "middleware solution" går inte heller att ta konkret ställning till. Om det med detta uttryck i den fjärde rekommendationen avses med vad som beskrivs på sid. 17-18 i utredningen är innehållsrikt något oklart. Rimligtvis rör det sig om två typer av mjukvarusystem. Det ena skapar ett gränssnitt mellan den lokala biobanken och dess associerade register, databaser, journalsystem, "laboratory information management system" etc. å ena sidan och omvärlden med dess läsarprogram, "query"-program etc. å andra sidan. Det andra mjukvarusystemet sammanställer de i sådana gränssnitt tillgängliggörbara data från många noder av lokala biobanker, vilket fordrar förmåga till anpassning till olika databasstrukturer, förmåga att arbeta med semistrukturerade data m.m.. Med tanke på biobankernas ännu så länge sinsemellan heterogena uppbyggnad är det svårt att ta ställning till om det är meningsfullt att idag utveckla den förstnämnda typen av programvara. Om det är fråga om att utveckla program av den andra typen så finns det idag kommersiella lösningar tillgängliga. Tanken att vi i framtiden enbart kommer att arbeta med en produkt av vardera typen ter sig osannolik. Det väsentliga vid arbetet med att koordinera biobanksarbetet torde väl snarare vara att definiera krav på nämnda mjukvarusystem, utvärdera befintliga kommersiella och icke kommersiella produkter och ge rekommendationer och råd om ändamålsenlighet och kostnadseffektivitet för olika lösningar.

"Life Gene"

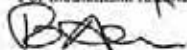
Även rekommendation nr tre innehåller ett förslag som är svårvärderat. De idéer "Life Gene"-projektet ger uttryck för är fascinerande, speciellt om det skulle visa sig att projektet om 50 år har bidragit till att vår förståelse om samspelet mellan livsstil och arv ökat. Samtidigt kommer projektet vara så kostsamt att det knappast kan genomföras utan att det påverkar finansieringen av annan forskning i landet. Att föreslå att projektet utvärderas av en internationell vetenskaplig panel är därför det minsta men absolut inte enda som kan krävas. Beroende på uppläggnings och resultatet av en sådan utvärdering finns det risk att, tvärtom det förmodligen avsedda syftet med att föreslå en internationell utvärdering, politiska beslut fattas om att finansiera "Life Gene"-projektet utan att en strategisk diskussion i det svenska forskarsamhället har föregått ett sådant beslut. Det finns troligtvis många

olika vetenskapligt grundade uppfattningar om kostnadsnyttan av sådana projekt, om "design", om värdet av alternativa icke monoföriska lösningar för att nå samma vetenskapliga mål, om risken för att vi om 20 år kommer att ha en annan uppfattning om vad som är livsstilsfaktorer m.m.. Det faktum att det i Sverige finns prospektivt uppbyggda befolkningsrepresentativa biobanker som redan idag är mogna för analys av gen-omgivningsinteraktioner med god statistisk styrka är ytterligare en faktor som måste vägas in.

Svar på frågor ställda i missivet

Det med utredningen medföljande missivet innehåller sex frågor att beakta vid remissarbetet. De fyra första bearbetas och det görs såhunda: Medicinska fakulteten vid Lunds universitet samarbetar med Region Skåne i biobanksfrågor i RSKC (Region Skånes KompetensCentrum för klinisk forskning). I RSKC är för närvarande biobanksverksamheten föremål för utrednings- och utvärderingsarbete. Uttryckt i metaforiska ordalag orienterar sig verksamheten nu på den karta som börjat framträda som resultat av nationella biobanksprogrammets arbete.

För medicinska fakulteten



Bo Ahren
Dekanus



Jakob Donner
Universitetslektor

Remissvar från Lunds Universitetssjukhus angående Vetenskapsrådets utredning:

"Biobanks – the integration of human information to improve health"

Våra åsikter uttrycks i huvudsak av remissvar inlämnat av Nationella Biobanksrådet. Via vår representant i rådet har vi kunnat påverka detta remissvar.

Lunds Universitets Medicinska fakultet har också inkommit med ett remissvar som vi ansluter oss till. Det förtjänar dock att förtydligas att Södra Regionens biobanksstyrelse varit sammansatt av representanter för de olika landstingen samt universitetet med verksamhetschefen för Regionalt Onkologiskt Centrum, vid Lunds Universitetssjukhus som ordförande. Därutöver samarbetar Medicinska Fakulteten vid Lunds Universitet med Region Skåne i biobanksfrågor i Region Skånes Kompetens Centrum för klinisk forskning (RSKC).

Svar på de fyra frågorna:

1. Vi skall utveckla e-biobanker för respektive landsting och utveckla och expandera organisationen för att underlätta kontakterna med användare av biobankerna inom sjukvårds-, universitets- och industrianknuten forskning.

2. V g se ovan

3. Se svar från Nationella Biobanksrådet. Vi deltar aktivt i utvecklingen av kravspecifikationen för ett nationellt biobanksregister.

4. V g se svar från Nationella Biobanksrådet.

Därutöver har vi i Södra Sjukvårdsregionen arbetat med att inrätta kvalitetssäkrade biobanksavdelningar i landstings biobankerna. Kvalitetssäkring av biobanker är av fundamental vikt för att säkerställa god kvalitet på den forskning, vård och behandling som baseras på biobanker samt för att säkerställa att biobankerna kan användas utan att skada den enskilda personens integritet. Upprättandet av en kvalitetshandbok skall tillse att rutiner finns för att biologiska prover omhändertas, förvaras och används på ett sådant sätt att kvaliteten, spårbarheten och säkerheten i biobanken tillgodoses. Respekt för den enskilda provgivarens integritet skall alltid stå i centrum.

Regionalt biobanksregister har inventerat förekomsten av sparade prover i Södra sjukvårdsregionen och därefter föreslagit en organisation för regionens biobanker enligt två principer som syftar till att underlätta hanteringen av prover i biobanker.

- Biobanken ses som en kvalitetssäkrad organisatorisk enhet där provsamlingar kan förvaras. Den som samlar in en provsamling ska kunna "sätta in" sina prover i en befintlig kvalitetssäkrad biobank utan att behöva bygga upp ett eget kvalitetssystem.

- En gemensam biobank inrättas för huvudmannens alla provsamlingar. Varje huvudman (varje landsting och Lunds Universitet) har sin biobank. Biobanken indelas i biobanksavdelningar där varje biobanksavdelning har ett eget kvalitets-system. Ansvar för en biobanksavdelning förläggs till verksamhetschef. Genom en enda biobank per huvudman underlättas rutiner för utlämning av prover och inrättande, överlämning, nedläggning av biobanker. En provsamling bestående av flera vävnadstyper kan förvaras i olika biobanksavdelningar.

5. Som påpekas i remissvaret från Nationella Biobanksrådet innehar landstingen 95 % av alla prov som omfattas av biobankslagen. Det är utomordentligt viktigt att även i fortsättningen landsting och universitet utvecklar samarbetet avseende biobankerna. En ny biobanksstyrelse skall tillsättas i Södra Sjukvårdsregionen och där bör givetvis Universitetet även i fortsättningen vara representerat. Nationella Biobanksrådet har byggt upp en infrastruktur för att reglera utnyttjandet av biobankerna på ett säkert och smidigt sätt. Reglerna för multicenterstudier är ett bra exempel på viljan att underlätta åtkomsten av prover från biobankerna.

Thomas Högberg
Docent, verksamhetschef
Onkologiskt Centrum
Universitetssjukhuset
221 85 Lund

UMEÅ UNIVERSITET
Medicinska biobanken



2008-02-08

Forskningssekreterare Tove Andersson
 Vetenskapsrådet
 Kommittén för Forskningsinfrastrukturer (KFI)
 103 78 STOCKHOLM

VETENSKAPSRÅDET <i>Tolk. avn. E-post 11/2-08</i> Ink: 2008-02-12 Dnr: 811:2007-7577 <i>Handl. T. Andersson</i>

Remissvar angående utredning av biobankers som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Bifogat finns dels en sammanfattning av Medicinska biobankens remissvar och en mer omfattande bilaga som mer i detalj anger hur vi ser på den framtida biobanksorganisationen i Sverige. Vi har enats med universitetets och landstingets företrädare i de två myndigheternas styrgrupp om den text som finns i detta yttrande liksom med ett stort antal forskare som tillsammans byggt upp "The Northern Sweden Biobanks". Dessa forskare finns såväl i norra Sverige som i andra delar av landet.

Göran Hallmans
 Professor
 Ansvarig forskare

Torgny Stigbrand
 Professor
 Ordförande i Medicinska
 biobankens förenade styrgrupp

Kopia: Håkan Billig, VR; Medicinska biobankens förenade styrgrupp; Umeå universitet;
 Västerbottens läns landsting

2008-02-05

Sammanfattning av yttrande från**Norra Sveriges biobanker – NSB****Vårt förslag**

Vi anser att den svenska nationella biobankssatsningen bör ske som en komplettering till de högkvalitativa biobanker som redan finns etablerade för att möjliggöra synergieffekter. Att bygga upp biobanker, att tillämpa modern teknologi (bl.a. "omics" och nya biomarkörer med hög specificitet) och att samordna dem med register och kliniska data är kostsamt, samtidigt som resurser måste satsas på biobanksforskningen som sådan. Om världsunik svensk biobanksforskning ska gynnas är det viktigt att Vetenskapsrådet (VR) engagerar sig för att vi i Sverige inte nöjer oss med att ha samma biobanksstrategi som alla andra. Samordningen mellan biobanker med register, kliniska data, demografiska data, familjeundersökningar m.m. bör vara central i framtidens nationella biobankssatsning samtidigt som den är kostnadskrävande, se i övrigt vårt bilagda förslag. Vi föreslår att man bör tillsätta en internationell kommitté som utvärderar svensk existerande biobanksforskning och dess potential om vi inte inom landet kan komma överens om hur satsningarna kan genomföras på bästa sätt. Vi stöder VR-utredningens förslag om att biobankslagen bör ses över och göras mer forskarvänlig.

Motivering

NSB är landets största biobank med fortsatt provtagning inom tre av de fyra huvudkohorterna, samt med en aktiv planering av en 5:e huvudkohort, PopGen. Samtliga kohorter är nationellt positionerade och öppna för ansökningar för alla forskare i hela landet. Till detta kommer ett hundratals biobanksmaterial som bl.a. förvaras vid den Medicinska biobanken i form av "safe deposit boxes", där vissa material har en mycket hög forskningspotential med en direkt koppling till specifika sjukdomar. En samkörning mellan dessa specifika sjukdomsmaterial och huvudkohorterna leder återkommande till viktiga synergieffekter. Avsikten med NSB är att varje vetenskaplig studie skall optimeras med utgångspunkt från dels befintliga material, dels kompletteras vid behov med andra nationella eller internationella material. Forskningspotentialen i de insamlade materialen inom NSB är dokumenterat mycket stor, ja troligen en av de främsta internationellt, om provtagningarna kan fortsätta enligt det förslag som finns. Några av skälen är följande:

NSB har mycket hög kvalitet oavsett hur man mäter denna, vilket bekräftats i oberoende mätningar där NSB jämförts med andra biobanker i hela Europa och även med amerikanska biobanker. Det går knappast att på ett kostnadseffektivt sätt skapa en högre kvalitet på de biologiska proverna även om man påbörjar uppbyggnadsprocessen idag. Dokumentationen framgår av bilagan. NSB har tillsammans med forskare vid NCI (National Cancer Institute, USA) utvecklat ett kvalitetssystem som avses erbjudas (in press) till världens alla biobanker. Systemet har i princip accepterats av alla de större biobankerna i Sverige och av många nordiska biobanker. En aktiv spridning sker idag till andra europeiska länder. Beträffande tillgång till registerdata och kliniska data så finns en omfattande dokumentation inom NSB som sammantaget sannolikt överträffar alla biobanker som finns internationellt. Dessutom utvecklas aktivt nya programvaror för att vidareutveckla hanteringen av information som kommer till NSB:s databas. Avsikten är att behålla en ledande ställning via en effektiv hantering av ett stort antal projekt inom NSB.

Oberoende internationella utvärderingar. NSB har regelmässigt fått mycket höga betyg för god forskning och en utmärkt forskningspotential, se bilaga.

NSB har skapat världens mest utvecklade system för upprepad provtagning: Upprepad provtagning pågår fortfarande på samma individer med variabel duration inom huvudkohorterna; 2, 5, 10, 15, 20 år med infrysning i -80°C och med identisk provtagningsteknik. En liknande potential finns inte inom någon annan biobank internationellt. Potentialen med upprepade prover ökar med den teknologiska revolution som pågår inom bl.a. "omics – området". Dynamiska sjukdomsförlopp under lång tid samt på motsvarande sätt objektivt verifierbara expositioner kan kartläggas på ett sätt som tidigare inte varit möjligt. Forskningspotentialen har upptäckts internationellt och väckt ett stort intresse.

NSB har skapat ett uppmärksammat system för longitudinell miljöövervakning med biologiska prover i form av "Nationella humanmiljöprovbanken" i samarbete med Naturvårdsverket. Miljöövervakningssystemet sprids nu till andra länder.

Epigenetiskt projekt med unika demografiska registerdata: Tillsammans med Ulf Gyllenstein (Uppsala) och Demografiska databasen (Umeå universitet) planerar NSB en kompletterande biobank med epigenetisk inriktning inom Norrlands inland omfattande ca. 100 000 personer. I detta projekt kommer demografiska data att finnas tillgängliga på befolkningen generationer tillbaka i tiden på ett sätt som tidigare inte varit möjligt.

Omfattande familjematerial har samlats in och de kombineras ofta med nyttjandet av de prospektiva biobanksmaterialen för att identifiera riskgener för folksjukdomar.

Tillgängligheten av NSB för externa forskare: Det finns knappast någon biobank som så systematiskt värderat ansökningar från forskare oavsett varifrån de kommer.

Kommentar till VR-utredningen och egna förslag

Vi anser att VR-utredningen inte uppfattat styrkan i de befintliga, prospektivt insamlade biobankerna i Sverige och det goda samarbete som finns mellan dem och alla intresserade forskare nationellt och internationellt. För att forskningen skall bli slagkraftig krävs samordning av stora material där den forskarstyrda samordningen på ett naturligt och hypotesrelaterat sätt optimerar genomförandet. Vi avvisar därför VR-utredningens förslag om federal styrning/samordning eftersom vi anser att förslaget är kontraproduktivt. Det är i övrigt organisatoriskt oklart vad man syftar på med förslaget andra rekommendationen om en biobanksfederation och en nationell kommitté som skall ha ett nationellt ansvar för biobankskoordination och infrastruktur.

Ingen rekommendation ges som berör utvärdering eller gynnande av svensk världsunik biobanksforskning. Om man vill utveckla biobanksforskningen "to improve health", vilket är avgörande för varför vi bygger upp biobanker, så anser vi att man bör tillsätta en internationell kommitté som utvärderar svensk existerande biobanksforskning om man inte kan komma överens nationellt om hur satsningarna bör genomföras. Den väg framåt som pekas ut i utredningen fokuserar inte på de områden där svensk forskning har unik potential, främst möjligheten att koppla resultaten från en biobank till de svenska registren och kliniska data. Man förbiser i rapporten att en biobank uppnår sitt höga värde först efter en lång insamlingstid och att resurser behövs för de prospektiva materialen vid sidan av LifeGene.

VR-förslaget till att etablera en genotypad nationell referenspopulation med bl.a. utgångspunkt från befintliga biobanker är genomförbart men inte högprioriterat och snarast onödigt, eftersom detta material enkelt kan skapas för genomicsstudier med befintliga material och med jlmförbar kvalitet, se bilagan. För andra syften behövs inte ett referensmaterial, eftersom alla analyser på plasmaprover försätts en annan studiedesign.

2008-02-06

Norra Sveriges biobanker - NSB – en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Dr Stefan Nobel har genomfört en utredning av svensk biobanksforskning på Vetenskapsrådets (VR:s) uppdrag. VR har inbjudit oss att komma med synpunkter på detta förslag. Vi anser att den svenska nationella biobankssatsningen i huvudsak bör ske som en komplettering till de högkvalitativa biobanker som redan finns etablerade i syfte att finna olika varianter av synergilösningar. Förutsättningen för att en satsning skall ske på befintliga biobanker är att dessa initiativ via oberoende utredningar påvisats vara av världsklass såväl kvalitativt som vetenskapligt samt att de är tillgängliga för alla forskare i nationen.

Vårt yttrande består av tre delar:

1. Forskningspotentialen i "The Northern Sweden Biobanks – NSB".
2. Strategier för optimerad forskning på de insamlade materialen.
3. VR rapporten – kommentarer till begränsningar och en alternativt framtidsvision för en nationell biobanksuppbyggnad.

1. Forskningspotentialen i "The Northern Sweden Biobanks - NSB"

NSB är landets största biobank¹ med fyra huvudkohorter (VIP, Monica, Mammografi och Maternitet, se fotnot nedan) och med en aktiv planering av en 5:e huvudkohort, PopGen. Samtliga huvudkohorter är populationsbaserade och fortsatt provtagning sker i alla utom temporärt i Mammografikohorten p.g.a. brist på anslag. Kohorterna är nationellt positionerade för forskning och öppna för ansökningar för alla forskare i hela landet. Till detta kommer ett hundratals biobanksmaterial som bl.a. förvaras vid den Medicinska biobanken i form av "safe deposit boxes"/"bankfack", där vissa material har en mycket hög forskningspotential med en direkt koppling till specifika sjukdomar. En samkörning mellan dessa specifika

¹ The Northern Sweden Biobanks: Total cohort: >400 000 sampling occasions; > 200 000 unique subjects.

1. Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS), contains three of the five main cohorts:

The Västerbotten Intervention project Cohort (VIP) (1985 -...), 80 000 subjects 104 000 sampling occasions,

The Northern Sweden Monica Cohort, 8 200 subjects, 12 300 sampling occasions

(1986, 1990, 1994, 1999, 2004) (+follow up 1999)

The Västerbotten Mammography Screening Cohort (1995-2007), 29 000 subjects?, 54 000 sampling occasions

Number of subjects/unique individuals in NSHDS: 95 000

2. The Maternity Cohort (1975 -...), 88 000 subjects, 120 000 sampling occasions

3. PopGen, PI Ulf Gyllenstein (estimated 100. 000 subjects): Pilot 1 Karesuando (740 subjects) and Pilot 2 Sami cohort 600 subjects

4. "Biobank safe deposit boxes"/"bankfack": 24 000 subjects, 58 000 sample occasions within the Medical Biobank (most important CAPS – prostate cancer PI Henrik Grönberg,) and estimated outside the Medical Biobank: The Urology Biobank (11 000 subjects PI:s Börje Ljungberg and Pär Stattin), the Betula Biobank (4000 subjects) + "The Psychiatry – Genetic Biobank (11 000 subjects, PI Rolf Adolfsson), The Oncology Biobank (1000 subjects; PI:s Per Lenner och Roger Henriksson), defined tumour materials from most common cancers with individual PI:s., other biobanks related to specific diseases and with defined PI:s samples. All biobanks are used together whenever needed.

sjukdomsmaterial och huvudkohorterna leder återkommande till viktiga synergieffekter. Avsikten med NSB är att varje vetenskaplig studie skall optimeras med utgångspunkt från dels befintliga material, dels kompletteras vid behov med andra nationella eller internationella material. Medicinska biobanken var först i världen med att utveckla ett system med bankfuk, som nu är kvalitetssäkrat och där regelverken är på väg att publiceras i bokform.

Världsledande produktivitet och kvalitet

Produktiviteten inom biobanken mäts på två sätt:

1. Via en beräkning av biobankens "Impact Factor", "The Biobank Impact Factor – BIF"
2. Via biobankens värde för hälsoutveckling: "The Biobank Public Health Impact Factor"

"The Biobank Impact Factor – BIF": BIF - faktorn för NSB är mycket hög i ett internationellt perspektiv och den har använts för att nationellt positionera biobankens värde. BIF från huvudkohorterna är > 1000.

"The Biobank Impact Score for Public Health - BISP": Biobankernas övergripande uppgift är att klarlägga orsakssamband som leder till åtgärder för att uppnå en förbättrad folkhälsa. Med detta som bakgrund har vid NSB ett system utvecklats för en beräkning av BISP enligt strikta kriterier². Ett score från 1 – 9 beräknas för resultat från biobanken som kan dokumenteras ge kvalifikationer för att erhålla ett BISP score. NSB:s score är f.n. totalt 36 och de bygger på resultat inom biobanken. BISP. Här ges några exempel:

- Det slutliga beviset för att HPV orsakar livmoderhalscancer har dokumenterats i en publikation från NSB 1999. Numera har en vaccinationskampanj inletts i världen mot denna cancerform (score 9).
- Metoder för att förebygga diabetes och CVD har utvärderats framgångsrikt inom NSB och de riskfaktorer som interventionerna riktats mot har kartlagts (score 6).
- Ett samband mellan låga D-vitaminnivåer och höftledsfrakturer hos äldre kvinnor har påvisats inom NSB och planeringen av en befolkningsintervention har påbörjats (score 6).
- Ett specifikt antikroppsmönster har påvisats inom NSB hos grupper av patienter med reumatism långt före klinisk diagnos och före uppkomst av symtom. Tillsammans med genetiska test kan man prediktera grupper av individer som riskerar att få sjukdomen, vilket medför att man kan förebygga sjukdomen alternativt ge behandling tidigt för att förebygga leddeformiteter (score 6).

Avsikten är att erbjuda alla biobanker internationellt att använda sig av detta system som ett underlag för en självutvärdering samt för extern granskning och värdering av de mest signifikanta resultaten inom biobanken i ett folkhälsoperspektiv. BISP har nyligen uppmärksammats i en internationell biobanksammankomst i Malmö som vägledande för

² Biobank Impact Score for Public Health, BISP:

Criteria 1:

Results with significant Public Health Impact for significant parts of the general population (3)

Results with significant Public Health Impact for smaller defined groups of the general population (2)

Criteria 2:

Results confirmed by independent and generally accepted methods (3),

Results accepted in principle with significant Public Health Impact (2)

Promising results with public health impact (1)

BISP: Criteria 1 x Criteria 2

bedömningen av de viktigaste kvalitetskriterierna i en biobank. Filosofin med de tre parallella utvärderingssystemen är att biobanksforskning förväntas skapa både resultat av direkt betydelse för grundforskning men även resultat som i ett senare skede kan sammankopplas med åtgärder i befolkningen som leder till en förbättrad hälsa.

Folkhälsoperspektivet har alltid varit vägledande för forskarna inom NSB samt för de omfattande satsningar som gjorts inom folkhälsoområdet och inom NSB av Västerbottens läns landsting.

Kvalitetsmätningar – NSB har mycket hög kvalitet oavsett hur man mäter denna:

1. **Via ett internationellt kvalitetssystem** som NSB byggt upp tillsammans med forskare vid NCI³ – "Best Practices for Establishing a Biobank" samt dels det system som kompletterar med en detaljerad information om hur en biobank skall byggas upp: "Good Biobanking Practice". Utvärderingssystemet har inom "Best Practices for Establishing a Biobank", som f.n. utges i bokform, utvecklats till att omfatta alla kvalitets- och produktivitetsparametrar inom biobanken.
2. **Oberoende mätningar på provkvalité, registerdata samt kliniska data.** Det är angeläget att kommentera den kartläggning och den konklusion som Stefan Nobel gör på sidan 18 i utredningen där han hävdar att: "*Furthermore, many of the existing biobanks are not of enough quality, both in their collected phenotype data and in terms of their sample quality; storage, handling, sample type might not be adequate for the analysis wanted. Therefore one feels it is most efficient to collect new biobanks, either case-control collections in the short term or new large cohorts in the long term*".

Den generella slutsatsen kan tolkas omfatta även NSB som genomgått omfattande utvärderingar beträffande dess provkvalitet. Bl.a. har nyligen NCI testat kvalitén på extraherat DNA från NSB för genotypning. NSB hade i jämförelse med andra biobanker inom ett stort NCI-konsortium från Europa och USA en högre kvalitet på extraherat DNA⁴. Denna observation har nyligen i samband med ett EU-möte i Malmö (januari 2008) bekräftats av Kari Hemminki som i Heidelberg samlat material från ett stort antal biobanker för genotypning. NSB-materialet hade på nytt den högsta kvalitén. En kartläggning har nyligen skett av oxidationsbenägna substanser som C-vitamin inom EPIC (intern rapport 2008). NSB tillhörde gruppen med det bästa resultatet (höga nivåer p.g.a. låg oxidation), vilket sammanhänger med en standardiserad och snabb provhantering före nedfrysning.

Beträffande kliniska data så finns en omfattande dokumentation på dessa inom NSB organisationen. Vi vågar påstå att det inte finns någon biobank som har så mycket klinisk information som NSB, om man tar hänsyn till alla de register och insamlade patientmaterial som finns tillgängliga i anslutning till NSB. De insatser som forskarna vid NSB gör för att bygga upp dessa material beskrivs under en separat rubrik.

³ National Center Institute, US National Institutes for Health

⁴ Successful genotyping for the PanScan project at NCI 2007: 99 % Västerbotten Intervention Study, 93% EPIC - Denmark, 96% EPIC- IARC, 88% for the overall Pan Scan consortium.

3. **Oberoende internationella utvärderingar**⁵. NSB har regelmässigt fått mycket höga betyg för god forskning och en utmärkt forskningspotential. Några belysande exempel ges i fotnot 5.

NSB har skapat ett uppmärksammat system för longitudinell miljöövervakning med biologiska prover i form av "Nationella humanmiljöprovbanken" som omfattar enkätinsamlingar och biologiska prover. Insamlingarna har genomförts i samband med MONICA undersökningen på ett populationsbaserat material sedan 1986 (kostenkät), med en standardiserad biologisk provtagning sedan 1990 och därefter 1994, 1999 (+ återundersökning av de deltagare som tidigare screenats), 2004 och planerat för 2009. Finansiering av miljöprojektet har skett i huvudsak från Naturvårdsverket. En aktiv planering pågår för närvarande för att sprida detta projekt även till andra delar av landet för att på detta sätt åstadkomma en verklig nationell miljöövervakning. Inom Europa och även i Kina pågår nu aktiviteter för att jämföra med data från NSB (www.phime.org) och att nu bygga upp liknande material <http://www.eu-humanbiomonitoring.org/>; Kinasamarbetet har nyligen resulterat i en gemensam centrumbildning med Fudanuniversitetet där detta förslag är en viktig del.

NSB har skapat världens mest utvecklade system för upprepad provtagning: Upprepad provtagning pågår fortfarande på samma individer med variabel duration, 2, 5, 10, 15, 20 år med infrysning i -80°C och med identisk provtagningsteknik. En liknande potential finns inte inom någon annan biobank internationellt. Potentialen med de upprepade proverna ökar med den teknologiska revolution som pågår inom bl.a. "omics - området". Dynamiska sjukdomsförlopp under lång tid samt på motsvarande sätt objektivt verifierbara expositioner kan klarläggas på ett sätt som tidigare inte varit möjligt. Potentialen i detta system har nu upptäckts internationellt och det har väckt ett stort intresse. De första resultaten har nu bearbetats på ett stort material som följts upp tio år och där en viktsstabilitet är förenlig med ökad hälsa. Antalet sjukdomsfall där det finns upprepade prover före diagnos är mycket stort. Bara inom Mammografikohorten finns över 300 bröstcancerfall med två prover före diagnos, vilket ger nya möjligheter till att utveckla metoder för tidig diagnos samt för att följa ett dynamiskt sjukdomsförlopp. Antalet personer med upprepad provtagning med ett 10-års intervall är f.n. inom VIP-kohorten 24. 000.

NSB har tillsammans med Ulf Gyllenstein(Uppsala) och Demografiska databasen(Umeå universitet) planerat en kompletterande biobank med epigenetisk inriktning inom Norrlands inland omfattande ca. 100 000 personer. I detta projekt kommer demografiska data att finnas tillgängliga på befolkningen generationer tillbaka i tiden. Tillsammans med den övriga

⁵ 1997: The Swedish Council for Social Research, an international evaluation of Swedish epidemiological research: "The principal investigators are to be congratulated on the openness of their approach, seeking out collaboration both across disciplines and across populations should be of high scientific value."

2004: The Boston Consulting Group (BCG) som engagerats av Knut och Alice Wallenberg Stiftelse: The Medical biobank in Umeå is believed to be one of the best in Sweden and should be the core in a Swedish biobank investment project.

2005 Wallenbergkonsortiet, internationell utvärdering: "This is an excellent Biobank with long follow up and information on phenotype and clinical information".

2005 The Swedish Research council: "The potential of this proposal is outstanding and will lead to many important scientific studies."

potentialen i biobanken så kommer denna satsning att ge upphov till en kraftfullt ökad variabilitet i livsstilsexposition inom materialet samt till en helt unik, internationell potential för epigenetiska undersökningar. Ulf Gyllensten, som kommer att vara PI för detta projekt, har startat ett pilotprojekt inom Karesuando området samt ett pilotprojekt inom VIP.

De explosiva uttryck av vissa sjukdomar som ses i tredje världen i form av en ökad förekomst av diabetes, hjärt-kärlsjukdom samt vissa cancersjukdomar hör samman med en dramatisk livsstilsförändring som sker under en kort tidsperiod hos en befolkning som levt under andra förhållanden. Denna omställning sker nu snabbt i den renskötande samiska befolkningen samt delvis också hos den närboende befolkningen som inte arbetar med renskötsel. En förklaring till den markanta ökningen som observerats av hjärt-kärlsjukdomar och diabetes i östra Finland, norra Norge och norra Sverige efter andra världskriget kan vara orsakad av en "epigenetisk prägling"⁶ som har kopplats till en massiv livsstilsförändring. Detta fenomen studeras nu i de material som redan insamlats samt i de material som skall samlas in inom projektet PopGen. Genetiska sjukdomar kan på detta sätt kartläggas generationer bakåt i tiden samtidigt som betydelsen av miljöfaktorer klarläggs objektivt (epigenetiskt) samt via livsstilsenkäter.

Genom att kartlägga de epigenetiska fenomenen i Norrlands inland förväntas ny kunskap skapas av betydelse för andra befolkningar i tredje världen där idag vällevnadssjukdomarna exploderar i omfattning. Samtidigt erhålles viktiga grundforskningsdata som visar hur dessa sjukdomar uppkommer och vidareutvecklas. Kopplat till projektet finns även intervjuer av selekterade grupper av individer angående livsstil bakåt i tiden.

Huvudkohorterna inom NSB har samordnats med insamlingar av omfattande och internationellt uppmärksamade familjematerial dvs. pedigree insamling kombinerad med blodprovstagning på de individer som lever. För genetiska studier kombineras ofta de prospektiva materialen för att identifiera riskgener för folksjukdomar. Den stabila och homogena befolkningen i norra Sverige har uppfattats som särskilt lämplig för identifiering av riskgener. Särskilda satsningar bör göras för att skapa relationer (släkträd) i de redan insamlade populationsmaterialen i norra Norrland.

2. Strategi för optimerad forskning på de insamlade materialen inom NSB

Utveckla NSB med stöd från VR och andra finansierare

Forskningspotentialen inom NSB är dokumenterat mycket stor och en av de främsta internationellt, om provtagningen kan fortsätta enligt det förslag som finns⁶. Under denna rubrik beskrivs vidareutvecklingen av NSB via riktade satsningar inom vissa specifika områden. Om dessa satsningar kan ske så förväntas forskarna knuta till NSB, Västerbottens läns landsting och Umeå universitet att fortsätta med sitt stöd till biobanksuppyggnaden. En synergistisk situation uppstår.

VR har varit en värdefull partner i uppyggnaden av NSB. VR har via ett kontrakt från 1997/1998 utlovat ett långsiktigt stöd till biobanken om VR som motprestation erhållit ett inflytande över biobankens drift och vetenskapliga utnyttjande. VR har fått detta inflytande och VR har i den rollen gett viktigt moraliskt stöd för vidareutvecklingen av biobanken och

⁶ Kvarvarande prover i Northern Sweden Health and Disease Study:

Vid 86 % av alla provtagningstillfällen finns alla 10 rör kvar orörda, vid 98 % finns minst ett valbart rör kvar inom de tre olika kategorierna (Plasma, erythrocyter och DNA).

numera även anslagsmässigt för utvecklingen av kostdatabasen. Vi uppskattar VR:s uppenbara ambition att långsiktigt även ge stöd till en uppbyggnad av infrastruktur inom biobanksområdet. NSB har ett stort behov av sådant stöd.

Den forskningsstödjande forskarorganisationen måste vidareutvecklas. Det finns inom NSB organisationen ett mycket stort antal forskare som lägger ner ett omfattande arbete på att karaktärisera olika sjukdomsmaterial som i ett senare skede gör det möjligt för externa forskare att nyttja sig av materialen. Inom cancerforskningen sker exempelvis en viktig del av arbetet inom NSB – organisationen för att göra tumörmaterial lättillgängliga. Bakom varje nytt biobanksprojekt ligger det vanligen år av planeringsarbete. Kostnaden för att på detta sätt bygga upp infrastrukturen för forskning inom NSB beräknas till ett belopp som väl motsvarar kostnaderna för insamlingen av NSB:s forskningsmaterial (> 200 miljoner kronor, dvs. nästan lika mycket som hela den övriga NSB beräknats ha kostat).

Ett stort antal forskare har deltagit i ett planeringsarbete av NSB som pågått i mer än 20 år och som nu bär frukt. Ett hängivet forskararbete medför att de olika sjukdomsområdena kontinuerligt uppdateras och forskarna tar ofta kompletterande biobanksprover vid diagnos och ibland även follow - up prover efter diagnos enligt den standardiserade NSB-principen. Dessa prover förvaras ofta inom Medicinska biobanken i s.k. bankfack. Via bankfacken anpassar sig forskarna till biobankens kvalitetssystem samtidigt som de har full kontroll och dispositionsrätt till proverna. När forskare avslutar sin vetenskapliga verksamhet så övergår proverna till andra forskare. Externa forskare bjuds regelmässigt in att delta i projekten med sina idéer och analyser. Detta system för samarbete har fungerat helt förträffligt för alla inblandade parter och det har skapat den nationella positionering som biobanken har idag. Om man på nationell nivå under VR:s ledning skall bygga upp något liknande kommer det att kosta flera hundra miljoner kronor.

Tillgängligheten av NSB för externa forskare.

I utredningen framgår det ganska klart att tillgängligheten i landets största biobanker är begränsad, vilket uppenbarligen VR också uppfattat. Detta är dock inte med verkligheten överensstämmande. Det finns knappast någon biobank nationellt eller internationellt som så systematiskt bedömt och utvärderat ansökningar från forskare oavsett varifrån de kommer. Inom NSB har vi utan avgifter behandlat ansökningar från forskare från hela landet och från flertalet universitet i Sverige samt från många framstående internationella universitet. För att underlätta detta samarbete deltar biobankens forskare mycket aktivt i många stora internationella forskarnätverk.

Vi tror oss ha skapat ett system som både möjliggör en opartisk värdering och ett stöd från våra expert- och styrgrupper. PI:s uppgift vid NSB är att tillse att dessa system upprätthålls och att tillse att materialen behandlas korrekt. Företrädare för NSB har även aktivt marknadsfört biobanken genom att skicka ut skriftliga inbjudningar till olika forskare nationellt och internationellt. Denna strategi har medfört att det fram till idag finns ett mycket omfattande nationellt och internationellt nätverk med forskarsamverkan som berör alla de områden där forskare från NSB f.n. är aktiva.

Samordning mellan de befintliga stora biobankerna i Sverige

Vi delar inte VR-utredningens uppfattning att samordningen mellan de största biobankerna i Sverige skulle vara sämre än den i Norge och Finland, där det i VR - utredningen hävdas att

man har ett bättre "federalt system". Att samordningen mellan de största biobankerna i Sverige i praktiken sannolikt är bättre kan dokumenteras på olika sätt:

- I Sverige bygger samordningen på ett aktivt samarbete mellan biobankerna⁷ (exempel, se fotnot). Ett exempel är Biobank Sweden organisationen som omtalas i VR-utredningen. LifeGen projektet har vid upprepade tillfällen inbjudits till att samordna sin planering med Biobank Sweden projektet.
- De två största svenska biobankerna är de enda som är tydligt samkalibrerade vad gäller expositionsdata av olika slag (kostdata, olika miljödata), endpointbedömningar av olika diagnoser som olika cancerformer och hjärtkärleksjukdomar, frakturundersökningar, uremiprojekt, kvalitetsystem m.m.
- Sverige har varit världsledande vad gäller praktisk implementering av kvalitetsystem där de ledande biobankerna deltagit aktivt på ett mycket konstruktivt sätt.

Den modell som Sverige valt med fria biobanker i samarbete har i verkligheten varit mycket framgångsrik. Vi har i olika sammanhang kunnat ge olika forskare rådet att söka om uttag av prover från de biobanker som passar bäst för den frågeställning som forskaren har. Frånvaron av en federal överprövning har i praktiken möjliggjort det goda samarbetet. På samma sätt har det individuella samarbetet med biobanker i andra nordiska länder varit framgångsrikt.

3. VR-rapporten – kommentarer till begränsningar och en alternativ framtidsvision för en nationell biobanksuppbyggnad.

VR har särskilt betonat att i de fall missförstånd som gäller fakta och policyrelaterade uppgifter förekommer angående en given biobank, så bör detta kommenteras. Vi anser att Stefan Nobel inte uppfattat styrkan i de befintliga, prospektivt insamlade biobankerna i Sverige och det goda samarbete som finns mellan dem och alla intresserade forskare nationellt och internationellt. Nobel har i stället lyft fram Norge och Finland som föredömen vad gäller nationell samordning.

⁷ Konkret finns f.n. en aktiv samordning inom bl.a. följande projekt med definierade projektledare eller arbetsgrupper/konkreta bilaterala projekt:

Projekt med miljöinriktning, speciellt tungmetaller: Staffan Skerfving och Ingvar Bergdahl

Hjärtinfarkter: Olle Melander och Jan Håkan Jansson

Diabetes: Leif Groop, Åke Lernmark, Olle Rolandsson, Paul Frank

Uremi: Koordinator Maria Svensson och Ingvar Bergdahl

Osteoporos: Koordination via ett miljöprojekt/Staffan Skerfving

Prostatacancer: Pär Stattin och Jonas Manjer

Bröstcancer: Per Lenner, Jonas Manjer och Kari Hemminki

Cervixcancer: Joakim Dillner och Lennart Kjellberg

Magcancer: Roger Stenling och Jonas Manjer

Urinblåsecancer: Börje Ljungberg och Jonas Manjer arbetar med att bygga upp en koordinerad organisation

Hjärntumörer: Beatrice Malmer koordinerar i samarbete med Jonas Manjer

Testiscancer: Pär Stattin och Joakim Dillner har grundat ett projekt som nu koordineras från Finland.

Samisk Hälsa: Ulf Gyllenstein

Rheumatoid Artrit: Solbritt Rantapää Dahlqvist och Lars Kläreskog

SLE: Solbritt Rantapää Dahlqvist och A C Syvänen

Detta är bara några exempel där det vanligtvis sker en koordinering av diagnoser, kliniska data, register och laboratorieanalyser. Inom en rad andra områden finns också konkreta samarbetsprojekt, ex. EPIC.

Rapportens begränsningar

Det finns en risk att utredningen – som handlar om tänkbar biomedicinsk forskning i biobanker – tolkas som en utredning om biobanker. Därför är det viktigt att utredningens begränsningar beaktas. Dessutom bör titeln göras tydligare, t.ex. "Potential for genomic and proteomic research in Swedish biobanks".

Det vi ser som rapportens viktigaste begränsningar är följande:

Utredningen rör inte biobanker som resurs för forskning om hälsa utan som nationell resurs för delar av den biomedicinska forskningen:

Utredningen handlar om hur man skulle kunna samla in prover för en storskalig undersökning av genetiska faktorer och ev. även s.k. proteomik. Detta är av intresse, men potentialen hos en biobank är mycket större än så. Biobanker har visat sig värdefulla för studier av livsstilsfaktorer, kost, virusinfektioner, kliniska undersökningar och miljöfaktorer. Detta berörs endast summariskt. Det skulle kunna bli ett bakslag för svensk biobanksforskning med en ensidig inriktning på biomedicinska frågor kring genomik och proteomik.

Den väg framåt som föreslås fokuserar inte tydligt på de områden där svensk forskning har unik potential, nämligen möjligheten att koppla olika former av biobanker till världsunika register och sjukjournaler:

De senaste årens genetiska forskning har visat att man ofta behöver ha många individer med i en studie för att se någon effekt kopplad till genetiska faktorer, vilket kräver tillgång till stora provinsamlingar. En biobank uppbyggd för storskalig genetisk karaktärisering kräver därför stora ekonomiska resurser för att göra en typ av studier som kan göras på många andra platser i världen. Faktum är att detta också sker storskaligt i andra länder, vilket fått till följd att Sverige redan i många fall ligger efter i utvecklingen.

Svensk biobanksforskning har hittills främst använt en annan strategi: I register identifieras sjuka individer som har lämnat prov till biobanken innan sjukdomen påvisades. Prover från dessa fall har sedan kunnat jämföras med prover från kontrollpersoner. En sådan fall-kontrollstudie inom en prospektivt insamlad kohort är mycket värdefull i epidemiologisk forskning. Om register med klinisk information byggs samtidigt eller på annat sätt samordnas så ökar detta värdet av det insamlade blodet på ett mycket påtagligt sätt. För denna typ av forskning krävs att specialister på olika sjukdomar och därtill kopplade riskfaktorer inkluderas i forskningen och lägger ned möda på att karaktärisera fall och kontroller. Denna prospektiva studiedesign har i norra Sverige inom NSB samordnats med insamlingar av omfattande och internationellt uppmärksammade familjematerial. NSB har på detta sätt nått en världsledande ställning om den totala potentialen räknas in, dvs. biobanker, register, insamling av kliniska data, specifika familjematerial m.m.

Man förbiser i rapporten att betona att en biobank uppnår sitt höga värde först efter en lång insamlingstid:

Eftersom man i rapporten inte tydligt betonar nyttan med fall-kontrollstudier i en prospektivt insamlad kohort framgår det inte heller hur viktigt det är för en biobank att värdet ökar först efter en lång insamlingstid. Det är först när människor som varit friska vid provinsamlingen har hunnit bli sjuka som proven når sitt fulla värde. Som en följd av detta förbiseende föreslår man att forskarnas rätt till proven skulle inskränka sig till fem år. Detta kan vara acceptabelt för den som gör en tvärsnittsstudie, men då har man missat själva poängen med en biobank.

En annan följd av att tiden går är att nya möjligheter uppenbarar sig – man vill undersöka nya hypoteser och mäta biomarkörer som inte var kända när provet togs. För att möjliggöra sådan

framtida forskning är det viktigt att olika provtyper finns tillgängliga. Om världsunik svensk biobanksforskning ska gynnas är det därför viktigt att VR engagerar sig för att vi inte nöjer oss med att ha samma biobanksstrategi som alla andra.

Samordning och styrning av biobanker i Sverige

Den information vi erhållit visar att samordningen mellan biobankerna i Sverige har fungerat bäst i Norden, vilket kan dokumenteras via bl.a. kalibreringar av livsstilsenkäter, samordning av miljödata, samordnade kvalitetssystem, samordnade dokumenthanteringssystem, ett stort antal gemensamma projekt med en ansvarig person i antingen Malmö eller i Västerbotten. Det sades faktiskt rent ut på VR-mötet i Stockholm under hösten 2007 att forskarna varit framgångsrika i sitt samordningsarbete mellan de Nordiska biobankerna, medan det varit mycket svårare på myndighetsnivå. Så blir helt naturligt fallet, eftersom rektorerna för landets universitet av tradition ofta har olika prioriteringar och inriktningar.

För att forskningen skall bli slagkraftig krävs samordning av stora material där den forskarstyrda samordningen på ett naturligt och hypotesrelaterat sätt optimerar genomförandet. Vi avvisar därför VR utredningens förslag om federal styrning/samordning eftersom vi anser att förslaget inte gagnar verksamheten. Det är i övrigt organisatoriskt oklart vad man syftar på i den andra rekommendationen om en biobanksfederation och en nationell kommitté som skall ha ett nationellt ansvar för biobankskoordination och infrastruktur.

Kvalitet och forskning inom de svenska biobankerna

VR-utredningens påstående om att svenska biobanker *"suffers from low investments, fragmented structure and small efforts on cross-disciplinary collaboration"* är svårbegripligt. Den totala investeringskostnaden, inklusive de kostnader som olika ansvariga forskare för olika sjukdomsområden har haft, torde för NSB uppgå till över 400 miljoner kronor. Investeringarna har systematiskt genomförts av en mycket stor grupp forskare under mycket lång tid och de har stimulerats och delvis samordnats inom NSB via mycket tydliga regelverk som kommer till uttryck i en rad biobanksprotokoll samt i NSB:s MTA (Material Transfer Agreement) – regler för huvudkohorterna. Dessa tryggar forskarnas rättigheter. NSB är knappast ett exempel på en fragmentiserad verksamhet med låga investeringar. Det är ett exempel på en högeffektiv och samordnad verksamhet där forskning bedrivs med tydliga regelverk.

Ingen biobank har internationellt drivit den interdisciplinära strategin så lång som NSB. Detta förhållande står i kontrast till VR-utredningens påstående. Den interdisciplinära strategin inom NSB har olika dimensioner, bl.a. i form av interventionsstudier som genomförts med en direkt koppling till biobanken kopplade till diabetes och hjärtkärlsjukdomar; samarbeten med psykologer inom Alzheimerområdet; ett samarbete med den demografiska databasen i form av ett väl definierat projekt som Stefan Nobel informerats om; omfattande projekt inom olika omics-områden, inte minst i form av olika valideringar. De olika omicsmetoderna kommer inom kort (april månad) att värderas i ett biobanksperspektiv i samband med ett symposium i London, där NSB är medarrangör och huvudsaklig finansör via ett "workpackage" inom ett EU-projekt. Där kommer även helt nya biomarkörer att presenteras och som utvecklats vid Sveriges lantbruksuniversitet via ett interdisciplinärt samarbete. Till detta kommer ett stort antal projekt som f.n. pågår eller kommit långt planeringsmässigt inom NSB, som kan dokumenteras och som nyttjar sig av den mest sofistikerade teknologin som finns inom omics-området.

VR-utredningens påstående på sidan 18 att: *“Furthermore, many of the existing biobanks are not of enough quality, both in their collected phenotype data and in terms of their sample quality: storage, handling, sample type might not be adequate for the analysis wanted. Therefore one feels it is most efficient to collect new biobanks, either case-control collections in the short term or new large cohorts in the long term”*. Denna felaktiga konklusion har redan bemötts. NSB har dokumenterats ha en mycket högkvalitativ provinsamling som kombineras med en omfattande insamling av fenotypiska data via enkäter och fram för allt via en stor forskar- och register- organisation.

Etableringen av en nationell referenspopulation och utvärderingen av LifeGene m.m.

VR utredningens förslag till att etablera en genotypad nationell referenspopulation med bl.a. utgångspunkt från befintliga biobanker är genomförbar men inte högprioriterad och snarast onödig av flera skäl:

1. Underlaget för en sådan referenspopulation kommer att skapas i alla fall via de “-Genome Wide Association Studies” (GWAS) som pågår på nationella material (flera studier inom olika områden) och där resultaten från valda delar kan sammanställas till ett nationellt referensmaterial.
2. Dessutom kan detta material med lätthet kompletteras vid behov med material från PKU-registret där en perfekt matchning kan ske till befintliga fall om bara den genetiska komponenten skall studeras, eftersom den knappast är åldersberoende för genomics - undersökningar.
3. Ett behov av ett referensmaterial för andra syften behövs inte, eftersom alla analyser på plasmaprover förutsätter en annan studiedesign.

LifeGene - projektet, det enda projekt som VR-utredningen föreslår skall utvärderas med internationella sakkunniga, har vid upprepade tillfällen (bl.a. i ansökningar till VR) inbjudits till att samordna sina planer på en ny biobankskohort i Sverige med de befintliga kohorterna. Vi skulle uppskatta om vi får stöd av VR i dessa ansträngningar. ***Om LifeGene föreslås utvärderas bör det ske samordnat med de i verkligheten redan befintliga nationella biobankerna.***

F.n. pågår det en aktiv planering av ett nationellt miljöövervakningssystem. En sådan biobank skulle verkligen kunna få karaktären av att vara en nationell biobank, se i övrigt sidan 4 angående den redan etablerade “Nationella humanmiljöprovbanken”.

Ingen rekommendation ges som berör utvärdering eller gynnande av svensk världsunik biobankforskning. Om man vill utveckla biobankforskningen “to improve health”, vilket är avgörande för varför vi bygger upp biobanker, så anser vi att man bör tillsätta en internationell kommitté som utvärderar svensk existerande biobankforskning och dess potential, såväl för biomedicinsk forskning som epidemiologisk forskning om hälsa. En sådan utvärdering bör göras utifrån både ett biomedicinskt och folkhälsoepidemiologiskt perspektiv. Det vore resursslöseri att förbise de existerande biobankerna och satsa stora resurser på en ny provinsamling för genetisk karaktärisering. Jättelika material som är genetiskt undersökta finns redan i en rad länder. Man förbiser i rapporten att en biobank uppnår sitt höga värde först efter en lång insamlingstid och att resurser behövs för de prospektiva materialen vid sidan av LifeGen.

Vårt förslag

En ny nationell biobank förutsätts bygga på de befintliga, högkvalitativa biobankerna som redan sammantaget har en världsledande ställning. Att utreda något annat alternativ är inte försvarbart. Den biologiska provtagningen inom NSB har visat sig vara högkvalitativ i alla de undersökningar som gjorts av oberoende instanser. De biobanker som berörs är förutom NSB, biobankerna i Skåne, tvillingkohorten i Stockholm, PKU - registret (som bör göras bättre tillgängligt) samt ett antal unika biobanksmaterial som har en specialinriktning, exempelvis barnmaterialen i Skåne och Linköping. LifeGene projektet bör anpassa sig till den verklighet som finns i Sverige och ansluta till den. Användningen av den miljard svenska kronor som diskuterats för vidareutvecklingen av svensk spjutspetsforskning måste optimeras. Att bygga upp biobanker, att tillämpa modern teknologi (bl.a. "omics" och nya biomarkörer med hög specificitet) och att samordna dem med högkvalitativa register och kliniska data är kostsamt, samtidigt som resurser måste satsas på biobanksforskningen som sådan. Om världsunik svensk biobanksforskning ska gynnas är det därför viktigt att VR engagerar sig för att vi i Sverige inte nöjer oss med att ha samma biobanksstrategi som alla andra. Samordningen mellan biobanker med register, kliniska data, demografiska data, familjeundersökningar m.m. bör vara central i framtidens nationella biobanksatsning samtidigt som den är kostnadskrävande. Vi föreslår att man bör tillsätta en internationell kommitté som utvärderar svensk existerande biobanksforskning och dess potential om vi inte inom landet kan komma överens om hur satsningarna kan genomföras på bästa sätt. Vi stöder VR-utredningens förslag om att biobankslagen bör ses över och göras mer forskarvänlig.

Remissvar angående VR dnr 811-2007-75977



VETENSKAPSRÅDET

Ink 2008-02-08

Dnr: 811-2007-75977

Skickas till Tove Anderson, VR, 103 78 Stockholm. (tove.andersson@vr.se)

Handled: Tove Andersson

Nationella Biobanksrådets remissvar angående VR:s utredning:

"Biobanks – the integration of human information to improve health"

Utredningen från VR kan sammanfattningsvis betecknas, trots tidsbrist, som välfrankrad i det som har pågått, som pågår och vad man behöver göra i framtiden för att optimalt utnyttja den potential för forskning som biobanker utgör. Utredningen har lagt sin tyngdpunkt på vad som skett inom universitetsvärlden och bara mycket kortfattat beskrivit allt det arbete som nedlagts av alla landsting under åren 2003-2007. Detta är beklagligt eftersom landstingen gemensamt innehar mer än 95% av alla prov som omfattas av biobankslagen.

Vi finner det påkallat att lyfta fram det arbete som utförts av landstingen i samverkan med universiteten med medicinsk fakultet inom ramen för första projektet "Landstingens gemensamma hantering av biobankslagen" och därefter Nationella Biobanksrådet. Genom denna samverkan har skapats en underliggande administrativ infrastruktur som nu finns etablerad i Sverige.

Detta arbete finns dokumenterat på www.biobanksverige.se med ett 50-tal dokument av typ riktlinjedokument, mallar/blanketter, informationsmaterial och orubricerade dokument. Dokumenten täcker terminologi, roller och ansvar, information och samtycke, IT-stöd, kvalitet och tillgång till prov. Landstingen har också byggt upp en väl fungerande nationell organisation med bibankssamordnare i varje landsting, regionala biobankscentra med särskild föreståndare i varje region och ett nationellt råd. Ett arbetsutskott ur detta råd bestående av de regionala föreståndarna/cheferna och företrädare för SKL möts månadsvis för att lösa kort- och långsiktiga frågor. Denna organisation är den enda välfungerande biobanksorganisation för såväl landsting som universitet med medicinsk fakultet som har nationell täckning. Dokumenten är gjorda i samverkan mellan universitet och landsting.

Landstingen har fört en kontinuerlig dialog om hur sjukvården kan bidra till forskning i samarbete med akademien. Detta har dokumenterats i en gemensam överenskommelse som undertecknats av samtliga rektorer med medicinsk fakultet och landstingsdirektörerna.

Den känsliga frågan om vem som ska ha tillgång till ett visst biobanksmaterial finns väl utredd av en gemensam grupp med representanter för såväl landsting som akademi. Ett gemensamt dokument "Principer för tillgång till biobanksprov och personuppgifter för forskning" har tagits fram och har godkänts av samtliga rektorer vid universitet med medicinsk fakultet och av motsvarande landstingsrepresentanter. Här finns gemensamma regler som ska göra att biobanksprover ska kunna användas optimalt på ett rationellt sätt. Ett liknande dokument har också framtagits för samverkan mellan industri och landsting.

Landstingen har vidare tagit fram *nationella mallar* för hur man kan tillgängliggöra prover för forskning genom att utlämna eller skicka för analys. Hållbara avtal har skapats som ska minska

Remissvar angående VR dnr 811-2007-75977



risken för framtida konflikter inom biobanksområdet. Dessa mallar finns tillgängliga i ett webbgränssnitt.

Biobankslagen försvårar radikalt *multicenterstudier*. Detta har negativt påverkat prövning av nya läkemedel i vårt land. Krånglet består ffä av att så många biobanksansvariga ska medverka. En medelstor läkemedelsundersökning kan kräva bortemot 50 talet underskrifter. Av den anledningen har landstingen tagit fram en gemensam hantering. Genom ett fullmaktsförfarande har en modell tagits fram där endast en person i den sk beslutande regionen behöver underteckna. Anvisningar och mallar för detta ligger nu på nätet. Införandet sker under innevarande vår. Läkemedelsindustrin som också medverkat till denna lösning tror att detta innebär ett tredebrott som för fler läkemedelsprövningar till Sverige.

Biobankslagen föreskriver att det ska vara hög *kvalitet* i en biobank. Landstingen har därför tagit fram en nationell kvalitetshandbok med anvisningar som implementerats på många biobanker. Ett sådant gemensamt kvalitetsutvecklingsarbete mellan universitet och landsting pågår f.n. bland annat mellan Karolinska Institutet och Stockholms läns landsting.

Biobankslagen har en inkonsekvent *terminologi*. Landstingen har därför ensat denna och givit ut en biobankernas ordbok. Detta arbete är en förutsättning för att kunna göra ett meningsfullt utbyte av information. I förlängningen kan inget datasystem byggas upp utan en genomtänkt terminologi och en gemensam informationsstruktur. Ett fortsatt arbete inom detta område är en förutsättning för en fungerande nationell samordning.

Landstingen har utrett och upphandlat ett datasystem, *nationellt biobanksregister* NAT-RBR, som ska knyta samman alla regioner, vilket gör det möjligt att uppfylla lagens krav på spårbarhet för varje enskild individ och varje enskilt prov var det än är taget i vårt land. Detta system blir en gemensam stambana på vilken information för biobanksforskning ska kunna utbytas.

Några direkta sakfel finns angående biobankslagen som att lagen bara är giltig för längre förvaring, att prov kan utlämnas från en sekundär provsamling och att nytt samtycke alltid behöver inhämtas för redan insamlade prov.

Svar på konkreta frågor:

1. Nationella biobanksrådet har SKL:s uppdrag att tillse att prover tagna inom hälso- och sjukvård ska komma forskningen tillgodo. Detta gör vi i ett övergripande avtal mellan universitet och landsting och genom samordning av terminologi, uppbyggnad av gemensamt datasystem, gemensamma avtalsmallar, framtagande av modeller som underlättar för den enskilde forskaren att finna och utnyttja biobanksprov samt att övergripande samverka med industri och akademi inom det Nationella Biobanksrådet.
2. Samarbetet mellan forskare som använder biobanksprov underlättas av samsyn, gemensamma regler och avtal för vem, när och hur mycket prov som kan användas för forskning. Vi hoppas att de strider som pågått inom biobanksområdet i fortsättningen ska stävas genom den "ordning och reda" som skapats nationellt.

Remissvar angående VR dnr 811-2007-75977



3. Det är vårt uppdrag att verka för att biobanksmaterial och vidhängande data på ett säkert sätt och med provgivarens samtycke kommer tills så stor användning som möjligt för att svara på medicinska frågor som på sikt förbättrar människors hälsa. Vi gör detta genom att med en egen heltäckande organisation underlätta samverkan, genom ett nytt IT-system förverkliga spårbarhet, genom att medverka i en ny biobankslag, stödja den nya patientdatalagens förverkligande, samverka med Socialstyrelsen samt att i allmänhet verka för goda relationer mellan och inom landsting och akademi genom att skapa nationell enighet i riktlinjer, regler, mallar och avtal.
4. Implementering av kvalitetshandbok på samtliga biobankar och att få bättre ordning på termer och begrepp för att på ett säkert och ensartat sätt kunna göra data interoperabel.
5. Tydliggöra den gemensamma infrastruktur som faktiskt byggts upp vad gäller information, samtycken, riktlinjer, regler, mallar, avtal, IT-struktur, terminologi och möjlighet att påverka kommande lagstiftning inom området. Genom att ta tillvara det arbete som redan gjorts och informera tydligt om detta, undviks parallella organisationer, utredningar och dokument som inte nyttjar den organisation, de strukturer och den kompetens som redan finns inom området. Samhällets resurser kan på så sätt användas bättre och biobanksprov komma till större nytta.

Sammanfattningsvis ser vi VR roll som samordnare och kraftsamlare för att tillvarata biobanksmaterial för forskning på bästa sätt genom:

- att bidra med skapa en nationell samsyn hur man systematiskt samlar in och standardiserar och skapar provsamlingar för forskning
- att bidra till utveckling av gemensam informationsteknologi som möjliggör interoperabilitet mellan register, journalsystem och biobankar. Detta kräver ett grannliga arbete med termer och begrepp, ontologier, informationsstruktur i samverkan med sjukvården och den nationell IT-strategin
- att samverka med SKL och forskarsamhället för att göra NAT-RBR till ett bra verktyg inte bara för vården utan också för forskningen
- att verka för att det av SKL framtagna kvalitetsverktyget implementeras i forskningsvärlden att liksom SKL medverka i arbetet med att ny lag bättre anpassas till forskningens verklighet

Stockholm den 8 februari

För nationella Biobanksrådet

Göran Elinder
Ordföranden

Dokumentet har förankrats i Nationella Biobanksrådet

The Swedish National Biobanking Programme



SAMMANFATTNING

Att Vetenskapsrådet genom sin utredning nu engagerat sig för uppbyggnaden och användningen av den grundläggande infrastruktur för svensk medicinsk forskning som biobanker utgör är mycket efterlängtat.

Flertalet av förslagen framstår som väl underbyggda och ändamålsenliga. Remiss-svaret innehåller nedan ett antal specifika förslag på konkretiseringar och förbättringar.

Största problemet med utredningen är tidsaspekten. Som framgår av utredningen innehar Sverige en förhållandevis mycket stor andel av världens biobanksmaterial. Dessa material har i många fall mycket lång uppföljningstid, vilket innebär att Sverige kan sägas ha >15 års försprång framför de länder som först nu påbörjar biobanking. Emellertid finns i Sverige idag ingen finansiär som stöder uppbyggnad och användning av medicinska biobanker, varför de infrastrukturella fördelar och nationella forskarnätverk inom biobanking som funnits har en påtaglig risk att dö ut pga finansiell brist.

Förslaget om att skapa en ko-ordinerad finansieringsstruktur där olika forskningsfinansiärer ger långsiktigt stöd, där VR kan samordna och utvärdera inkommande ansökningar är mycket framsynt och långsiktigt hållbart. Men det finns en påtaglig risk att detta kan ta tid att åstadkomma och under tiden kan Sveriges strategiska fördelar komma att raderats ut. Den långsiktiga strategin bör därför kompletteras med en omedelbar utlysning av infrastrukturella medel för underhåll av stora biobanker, liknande de medel som VR-KFI tidigare utlyst för stora databaser.

Sammanfattning av övriga förslag:

-Biobankslagen bör avskaffas. Största problemet med biobankslagen är att man försökt bygga upp en separat lagstiftning med helt nya och oprövade lösningar. Biobanksprov används antingen för transplantation eller för att avläsa hälsodata. Den lösning som valts i bl.a. Danmark – att en separat biobankslag ansetts onödig och att man nöjt sig med att särskilt ange att befintlig lagstiftning om patientdata och patienträttigheter även omfattar biobanksprov kan därför övervägas.

-Biobank InfraStructure Committee (BISC) är ett nödvändigt initiativ för att tillse att man samtidigt kan ta tillvara regional entusiasm och initiativkraft och ändå försäkra sig om en nationell standardisering, jämförbarhet och kvalitet. En separat BISC kan dock leda till att det utvecklas olika spår för prover och för övriga patientdata, varför det förordas att den nuvarande Database InfraStructure Committee (DISC) även övertar de uppgifter som föreslås utföras av BISC.

-Biobank med nationell referenspopulation är ett intressant förslag. Detta bör utformas så att det är brett användbart inom ett flertal områden, ej endast för genetik.

Coordinator Joakim Dillner

Dept. of Medical Microbiology, Lund University, Malmö University Hospital, S-20502 Malmö, Sweden
www.biobanks.se ; Tel:+46 40 338126; Fax:+46 40 337312; E-mail: joakim.dillner@med.lu.se

Remiss-svaret är organiserat efter de förslag som finns i utredningen. Därefter följer den av VR begärda granskningen av textens uppgifter och slutligen svar på de 5 frågor som VR ställt vid begäran om remiss-svar.

Förslag 1: Biobankslagen behöver förändras. Lagen har skapat ett fristående regelverk som är krångligt och i konflikt med andra lagar och regler, bl.a. innebär biobankslagen att själva proven och den information som hör till proven lyder under olika lagstiftningar. Biologiska prov samlas i biobank antingen för transplantationsändamål (i vilket fall det täcks av transplantationslagen) eller som blårare av patientdata. Det är förstås mycket viktigt att tillse fullgod säkerhet, sekretess och integritetsskydd vid behandling av patientuppgifter, men varför just biologiskt lagringsmedium skall särbehandlas är svårförståeligt. Den danska statliga biobanksutredningen har på ett föredömligt sätt beskrivit hur avläsning av data ur biologiska prov i hög grad liknar avläsning av data ur elektroniska lagringsmedier (www.sundhedsstyrelsen.dk; Läkartidningen 2002 Oct 31;99(44):4384-5), varför någon särskild biobankslagstiftning inte behöves. Med ett tillägg till den befintliga lagen om Patienters Rättigheter infördes ett nationellt "Nej-Tack-register" till biobanksforskning. Alla som inte vill att i vården sparade biologiska prov skall användas för forskning kan enkelt anmäla sig till detta register. Systemet har varit populärt, mycket enkelt och billigt och framförs nu ofta som ett föredöme i internationella sammanhang.

Ansvarskommittén har i sitt betänkande Hållbar samhällsorganisation med utvecklingskraft (SOU 2007:10, avsnitt 4.2 "Medborgaren och den framtida hälso- och sjukvården") lämnat förslag om att bestämmelser som har betydelse för patientens ställning skall samlas i en egen lag: Patientlagen och ytterligare utredning om en sådan ny lag pågår.

Det framstår därför som nära till hands liggande att följa det danska exemplet och att, i stället för att ha kvar en separat biobankslag, införa en paragraf om biobanksprover och biobanksregister i den kommande Patientlagen.

VR bör agera för att framföra angelägenhetsgraden av en förändring av Biobankslagen och gärna föreslå att den, enligt dansk modell, avskaffas som separat lagstiftning.

Förslag 2: *Biobank InfraStructure Committee (BISC)* är ett nödvändigt initiativ för att tillse att man samtidigt kan ta tillvara regional entusiasm och initiativkraft och ändå försäkra sig om en nationell standardisering, jämförbarhet och kvalitet. En separat BISC kan dock leda till att det utvecklas olika spår för prover och för övriga patientdata, varför det förordas att den nuvarande Database InfraStructure Committee (DISC) även övertar de uppgifter som föreslås utföras av BISC. Utredningen diskuterar alternativet med BISC som en del av DISC eller som en fristående organisation.

Samvärdet med hälso- och sjukvården gäller förstås alla medicinska databaser (både "vanliga" databaser och biologiska databaser ("biobanker")). Fysisk biobanksinfrastruktur (frysrum o dyl) är inget som behöver vara nationellt standardiserat (lika lite som vanliga databaser måste ha standardiserad hårdvara). Teknologiplattformar för analys av biobanksprov är förstås mycket viktiga, men det är tveksamt om de bör integreras i BISC eftersom det sker en så oerhört snabb utveckling att nationell standardisering av analyser knappast kan bli aktuellt än.

Vi förordar därför alternativ A (del av DISC). Förutom att detta kan ge tidsvinster (snabbare igångsättning) är det mycket angeläget att biobanksområdet kan överge de komplicerade sårlosningar som utvecklats på senare tid och "börja om från början" med enklare arbetssätt som i hög grad följer vad som gäller för andra patientdata.

Förslag 3: Biobank med nationell referenspopulation är ett intressant förslag. Det är dock angeläget att om ett sådant initiativ blir verklighet så bör det utformas interdisciplinärt och ej endast med sikte på genetik och whole genome scans. Som exempel kan omnämnas s.k. "biomonitorering" av i hur hög grad miljögifter (kemikalier, tungmetaller, livsmedelstillsatser et c) tas upp av befolkningen och finns i mätbara halter i blod, vilket är en stor sak inom miljö- och yrkesmedicin. Mätning av utveckling över tid av intermediära slutpunkter för hälsa (t.ex. autoantikroppar, kolesterol et c) tilldrar sig också allt större intresse. Immunitetsläge och spridning av allmänfarliga infektioner är ett annat område där samhället också har angelägna skäl att studera biologiska prover från en referenspopulation.

Ett nationellt, personligt identifierbart biobanksregister vore ett enastående lyft för svensk medicinsk forskning, eftersom det då skulle bli möjligt att göra optimal planering av biobanks-baserade projekt.

Emellertid måste det understrykas att integritetsaspekten måste övervägas nog, eftersom ett register med så mycket samlad information skulle kunna hota den enskildes integritet om inte dess användning är mycket noga reglerad. Informationsmängden är jämförbar med den informationsmängd som finns i t.ex. Läkemedelsregistret eller Patientregistret. För att inte riskera bakslag, torde det bli nödvändigt med särskilt lagrum för ett sådant nationellt biobanksregister samt att registret ifråga placeras vid ett statligt verk med betydande erfarenhet av hantering av stora hälsodataregister, förslagsvis Socialstyrelsen.

Det måste också påpekas att nuvarande Biobankslag explicit förbjuder inrättande av ett identifierbart nationellt biobanksregister (Biobankslagen 2 kap, §6) varför en lagändring först måste komma till stånd.

"Middleware Software": Begreppet och syftet är inte helt klart för oss. Förslaget kan ju inte gärna innefatta personligt identifierbar information (se ovan betr. nationellt biobanksregister). Om man avser standardiserad analys av biobanksdatabaser beträffande t.ex. ålder, kvalitet, befolkningsrepresentativitet och antal fall av sjukdom som uppkommer i biobankskohorterna, så vill vi göra VR uppmärksam på det system för samnordisk biobanksanalys som (initierat av NBP) publicerats för ett tag sedan och som ger all nödvändig information för den intresserade forskaren för att kunna ansöka om uttag ur biobankerna (*Acta Oncol.* 2007;46(3):286-307).

Förslag 4: Internationalisering är förstås lovligt. Det bör påtalas att flera svenska biobanker redan är i mycket hög grad internationellt förankrade. Harmonisering på nordisk nivå i första hand är att rekommendera eftersom de nordiska länderna har liknande system med personnummer och hälsodataregister. Standardisering av taxonomi och kvalitetsarbete mellan olika nordiska hälsodataregister och kvalitetsregister vore högst lovligt.

Betydelsen av begreppet "middleware" är inte helt klar för oss. Kanske avses något liknande som mjukvaran till den danska nationella patologi-databasen. Detta system avtappar dagligen all information om patientprover och deras diagnoser från alla patologiska laboratorier i Danmark. Informationen om alla dessa prover är synlig både för alla patologi-laboratorier, för Sundhedsstyrelsen och för vissa epidemiologiska forskningsinstitutioner. Systemet är leverantörsberoende, dvs det spelar ingen roll vilket kliniskt datasystem som de olika sjukhusen valt. Vi har erbjudits att få det danska systemet gratis för systematisk avtappning och ömsesidig läsning av identifierbar biobanksprovsinformation, men vi ansåg det olämpligt med hänsyn till integritetsfrågan och avsaknad av lagrum.

Förslag 5:

Förslaget om att skapa en ko-ordinerad finansieringsstruktur där olika forskningsfinansierare ger långsiktigt stöd, där VR kan samordna och utvärdera inkommande ansökningar är mycket framsynt och långsiktigt hållbart. Men det finns en påtaglig risk att detta kan ta tid att åstadkomma och under tiden kan Sveriges strategiska fördelar komma att ha raderats ut. Den långsiktiga strategin bör därför kompletteras med en omedelbar utlysning av infrastrukturella medel för underhåll av stora biobanker, liknande de medel som VR-KFI tidigare utlyst för stora databaser.

Flera forskningsfinansiärer (som t.ex. VR och Cancerfonden) valde för ett 10-tal år sedan att sluta bevilja anslag till biobanksprojekt, under hänvisning till att det var infrastruktur och inte projekt. Stödet från Nationella Biobanksprogrammet (NBP; finansierat av Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse via Swegene och WCN) var under ganska många år väsentligt för att befintliga biobanker både skulle kunna leva kvar och förbättras/expandera. NBPs anslag tog slut i norra Sverige redan 2005 och i södra Sverige 2007, varför situationen nu på flera håll är problematisk. VR KFI:s agerande att 2005 utlysa Planeringsanslag för Nationella Biobanksansökningar- men sedan inte göra någon utlysning dit de planerade ansökningarna kunde sändas- har väckt betydande kritik, i synnerhet som det måste ha varit känt att en stor KAW-finansierad satsning på svenska biobanker just upphört. Det är anmärkningsvärt att man inte tog tillvara tillfället att bevara en framstående infrastruktur utan t.o.m. valde att i KFI:s utlysning om medel till stora databaser särskilt ange att biobanker inte inräknades i utlysningen.

Beträffande det framsynta förslaget om koordinerad finansieringsstruktur, så vill vi varmt lovorda detta. Förslaget måste rimligen vara av intresse för ett flertal stora finansiärer som t.ex. KAW och SSF och torde ha goda utsikter att lyckas.

En möjlighet som särskilt bör undersökas är om ALF-medlen kan användas för uppbyggnad av biobanker. En mycket stor del av tiden för de forskande läkarna går just åt till att insamla prover och patientdata – men eftersom detta inte sker på ett kvalitetssäkrat och storskaligt sätt så sker här en betydande effektivitetsförlust för hela vården och den medicinska forskningen. Regionala ALF-kommittéer borde därför vara väl motiverade till att avsätta en del av ALF-medlen för ansökningar till forskningsinfrastruktur. Om VR kan inrätta ett KFI-program, så borde ALF-kommittéerna kunna följa efter och inrätta motsvarande ALF-KFI. Om det är krav på att även alla innovativa regionala biobanksprojekt följer nationella, av BISC definierade, kvalitetsstandarder skulle även initiativ från regionala eldsjäljar kunna komma hela nationens medicinska forskning till del.

Förslag 6: Förslaget om "integrering" är oklart. Utredningen har ett förslag om ett nytt nationellt hällsodatregister med sådan information från patientjournaler som inte redan finns i befintliga hällsodatregister. Det vore förstås intressant, men det är oklart varför ett så stort initiativ om patientjournaler skulle vara en del av en biobanksatsning. Det borde snarare vara ett helt eget initiativ.

Förslaget om närmare samarbete mellan universitet och sjukhus är också oklart beträffande vad som menas. Hela den kliniska forskningen är uppbyggd på att sjukhusanställda läkare också bedriver forskning vid medicinsk fakultet och att universitetsanställda medicinska professorer också har kliniska förordnanden inom sjukvården. ALF-systemet i synnerhet tjänar till att knyta sjukvård och forskning nära samman. Det är svårt att tänka sig ett bättre konkret förslag för ökad samverkan sjukvård-forskning inom biobankningen än att ALF-medel även börjar utlysas för infrastruktur som biobanker (se ovan).

Övriga förslag om interdisciplinära samarbeten är lovvarda. Rent konkret kan detta förverkligas genom att utlysning från VR särskilt omnämner att interdisciplinära samarbeten uppmuntras vid ansökan.

Granskning av i utredningen förekommande uppgifter:

Tillgång till biobanker för externa forskare beskrivs som ett påtagligt problem. Vi har hört detta påstås av flera forskare (som inte själva driver biobanker) men har inte kunnat få fram verkliga exempel på att detta skulle ha varit ett verkligt problem. Statistiken från de största biobankerna som ingick i NBP visar att >98% av ansökningar om prover beviljas och att de flesta fall av avslag som förekommit inte gärna hade kunnat beviljas (t.ex. att man har ansökt om större mängd prov än vad som alls finns att lämna ut).

Det finns flera väl kända exempel på hur biobanker byggts upp och drivits av forskar-"eldsjälar". Det är ett genomgående drag att det är de biobanker som haft en drivande Principal Investigator som har varit mest framgångsrika: De har både haft bäst kvalitet och har utnyttjats bäst vetenskapligt, både på nationell och internationell nivå.

Det är mycket angeläget att det svenska vetenskapliga meriteringssystemet i högre grad ger erkänsla till de forskare som engagerar sig i infrastruktur. Om inte vetenskapligt erfarna forskare kan motiveras att engagera sig i uppbyggnad av infrastruktur kommer storsatsningar på infrastruktur att bli vetenskapligt misslyckade - alldeles oavsett hur mycket pengar som satsas.

Ett viktigt första steg emot ökad erkänsla för forskare som vill arbeta med infrastruktur är att inte sprida ogrundade rykten om att existensen av engagerade biobanksforskare ("eldsjälar") som bygger upp och driver biobankerna skulle vara ett problem för tillgång till biobankerna.

Begränsad översikt: Man bör ha klart för sig att för att en biobank ska fungera som högkvalitativ forskningsresurs krävs omfattande såväl databasvård, biostatistisk/epidemiologisk kompetens och ackrediterade kvalitetssystem, varför det finns ganska många material som är av begränsat intresse ur allmänsynpunkt. Av de 651 registrerade biobankerna (eftersom registrering är tvingande enligt lag så kan det antas att registreringen är fullständig) har ett 40-tal omnämnts med ytterligare information antingen på www.biobanks.se eller i *Acta Oncol.* 2007;46(3):286-307. Ytterligare information bör kunna erhållas från de regionala biobanksregistren- översikt finns att få!

Harmonisering av databaser: Betydande harmoniseringsprojekt har pågått i många år. Problemet är inte specifikt för biobanker utan gäller alla databaser och hör rimligen i första hand hemma på DISCs bord.

Tillgång till data: Det finns väl beprövade system för utlämning av data ur biobanksdatabaser. De skiljer sig inte från vad som gäller för andra typer av databaser.

Nationella Biobanksprogrammet (sid 4, samt sid 16-17):

Vad som står är korrekt. Vi vill dock kommentera ett par saker:

-Samarbete med landstingen: Regionala Biobanksregister, nationellt kvalitetssystem och standardiserat samtycke genom remiss med "Nej-ruta".

NBP hade redan från allra första början en stark och tydlig ambition att skapa en gemensam bas för all svensk biobankning, där basala frågor som etik, samtyckeshantering, översikt och kvalitetssäkring måste vara avklarade för att det alls skall finnas en gemensam grund att stå på. Förslaget att inrätta Regionala Biobanksregister kom således från NBP (det var inte ett lagkrav i biobankslagen) och NBP finansierade till betydande del det första Regionala Biobanksregistret i Sverige (i förhoppningen att övriga sjukvårdsregioner skulle följa efter, vilket de gjorde).

NBPs förslag om standardiserad inhämtning av samtycke genom remiss med "Nej-ruta" kunde också i en lätt modifierad form införas som en nationell standard i samtliga landsting.

Slutligen vill vi påpeka att NBPs kvalitetsmanual ("Good Biobanking Practise") efter modifiering kunde rekommenderas för nationell användning, för såväl landstingsbiobanker som universitetsbiobanker.

Vi upplever det dock som att biobanksforskningen har försvårats och byråkratiserats efter att ett "Nationellt Biobanksråd" inrättats vid Sveriges Kommuner och Landsting. Ett femtiotal dokument med olika riktlinjer och anvisningar har utfärdats. Rådets föreslagna inrättande av ett extra steg med s.k. "virtuella biobanker" - som inte förvarar några prov - har lett till att nationella studier nu kan behöva upp till 50 olika underskrifter.

Det är angeläget att strukturerna byggs upp så att forskningen främjas genom att nationella nätverk av biobanksforskare kan formeras som har erfarenhetsutbyte och självformulerad kvalitetsreglering som ledande ändamål (enligt den s.k. "bottom-up-principen"). Uppifrån kommander

administrativ reglering enligt "top-down-principen" kan riskera att det uppstår krångliga och byråkratiska system som inte är ändamålsenliga för att gynna forskningen.

-Kritik beträffande NBP att det varit ett nätverk snarare än en nationell biobank:

Denna kritik framfördes vid 2005 års utvärdering av NBP, varför det är förståeligt att den också står i utredningen.

Emellertid var det aldrig en målsättning för NBP att bygga en nationell biobank, av modell statligt företag. Eftersom det inte var vår målsättning har vi förstås inte uppfyllt det heller.

Målsättningen för NBP var att bygga en gemensam bas beträffande grundläggande principer som etik, samtycke, kvalitet, utlämning av prov, datahantering och att skapa ett fungerande nationellt vetenskapligt samarbetsklimat som både tillvaratar regional entusiasm hos "eldsjäls"-forskare och möjliggör att nationella studier kan utföras med en gemensam kvalitet.

-NBP och olika initiativ till biobankssatsningar:

Vi känner inte igen beskrivningen av att de 3 föreslagna biobanksprojekten Biobank Sweden, LifeGene och BIMS skulle vara "polariserade".

BiobankSweden-konceptet drivs i första hand av biobanksforskare i Umeå och vid Lunds Universitet. Dessa var förstås en viktig del av NBP, men är inte synonyma med NBP.

LifeGene utnyttjar i hög grad kompetensen vid KI Biobank. Detta är en förstklassig biobanksfacilitet som var en betydande medlem av NBP.

Akronymen BIMS (Biobank Information Management System) lanserades första gången av en ledande forskare inom NBP (professor Lars Klareskog).

Flera av forskarna inom NBP har ställt förhoppningar om att LifeGene-konsortiet också skulle kunna åta sig att hjälpa de befintliga biobankerna. Det finns goda sakskalet till detta- om man aktivt bedriver biobanksforskning på samma gång som man samlar in har man fullgod insikt/erfarenhet i hur insamlingen bäst bedrivs på ett sätt som blir maximalt användbart för forskningen. Även om LifeGene skulle välja att fokusera sig enbart på en ny kohort, så är alla goda initiativ inom biobanksområdet förstås mycket välkomna.

Den BIMS-lösning som utvecklats av Jan-Erik Litton på KI fick inte finansiellt stöd av NBP, eftersom vi av formella skäl endast ville subventionera utveckling av icke-kommersiella produkter som var fritt tillgängliga för alla deltagare i NBP. Inom NBP finns förhoppningar om att systemet i sinom tid ska bli brett tillgängligt. Den taxonomiska stringensen uppfattas också som potentiellt värdefull för hela nationen.

-Existerande versus nya kohorter:

Den beskrivna motsättningen upplevs som konstlad. Det är självklart att kohorter behöver lång uppföljningstid för att bli maximalt användbara och att vetenskaplig produktivitet under de närmsta åren kommer att ligga i första hand hos de existerande biobankerna. Lika självklart är det att vi inte kan vila på lagarna utan måste vara aktiva med fortsatt uppbyggnad av nya biobankerna för att hänga med.

Det kan nämnas att det är med dagens teknik en ganska enkel sak att formatera om även befintliga biobankerna till robotiserade faciliteter, om så skulle behövas.

I diskussionen bör även de kliniska biobankerna omnämnas. Flera av de nationella kvalitetsregistren (som t.ex. Riks-Stroke eller Riks-Hia) skulle lämpa sig mycket väl för att kompletteras med en systematisk biobankning som skulle kunna vara till mycket stor nytta för sjukvårdens kvalitetsuppföljning och utvecklingsarbete.

-Långsiktiga planer:

Biobankning bör byggas ut till att så småningom bli en helt normal del av hälso- och sjukvårdens arbete med dokumentation, uppföljning och verksamhetsutveckling. Vägen dit kan bli lång och det är helt avgörande att engagerade och kompetenta kliniska forskare kan stimuleras till att komma

med innovativa ansökningar som både för fältet framåt och uppfyller basala kvalitetskrav (som kan formuleras av BISC). VR bör ha en aktiv policy för att höja det vetenskapliga meritvärdet av att arbeta med infrastruktur.

-Samarbete med biobanksforskare:

Mycket intensivt. Flera av de större biobankerna inom NBP har varit internationellt oerhört produktiva och arbetar i påtaglig utsträckning interdisciplinärt – biobankerna har i flera fall systematiskt arbetat på att bli just katalysator för olika samarbetsprojekt (Vi känner inte alls igen beskrivningen i utredningen på sid. 6 om bristande interdisciplinärt samarbete).

-Arbete för utnyttjande av material:

Det mest framgångsrika systemet är det som utvecklats vid Medicinska Biobanken i Umeå där man arbetar pro-aktivt genom att bjuda in framstående experter på den sjukdom som skall studeras som, tillsammans med dem som har god kännedom om materialen, kan utforma optimalt vetenskapligt innovativa, tvärvetenskapliga studier.

För att stimulera uppkomst även av externt initierade projekt är information via hemsidor och den vetenskapliga litteraturen de främsta medlen.

-Kvalitetsaspekter:

Ett kvalitetssystem ("Good Biobanking Practise" i NBPs terminologi) måste innefatta allting-annars är det inte ett kvalitetssystem. Fullständig spårbarhet från patient till publikation måste föreligga. Den främsta flaskhalsen upplever vi vara i databasvärden, eftersom även sällsynta fel blir ett problem i stora databaser och det kontinuerliga kvalitetsarbetet leder till att databaserna ständigt utvecklas. Kunskapen om sedvanlig ackrediterad kvalitetskontroll av hur man hanterar prov i stor skala är vitt känd inom klinisk laboratoriemedicin och upplevs inte som ett problem, medan däremot högkvalitativ epidemiologisk studiedesign, databasvård och biostatistik huvudsakligen finns endast på de största biobankerna.

Ytterligare synpunkt:

Satsning på svensk klinisk forskning bör innefatta en betydande satsning på klinisk biobanking, lämpligen bedriven tillsammans med de nationella kvalitetsregister som redan finns etablerade för många olika sjukdomar. Det viktigaste medlet för att nå dit är troligen om ALF-systemet kan motiveras att utlysa medel för infrastruktur- i kombination med en stark satsning på nationella kvalitetsstandarder (BISC eller liknande). Det är av avgörande betydelse att arbetet med nationella standarder och samordning drivs av forskare med epidemiologisk kompetens, förankring i både sjukvård och forskning samt betydande erfarenhet av att själva bygga upp och driva biobanker.

Lund 2008-02-10

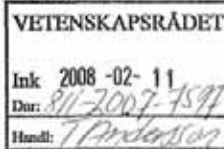
Joakim Dillner



SWEDISH ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY

1 (2)

Tove Hammarberg
Tel: 08-698 13 32
tove.hammarberg@naturvardsverket.se



Vetenskapsrådet
Tove Andersson
Kommittén för Forskningens
Infrastruktur
103 78 Stockholm

YTTRANDE
2008-02-05 Dnr 800-8187-07

Remissvar angående utredning om biobanker

Naturvårdsverket har fått utredningen "Biobanks – the integration of human information to improve health" på remiss från Vetenskapsrådet.

Naturvårdsverket anser att utredningen är väl genomförd och att den behandlar de i uppdraget givna frågeställningarna. De uppgifter som presenteras om Naturvårdsverket i utredningen är korrekta.

Naturvårdsverket finner utredarens sex rekommendationer välgrundade och relevanta, och välkomnar en bättre nationell samordning i form av ökad koordinering och upprättande av ett nationellt register. I kombination med tydliga och användarvänliga regler kan detta leda till att fler prover som tas också "biobankas" och att samma prov kan utnyttjas till fler studier. Förslaget med en satsning på en utlysning för en nationell svensk referenspopulation är av särskilt intresse för Naturvårdsverket, för att kunna följa miljöförändringar. Detta är ett område där Naturvårdsverket är öppet för framtida samarbeten.

Inom Naturvårdsverkets verksamhet utgör humana biobanker bara en liten del av alla biologiska provsamlingsområden som utnyttjas när forskare får i uppdrag att mäta halter av olika miljöpåverkande ämnen. För Naturvårdsverket är det två aspekter som är viktigast vid alla satsningar på biobanker: 1) Längsiktigheten, för att kunna följa utvecklingen och trender. Till exempel stöder Naturvårdsverket en regelbunden insamling av modersmjölk. 2) Vikten av väldokumenterad kringinformation för proverna, för att kunna utnyttja materialets hela potential när slutsatser dras. Högkvalitativa miljö- och exponeringsdata är något som Naturvårdsverket fläster stor vikt vid i uppdragsspecifikationer och vid bedömning av projektansökningar.

BESÖK: STOCKHOLM - VALHALLAVÄGEN 195
ÖSTERSUND - FORSKARENS VÄG 5, HUS UB
KIRUNA - KASERNGATAN 14
POST: 106 48 STOCKHOLM
TEL: 08-698 10 00
FAX: 08-20 29 25
E-POST: REGISTRATOR@NATURVARDVERKET.SE
INTERNET: WWW.NATURVARDVERKET.SE

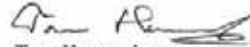
Beslut om detta yttrande har fattats av direktören Erik Fellenius.

Vid den slutliga handläggningen har i övrigt avdelningsdirektörerna Britta Hedlund och Tove Hammarberg deltagit, den sistnämnda föredragande.

För Naturvårdsverket



Erik Fellenius



Tove Hammarberg
föredragande



Tove Andersson
 Vetenskapsrådet
 103 78 Stockholm

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-15
Dnr	811-2007-7597
Handl	Tove Andersson

Yttrande angående Vetenskapsrådets utredning om biobankers som nationell resurs för biomedicinsk forskning VR Dnr 811-2007-7597

Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset ber härmed att få inlämna ett gemensamt svar på ovanstående utredning.

Inledningsvis kan vi konstatera att Vetenskapsrådets utredning gjorts med stor hast och med mycket begränsade resurser. Som framgår av förordet är slutsatser och förslag inte heller rådets officiella ståndpunkter utan de som utredaren Stefan Nobel själv gjort. Utredningen har ändå lyckats fånga de flesta väsentliga frågeställningar som kvarstår att lösas för att Sverige skall få en nationellt samordnad, internationellt slagkraftig och högkvalitativ forskning där insamlande och utnyttjande av biobanksmaterial är en bilande gemensam nämnare.

Vi har dock en allvarlig huvudinvändning till utredningen och det gäller hälso- och sjukvårdens roll i den infrastruktur som behövs för att Sverige skall bli internationellt varaktigt framstående inom biobanksbaserad forskning. Idag finns 90-95% av allt biobanksmaterial i Sverige samlat inom Hälso- och sjukvården. Detta innebär inte i sig att detta material idag är det bästa att bedriva framgångsrik forskning på; särskilt för populationsstudier kan det finnas andra biobankers som insamlats utanför hälso- och sjukvårdens område som är av större nationellt och internationellt intresse. Vad det däremot innebär är att Hälso- och sjukvården redan har etablerade rutiner för kvalitetssäkrad insamling, lagring, dokumentation och analys av biobanksprover. En motsvarande rikstäckande icke personberoende infrastruktur finns idag inte inom universitetsvärlden. Att etablera en sådan skulle sannolikt bli oerhört kostsamt och inte minst problematiskt och dyrt att vidmakthålla över tid. Dubblade infrastrukturer riskerar också att leda till kommunikationsglapp till förfång inte bara för deltagande provgivare utan också för olika forskargrupper. Istället för att bygga en ny parallell infrastruktur skulle vi hellre se att universitetsvärlden aktivt bidrar genom innovativa frågeställningar, förmedlande av projektplaner, analys av "global" eller riktad karaktär och inte minst bearbetning och kommunikation av de stora datamängder som kan genereras ur biobanksmaterial.

Inom ramen för SKL's initiativ för nationell samordning av tillämpning av Biobankslagen har det gjorts och görs alltjämt ett avsevärt arbete för att nå nationell enhetlighet och effektivitet i biobankshanteringen, inte minst med syfte att underlätta forskning på omhändertaget material. Detaljerade sakförhållanden beskrivs mycket väl i det remissvar som lämnas i det Nationella biobanksrådets (NBRs) svar på vetenskapsrådets utredning. Vi ställer oss bakom detta remissvar men vill göra ytterligare förtydliganden utifrån Sahlgrenska akademin och Västra Götaland regionens perspektiv.

I utredningens kapitel 7 beskrivs och inventeras flera av de "globala" tekniker som utnyttjas för analys av biobanksmaterial; tex. genomics, transcriptomics, proteomics. Att Göteborgs universitet inte omnämns i dessa sammanhang är beklagligt och missvisande eftersom vi, med initialt stöd från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse under beteckningen SWEGENE byggde upp just sådana faciliteter vid Sahlgrenska akademin. Dessa har under åren utvärderats vid flera tillfällen, senast 2007 och successivt

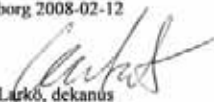
utvecklats till etablerade Core Faciliteter för Genomics, Proteomics, Cellular Imaging, Bioinformatics, Mammalian Protein expression, Mouse physiology and imaging. Till dessa faciliteter kan också räknas EBM (Djurhuset) och svenskt NMR-centrum. För att vidmakthålla och utveckla dessa och motsvarande faciliteter vid andra lärosäten krävs ett tydliggörande av investeringsbehoven såväl lokalt men också nationellt och internationellt vilket förtjänstfullt uppmärksammats i VR infrastrukturutredning.

Vi vill framhålla att den lokala samordning som sker mellan akademien och sjukhuset/regionen vad gäller biobankshantering i vår region, liksom kring övriga universitetssjukhus, skapar de bästa förutsättningarna för nationella och internationella samarbeten. Vi har således valt att ömsesidigt utnyttja och stödja varandras kompetenser med full öppenhet i ekonomi, styrning och tillgänglighet.

Sammanfattningsvis ser vi att VR's roll som samordnare och drivkraft för att insamla och tillvarata biobanksmaterial för forskning på bästa sätt bör ske genom:

- att kvalitetsgranska och stödja forskningsprojekt som avser insamling och utnyttjande av biobanksmaterial
- att på den internationella, framförallt europeiska arenan, lyfta fram högkvalitativ svensk forskning där biobanker spelar en avgörande roll och där full finansiering ej kan erhållas inom nuvarande anslagstilldelning
- att nationellt och internationellt stötta uppbyggnad av en fysisk infrastruktur för ett effektivt insamlade och utnyttjande av biobanker, global biokemisk analys och systemberoende databearbetning, där svensk forskning effektiviseras genom tätare samarbete med hälso- och sjukvården.
- att stödja forskare som vill bidra med kunskaper, erfarenhet och utbildning om hur man systematiskt samlar in, standardiserar och skapar provsamlingar för forskning i samband med populationsstudier eller kliniska multicenterstudier
- att bidra till utveckling av gemensam informationsteknologi som möjliggör interoperabilitet mellan register, journalsystem och biobanker. Detta kräver ett grannliga arbete med termer och begrepp, ontologier, informationsstruktur i samverkan med sjukvården och den nationella IT-strategin

Göteborg 2008-02-12



Olle Larkö, dekanus
Sahlgrenska akademien
Göteborgs Universitet



Jan Eriksson, sjukhusdirektör
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Västra Götalandsregionen

Detta dokument har utarbetats av
Göran Larson, prof, GU's representant i Nationella biobanksrådet
Nils Conradi, doc, VC OC, VGR's representant i Nationella biobanksrådet



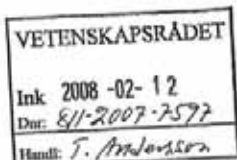
Statistiska centralbyrån
Statistics Sweden

YTTRANDE

Datum
2008-02-07
Ett debatt
2007-12-13

1(3)

Behandling
Dnr 2008/1845
Fr behandling
811-2007-7597



Vetenskapsrådet
103 78 Stockholm

Angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

1 Synpunkter på beskrivningen av SCB

SCB har inbjudits till att ha synpunkter på rapporten och att särskilt granska texten avseende fakta m.m. som berör SCB. SCB har granskat rapporten huvudsakligen utifrån sin erfarenhet att tillhandahålla mikrodata från SCB:s register till forskare efter prövning enligt sekretesslagen.

I kapitel 5 "National registries in Sweden – an overview", sid 11, beskrivs endast tre av de register som kan vara intressanta för biobanksforskning. På SCB finns ett omfattande material, både register med nationell täckning med uppgifter från administrativa register avseende hela populationen och register som innehåller uppgifter om ett urval, som ULF och LINDA. Register med nationell täckning, finns t.ex. inom områdena demografi, inkomst, utbildning, sysselsättning, m.m. Se gärna bifogat dokument "SCB-data för forskning" som är en sammanställning av de register som används mest av forskare oavsett inriktning.

I kapitel 5, första stycket, sid 12, beskrivs att Demografiska databasen i Umeå ska länkas till Flergenerationsregistret. Det arbete som pågår har hittills handlat om att undersöka möjligheten att länka registren till varandra. Varje användning av Flergenerationsregistret och länkning till Demografiska databasen kommer i vanlig ordning att prövas av SCB och bli aktuell först efter godkänd prövning i det enskilda fallet.

I kapitel 5, andra stycket, sid 12, kallas Vetenskapsrådets satsning på registerdata för MONA-projektet. För att förtydliga ser vi hellre att samarbetet mellan VR och SCB benämnas "samarbete för förbättrad tillgång till registerdata för forskningsändamål".

Postadress
Box 24 300, 104 51 STOCKHOLM
701 80 ÖREBRO
Webbplats: www.scb.se
Organisationsnummer: 20 21 00 - 0637

Besöksadress
Karlavägen 100
Klostergatan 23
E-post: scb@scb.se
Monteringsnummer: SE202100083701

Telefon
08 - 506 940 00
019 - 17 60 00

Telefax
08 - 661 52 61
019 - 17 70 80



Statistiska centralbyrån
Statistics Sweden

YTTRANDE

Datum
2008-02-07
Ett datum
2007-12-13

2(3)
Beskrivning
Dnr 2008/1845
Ett beteckning
811-2007-7597

Vad gäller kapitel 5, andra stycket, sid 12, vill SCB poängtera att data hos SCB skyddade av lagstadgad statistiksekretess. Varje begäran om att använda sig av uppgifterna måste prövas utifrån regelverket. Därmed kan inte SCB:s register permanent kopplas till biobanksmaterial. För att kunna sambearbeta SCB:s register med biobanksdata krävs personnummer.

I kapitel 8, långt ner på sid 16, framgår att SCB tidigare fått finansiering för att öka täckningen i Flergenerationsregistret när det gäller uppgifter om föräldrar till avlidna personer. Detta kompletteringsarbete bedrevs och finansierades redan 2002-2004, d.v.s. innan samarbetet om förbättrad tillgång till registerdata mellan VR och SCB påbörjades.

I kapitel 10, första punkten under Recommendation – Action 4, sid 27, nämns MONA-systemet vid SCB. För att tydliggöra vad som avses bör man hellre nämna mikrodata vid SCB, men lägg också till mikrodata från andra myndigheter.

2 Allmänna synpunkter

Under Vetenskapsrådets ledning pågår ett arbete med att utreda de rättsliga aspekterna för att utveckla en infrastruktur för forskningsdatabaser. SCB anser det lämpligt att man i samband med detta arbete närmare undersöker vilka juridiska förutsättningar som gäller för forskning där biobanker är inblandade.

SCB ser positivt på att SCB:s statistik och andra resurser i form av metodkompetens, datainsamling och mikrodata från SCB:s statistiska register används i forskningssammanhang. Sedan början av 1990-talet har forskares användning av mikrodata ökat successivt. SCB levererar data till specifika forskningsprojekt efter beställning, under förutsättning att alla juridiska villkor är uppfyllda.

SCB har fått i uppgift av Vetenskapsrådet att underlätta för forskare att få tillgång till myndigheters mikrodata via Internet (Microdata-ON-line-Access, MONA). Inom ramen för samarbetet om förbättrad tillgång till registerdata för forskningsändamål pågår arbete med att samordna data och sammanställa en enhetlig dokumentation. En första version av det nya datalagret beräknas vara klart till 1 jan 2009.

Postadress
Box 24 300, 104 81 STOCKHOLM
701 80 ÖREBRO
Webbans: www.scb.se
Organisationsnummer: 20 21 00 - 0837

Besöksadress
Karlavägen 100
Klonkergatan 23
E-post: scb@scb.se
Momsregistreringsnummer: SE202100083701

Telefon
08 - 506 940 00
010 - 17 60 00

Telefax
08 - 661 52 61
010 - 17 70 80



Statistiska centralbyrån
Statistics Sweden

YTTRANDE

Datum
2008-02-07
Ett datum
2007-12-13

3(3)

Beslutning
Dnr 2008/1845
Ett beslutning
811-2007-7597

Detta ärende har avgjorts av avdelningschefen Anna Wilén i närvaro av Susanne Dahllöf, föredragande.

STATISTISKA CENTRALBYRÅN

Anna Wilén

Susanne Dahllöf

Postadress
Box 24 300, 104 51 STOCKHOLM
701 89 ÖREBRO
Webbplats: www.scb.se
Organisationsnummer: 20 21 00 - 0837

Besöksadress
Karlavägen 100
Klostergatan 23
E-post: scb@scb.se
Monteringsnummer: SE202100083701

Telefon
08 - 506 940 00
019 - 17 60 00

Telefax
08 - 661 52 61
019 - 17 70 80

Remissvar angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning.

Gemensam skrivelse från Sektionen för Klinisk prövning och Läkemedelsindustriföreningen, LIF

Sektionen för Klinisk prövning är en av 13 sektioner inom Apotekar societeten med ca 1400 medlemmar verksamma inom området klinisk läkemedelsprövning. Styrelsen för sektionen har, i efterhand, beretts tillfälle att kommentera ovan nämnda remiss. Sektionens målsättning är att verka för Sverige som prövarland bl.a. genom att delta i debatter som syftar till att underlätta för klinisk prövningsverksamhet och besvara remisser inom området.

Läkemedelsindustriföreningen, LIF är branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag i Sverige och har ett 70-tal medlemmar som genomför ca 500 kliniska läkemedelsprövningar per år.

Då rapporten "Biobanks- the integration of human information to improve health" främst fokuserar på forskarens tillgång till befintligt biobanksmaterial och inte direkt berör förhållandena vid uppdragsforskning i samband med klinisk läkemedelsprövning vill vi med våra kommentarer lyfta fram den frågeställningen och ge våra synpunkter och erfarenheter av hur Biobankslagen påverkat genomförandet av kliniska prövningar i Sverige.

En förutsättning för våra kommentarer nedan är en klinisk läkemedelsprövning som genomförs som uppdragsforskning inom hälso- och sjukvården och att:

- 1) den kliniska läkemedelsprövningen ej medför uttag av vävnadsprover ur befintliga biobanker
- 2) nya vävnadsprover tas inom ramen för den kliniska prövningen från deltagande patienter som godkänner all provhantering
- 3) en ny provsamling upprättas i befintlig biobank enligt Biobankslagen.

Ökad byråkrati

I rapportens inledning beskriver Stefan Nobel den kritiken som riktats mot Biobankslagen och skriver bl.a. att lagen medfört en ökad byråkrati som försvårat för forskaren. Vi instämmer i detta och menar att biobankslagen i klinisk läkemedelsprövning medfört onödig byråkrati med administrativt krångel och ineffektivitet som följd utan att den enskilde individens integritet stärks som är ett av lagens huvudsyften. Andra, i klinisk läkemedelsprövning, tillämpbara lagar, regler och internationell bindande standards tillvarar patientens integritet och autonomi i linje med Biobankslagens syfte. Patientens rätt till frivillighet och fullständig information om studien, inkluderar information om vilka vävnadsprover som skall tas, vilka analyser som skall göras och hur proverna skall hanteras. Det frivilliga deltagande med rätt att återta såväl sitt deltagande som att få sina insamlade prover förstörda är en grundförutsättning för myndigheternas godkännande av en klinisk läkemedelsprövning och därmed dess genomförande.

Den ökade byråkratim beror på att Biobankslagen medfört att en (flera) nya aktörer, biobanksansvariga, nu finns med som en godkännande part i klinisk läkemedelsprövning. En klinisk prövning med centra fördelade över Sverige kan komma att omfatta ett stort antal biobanksansvariga med olika avtalsmallar och som har olika krav på information om provhanteringen. En harmonisering är på gång men fortfarande läggs mycket tid ner på dessa kontakter för att reda ut varje enskild biobanksansvarigs krav inför en studie start. Diskussionerna rör ofta vilken provinformation som skall finnas i biobanksansvariges databaser. All information om vävnadsproverna dvs. vilka prover som tas, mängd, när i tiden, vart proverna sänds och vilka analyser som skall utföras finns att tillgå i studiedokumentet. Man kan därför på goda grunder ifrågasätta om denna dubbling av dokumentation hos biobanksansvariga är försvarbar då den tar tid och kraft från annan verksamhet.

En klinisk prövning skall kunna rekonstrueras

Enligt gällande lagar och förordningar ska en klinisk läkemedelsprövning kunna rekonstrueras. Därför är det ett krav att allt av vikt, som händer inom ramen för den kliniska prövningen, inkluderat provhanteringen finns att tillgå i studiedokumentationen.

Prövningsprotokollet, som kan ses som studiens arbetsmanual, lägger grunden för genomförandet av den kliniska prövningen och vilken dokumentation som skall finnas. I prövningsprotokollet skall i detalj den kliniska studien beskrivas, syftet, upplägg och genomförande inkluderat vilka vävnadsprover som skall samlas in och vilka analyser som skall göras. De flesta kliniska läkemedelsprövningarna i fas II och framåt är s.k. multinationella studier och vävnadsproverna hanteras enligt internationella kvalitetskrav varav användandet av godkända och certifierad laboratorier ingår. Spårbarheten finns inbyggd i företagets databaser och det kodade provet kan spåras till provgivaren, eller vice versa, via kodnyckeln som finns bevarad på kliniken hos ansvarig provare. Tillsammans med patientinformationen, är prövningsprotokollet ett avgörande dokument för att få tillstånd att genomföra en klinisk prövning. Dokumenten granskas och godkänns av såväl Läkemedelsverket (LV) som Regional etikprövningsnämnd (REPN).

Med ovan beaktat menar vi att en kortfattad anmälan om den nya provsamlingen med hänvisande till uppdragsgivaren, studieidentifikation samt ansvarig provare skulle vara tillfylles för att uppfylla Biobankslagens krav på spårbarhet. Med denna information kan man sedan, vid behov, via provaren och uppdragsgivaren dvs. läkemedelsföretaget spåra provet och få fram den information som en provgivare kan tänkas kräva.

Med en ökad kunskap om förutsättningarna för en klinisk prövning hos biobanksansvarig skulle mycket tid sparas för samtliga involverade parter. Biobanksansvarigas varierande kunskapsnivå om förutsättningarna för en klinisk prövning är en komplicerande faktor.

Komplicerat informerat samtycke?

Stefan Nobel tar också upp kritiken kring krav på informerat samtycke som en komplicerande faktor för att få tillgång till prover som finns sparade i biobanker. För klinisk läkemedelsprövning initierad av läkemedelsföretaget är situationen en annan då man inte begär tillgång till redan insamlat material utan upprättar en ny provsamling. Informerat samtycke är en grundförutsättning innan ett vävnadsprov tas i klinisk läkemedelsprövning.

Det skriftliga informerade samtycket i klinisk läkemedelsprövning är en mangrann process. Patientinformationen genomgår en noggrann granskning såväl internt på läkemedelsföretaget som av godkännande myndigheter; LV och REPN. I grundkraven ligger att inga andra analyser än de som angetts i patientinformationen och som provgivaren medgett till får utföras - allt i enlighet med Biobankslagen. I patientinformationen skall också anges hur data som genereras i studien behandlas, hur vävnadsprover kodas, och vem som har tillgång till kodnyckeln. Det skall också anges att patienten har rätt att återta sitt samtycke och få sina prover förstörda. Skulle det under studiens gång framkomma att ytterligare prover behöver tas eller andra analyser göras krävs ett nytt informerat samtycke av provgivaren. Men först skall denna nya patientinformation godkännas av myndigheterna.

Vi är därför kritiska till att vissa biobanksansvariga har synpunkter på och kräver ändringar i en redan, av såväl REPN som av LV, godkänd patientinformation. Här införs således en tredje granskning som vi ifrågasätter. Detta hör inte till vanligheterna men förekommer och är därför viktig att lyfta fram i den här diskussionen.

Ansvarsfrågan avseende provsamlingen ligger hos biobanksansvarige men ansvaret om det informerade samtycket ligger hos provvaren och i vissa delar hos uppdragsgivaren . Det är LV och REPN som godkänner.

Översyn av Biobankslagen

Den kommande översynen av Biobankslagens tillämpning inom klinisk läkemedelsprövning är önskvärd då införandet, förutom den ökande byråkratån, också försvärat det internationella samarbetet.

Vi vill understryka att huvudsyftet med biobankslagen dvs. att prover ska sparas i biobanker för att kunna användas för andra viktiga ändamål än det ändamålet som proverna togs inte är tillämpligt för merparten av proverna i en klinisk läkemedelsprövning. I ett internationellt samarbete, skickas oftast proverna utomlands för analys och därefter destrueras. I detta sammanhang är det intressant att notera att Biobankslagen här medverkar till att prover snarare förstörs än sparas eftersom Biobankslagen inte medger att proverna sparas utomlands.

Som underlag för denna diskussion bifogar vi Läkemedelsindustriföreningens skrivelse till Socialdepartementet " Översyn av lagen (2002:297) om Biobanker i Hälso- och sjukvård" i rapporten beskrivs tre typer av provkategorier Kategori A, kategori B och Kategori C. Kategori A och B analyseras i enlighet med i prövningsprotokollet och överblivit vävnadsprov destrueras direkt eller förvaras på analyserande laboratorium fram till destruktion - dock längst till den kliniska slutrapporten är klar. Biobankslagen är därför inte applicerbar på dessa prover. Kategori C däremot kan komma att sparas (Se rapporten).

Vi vill här lyfta fram frågan avseende värdet av virtuella provsamlingar för kategori A och B som upprättats i samband ny provsamling. Införandet av provsamlingar med detaljerad information hos biobanksansvarig för prover som förstörs är svårt att hitta någon bärande motivation för speciellt som hanteringen medför en ökad administration och kostnad . Vi emotser en pragmatisk hållning i dessa frågor som borde kunna implementeras direkt utan att Biobankslagen äventyras i avvaktan på en översyn av Biobankslagen. En hänvisning till ansvarig provvare och uppdragsgivare som tidigare

anförts bör var helt tillfylles. All information finns i studiedokumentationen. Spårbarhet är en av grundförutsättningarna i klinisk prövning

Sammanfattning

Avslutningsvis vill vi änyo understryka att genomförande av klinisk läkemedelsprövning regleras av ett flertal lagar, föreskrifter samt internationella bindande standards som tillsammans uppfyller grundkravet i Biobankslagen dvs. provgivarens rätt till integritet och autonomi. Läkemedelsmyndigheterna kontrollerar genom inspektioner att dess lagar och förordningar följs. Dokumentation, information, frivillighet och spårbarhet är odiskutabla förutsättningar som måste uppfyllas.

Den kliniska prövningen, inklusive hanteringen av vävnadsprover, granskas och godkänns av Läkemedelsverket och regional etikprövningsnämnd samt i förekommande fall även av Datainspektionen när det gäller genetikstudier.

Biobankslagen har medfört en ökad administration och ökade kostnader utan att stärka den enskilda individens rättigheter. En gemensam satsning krävs från alla inblandade parter för att lösa frågan. Sveriges möjligheter att ha en position som ledande nation inom klinisk prövning måste stärkas och inte undergrävas. Tyvärr har en nedåtgående trend redan noterats. Varje ansats att motverka onödig byråkrati är en samhällsangelägenhet. Biobankslagen behöver revideras för att gagna det internationella samarbetet.

Å styrelsen för Sektionen klinisk prövnings
vägnar
Helena Lamberg, styrelseordförande
2008-02-26

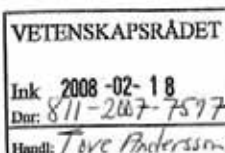
Å Läkemedelsindustriföreningens (LIF) vägnar
Karin Eriksson, forskningsdirektör
2008-02-26



Sveriges lantbruksuniversitet

2008-02-06

Dnr SLU na 12-4043/07

Vetenskapsrådet
103 78 Stockholm

Yttrande över utredningen Biobankar som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

SLU har beretts tillfälle att inkomma med synpunkter på rubricerade utredning.

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap (VH-fakulteten) har avsatt medel för att utveckla en biobank för hundjur (SLU – Biobank – Djur). SLU ser positivt på ett ökat samarbete mellan human- och veterinärmedicin inom området biobankar.

Definitionen av begreppet biobankar bör utvecklas till att inkludera biobankar för hundjur. Kartläggning av flera husdjursgenom har och kommer att öppna multipla komparativa aspekter inom större såväl som mindre hundjur. De senare delar till stor del människans omgivningmiljö vilket kan innebära möjligheter för komparativa studier av miljöfaktorer för komplex nedärvda sjukdomar.

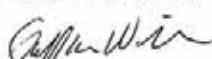
Ur kvalitetsynpunkt är det viktigt är att alla data kan hanteras i en för ändamålet anpassad databas och i ett funktionellt Laboratory Information Management System (LIMS). Karolinska Institutet (KI) implementerar för närvarande ett biobankssystem och VH-fakulteten samverkar med KI för att dra nytta av deras erfarenheter i denna fråga. Vidare krävs utveckling av bioinformatiska redskap för ett optimalt nyttjande av data som genereras från biologiskt material som finns i biobankerna. VH-fakulteten kommer att satsa på uppbyggnad av kompetens inom bioinformatik.

I termer av antalet prover har VH-fakulteten material i paritet med de biobankar som nämns på sidan 9-10 i utredningen.

Underlag till detta yttrande har lämnats av forskare vid Institutionerna för husdjursgenetik och kliniska vetenskaper.

Beslut i detta ärende har fattats av prodekanus i närvaro av fakultetsdirektör Yvonne Andersson och avdelningsdirektör Eva Höglström efter fördragning av forskningssekreterare Staffan Wiktelius. I ärendets beredning har även dekanus vid VH-fakulteten deltagit.


Kerstin Svensson Sjunja


Staffan Wiktelius

Postadress
Universitetsadministrationen
Box 7084
750 07 LIPPSALA

Telefon
018-67 10 00



SMITTSKYDDSinSTITUTET

Swedish Institute for Infectious Disease Control

Vetenskapsrådet
103 78 Stockholm

Datum
2008-02-08
Diarienummer
789/2007-11

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-11
Dnr:	84-2007-797
Handl:	T. Persson/04

Handläggaren direkt

Remissvar angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

– Smittskyddsinstitutet (SMI) är den nationella förvaltningsmyndighet med nationell epidemiologisk bevakning som uppgift och har därför ett särskilt ansvar för att nödvändigt biologiskt material som möjliggör epidemiologisk bevakning skall finnas sparad.

SMI har en av Sveriges största biobanker, med cirka 1 miljon prover.

– SMI är redo att utgöra central nationell myndighet för central, nationell förvaring av biologiska prover av stort allmänintresse, i synnerhet i förhållande till epidemiologisk bevakning. Detta gäller i synnerhet de prover som tas för analys av immunitet och infektioner under graviditet.

– SMI har sedan ett halvt sekel tillbaka utfört återkommande nationella provtagningar, som representerar en nationell referenspopulation (de så kallade nationella immunitetslägesundersökningarna). Om VR, som föreslås, ger anslag till insamling av en ny nationell referenspopulation bör detta samordnas med SMI:s uppdrag om nationella immunitetslägesundersökningar.

– VR bör snarast utlysa medel för nationella ansökningar om uppbyggnad, bevarande och förbättring av biobanker.

– Förslaget om en Biobank Infrastructure Committee tillstyrkes. Kommittén bör sammansättas av medlemmar med epidemiologisk kompetens och bör fokusera sitt arbete på databasvård/taxonomi, statistiska aspekter och ackrediterade kvalitetssystem.

POSTADRESS	RESÖKADRESS	TELEFON	TELEFAX	E-POST	ORG NR	POSTGÅRO
Postal address	Office address	Telephone	Telex	E-mail	Int no	POSTGÅRO
SE-171 82 SOLNA	Nobels väg 1B	Nat 08-437 23 00	Nat 08-32 83 30	smittskyddsinstitutet	SE 202100-4332-01	BANKGÅRO
SWEDEN	Solna	Int +46 8 437 23 00	Int +46 8 32 83 30	@smi.ki.se		3000-3001



– Förslaget om ett Nationellt Biobanksregister tillstyrkes. Registret bör placeras vid Epidemiologiskt Centrum vid Socialstyrelsen, eftersom erfarenhet av integritetsskyddad hantering av hälsodataregister som samtidigt gynnar forskning är väsentligt.

Smittskyddsinstitutet (SMI) är central förvaltningsmyndighet med uppgift att bevaka det epidemiologiska läget i fråga om smittsamma sjukdomar bland människor och främja skyddet mot sådana sjukdomar.

Som en del av SMI:s kärnverksamhet har SMI under ett halvt sekel utfört återkommande nationella undersökningar av immunitetsläget mot infektioner i Sverige. Dessa för nationen representativa biologiska prover, liksom SMI:s samlade arkiv av prover som insänts till SMI för diagnostik ingår i SMI:s biobank. Uppgifterna i VR:s utredning om SMI:s biobank (sidan 10) är således korrekta.

SMI har som nationell myndighet med epidemiologiskt ansvar ett särskilt ansvar för att biobanksmaterial skall kunna bevaras och vara nationellt tillgängliga.

Att detta ankommer på SMI var särskilt tydligt vid behandlingen av biobankslagen, eftersom Sveriges Riksdag beslutade om två ändringar i föreslagen lagtext. För att nedläggning av biobank ska komma ifråga så skall inte endast ursprungliga användbarheten ha försvunnit, utskottet gjorde ett tillägg om att det inte heller ska finnas några allmänintressen för att bevara biobanken. I SoU9:2002 står: "Utskottet anser att det som huvudregel skall krävas mycket starka skäl för att lägga ned en biobank och föreslår en något förändrad lagtext i förhållande till regeringens förslag i detta avseende."

Vidare beslutade riksdagen om ett särskilt tillkännagivande:

"Utskottet framhåller att det är angeläget att följa utvecklingen såvitt gäller t.ex. möjligheterna att göra epidemiologiska uppföljningar av befolkningens vaccinations- och immunitetsstatus och föreslår ett tillkännagivande".

Smittskyddsinstitutet hade inför behandlingen av lagen framfört just synpunkten att det fanns risk för att biobankslagen skulle komma att tolkas på ett så komplicerat sätt att biobanksmaterial som kan användas för att göra epidemiologiska uppföljningar av befolkningens vaccinations- och immunitetsstatus skulle komma att förfaras och därmed skada ett viktigt allmänintresse.

Att Sveriges Riksdag ändrade i lagtexten på just denna punkt samt gjorde ett särskilt tillkännagivande i frågan visar tydligt att det varit lagstiftarens avsikt att materialen skall bevaras och kunna användas för smittskyddsändamål som t ex att göra epidemiologiska uppföljningar av befolkningens vaccinations- och immunitetsstatus.

När Vetenskapsrådet-KFI år 2005 utlyste planeringsanslag för utarbetande av nationella ansökningar om forskningsinfrastruktur för biobanker, så beviljade fyra planeringsanslag. Tre av fyra omnämns i utredningen (sidan 17). Det fjärde planeringsanslag som beviljades (men som tyvärr inte omnämns) hette "Swedish Maternity Cohort" och där hade SMI en viktig roll som föreslagen huvudman för central



nationell förvaring av en biobank omfattande de prover som tas för immunitets- och infektionsundersökningar under graviditet.


Det är entydigt av biobankslagen och dess intentioner att biobanksmaterial inte ska få kasseras om det finns allmänintresse (som möjlighet att göra epidemiologiska uppföljningar). När det inte finns ekonomiska möjligheter att bevara värdefullt material är överlåtelse till den instans (Smittskyddsinstitutet) som ansvarar för epidemiologiska uppföljningar av befolkningens vaccinations- och immunitetsstatus den åtgärd som otvetydigt är bäst i överensstämmelse med lagstiftarens intentioner.

SMI vill framföra kritik beträffande VR:s förfarande att utlysa planeringsanslag för utarbetning av nationella ansökningar inom biobanksområdet, men sedan inte göra någon utlysning. Under den tid som gått har värdefulla material kasserats och den pågående förbättringsprocessen för de svenska biobankerna kommit av sig i brist på medel. SMI vill därför rekommendera att VR snarast utlyser medel för nationella ansökningar om uppbyggnad, bevarande och förbättring av biobanker.

SMI har långsiktiga planer på att erbjuda nationellt centraliserad förvaring av epidemiologiskt viktiga biobanksmaterial, som annars riskerar att kasseras. Utnyttjandet av SMI:s biobank som forskningsresurs är under successiv uppbyggnad. Materialets karakterisering publiceras företrädesvis i den vetenskapliga litteraturen, eftersom detta innebär kvalitetsgranskning av vad som offentliggörs och MedLine upplevs vara det forum som har störst genomslag inom vetenskapssamhället. Det bör påpekas att uppbyggnad av en högkvalitativ biobank kräver ganska omfattande investeringar i synnerhet beträffande databasvård, biostatistisk kompetens och ackrediterade kvalitetssystem och den föreslagna Biobank Infra Structure Committee borde i synnerhet prioritera dessa aspekter. BISC rekommenderas till sin sammansättning därför i synnerhet prioritera epidemiologisk kompetens.

Ett nationellt biobanksregister vore ovärderligt, både för att skapa överblick, skapa enhetlighet och skapa kunskap om hur biobanksdatabaser kan användas. Om detta inrättas vore det angeläget att det placeras vid en myndighet med lång erfarenhet av hantering av stora hälsodatabaser. För Sveriges del kan rimligen endast Epidemiologiskt Centrum vid Socialstyrelsen komma ifråga.

I detta ärende har generaldirektör Ragnar Norrby beslutat. Professor Joskim Dillner, MAS, har berett ärendet.


Ragnar Norrby
Generaldirektör

Torsten Mossberg
 Medicinalråd
 Enheten för behörighet och patientsäkerhet
 e-post: torsten.mossberg@socialstyrelsen.se

Vetenskapsrådet
 att.Tove Andersson
 103 78 Stockholm
 tove.andersson@vr.se

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-13
Dnr:	811-2007-7577
Handl:	Tove Andersson

Remiss angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning.

Socialstyrelsen har fått möjlighet lämna synpunkter på rapporten **Biobanks - the integration of human information to improve health**. Socialstyrelsen har följande synpunkter:

Allmänt

Biobankslagen ska bli föremål för översyn. Socialstyrelsen har fått möjlighet lämna synpunkter på kommittédirektiven. Uppdraget ska redovisas senast den 1 november 2009. Rapporten *Socialstyrelsen följer upp tillämpningen av biobankslagen* kommer bl.a. att ligga till grund för översynsarbetet. Socialstyrelsen förutsätter att den kommitté som får till uppgift att göra översynen får ta del av Vetenskapsrådets rapport.

Sidan 3 under rubriken Swedish laws

Det nya lagen (2008:000) om kvalitet och säkerhet vid hantering av mänskliga vävnader och celler kommer att vara en av de lagar "governing the research on biobank samples" eftersom lagen även ska tillämpas på mänskliga vävnader och celler som i klinisk forskning ska användas på människor. Detta bör redovisas i rapporten.

Sidan 3 under rubriken Biobanks

Enligt biobankslagens definition av biobank är det inte bara fråga om "long term storage" utan vävnadsprover i en biobank kan även bevaras för en bestämd tid (kortare eller längre). Det gäller bl.a. frysta ägg. Se även sidan 8 första stycket.

Sidan 7 Avsnitt 3

Uppräkningen av ändringsförfattningar till SOSFS 2002:11 bör kompletteras med SOSFS 2007:22.

Sidan 8 tredje stycket

Om vävnadsprover har lämnats ut från en vårdgivares biobank (primär provsamlings) exempelvis till ett forskningsprojekt, får projektet i sin tur inte lämna ut dessa prover (sekundär provsamlings) till någon annan verksamhet. I användningen av proverna är det dock enligt 4 kap. 5 § biobankslagen tillåtet att skicka proverna till en annan enhet för forskning

SOCIALSTYRELSEN

2008-02-12

Dnr 30-11972/2007 2(2)

inom eller utom landet. Detta får göras inom ramen för den forskning som etiknämnden har prövat och godkänt. Det innebär inte att forskningsprojektet lämnar ut proverna i den meningen att man avhänder sig proverna och ställer dessa till mottagarens förfogande.

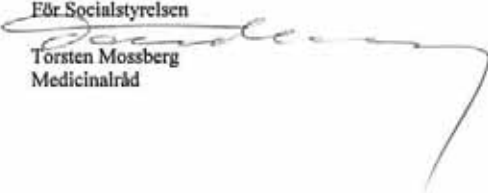
Sidan 8 sjunde stycket

Oklart på vilka uppgifter sekretesslagen är tillämplig.

Sidan 16 femte stycket

Kravet på spårbarhetsregistret i den nya lagen (2008:00) om kvalitet och säkerhet vid hantering av mänskliga vävnader och celler kommer även att gälla för sådant material som samlas in för forskningsändamål.

För Socialstyrelsen



Torsten Mossberg
Medicinalråd



2008-01-09

Vetenskapsrådet
Forskningssekreterare Tove
Andersson
SE-10378 Stockholm

Lars Rask
Verkställande direktör

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008 -01- 10
Dnr:	811-2007-7597
Handl:	Tove Andersson

Remiss angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning (Diarienummer 811-2007-7597)

Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF) har beretts tillfälle att avge remissvar över ovanstående utredning. SSF finner att utredningen är väl genomförd och att den utgör en god grund för fortsatt arbete med att hitta en uthållig och fungerande struktur för svenska biobanker.

SSF har inga specifika planer att utveckla biobankrelaterad forskning. Inom ramen för de utlysningar som görs och kommer att göras kan projekt, som förutsätter utnyttjandet av biobanker komma att stödjas. Självfallet får då de medel SSF bidragit med inom projektets ram användas för att täcka kostnader relaterade till utnyttjandet av biobanker. Vi samfinansierar in projekt med andra finansierare bl. a. BrainPower och Kronisk Inflammation, där biobanker sannolikt utnyttjas, och vi stödjer också som huvudfinansierare andra projekt som det Strategisk Forskningscentrumet Create vid Lunds universitet, som också använder material från biobanker. SSF har också relativt nyligen finansierat preparation av DNA från prover tillhörande det Svenska Tvillingregistret vid Karolinska Institutet.

SSF har dock inte tillräckligt stora ekonomiska resurser för att ta ett ansvar för svensk forskningsinfrastruktur dit biobanker måste räknas. Stiftelsen måste fokusera sina forskningsbidrag på färre områden och inte sprida dem på flera, vilket skulle bli fallet om SSF gick in som partner i finansieringskonsortier av biobankrelaterad verksamhet.

Med vänlig hälsning
Lars Rask
Lars Rask

Box 70181, 107 26 STOCKHOLM BESÖKSADRESS: KUNGSBRON 1, G7
TEL: 08-505 816 00 FAX: 08-505 816 10 E-POST: found@stratresearch.se www.stratresearch.se



Sveriges
Kommuner
och Landsting

Avd för vård och omsorg
Bengt Lundberg
Ulla Lönnqvist Endre

2008-02-11

Vårt dnr 07/0431

Ert dnr 811-2007-
7897

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-15
Dnr:	811-2007-7577
Handl:	Tove Andersson

Vetenskapsrådet
Att. Tove Andersson
103 78 Stockholm

Skickas till: tove.andersson@vr.se

Remiss angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

SKL har tillsatt det Nationella Biobanksrådet (se nedan) som inkommer med ett eget remissyttrande. I detta beskrivs utförligare det samarbete som pågår mellan hälso- och sjukvården och den medicinska forskningen.

På Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har vi med intresse tagit del av rapporten. Den behandlar ett antal viktiga frågor och i den framförs ett antal bra och angelägna förslag och synpunkter på vad som bör göras för att förbättra möjligheterna att använda biobankerna i medicinsk forskning.

SKL är intresseorganisation för sjukvårdshuvudmännen, dvs landstingen och kommunerna. SKL:s synpunkter tar därför i detta remissyttrande främst upp sådana aspekter som är relevanta för huvudmännen, i detta fall landstingen och regionerna. Det är de som i den svenska vården är ytterst ansvariga för patienterna (provgivarna) i hälso- och sjukvården, provtagningen, registreringen av information om prover samt förvaringen av proverna.

Mot den bakgrunden kan SKL konstatera att rapporten ägnar förvånansvärt lite uppmärksamhet åt frågeställningar kring hur provtagningen, provanalyserna och informationsregistreringen i den kliniska vården ska fås att bättre tillgodose de behov och önskemål som den medicinska forskningen, läkemedelsprovningarna med flera verksamheter har. En anpassning till dessa behov måste självfallet ske på sätt som är förenliga med patienternas (provgivarnas) intressen.

Rapportens styvmoderliga behandling av frågor om kliniska provers användning i forskningen stämmer inte överens med den betydelse som provtagningen i den kliniska vården tillmätts när företrädare för forskarsamhället, läkemedelsindustrin med flera intresseområden vänder sig till SKL i dessa frågor. SKL konstaterar att landstingen i anslutning till biobankslagens ikraftträdande 2003-01-01 gjort stora insatser för att förbättra möjligheterna att använda prover tagna i den kliniska vården i medicinsk forskning, för läkemedelsprovningar mm. Detta kan tydligast visas med att SKL inrättat ett nationellt biobanksråd med företrädare för både vården och forskningen samt att landstingen förbereder uppbyggandet av

Sveriges Kommuner och Landsting
118 82 Stockholm, Bestök: Hornsgatan 20
Tfn: växel 08-452 70 00, Fax: 08-452 70 50
info@skl.se, www.skl.se

nationellt samordnade regionala biobanksregister. Dessa har det dubbla syftet att dels uppfylla biobankslagens krav på att prover kopplade till enskilda patienter ska kunna spåras vid patients beslut om att ändra sitt samtycke avseende provets användningsområde, dels tillgodose forskningens och läkemedelsindustrins behov av att kunna lokalisera prover lämpade för forskning, läkemedelsprövning o d på nationell nivå.

SKL är övertygat om att den kliniska vården kan göra mera för att förbättra möjligheterna att använda prover tagna i vården för forskning, läkemedelsprövningar mm utan att inkräkta på patienternas intressen och utan större kostnadsökningar. SKL anser för sin del att Vetenskapsrådet skulle kunna göra en insats genom att analysera och konkretisera behoven av insatser av denna art, inbegripet vilka nyttoeffekter och kostnader åtgärder inom detta område för med sig. Detta behövs för att skapa en förståelse och vilja hos huvudmännen att genomföra angelägna förbättringar samt även för SKL:s möjligheter att med regeringen förhandla om finansieringen av insatserna.

SKL anser att viktiga fora för denna typ av analyser och diskussioner är nationella biobanksrådet och de regionala biobanksenheter som inrättats i regionlandstingen, dvs de landsting och regioner i vilka det finns medicinska fakulteter.

Sveriges Kommuner och Landsting



Ellen Hyttsten
Direktör. Avd för vård och omsorg

UMEÅ UNIVERSITET
Rektor



YTTRANDE

2008-02-12
Dnr 600-5337-07

VETENSKAPSRÅDET	
Ink	2008-02-13
Dnr	811-207-7577
Handl:	Tove Andersson

Vetenskapsrådet
Att. Tove Andersson
103 78 STOCKHOLM

Yttrande över utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning

Umeå universitet, som beretts tillfälle att yttra sig över rubricerade förslag får härmed anföra följande.

Om Sverige spelar sina kort väl kan våra unika biobanker och kopplade register utgöra en världsunik resurs för forskning. I Västerbotten har vi sedan årtionden förestått detta och byggt biobanker och register av världsklass. Umeå Universitet och Västerbottens landsting kommer naturligtvis att av egen kraft fortsätta detta framgångsrika samarbete (riktigt bra biobanker kan bara byggas genom ett intimt samarbete mellan sjukvård och akademi av den typ som redan existerar i Västerbotten), men ser också gärna att ytterligare partners medverkar (så att ännu mer omfattande insamling av prover och person/patientdata kan ske). Till de prospektivt insamlade blodbankerna kopplas bland annat prover från både blod och vävnad tagna vid diagnos och under behandling och fortsatt levnadsförlopp.

Eftersom vi redan vet värdet av biobanker ser vi med glädje att likande banker byggs i övriga delar av landet. Att det är förenat med mycket stora (flera hundra miljoner kronor) kostnader vet vi av erfarenhet. Men har Västerbotten åstadkommit detta med egna medel bör även andra regioner klara det. Om VR, som skall stödja den bästa forskningen nationellt, skall gå in med medel för biobanksuppbyggnad bör detta ske först efter internationell utvärdering och endast på de ställen där man får mest för pengarna under den kommande 10 års perioden. Vi är övertygade om att en sådan oberoende analys leder till att VR överväger att gå in som partner i vidareuppbyggnaden och i utnyttjandet av biobankerna i Västerbotten.

Vi stöder VR-utredningens förslag om att biobankslagen bör ses över, och att de olika biobankerna i landet bör använda kompatibla datasystem.

Vi förestår inte riktigt hur utredaren tänkt sig att biobankerna i Sverige skall samordnas nationellt, eller på annat sätt. Vi kan inte komma ifrån misstanken att forskare och organisationer i Sverige som ännu inte har några mogna biobanker kastar lystna blickar mot norr och gärna skulle överta kontrollen av våra. Men med tanke på de mycket stora investeringar som Västerbotten gjort i dessa banker vill vi inte förbehållslöst ge bort inflytande annat än om det kombineras med någon motprestation. Notera att biobankerna i Västerbotten redan är öppna för ansökningar från all forskare i landet och även internationellt.

I övrigt hänvisas till det mer detaljerade svar som lämnas av forskarna knutna till den Medicinska Biobanken genom Göran Hallmans.

Yttrandet har beretts av styrgruppen för Medicinska biobanken i Umeå.



UPPSALA
UNIVERSITET

Box 266
SE-751 05 Uppsala

Besöksadress:
S1 Olofsgatan 10 B

Handläggare:
Doris Solander

Telefon:
018-471 471 18 59

Telex:
018-471 471 18 58
www.uu.se

doris.solander@suadm.uu.se

REMISSVAR

1(1)

2008-02-05 UFV 2007/2065

Vetenskapsrådet
att Tove Andersson
103 78 STOCKHOLM

VETENSKAPSRÅDET <i>Just. som E-fakt 2/2-08</i>	
Ink	2008-02-12
Dnr:	811-2007-7597
Handl:	T. Andersson

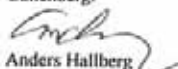
Remiss angående utredning om biobanker som nationell resurs för biomedicinsk forskning (811-20007-7597)

Uppsala universitet har beretts möjlighet att inkomma med synpunkter på rubricerad utredning.

Bifogat yttrande har utarbetats av en expertgrupp bestående av verksamhetschef vid Akademiska sjukhuset Lars-Olof Hansson (sammankallande), professor i medicinsk molekylärgenetik Ulf Gyllensten, professor i medicinsk rätt Elisabeth Rynning, professor i klinisk kemi Agneta Siegbahn, adjungerade professor i hematopatologi Christer Sundström och professor i kardiologi Lars Wallentin

Universitet överlämnar expertgruppens yttrande som sitt svar på rubricerad remiss.

Beslut i detta ärende har fattats av undertecknad rektor i närvaro av universitetsdirektören Mats Ola Ottosson, efter föredragning av kanslichefen Doris Solander. Närvarande därutöver var prorektor professor Kerstin Sahlin, biträdande universitetsdirektören Jan Ivar Mattsson och Uppsala studentkårs ordförande Louise Callenberg.


Anders Hallberg


Doris Solander

Organisationsnr:
202100-2032

Biobanks – the integration of humane information to improve health

Inledningsvis vill vi understryka den stora betydelse biobanker redan har inom svensk biomedicinsk forskning. Det finns unika möjligheter att ytterligare utveckla dessa resurser och därmed bidra till en kraftfull medicinsk forskning och bättre vård. Biobanksverksamheten i Sverige är dock fragmenterad och saknar en övergripande organisation, målsättning och adekvat finansiering. Det är därför mycket glädjande att Vetenskapsrådet tagit initiativ till ett samlat grepp på detta område och vi ser med tillfredsställelse på att en process har dragits igång för att identifiera brister i den befintliga biobanksverksamheten och formulera en strategi för framtiden.

Innan vi kommenterar utredningens rekommendationer i detalj vill vi framhålla följande:

1. Huvuddelen av proverna i svenska register har samlats in i hälso- och sjukvårdens regi, och administreras av landstingen. Det är därför centralt att vårdgivarna finns representerade i de råd/kommittéer som skall utarbeta förslag till en övergripande struktur för svenska biobanker och/eller ansvara för biobankerna. Det är viktigt att förstå att forskningen och sjuk- och hälsovården representerar två verksamheter med samma långsiktiga mål, men med olika kortsiktiga mål. Detta avspeglas även i regelverket och medför ett behov av särskilda överväganden för att minimera eventuella intressemotstånd.
2. Vetenskapsrådets utredning spänner över ett stort område och upplevs av gruppen mer som en förstudie än ett underlag till strategibeslut. VR bör tillsätta en 'task force' med uppdrag att vidarebereda biobanksfrågan ur infrastruktursynpunkt. Denna gruppering skulle så småningom kunna bli den "Biobank Infrastructure Committee (BISC)" som utredningen skisserar. Det första självklara målet måste vara att existerande biobanker kan ges möjlighet att fortsätta existera, d.v.s. får en adekvat finansiering, kvalitetssäkras i alla relevanta länder och inkluderas i ett framtida register över biobanker.

Synpunkter på utredningens rekommendationer

Recommendations 1 – Biobank Act

Det är naturligtvis positivt att VR bidrar i en översyn av biobankslagen så att den kan bli enklare att tillämpa, samt på ett mer enhetligt och balanserat sätt väger samman samhällets behov av forskning och utvecklad medicinsk vård med enskilda personers behov av integritetsskydd. En harmonisering med övriga nordiska länder och EU synes angelägen.

Recommendations 2 - Coordination

Vi anser att det svårt är att kommentera det organisationsförslag som föreligger utan en djupare diskussion om vilken uppgift BISC är tänkt att ha. Det är oklart vad som är VR:s målsättning med sitt engagemang i biobanksfrågan. Om målsättningen hade definierats och en strategi presenterats för att uppnå denna målsättning skulle det vara lättare att bedöma om den organisationsstruktur som beskrivs är lämplig. Som det förefaller är det BISC som själv skall definiera sin roll. Utöver detta kan det ifrågasättas om biobanker bör hanteras av en kommitté på samma organisatoriska nivå som BISC. Det kan hävdas att biobanker är en form av informationskälla som i många avseenden kan jämföras med andra informationskällor, t ex elektroniska databaser. Samtidigt aktualiserar biobankerna vissa tillkommande frågor, rörande exempelvis kvalitets-säkring av provmaterialet och ett delvis avvikande regelverk.

Recommendations 3 – Short term

Vi avstyrker att ett "joint call" för att etablera en gemensam referenspopulation och genotypa denna skall ges högsta prioritet. Det finns ett antal frågetecken kring en sådan satsning som prioriterad. Dessutom pågår flera studier som kommer att generera data som kan användas för detta ändamål.

Vi anser däremot att stödjandet av en övergripande struktur för de idag befintliga svenska biobankerna är en ytterst viktig satsning och där skulle VR kunna bidra till att befintliga biobanksresurser samordnas och görs tillgängliga på ett nationellt plan. För detta krävs en inventering och karakterisering av befintliga biobanker (utöver de som redan är beskrivna) och satsningar av olika typ för att integrera biobanksresurserna och föra upp dem på samma nivå, såväl informatikmässigt som rent praktiskt (lagring, kvalitetskontroll etc). Denna satsning bör utarbetas av den ovan nämnda "task force".

Recommendations 4 - Internationalization

Utan en samordning på nationellt plan är det inte möjligt att åstadkomma harmonisering internationellt. Satsningar på olika biomolekylära analysnoder förefaller prematurt så länge biobanksstrukturen inte har etablerats och finansieras på ett adekvat sätt. Forskning angående rättsvetenskapliga och sociala aspekter av biobanker och dataregister behöver understödjas, inte minst med avseende på nordisk och internationell samordning. Det gäller att agera så att den positiva attityden till medicinsk forskning inte eroderas. Etableringen av en nationell "helpdesk" i EL-SI-relaterade frågor förutsätter också att en mer solid kunskapsbas skapas rörande såväl nationella som internationella aspekter på biobanks- och databas-forskning.

Recommendations 5 – coordinate funding

När en gemensam nationell biobanksstrategi föreligger som VR kan ställa sig bakom är det positivt om finansieringen av denna kan ske från flera håll. Som framhålls av bl.a. KAW:s verkställande direktör, Erna Möller, vid VR:s hearing, kommer det att krävas en nationell samling kring en gemensam plan om KAW skall gå in som medfinansör.

Recommendations 6 - integration

Vi delar uppfattningen att en närmare integration mellan hälso- och sjukvården och forskningen skulle kunna medföra betydande fördelar, såväl för forskningen, som ur ett mera långsiktigt folkhillsoperspektiv. Som framhållits beträffande rekommendation 4 ovan är det dock nödvändigt att en sådan samordning sker med beaktande också av eventuella motstridiga intressen, samt att ett tillfredsställande integritetsskydd erbjuds enskilda patienter och försökspersoner. Utvecklingen av nya IKT-system som förmår att tillgodose sådana behov är en angelägen uppgift för mångvetenskaplig forskning.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis anser vi att de olika kvalitetsregister som idag finns eller är under uppbyggnad inom sjukvården kan utgöra en värdefull grundstruktur för en kostnadseffektiv uppbyggnad av sjukdomsspecifika biobanker genom att till dessa register även koppla provbanker. Vidare menar vi att dels kvalitetssäkring av den kliniska informationen kopplad till biobanken, dels kvalitetssäkring av den preanalytiska hanteringen, inklusive förvaringen, av det material (vävnadsprover, blod, plasma/serum och andra kroppsvätskor) som inkluderas i en biobank är av fundamentalt betydelse vid uppbyggandet av olika biobanker. Denna information måste ingå i karakteriseringen av respektive biobank. Även de idag befintliga biobankerna bör omfattas i detta kvalitetssäkringsarbete.

Vi anser vidare att det är angeläget att utveckla en strategi för hur Sverige skall medverka i den Europeiska infrastruktur för biobanker som är under uppbyggnad inom det tvååriga pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) förberedande-fas projektet. I samband med detta kan det vara av värde att utreda var Sverige har sina styrkor och svagheter i detta område internationellt sett. Sverige har välkänt goda förutsättningar att upprätta och utnyttja biobanker, men det också värt att nämna att det finns en stark tradition i landet för att utveckla undersökningsmetoder av betydelse för utnyttjande av biobanker. Sverige bör kombinera upprättandet av biobanker med tillgång till state-of-the-art undersökningsmetoder, och med utvecklande av nya metoder.



Consortium for functional genomics

Lars Terenius, Executive Coordinator

Stockholm, Februari 2008

Vetenskapsrådet
Handläggare Tove Andersson

Remissutlåtande från WCN konsortiets ledningsgrupp angående Biobanksutredningen

Ledningsgruppen för WCN, formellt "WCN Coordinating Group" (härefter kallat WCN) välkomnar VRs utredning om biobanker då det är hög tid att se över infrastrukturen för biobanker i Sverige för att inte utvecklingen inom detta område skall halka efter andra länder. Den aktuella utredningen är alltså efterfrågad och ger också en god och aktuell översikt över området. Vad som saknas är dock fler konkreta förslag på vad för infrastrukturessatsningar som skall till för att lyfta svensk biobanksbaserad forskning till en ledande internationell position. Det enda konkreta är förslaget om en genotypad referenspopulation. WCN anser att en sådan satsning måste samordnas med andra initiativ.

Mål

De övergripande målen med biobanker är en ökad kunskap inom humanbiologi bl a för att bättre kunna förstå och behandla multifaktoriella sjukdomar. Att även framtida frågeställningar kan appliceras på befintliga biobanker är av stor vikt för deras användbarhet. Det bör också framhållas att biobankerna endast är verktygen för att nå de vetenskapliga målen. Längsiktiga resurser måste till för att säkerställa att befintliga samt nystartade biobanker kan utnyttjas under lång tid framöver. Teknologier inom funktionsgenomik och framförallt resurser/medel för att analysera biobanksmaterial måste göras tillgängliga i Sverige för att svensk forskning skall kunna dra nytta av de svenska biobankerna på bästa sätt.

Management

För att nå de vetenskapliga målen behövs en effektiv styrning och koordinering av biobankerna. WCN instämmer med utredningen om att en federativ biobanksorganisation vore den bästa lösningen, men vill betona att det är av största vikt att alla biobanker inkluderas, såväl nu existerande som framöver planerade. Ett stort problem som delvis tas upp i utredningen är att incitamenten att delta och tillhandahålla prover ej tidigare har varit tillräckliga. Styrning krävs genom att finansierar villkorar sina anslag till biobanker med stor tillgänglighet med transparenta regler för att ingå en fungerande federation. Det frångår inte i utredningen om hur en federation skall organiseras. WCN anser att det har stor betydelse vem/vilka som har uppdraget att koordinera en biobanksfederation eftersom erfarenhet ifrån bl a WCN visar att detta till stor del är personberoende. En viktig aspekt är också att en sådan styrenhet ej bör ha starka partsintressen inom biobanksforskning. Ytterligare en viktig aspekt på en styrenhet är närvaro av landstingen och att en långsiktig samarbetsform utvecklas tillsammans. Då det befintliga nationella biobanksrådet

1

Dept. of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet
CMM - L8:01 - Karolinska Hospital - SE 171 76 STOCKHOLM - Sweden
Phone: +46-8-517 748 60 Fax: +46-8-34 19 39 E-mail: lars.terenius@ki.se
www.wcn.se



Consortium for functional genomics

Lars Terenius, Executive Coordinator

inom landstingen har representation från universiteten borde ett liknande förhållande göras där styrenheten för federationen har representation från landstingen. De tidigare försöken att koordinera biobankerna via NBP¹ har nu bättre förutsättningar eftersom behovet av stora kohorter/grupper inom biobanksbaserad forskning blivit uppenbar. NBP arbetade heller inte med rektorens mandat eller hade något tydligt nationellt mandat (såsom ett uppdrag från VR). Inom NBP finns även flera partsintressen.

WCN föreslås koordinera Sveriges biobanker

Mot bakgrund av att WCN innehar en stor del av den kompetens en lämplig styrenhet för en biobanksfederation bör besitta såsom

- Erfarenhet av nätverk
- Erfarenhet av biobanker
- Universitetens/rektorens stöd
- Erfarenhet av storskalig forskningsfinansiering
- En viktig koppling till teknologier (funktionsgenomik) för utnyttjande av biobanker
- En naturlig och inarbetad kontakt med NBP (tidigare löd NBP under WCN)

föreslås att WCN får mandat att koordinera de svenska biobankerna. WCN är därutöver en redan etablerad struktur som inte kräver någon igångsättningsfas. WCN har redan inarbetade kontakter med olika intressenter och aktörer på området, såsom landsting, finanslirer, forskare etc. För koordineringen av biobanker bör WCN förstärkas med representanter från landsting och sjukhus.

Av de specifika frågor VR ställer i remissbrevet önskar WCN yttra sig om följande:

Vilka långsiktiga planer har er organisation för utvecklingen av

Biobankrelaterad forskning?

Som ovan beskrivits bör stor vikt läggas vid att koordinera framtida infrastruktursatsningar för biobanker. WCN har de ingående universitetens uppdrag att koordinera infrastrukturer inom området funktionsgenomik, vilket även innefattar analys av biobanksmaterial. Övriga planer för projekt som berör användning av biobanker är ett initiativ för nationell infrastruktur inom Bioinformatik (BILS ansökan till VR 2007 koordinerades utav WCN), en arbetsgrupp inom systembiologi samt en nationell ansökan inom integrativ biomik (härledda biologiska sammanhang genom att integrera information från olika biomik analyser). Genom sin erfarenhet inom funktionsgenomik kan WCN också snabbt verka för att nya teknologier snabbt implementeras för biobanksforskning som leder till ett mer rationellt och kraftfullt nyttjande.

Vilka kvalitetsaspekter anser ni är viktigast i ert arbete med biobanker?

Det slutgiltiga resultatet i all biobanksbaserad forskning avgörs av flera delar i en rad av faktorer där själva biobanken bara är en del. För att det vetenskapliga resultatet ska nå god kvalitet måste alla delar i kedjan kvalitetssäkras, dvs det fysiska provet, provlogistik, personinformation (klinisk information, miljöinformation, fenotypinformation) och den funktionsgenomiska analysen (både

¹ Nationella Biobanksprogrammet



Consortium for functional genomics

Lars Terenius, Executive Coordinator

den tekniska analysen och bioinformatiken och tolkningen av resultaten). För att möjliggöra ihoplänkningen av all information krävs även hög standard på middlewaresystem (t.ex. BIMS). Därutöver krävs samarbete mellan olika specialitetsonråden, dels internationellt samarbete och harmonisering bla med EU.

Sammanfattningsvis är det av största vikt att framöver arbeta aktivt för att resursmässigt stödja samtliga ovanstående faktorer för att undvika att Sverige skall fortsätta vara en ensidig leverantör av forskningsmaterial till utlandet. Genom att snabbt harmonisera och koordinera svenska biobanker och kopplade resurser på ett genomtänkt sätt kan Sverige bli världsledande inom fältet och självklar som partner för olika utländska forskare och finansörer.

För WCN Coordinating Group

Lars Terenius, Executive Coordinator

WCN Coordinating Group:

Prof. Lars Terenius, Executive coordinator WCN
Prof. Dan Holmberg, Umeå Universitet (UmU)
Prof. Johan Meijer, Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU)
Prof. Ulf Pettersson, Uppsala Universitet (UU)
Prof. Christos Samakovlis, Stockholms Universitet (SU)
Prof. Henrik Grönberg, Karolinska Institutet (KI)
Prof. Stefan Thor, Linköpings Universitet (LIU)
Prof. Joakim Lundberg, Kungliga Tekniska Högskolan (KTH)
Prof. Peter James, Lunds Universitet (LU)

3

Dept. of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet
 CMM · L8:01 · Karolinska Hospital · SE 171 76 STOCKHOLM · Sweden
 Phone: +46-8-517 748 60 · Fax: +46-8-34 19 39 · E-mail: lars.terenius@ki.se
 www.wcn.se

VETENSKAPSRÅDET

Ink 2008-02-18

Dnr. 811-2007-7577

Handl:

Yttrande från**Västerbottens läns landsting gällande remissvar angående utredning om biobanker som en nationell resurs för biomedicinsk forskning, Vetenskapsrådet dnr 811-2007-7597**

Om Sverige spelar sina kort väl kan våra unika biobanker och kopplade register utgöra en världsunik resurs för forskning. I Västerbotten har vi sedan årtionden förstätt detta och byggt biobanker och register av världsklass. Umeå Universitet och Västerbottens landsting kommer naturligtvis att av egen kraft fortsätta detta framgångsrika samarbete (riktigt bra biobanker kan bara byggas genom ett intimt samarbete mellan sjukvård och akademi av den typ som redan existerar i Västerbotten), men ser också gärna att ytterligare partners medverkar (så att ännu mer omfattande insamling av prover och person/patientdata kan ske). Till de prospektivt insamlade blodbankerna kopplas bland annat prover från både blod och vävnad tagna vid diagnos och under behandling och fortsatt levnadsförlopp.


Eftersom vi redan vet värdet av biobanker ser vi med glädje att liknande banker byggs i övriga delar av landet. Att det är förenat med mycket stora (flera hundra miljoner kronor) kostnader vet vi av erfarenhet. Men har Västerbotten åstadkommit detta med egna medel bör även andra regioner klara det. Om VR, som skall stödja den bästa forskningen nationellt, skall gå in med medel för biobanksuppbyggnad bör det t ske först efter internationell utvärdering och endast på de ställen där man får mest för pengarna under den kommande 10 års perioden. Vi är övertygade om att en sådan oberoende analys leder till att VR överväger att gå in som partner i vidareuppbyggnaden och i utnyttjandet av biobankerna i Västerbotten.

Vi stöder VR-utredningens förslag om att biobankslagen bör ses över, och att de olika biobankerna i landet bör använda kompatibla datasystem.


Vi förstår inte riktigt hur utredaren tänkt sig att biobankerna i Sverige skall samordnas federalt, eller på annat sätt. Vi kan inte komma ifrån misstanken att forskare och organisationer i Sverige som ännu inte har några mogna biobanker kastar lystna blickar mot norr och gärna skulle överta kontrollen av våra. Men med tanke på de mycket stora investeringar som Västerbotten gjort i dessa banker vill vi inte förbehållslöst ge bort inflytande annat än om det kombineras med någon motprestation. Notera att biobankerna i Västerbotten redan är öppna för ansökningar från alla forskare i landet och även internationellt.

I övrigt hänvisas till det mer detaljerade svar som lämnas av forskarna knutna till den Medicinska Biobanken genom Göran Hallmans.

För Västerbottens läns landsting 2008-02-05



Roger Stenling
Verksamhetschef
Laboratoriemedicin
Västerbottens läns landsting



Jack Lysholm
FoU-chef
Västerbottens läns landsting

Biobanks containing human tissue material constitute an indispensable resource for successful biomedical research. Sweden's extensive and often well-documented sample collections give us the possibility to study numerous urgent medical questions and make us a significant player in international research collaborations.

At the same time there is a need for increased adaptation of Swedish biobanks in order to ensure that the existing material really benefits research, and so that Sweden can assert itself in the ambitious biobank efforts which are now being made in Europe and globally.

This report discusses both the advantages conferred by Swedish biobanks and some of the challenges met today by Swedish research on human tissue material. The report and the attached referral replies are an important basis for the Research Council's continued work with supporting Swedish biobanks.



Klarabergsviadukten 82 | SE-103 78 Stockholm | Tel +46-8-546 44 000 | Fax +46-8-546 44 180 | vetenskapsradet@vr.se | www.vr.se

The Swedish Research Council is a government agency that provides funding for basic research of the highest scientific quality in all disciplinary domains. Besides research funding, the agency works with strategy, analysis, and research communication. The objective is for Sweden to be a leading research nation.

ISSN 1651-7350

ISBN 978-91-7307-141-3
