

דו"ח מסכם לתל"מ של
ועדת הבדיקה המקצועית לבחינת הצורך
והאפשרות להקמת מאגר רקמות
Bio-Bank לאומי במדינת ישראל

אוגוסט 2009

תוכן עניינים

עמוד		
3	תמצית המלצות הועדה	.1
4	הרקע להקמת הועדה	.2
5	מאגר רקמות: יעוד ותחומי פעילותו	.3
8	מאגר רקמות לאומי- מבנה מוצע	.4
12	נהלי עבודה, היבטים אתיים ומשפטיים	.5
15	הערכה תקציבית של הפעלת הביו-בנק	.6
20	תנאי סף וקריטריוני שיפוט לבחירת מרכזי האיסוף	.7
21	נספחים	.9

1. תמצית המלצות הועדה

- א. יש צורך להקים בהקדם מאגר רקמות (ביו-בנק) לאומי במדינת ישראל. הביו-בנק שיוקם יאפשר לישראל להישאר בחזית המדע והרפואה המודרנית, הן מבחינת המחקר המדעי להבנת הפתופיזיולוגיה של מחלות, והן מבחינת מו"פ תעשייתי לאיתור סמנים ביולוגיים כאמצעי אבחון ולפיתוח תרופות;
- ב. הביו-בנק יאפשר גישה נוחה לרקמות אנושיות לצורכי מחקר כמשאב חשוב וקשה להשגה, שערכו הולך ועולה עם הזמן.
- ג. הביו-בנק שיוקם יהיה בנוי ממינהלת מרכזית עם מסד נתונים מרכזי, וממספר אתרי איסוף ושימור שימוקמו בתוך מרכזים רפואיים. אלו יספקו תשתיות בסיסיות לפעילות הביו-בנק ולגישה למאגרי מידע;
- ד. ההמלצה היא להקים 6 אתרי איסוף רקמות: בשלב ראשון יוקמו 3 אתרים ובהמשך יתווספו 3 אתרים נוספים. כל מרכזי האיסוף יפעלו ע"פ כללים ברורים ונהלים אחידים שיקבעו ע"י המינהלת המרכזית. מיעוט מחברי הועדה סבור שיש לתקצב את השלב הראשון, ובהתאם לביצועי השלב הראשון יבחן הצורך להוסיף מרכזים נוספים. רוב חברי הועדה השתכנעו שדרושים 6 אתרים להצלחת הפרויקט.
- ה. הרקמות תועמדה לרשות כלל החוקרים במדינת ישראל למחקרים ושימושים העונים על אמות המידה הבסיסיות, שתפורטנה בהמשך, באופן שווה. הביו-בנק יפעל בשת"פ עם בנקי רקמות אחרים בעולם להרחבת מעגל הרקמות שתועמדה לרשות החוקרים בישראל, ובמקביל יאפשר לחוקרים מחו"ל לרכוש רקמות, ובתנאי שלא יפגע הצורך של החוקרים מהארץ.
- ו. פעילות בנק הרקמות תתבצע בכפוף למסגרת החוק הקיים בישראל, ועל פי הנחיות לבקרה ורגולציה המקובלים בארץ ובעולם.
- ז. הבנק יפעל בהתאם לעקרונות בינלאומיים מקובלים, ובפרט אלה שהתווה ה-OECD לבנקי רקמות ומאגרי מידע לצרכי מחקר, באופן שיאפשר השתלבות במאגד הבנקים הבינלאומי.
- ח. המלצות אלו – הבנק יפעל בהתאם לחוקים הקיימים ולעקרונות האתיים שמובאים במסמך זה, במיוחד ביחס להתקשרויותיו עם מטופלים התורמים דגימות (בעיקר בנושא הסכמה מדעת), עם הצוות הרפואי, עם המרכזים הרפואיים ועם החוקרים;
- ט. ייעוד הביו-בנק הוא אספקת רקמות לצרכי מחקר. הביו-בנק לא יעסוק בעצמו במחקר או בשירותי מחקר. אספקת הרקמות לא תזכה את הבנק או את המרכזים הרפואיים המספקים את הרקמות, בזכויות קניין רוחני כלשהו ביחס לתוצאות המחקרים. כל מחקר ייעשה בידי המשתמשים על פי הצרכים המוגדרים שלהם, על פי פרוטוקולים מאושרים, ועל חשבונם;
- י. הביו-בנק יפעל כעמותה ללא כוונת רווח. השימוש ברקמות יהיה כרוך בתשלום שמטרתו להביא ככל האפשר את הביו-בנק לעצמאות כלכלית על פי מחירון שיקבע על ידי מנהלת הביו-בנק באישור הנהלתו הציבורית. ינתן סבסוד במחיר לחוקרים מהמוסדות האקדמיים. עבור רכישת רקמות לצורך מחקר שמטרתו רווח יגבה מהתעשייה מחיר שישקף את העלות המלאה של איסוף ושימור הדגימות והמידע. במסגרת שת"פ עם בנקי רקמות אחרים בעולם תתאפשר רכישה מוגבלת של רקמות ע"י חוקרים מחו"ל בתעריף דומה למקובל בעולם;
- יא. הסכום הכולל המומלץ למימון למשך 5 שנים יהיה כ-8.9 מיליון דולר (כ-35.5 מיליון ₪) על פי שער המרה של 1:4). סכום זה נדרש עבור הקמת הביו-בנק, הקמת תשתיות פיזיות ותשתיות למערכת מידע (IT), מימון המינהלת ותפעול אתרי האיסוף;
- יב. הרישיון לפעילות מרכזי האיסוף יחודש מידי 3 שנים, כתלות בתיפקוד הולם;
- יג. היעד הוא כי הביו-בנק יוכל לקיים את עצמו לאורך זמן מבחינה כלכלית, כך שהמכירות העתידיות תכסנה חלק נכבד מעלויות הביו-בנק, אך הצפי הוא כי לאחר 5 השנים הללו עדין יידרש המשך מימון של עד 1 מיליון דולרים בשנה בכדי להמשיך ולקיים את הביו-בנק ברמה נאותה. האינטרס הציבורי בקיומו של הבנק מצדיק השקעה זו. אי לכך צריכה להיות מחויבות של המדינה להמשך תחזוקה של הבנק גם לאחר תקופת המימון ל-5 שנים.

2. הרקע להקמת הועדה

במהלך השנים האחרונות פנו מדענים ורופאים בכירים העוסקים בתחום הסרטן כמו גם מדענים מחברות תעשייתיות העוסקות במו"פ רפואי בבקשות למדען הראשי במשרד התמ"ת לתמיכה בהקמת מאגר לאומי של רקמות במדינת ישראל.

באוגוסט 2008 הוגשה על-ידי אילן פלד - מנהל תוכניות מגנ"ט במשרד התמ"ת הצעה להקמת המאגר, לתל"מ-פורום לתשתיות לאומיות למחקר ולפיתוח.

בסוף נובמבר 2008 החליט פורום תל"מ בעצה אחת עם משרד הבריאות למנות וועדת בדיקה מקצועית לבחינת הנושא. כמו כן, בפגישה רבת משתתפים שנתקיימה במשרד הבריאות סוכם כי משרד הבריאות תומך בהגדרת הביו-בנק כמוסד לאומי.

על יסוד החלטת פורום תל"מ מיום 20.11.08, נחתם בינואר 2009 כתב המינוי לוועדה ע"י פרופ' יעקב זיו, יו"ר פורום תל"מ ופרופ' בנימין שרדני, מדע"ר של משרד הבריאות

חברי הועדה התבקשו:

- א. לבחון את הצורך בהקמת מאגר רקמות לאומי;
- ב. לבחון היתכנות של הקמת המאגר תוך התייחסות להיבטים הרגולטוריים, האתיים הארגוניים, הכלכליים, התעשייתיים וסוגיות הקניין הרוחני הכרוכים בהפעלת המאגר;
- ג. להגדיר את הצרכים של המשתמשים עליהם יענה המאגר המוצע;
- ד. לאפיין את המבנה ומודל הפעילות האופטימלי של מאגר הרקמות ולהמליץ על הדרכים למינוף מאגר המידע של "הביו-בנק" לקידום המו"פ המדעי, הרפואי והתעשייתי בישראל;
- ה. לגבש מודל מימון למשתמשים ממגזרים שונים;
- ו. לקבוע קריטריונים לבחירת המרכזים הרפואיים שישתתפו בביו-בנק.

חברי הועדה הם:

א. פרופ' מישל רבל	יושב ראש
ב. פרופ' אריאלה אופנהיים	חברה
ג. פרופ' בולק גולדמן	חבר
ד. מר גדי לוויין	חבר
ה. ד"ר אלישע רבינוביץ	חבר
ו. ד"ר אהרון שוורץ	חבר
ז. עו"ד טליה אגמון*	חברה

ד"ר ז'נט לזרוביץ מונתה כמזכירת הועדה

עו"ד אגמון צורפה לוועדה בעקבות בקשת חברי הועדה מפורום תל"מ, לאחר ישיבת הועדה הראשונה מיום 22.2.2009. בקשת הועדה אושרה ע"י פרופ' יעקב זיו ופרופ' בנימין שרדני.

פעילות הועדה כללה מיפוי עדכני לפעילות המחקר בתחום זה בישראל ע"י שאלון שהופץ בקרב מוסדות רפואיים, אקדמיים ותעשייתיים במדינת ישראל. מפגשים עם נציגים ממרכזים רפואיים ומנהלי בנקי רקמות קיימים כדי ללמוד את אופן פעולתם ואת הצרכים השונים של הביו-בנק.

3. מאגר רקמות: יעוד ותחומי פעילות

3.1 מבוא - כללי

התפתחותה של הביולוגיה המולקולארית בשלושים השנים האחרונות העמיקה מאד את הידע בתחום הביולוגיה והרפואה בכך שחשפה את הרובד המולקולארי בהבנה של תפקוד התא והרקמה. רובד זה מורכב ומסובך פי כמה ממה שהיה ידוע קודם לכן. כך למשל נחשפים פרטים מורכבים המגיעים עד לתשתית הגנטית של הביולוגיה ברמת הד.נ.א. והר.נ.א., ומשם למבנה והתפקוד של אלפי החלבונים בתא.

לאחר פענוח גנום האדם, מתגלה בשנים האחרונות החשיבות של מחקר השונות האישית בין בני אדם - הקשורה לפולימורפיזם הגנומי ולמוטציות או שינויים אחרים בד.נ.א. - והבנת היחס בין שינויים אלו (מולדים או נרכשים) להתפתחות מחלות, ולתגובה לטיפולים רפואיים. מאגר רקמות (ביו-בנק) קושר דגימות ביולוגיות שמקורם מרקמות בני אדם לנתונים קליניים. השימוש בדגימות והמידע הקליני צריך לאפשר למצוא מאפיינים מיוחדים אשר מבדילים חולה מסוים מפרטים אחרים החולים במה שנראה לכאורה אותה מחלה. הבדלים כאלו קיימים בחולי סרטן ויכולים להסביר מדוע באוכלוסיית חולים יש המגיבים לטיפול מסוים, כאשר אחרים עמידים לטיפול או מפתחים תופעות לוואי חמורות. רק על ידי הבנת המחלה ברמה האישית, כפי שהיא משתקפת בגידול הספציפי של החולה, יהיה אפשר להגיע לטיפול מותאם לפרט זה.

ההתפתחויות המדעיות בגנומיקה ובפרוטאומיקה, בשילוב עם מאגר רקמות, יאפשרו הבנה יסודית ומעמיקה של הפתופיסיולוגיה של המחלות, פיתוח סמנים ביולוגיים (Biomarkers) ופיתוח תרופות חדשניות והתאמתן הפרטנית לכל חולה. היתרון הנובע מכך הוא ביכולת ליישם את תוצאות המחקר בטיפול הרפואי על ידי יצירת הקשר הישיר בין הטיפול המוצע למבנה המולקולרי ולמערך הגנטי הספציפי של החולה. זו מהפכת הטיפול האישית הנמצאת כיום בחזית הרפואה. מכאן ברור כי מחקר ביולוגי ורפואי מודרני אינו יכול להתקיים כיום ללא זמינות של מספר רב של רקמות אנושיות - בריאות ופתולוגיות - באיכות גבוהה, המגובות במידע קליני מלא המתאר את העבר הרפואי של האדם מקור הרקמה, את הטיפולים שעבר ואת השינויים במצבו הקליני בעקבות הטיפולים.

3.2 מאגר רקמות כמשאב לאומי

מחקר זה דורש הקמת ריכוז משאב לאומי במסגרת ביו-בנק המיועד למחקר רפואי ומדעי בסיסי, שבו תאספנה פרוספקטיבית רקמות מחולים יחד עם מידע קליני שיישמר במסד נתונים ממוחשב, ידידותי למשתמש, ושיהווה מקור לרקמות ומידע לשירותי מחקרים שייבחרו לפי מצוינותם. הצפי היא שהבקשות לשימוש במאגר הרקמות, לחקר הסרטן ומחלות אחרות, תלכנה ותגדלנה עם הזמן.

מדינות רבות הכירו בצורך בהקמת מאגרים של רקמות כמשאב לאומי בהיותן תשתית הכרחית לקיום מחקר ופיתוח ביולוגי ורפואי מודרני. בנוסף למאגרים הציבוריים שמתוחזקים מכספי המדינה הוקמו גם מספר חברות מסחריות הרוכשות רקמות מבתי-חולים ומוכרות אותן לחוקרים באקדמיה ובתעשייה הפרמצבטית. בשנים האחרונות הורחבה התשתית של מאגרי הרקמות הלאומיים על ידי יצירת שיתופי פעולה רב-לאומיים. הרחבה זו חייבה יצירת תקנוני עבודה המיושמים בכל המאגרים בניהם יש שיתוף פעולה. דוגמה מובהקת לכך היא הקווים המנחים להפעלת מאגרי רקמות שפרסם ה-OECD (ראה נספח 1). היתרון בשיתופי פעולה אלו הוא בהרחבת הזמינות של הרקמות ובעיקר אלו ממחלות נדירות.

ההכרה בצורך בקיום מאגר רקמות הביאה בישראל להיווצרות יוזמות מקומיות במספר מרכזים רפואיים בישראל כמו הדסה בירושלים, ב"ח שיבא ואחרים, שנועדו לאפשר לחוקרים בישראל להישאר בחזית הרפואה המודרנית, הן במחקר המדעי והן במר"פ התעשייתי (בפיתוח אמצעי אבחון ותרופות). לצערנו מתברר כי המאגרים הקיימים אינם פועלים תחת משטר הפעלה מוסכם וכי קיימים הבדלים ניכרים באיכות החומר שנשמר ובתיעוד הנלווה לו, וגם בנגישות אליהם.

בנוסף לעיל, יש לשים לב לשתי מגמות המתפתחות במקביל בימים אלו ושבעטיין יש חשיבות בזירוז הקמת מאגר רקמות לאומי בישראל: מגמה אחת היא ירידה בזמינות הרקמות כתוצאה מאבחנה מוקדמת של מחלות לאור ערנות הציבור ושיטות אבחון מתקדמות; והשנייה, פיתוחים טכנולוגיות בתחום ה-High throughput screening של רקמות שתאפשרנה הרחבת המחקר במספר גדול של רקמות. שתי מגמות אלו של הרחבת הביקוש וצמצום ההיצע מחייבות לדעת הועדה פעילות מואצת להקמת המאגר בהקדם.

גורם נוסף המייחד את ישראל בתחום הוא העובדה כי ישראל היא מדינה קטנה עם אוכלוסייה מגוונת וייחודית מבחינה גנטית. לכן קיים עניין רב בהקמת מאגר שישקף את האוכלוסייה המקומית וישרת את צרכיה הרפואיים. כמו כן, בישראל קבוצות אתניות רבות. המאפיינים הגנטיים של תת-אוכלוסיות אלו יכולים גם ללמד על אוכלוסיות דומות במקומות אחרים בעולם (אם יהודיים ואם לאו). מכאן שלביו-בנק ישראלי תהיינה השלכות נרחבות גם מחוץ לגבולות המדינה, ויהווה תשתית לשיתופי פעולה בין-לאומיים.

3.3 ממצאי הועדה במהלך הדיונים

במסגרת כתב המינוי התבקשה הועדה לבחון את הצורך בהקמת מאגר רקמות לאומי. כדי לענות על שאלה זו פעלה הועדה בשתי דרכים:

- א. חברי הועדה קיימו פגישות עם מספר ניכר של מומחים מהקהילה המדעית והרפואית.
- ב. הופץ שאלון בקרב חוקרים באקדמיה ברפואה ובתעשייה בישראל שביקש לבחון את נחיצות המאגר.

מתוך דיון בוועדה וראיונות עם מומחים עולה כי:

- 3.3.1 הרקמות הינן מוצר הכרחי למחקר מודרני מתקדם, ובשל היותו מוצר מתכלה יש קשיים להשיגו. המאגר יהווה מקור זמין לחוקרים באקדמיה ובתעשייה, שישרת את המחקר האקדמי והתעשייתי בארץ. אוסף גדול של רקמות יאפשר התייעלות של עבודת המחקר, והתקדמות מחקרית מהירה יותר.
- 3.3.2 הנגישות לרקמות תאפשר גישה מחקרית וניסיונית לבדיקת סמנים ולהערכת הפוטנציאל התרופתי ברקמה עצמה. גישה זו תאפשר הבנת המחלות ברמה אשר לא תמיד ניתן להגיע אליה באמצעות מודל או כאשר מערכות מודל אינן בהכרח רלוונטיות. הבנק יאפשר חיבור בין כל הקצוות של מחקר בסיסי-סמנים-קליניקה.
- 3.3.3 הצפי הוא כי לאורך השנים, זמינות הרקמות מגידולים לשימור תלך ותקטן משום ששיטות הדיאגנוזה כיום מאפשרות זיהוי מוקדם. הודות לכך, הגידול שמוסר הוא קטן ובעתיד לא יהיה ניתן להפריש ממנו לצורכי מחקר.
- 3.3.4 חלק מהותי מערכה של דגימה ביולוגית נובע מהמידע הקליני והדמוגרפי הנאסף אודות החולה. במחקרים העוסקים בסמנים פרוגנוסטיים, עולה איכות הדגימה ככל שישנו יותר מידע, וככל שמתארך משך זמן המעקב אחר מצבו של החולה.
- 3.3.5 במרכזים רבים בעולם, במתכונות שונות, תחום ה- "ביו-בנקאות" נלמד על ידי סטודנטים לרפואה ו/או על ידי מתמחים בכירורגיה ובפתולוגיה. אנו רואים בפרויקט לאומי זה הזדמנות ללמד סטודנטים, הרופאים של המחר, את חשיבות הדגימה הביולוגית מעבר לשימושה המידי בקביעת האבחנה והטיפול בחולה היחיד. כמו כן, לימוד התחום בקרב צוותים רפואיים מטפלים יגביר עם הזמן את מודעות הציבור לעצם קיומו של ביו-בנק ויסב את תשומת לבו לחשיבות הרבה של קידום המחקר הרפואי בישראל.
- 3.3.6 מאגר הרקמות יהווה את מקום המפגש הטבעי וייצור בסיס לשיתוף פעולה מחקרי רב תחומי בין המדען לבין הקלינאי ובין המרכז הרפואי לתעשייה. בכך תגבר האקדמיזציה של בתי החולים, ותהיה חשיפה טיפולית טובות יותר לטיפולים חדשניים במסגרת מחקרים קליניים.
- 3.3.7 השימוש ברקמות לצורכי מחקר יאפשר הבנה מעמיקה יותר בסוגי המחלה השונים, ובכך נתקדם אל עולם הרפואה של המחר – גישת "הרפואה אישית" המתבססת על נתונים קליניים אישיים של כל מטופל ומטופל. דבר זה יאפשר מיטוב הטיפול הרפואי לכל חולה בנפרד, בהתאם להתפתחות האינדיבידואלית של המחלה.
- 3.3.8 אחד מתוצרי הלוואי הברוכים שנלמדו מפרויקט הפיילוט של מאגר הרקמות בהדסה הוא שישנה עדות לכך שהודות לצורך במעקב אחר המידע על החולה לאורך זמן לאחר איסוף הדגימה, חל גם שיפור ברמת הטיפול במטופל ובמעקב הרפואי אחריו.

3.4 תוצאות שאלון הסקר

הועדה בחנה את הממצאים מתוך שאלוני-הסקר שהופץ בקרב חוקרים באקדמיה והתעשייה בארץ לגבי החשיבות שבהקמת הביו-בנק בישראל. סה"כ מולאו כ 40 שאלונים, כ- 20% מהתעשייה והיתר מהאקדמיה. מניתוח תוצאות הסקר עולה כי לדעת המשיבים הקמת המאגר תקדם מאד את המחקר והתעשייה בארץ. עוד עולה מהסקר כי:

- 3.4.1 הייתה הסכמה גורפת לגבי הצורך בהקמת ביו-בנק במדינת ישראל כאשר מרבית המשתמשים הינם מתחום הסרטן (<60%).
- 3.4.2 תדירות השימוש ברקמות הינה גבוהה יחסית, כאשר בחלק נכבד מהמקרים נאלצים להשתמש בפחות רקמות מהנדרש לשם קבלת תוצאות עם משמעות סטטיסטית מובהקת.
- 3.4.3 למרות העלות הגבוהה, הסיבה העיקרית לשימוש בפחות רקמות מהנדרש למחקר, הינה מחוסר נגישות לרקמות.
- 3.4.4 מרבית המחקרים עוסקים בפתופיזיולוגיה של מחלות, אך כמחצית מהנשאלים משתמשים ברקמות הללו לפיתוחים מסחריים של ערכות דיאגנוסטיות, ולפיתוח תרופות.
- 3.4.5 רמת התייעוד והשונוות הרבה של הרקמות שקיימות במאגרים השונים הפועלים כיום בארץ אינה מאפשרת לבצע מחקר ברמה מספקת, על כן הקמת ביו-בנק כמוצע, תשדרג את רמת המחקרים.

3.5 מדוע לא להסתמך על מאגרים מחו"ל?

הוועדה בחנה גם את האלטרנטיבה להקמת מאגר רקמות לאומי בישראל באמצעות רכישת רקמות מבנקים דומים בחו"ל. הסיבות לכך שהאלטרנטיבה המציאותית להשגת רקמות לצרכי המחקר בישראל היא הקמת מאגר לאומי מפורטות להלן:

- 3.5.1 רכישת רקמות מחו"ל בהיקף ובמגוון הנחוצים למחקר בישראל אינה מעשית.
- 3.5.2 בגלל המאפיינים הייחודיים של האוכלוסייה בישראל והרכבה האתני, שאינו דומה למדינות אחרות, לא היה ניתן להיענות לצרכים המקומיים באמצעות רכישה מחו"ל.
- 3.5.3 בנוסף, דגימות מאוכלוסיות סגורות בישראל תעקנה הזדמנויות מחקריות ייחודיות הקשורות לחקר הסרטן בקרב האוכלוסיות הספציפיות הללו. כמו כן תקדמנה את המחקר לקראת רפואה מותאמת אישית (Personalized medicine).
- 3.5.4 הסיכוי להשיג רקמות בעלות תיעוד רפואי ברמה גבוהה מחו"ל נמוך, למרות התקנות האמורות לאפשר זאת. הקירבה למאגרי המידע של בתי החולים שיהוו את מרכזי האיסוף, כפי שיתואר בהמשך, תשפר מאד את איכות הרקמות והמידע הנלווה.
- 3.5.5 בחשבון כולל, הקמת מאגר רקמות לאומי תהיה כלכלית הרבה יותר מאשר רכישתן.
- 3.5.6 הקמת מאגר בארץ תחייב לימוד הנושא, כולל הבנה מעמיקה של היתרונות והמגבלות בשימוש ברקמות, ועל ידי כך תתרום לרכישת מיומנויות מחקריות חדשות ולשמירה על רמת המחקר הרפואי בארץ.
- 3.5.7 רכישה מסודרת בהיקף משמעותי של רקמות מחו"ל מחייבת יחסי גומלין. ללא קיום מאגר ישראלי שיצטרף למאגדים בינ"ל לא יהיה אפשרי להשיג את הכמות הנחוצה.

3.6 מסקנות הוועדה

לאור הגיתוח הנ"ל, הגיעה הוועדה למסקנה כי מן הראוי להקים, ובהקדם מאגר רקמות לאומי שיהיה אחראי ל:

- 3.6.1 איסוף רקמות ממאירות והרקמה הנורמלית הסמוכה להן, כמו גם רקמות בריאות לצורכי השוואה, וכן דגימות דם מאותם חולים העוברים ניתוח להסרת הגידול. מדובר ברקמות שהוסרו בתהליך כירורגי מגופו של החולה, והינן עודפות - מעבר לכמות הדרושה לצורכי החולה (כמו אבחון וקביעת דרך הטיפול בחולה).
- 3.6.2 מומלץ להרחיב בעתיד את המאגר, ולאסוף רקמות עבור מחקרים במחלות אחרות.
- 3.6.3 שימור הרקמות בתנאים מתאימים (חנקן נוזלי, בקירור עמוק (-80°C), ובבלוק פאראפיין) לאורך זמן.
- 3.6.4 איסוף ותייעוד מבוקר של המידע הרפואי של תורם הדגימה (בעיקר באופן פרוספקטיבי).
- 3.6.5 אספקת רקמות (תמורת תשלום - ראה להלן) לצרכי מחקר לחוקרים, רופאים ותעשייה בישראל, ולאחר שבמאגר יהיה מלאי מתאים, גם מכירה לגורמים בינלאומיים

3.6.6 בשל העלויות הנוספות הכרוכות בכך, ובשל העובדה כי כבר קיימים מספר מאגרים בארץ לשימור חומר גנטי, ממליצה הועדה בשלב זה לא לשמר חומר גנטי. אף על פי כן, בהתחשב בתוספת הנמוכה יחסית בעלויות, ניתן להיערך לכך מבחינת פרוטוקולים אשר יאפשרו בעתיד לשימור של חומר גנטי ד.נ.א./ר.נ.א מאותה דגימה במקביל לידע שיצטבר על הרקמה בעצמה במחקרים שייעשו בינתיים.

3.6.7 הועדה ממליצה שהמאגר לא יעסוק במחקר ויהווה משאב לרקמות בלבד אף כי, כפי שנראה להלן, יסייע המאגר באופן מקצועי לחוקרים העוסקים בתחום באמצעות צוות מומחים ומרכזי יעוץ.

4. מאגר רקמות לאומי- מבנה מוצע

4.1 מבוא

הועדה שקלה ארבע חלופות להקמת מאגר הרקמות הלאומי:

- א. שידרוג המאגרים הקיימים תוך יצירת שיתופי פעולה בגיהם.
- ב. בחירת מאגר קיים, שידרוגו והפיכתו למאגר הלאומי.
- ג. הקמת מאגר חדש מן היסוד שיפעל באופן עצמאי.
- ד. הקמת עמותה (מלכ"ר) שתהיה אחראית להקמה ותפעול של מאגר לאומי פרוספקטיבי באמצעות מינהלת עצמאית שתפעיל בכפיפות ישירה מספר מוסכם של אתרי איסוף ושימור. אתרי האיסוף יהיו במסגרת המרכזים הרפואיים הקיימים.

לאחר בחינה מעמיקה של ארבעת האלטרנטיבות נבחרה האלטרנטיבה הרביעית. העדפת אלטרנטיבה זו נובעת מן השיקולים הבאים:

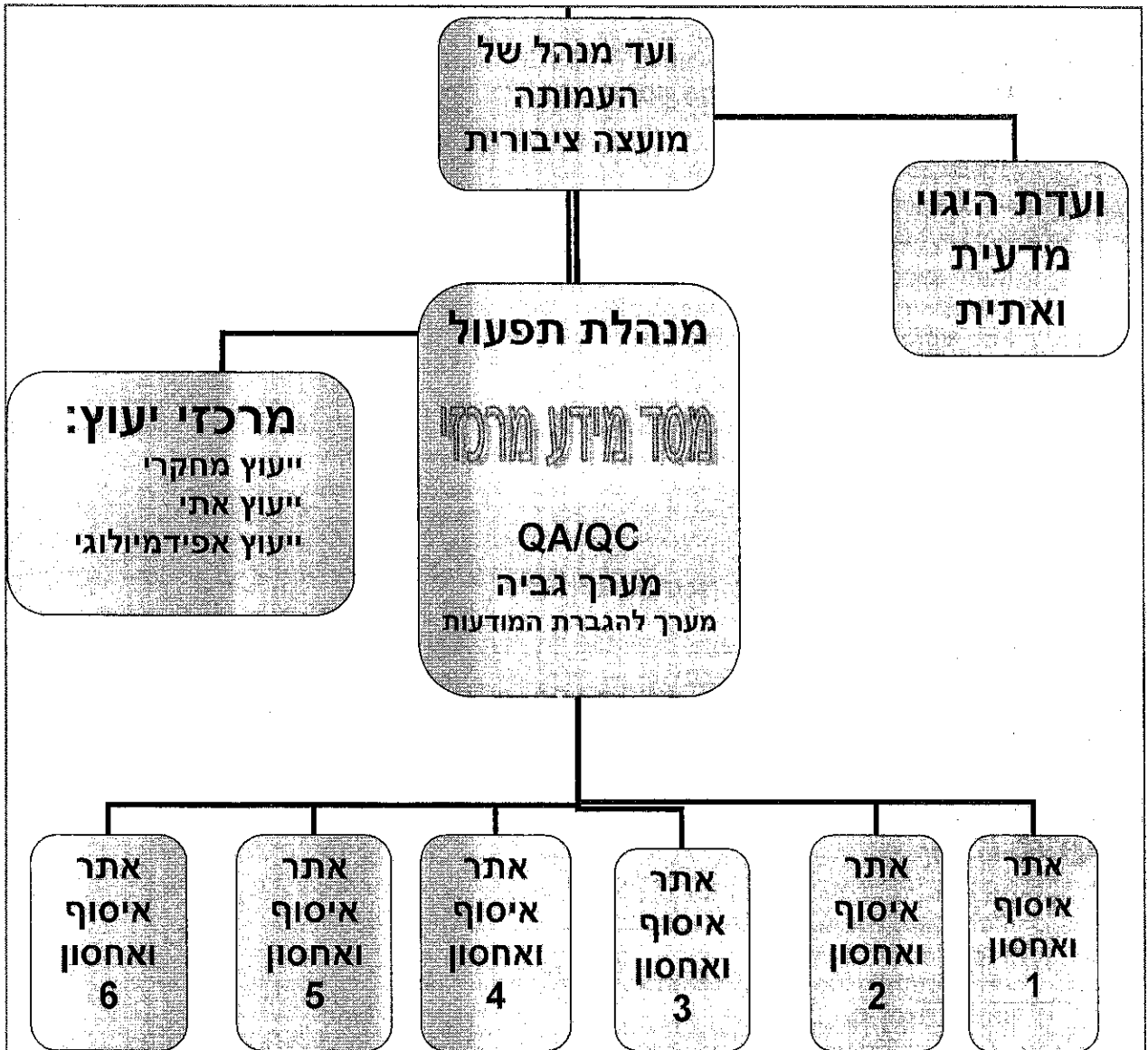
- א. המאגרים הקיימים שונים מאד האחד ממשנהו, פועלים תחת משטרי הפעלה שונים, בהיקפים שונים ובאיכות שונה מאד של מאגרי המידע הקשורים לרקמות. לא יהיה ניתן להשיג את המטרות שלשמן מוקם המאגר הלאומי באמצעות עידוד שיתופי פעולה וללא גורם מנהל מרכזי ומסד נתונים (IT).
- ב. בחירת מאגר קיים ושידרוגו נפסלה בין השאר משום הרצון ללכד סביב מאמץ הקמת המאגר הלאומי את המרכזים הרפואיים הגדולים. מטרה זו לא תושג ללא צירוף מספר מרכזים רפואיים מובילים בישראל.
- ג. מאותו נימוק עצמו, וגם משיקולים כלכליים, נפסלה האלטרנטיבה הדוגלת בהקמת מאגר חדש מן היסוד ובמנותק מהמרכזים הגדולים בישראל.

האלטרנטיבה הרביעית-הנבחרת- מכילה בתוכה את היתרונות הבאים:

- א. על ידי שילוב מספר מרכזים מובילים יושג שיתוף פעולה מירבי.
- ב. התשתיות הקיימות תנוצלנה לפחות בחלקן לצורך הקמת ותפעול המאגר הלאומי.
- ג. קיום הנהלה מרכזית לכל מרכזי האיסוף והשימור תבטיח יצירה ושמירה על נהלים אחידים ברמה הגבוהה ביותר האפשרית, חלוקה נכונה של הרקמות מהמאגר באופן שיוויוני בין החוקרים, ויכולת ליצור שת"פ עם מרכזים דומים במאגד הבין-לאומי.
- ד. המאגר החדש יפעל באופן פרוספקטיבי ובכך יבטיח כי כל הדגימות הכלולות בו תהיינה באיכות הגבוהה הנדרשת, ועם מסד מידע אחיד ומתאים.
- ה. האיסוף יעשה על פי נהלים אחידים ותחת בקרה, ויהיה מגובה מבחינה משפטית ואתית.
- ו. שליטה כלכלית מירבית בעלויות התפעול ומיקסום היכולת למסחר את הדגימות בישראל ובחו"ל באמצעות "one stop shop".

ז. הקטנת הסיכונים של איבוד דגימות במקום אחסון בודד בגלל גורם בלתי צפוי. אם מסיבה כלשהי אתר איסוף אחד ייסגר, הדגימות שנאגרו בו לרבות המידע הרפואי שהצטבר תועברנה לאחד מאתרי האיסוף האחרים.

המבנה המוצע של ביו-בנק ישראל



4.2 הגופים המרכיבים את הביו-בנק:

- 4.2.1 **הועד המנהל של המאגר** יכלול הנהלה ציבורית שתבחר מבין הגורמים הרלבנטיים לעיסוקי מאגר הרקמות כגון מדענים, רופאים, ביואתיקאים, תעשיינים ואנשי ציבור. הועד המנהל יהיה אחראי לבקרה שוטפת ולאישור תוכנית העבודה השנתית של המאגר כפי שתוכנן והובא לאישור על ידי ההנהלה.
- 4.2.2 **ועדת היגוי מדעית-אתית:** הועד המנהל ימנה חברים מטעמו לוועדה אתית ומדעית עליונה. תפקידיה יהיו להתוות את עקרונות הפעולה של הביו-בנק, לדון במקרים חריגים כגון תעודף באספקת רקמות, או צרכים מיוחדים אחרים. כמו כן, במקרים בהם יש בקשות לרקמות מחוקרים מחו"ל, מארצות שאינן עומדות בקריטריונים הסטנדרטים שיקבעו - ראה להלן.
- 4.2.3 **מינהלת הביו-בנק:** תפעל בכפיפות לוועד מנהל ותהיה אחראית לכל המערך של הביו-בנק הראשי וסניפיו. הנהלה זו תהיה אחראית על כל פעילויות הביו-בנק, כולל קביעת אמות מידה לאיסוף הרקמות, לטיפול ושימור הרקמות ושימורן, להקמה ותפעול מסדי הנתונים בסניפי המאגר במרכזים הרפואיים, להקצאות רקמות למחקרים מאושרים (ראה להלן סעיף 5.3), לעריכת החסכמים עם המרכזים הרפואיים ותקצובם, ולבקרה על היחידות השונות כדי לוודא איכות ואחידות בכל המרכזים. הנהלה זו תהיה גם בקשר ישיר עם הגופים הממשלתיים לשם קבלת תמיכה ודוח. בנוסף לכך תפעיל ההנהלה:
- 4.2.3.1 מרכז מידע לאיסוף המידע מהסניפים ועריכתו כמסד נתונים מרכזי. זהו לב ליבו של הביו-בנק ובלעדיו אין ערך למאגר הרקמות.
- 4.2.3.2 מערך QC/QA (בקרת איכות ואבטחת איכות) - שיהיה אחראי לבניית נהלי עבודה מתאימים וקביעת ספציפיקציות מדויקות על פי נהלים מחמירים של GMP/GLP לביצוע פעולות האיסוף והשימור. במידת האפשר, הנהלים (SOP) יותאמו למקובל בבנקים אחרים, לדוגמה באירופה, כדי שאפשר יהיה להצטרף למארג הבינלאומי של ביו-בנקים, ותוך הקפדה מלאה על חיסיון רפואי (ראה נספח 1 הנחיות ה OECD בנושא בנקי רקמות אנושיות ומאגרי מידע גנטיים לצרכי מחקר - (HBGRD).
- 4.2.3.3 מערך גביה של אגרה ותשלומים מהמשתמשים עבור אספקת הרקמות. המינהלת תהיה אחראית לפרסם את התעריפים לרכישת הרקמות ולעדכן אותו מפעם לפעם.
- 4.2.3.4 מערך להגברת המודעות שיפעל לעידוד השימוש ברקמות שבמאגר, וליצירת קשרי לקוחות לאספקת רקמות בארץ ובח"ל. מניסיונם של אחרים הועדה הסיקה כי הגברת המודעות לקיומו של הבנק הינה חיונית, ומעודדת מחד את השימוש ברקמות למחקר ופיתוח, ומאיזן את ההכנסות הצפויות מרכישת הרקמות.
- 4.2.3.5 מערך לעידוד שיתופי פעולה מדעיים ועסקיים, שיהיה נתון לבקרה של הועד המנהל. יוקם אתר אנטרנטי שיפרט את שרותי הביו-בנק והתנאים לקבלת שירותים.
- 4.2.4 **מרכזי יעוץ:** לצידה של מינהלת הבנק יוקמו מרכזי יעוץ מחקרי, אתי, ואפידמיולוגי (Advisory centers). אלו יופעלו כמרכזי ידע ומתן יעוץ משלים לאספקת הרקמות עבור החוקרים. מרכזי הייעוץ יכללו תחומי מומחיות שונים, לדוגמה: ביואתיקה, אפידמיולוגיה ו-II (כדוגמת המרכז הקים בקופ"ח כללית), ביואינפורמטיקה, גנומיקה, פרוטאומיקה וכו'. מערך זה יאפשר לחוקרים ליהנות משירותי יעוץ והכוונה במגוון תחומים ע"י מומחים, תמורת תעריף שיקבע. לדוגמה אנשי מקצוע במרכזי הייעוץ יוכלו לעזור לחוקרים שאינם בקיאים בהליכים, להגיש בקשות לאישור ניסויים לוועדות הלסינקי, בצורה נאותה. הודות לכך ניתן יהיה להגדיל את הפוטנציאל של הידע ומינופו, ואף להביא להגדלת השת"פ בין חוקרים. תקציב מרכזי הידע לא יעלה על 1% מהתקציב הכללי של הבנק.
- כח האדם הדרוש להפעול המנהלת נאמד בהיקף של כ-2.5 שנות אדם מקצועיים, וכוח עזר ניהולי.
- 4.2.5 **אתרי איסוף ואחסון:** יוקמו עד 6 אתרי איסוף ואחסון במסגרת מרכזים רפואיים בישראל שיבחרו על פי קריטריונים שיפורטו בהמשך (ראה סעיף 7). אתרי איסוף אלו יהיו בבעלות ואחריות מלאה של המאגר ובכפיפות מלאה להנהלתו. הועדה ממליצה על הקמה הדרגתית של מרכזי האיסוף, שלושה בשלב הראשון ושלושה נוספים בהמשך. אתרי האיסוף יפעלו במסגרת המרכזים הרפואיים אשר יקצו את התשתית הפיזית ותחזוקת האתר, התקציב להפעלתם יגיע ממינהלת המאגר. למנהל אתר האיסוף המקומי תהיה נגישות למערכות המידע הרפואי של המרכז הרפואי / בית החולים בכפוף לנהלי בקרה מוסכמים לשמירת האנונימיות של התורמים ואבטחת המידע אודותם.

אתר האיסוף ימלאו את הפונקציות הבאות:

- 4.2.5.1 תיאום איסוף רקמות מהמטופלים ע"י מתאמת/ת מחקר כגון אחות או עובדת סוצאלית. על פי מידע שקבלה הועדה מהמרכזים הקיימים ניתן לצפות מכל אתר לתפוקה של 2500-3000 דגימות לשנה (מכ-500 תורמים) על ידי מתאם מחקר.
- 4.2.5.2 עיבוד הדגימות ושימורן לטווח ארוך.
- 4.2.5.3 הפקה ואיסוף מידע מעבדתי והיסתופתולוגי שהתקבלו על הרקמה כחלק מהטיפול בחולה.
- 4.2.5.4 שימור ותייעוד המידע הרפואי והאפידימיולוגי עבור כל דגימה, כולל היסטוריה הרפואית של החולה, נתוני טיפולים, ותוצאותיהם בהווה ובעתיד.
- 4.2.5.5 העברת המידע למסד הנתונים המרכזי של המאגר בצורה מקודדת.
- 4.2.5.6 אספקה של רקמות למחקר על פי הנחיות מינהלת הביו-בנק.
- ההערכה היא כי תדרשנה כ- 4 שנות-אדם לתפעול מלא של כל אתר איסוף ואחסון בהיקפים של 2500 - 3000 דגימות בשנה.

5. נהלי עבודה, היבטים אתיים ומשפטיים

בנוסף להמלצות בדבר הקמת מאגר הרקמות הלאומי, מבנהו ותפקודו נתנה הועדה את דעתה על מספר נושאים הקשורים באופן הדוק לפעילותו:

- א. נהלי העבודה של המאגר.
- ב. הבטים משפטיים הכרוכים בתפקודו.
- ג. הבטים אתיים הנוגעים לפעילותו כגון הסכמה מדעת ואבטחת האנונימיות של תורמי הדגימות.
- ד. שאלת הבעלות על קניין רוחני העשוי להיווצר ממחקרים שיעשו שימוש במאגר הרקמות.

5.1 נהלי העבודה

על מינהלת הביו-בנק לחבר נהלים מתאימים אשר יאפשרו פעילות מסודרת ובמיוחד לפעול בשקיפות מירבית כלפי הציבור הרחב ובפרט כלפי תורמי הדגימות, ולאפשר גישה זמינה וחופשית למידע אודות אופן פעילותו, מבנהו, מטרותיו, מנגנוני האישור הנהוגים בו, מדיניות ניפוק דגימות לחוקרים, סוגיות פיננסיות וגילוי נאות של כל ניגוד עניינים אפשרי.

באשר לנהלי העבודה של המאגר ממליצה הועדה ליישם (ככל שהדבר ניתן באופן אופרטיבי מבחינת החוק והתקנות בישראל) את ההמלצות של ה-OECD בתחום (המובאות בנספח 1). יצירת נהלי עבודה, קרובים ככל האפשר לאלו שהומלצו למאגדים הבין-לאומיים תאפשר למאגר הישראלי להצטרף כחבר שווה זכויות למאגדים הבין לאומיים, לקדם שיתופי פעולה, להרחיב את מגוון וכמות הרקמות שתעמודנה לרשות החוקרים בישראל ולאפשר מכירה של רקמות מישראל שתקל על המעמסה התקציבית של תפעול המאגר בישראל.

כמו כן ממליצה הועדה להעזר בניסיונם של מאגרים אחרים – כמו למשל זה הקנדי – אשר בו מתבצעת כל התקשורת באמצעות האינטרנט. האינטרנט מהווה גם את כלי התקשורת עם החוקרים לאופן הפעילות של ביו-בנק זה, לרבות רשימת דגימות אשר במאגר ופרסום נהלים של המאגר, טופסי הסכמה, טפסים להגשת בקשות ועוד (ראה רשימת אתרים ופרסומים בנספח מספר 2).

5.2 היבטים משפטיים ואתיים

הפעלת מאגר הרקמות על כל הבטיו חייבת כמובן להיות על פי כל חוק ותקנה הנוהגים במדינת ישראל כגון, חוק זכויות החולה, תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), חוק מידע גנטי, חוק הגנת הפרטיות ועוד.

יש צורך ברישוי מיוחד לעצם הקמתו של המאגר ובדיקת תקינות המתקנים וארגון הכללי של הביו-בנק הישראלי על ידי משרד הבריאות. זאת ועוד, על משרד הבריאות לוודא כי פעילות המאגר (לדוגמה: מאגרי דגימות למטרות מחקר, ומחקרים בדגימות ממאגרים כאלה) תלקח בחשבון בהליכי חקיקה הנמצאים כרגע בעיצומם.

בכל מקרה ממליצה הועדה לפעול בדרך שתאפשר את הקמת המאגר באופן שלא יהיה תלוי בצורך לחקיקה נוספת אשר עלולה לדחות את הקמת המאגר למועד בלתי ידוע.

5.3 זכאות לשימוש בדגימות

מנהלת המאגר תתבקש לנסח הנחיות, שתקבלנה את אישור הועדה האתית מדעית והועד המנהל של המאגר בדבר הקריטריונים לפיהם יהיו חוקרים בישראל ובח"ל זכאים לקבל דגימות מהמאגר. בכל מקרה ממליצה הועדה כי תנאי מוקדם להקצאת רקמות מהמאגר לצורכי מחקר יהיה קבלת אישור מועדת הלנסקי מוסדית (או הועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם אם יש צורך בכך) לביצוע המחקר. כמו כן האישור יהיה כפוף להצגת אישור מדעי מהגוף שהעריך את מצוינות המחקר והמממן את ביצוע המחקר. על המנהלת לקבוע מדיניות ברורה לגבי הוצאה של דגימות מישראל, אופן הבטחת הדגימות ואבטחת המידע בהעברה, ומניעת אפשרות לסטיגמטיזציה של קבוצות אוכלוסייה בישראל.

הועדה המדעית-אתית של הבנק המאשרת את הקריטריונים והבקשות לקבלת דגימות - תהיה ועדה בלתי תלויה. לפני קביעת מדיניותה, וועדה זאת תתייעץ בגופים האתיים הלאומיים כגון המועצה הלאומית לביואתיקה והועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם של משרד הבריאות. יש לקחת בחשבון את המגבלות על חברי

אותה ועדה, על עובדי המנהלת ועל חברי המועצה הציבורית, ביחס להשתתפותם במחקרים בהם יעשה שימוש בדגימות מן הבנק.

מומלץ גם שמינהלת הביו-בנק תיצור מערכת הסכמים לאספקת דגימות ומידע, בהם מתחייבים חוקרים המקבלים דגימות ומידע, לא להעביר דגימות או מידע לכל גורם אחר ללא אישור מוקדם ממינהלת הביו-בנק.

5.4 שמירה על אנונימיות

הועדה מדגישה את החובה לשמור על האנונימיות המלאה של מקור הדגימות. כדי להשיג תוצאה זו ממליצה הועדה כי יעשה שימוש בקידוד כפול. למשל, הקידוד הראשוני יעשה במרכז הרפואי ויבטיח את הקשר בין הדגימה לתיק הרפואי של התורם. קידוד משני יעשה בהעברת המידע הנוגע לדגימה למסד הנתונים המרכזי וישמש בהעברת הדגימה לחוקר באמצעות הביו-בנק. לא תתאפשר גישה ממסד הנתונים של המאגר למפתח הקידוד הראשוני. בכך תובטח האנונימיות המלאה של התורם יחד עם היכולת לעדכן בכל עת - באופן אנונימי - את המידע הרפואי הרלבנטי לדגימה באמצעות אתר האינטרנט בלבד. למותר להוסיף כי מינהלת הבנק ומקבלי הרקמות המיועדים למחקר יהיו חשופים אך ורק לקידוד המשני שברשות המאגר.

בכל יחידת איסוף יתמנה אחראי שלו תהיה גישה לקידוד הראשוני באמצעות בית החולים. זיהוי הדגימה ברמת אתר האינטרנט הכרחי לצרכי בקרה, להשגת מידע קליני שוטף רלוונטי מהמרכז הרפואי וממקורות נוספים (כגון מרשם האוכלוסין או נותני שירותים רפואיים אחרים), ולמתן אפשרות למשתתפים לחזור בהם מהסכמה ולהסיר דגימות מן המאגר.

5.5 הסכמה מדעת

ההסכמה מדעת שאותה חובה לקבל מאת התורם בטרם הפקת הדגימה תהיה אחידה לכל המרכזים, ותנוסח ע"י הועדה האתית של הביו-בנק. בתהליך ההסכמה מדעת יכובדו עקרונות אלו:

- 5.5.1 הסכמה מדעת של תורם לתרומת הדגימה ולאיסוף מידע צריכה להיות מרצון חופשי של התורם.
- 5.5.2 קבלת ההסכמה מדעת תעשה באמצעות אדם מוסמך, עם עדיפות למתאמת/מחקר באתר האינטרנט, ובמועד בו אין המטופל מצוי בלחץ להסכים, ואינו נתון להשפעה בלתי הוגנת אחרת בהקשר זה.
- 5.5.3 יש להבטיח שמטופל המסרב לתרום דגימה למאגר לא יפגע מכך בכל צורה, ובפרט לא יפגע זכותו לקבל את הטיפול הרפואי והדיאגנוסטי המתאים.
- 5.5.4 ההסכמה תכלול הסבר על דרך השמירה של פרטיות התורם ועל הסודיות של המידע הנאגר בביו-בנק (ראו למעלה סעיף 5.4: שמירה על אנונימיות).
- 5.5.5 מסמך ההסכמה מדעת יותאם ככל האפשר להמלצות ולתקנות האתיות והמשפטיות של ה-OECD, ובלבד שאינן נוגדות את החוקים והכללים האתיים של מדינת ישראל.
- 5.5.6 יש לאמץ את עקרונות חוק המידע הגנטי לקבלת הסכמה לגבי נטילת דגימות מקטיגים, חסויים ופסולי דין, לרבות קביעת דרך לקבלת הסכמה של הקטין עצמו בהתאם לגילו, ומתן אפשרות לקטין/חסוי/פסול דין לחזור בו מהסכמתו או מהסכמה שניתנה עבורו, ביחס להמשך שימוש בדגימה לאחר שבגר או חזר להיות כשיר משפטית.
- 5.5.7 תשמר זכותו של כל תורם לחזור בו מהסכמתו להמשך שימוש בדגימה בעתיד כל זמן שהרקמה או חלק ממנה נמצאים באתר האינטרנט. אולם, אין לאפשר דרישה להסיר את הדגימה/מידע לאחר שהדגימה נופקה מהבנק. יש למסור למשתתפים מידע על זכות זו ומגבלותיה, ועל הדרך לממש אותה.
- 5.5.8 ככלל, מסמך ההסכמה מדעת יבהיר לתורמי הדגימות כי לא ניתן יהיה לקבל תוצאות פרטניות של בדיקות שנערכו בדגימות שנלקחו מגופם, ולא יוכלו לקבל באופן ישיר או פרטני תוצאות מחקים שנערכו בדגימות, וזאת בין היתר עקב דרישות האנונימיות של הדגימות כלפי החוקרים.
- 5.5.9 יובהר לתורמים כי לא יהיו זכאים לפירות כלכליים שיעלו מין השימוש בדגימות, ולא תהיה להם זכות לקניין רוחני או שיתוף בתוצאות מחקרים שיערכו בדגימות.
- 5.5.10 מסמך ההסכמה מדעת יבהיר כי דגימת הרקמה הנלקחת מיועדת לשימוש מחקרי עתידי שאינו ידוע מראש. מנגנוני ונוסחי ההסכמה מדעת והאישור לנטילת הדגימות ולאיסוף המידע לצרכי מחקר יעמדו בעקרונות ובדרישות המחמירות ביותר הנדרשות בניסויים רפואיים בבני אדם כיום, על מנת לאפשר

ביצוע כל סוגי המחקרים בדגימות: הצפויים והבלתי צפויים, בארץ ובחו"ל, ולרבות בנושאים הרגישים ביותר (לרבות מחקר גנטי ומחקר הנוגע לפוריות).

5.5.11 יש לוודא כי ההסכמה הניתנת מכסה את כל הצרכים, לרבות קבלת מידע מתיקים רפואיים ומצדדים שלישיים (קופ"ח, משרדי מוסדות רפואיים, משרדי ממשלה) או מקרובי משפחה במקרים של פטירה, בהווה ובעתיד.

5.5.12 יש לוודא כי נמסר למועמדים – תורמי הדגימות - מידע מלא ומקיף על הביו-בנק, אופן פעילותו, מטרותיו, מדיניות הביו-בנק בנוגע לשמירת הפרטיות, השלמת המידע במנגנון של חזרה אל התורמים או אל התיקים הרפואיים, הסרת דגימות מן המאגר, השמדת דגימות (הן לבקשת התורם והן ביוזמת הביו-בנק או מסיבות אחרות) וכו' והתנאים לכך כאמור לעיל.

5.5.13 יש לוודא כי הסכמת התורמים לשימוש בדגימותיהם ולקבל מידע מתייחסת גם להמשך השימוש וקבלת מידע לאחר פטירתם (אין מניעה משפטית לעשות שימוש לצרכי מחקר בדגימה שניטלה מאדם בחייו, גם לאחר מותו - אם ניתנה לכך הסכמתו המפורשת).

5.5.14 יקבע מנגנון להתייעצות משפטית ואתית לגבי קבלת הסכמה במקרים מיוחדים.

5.6 קדימות הטיפול הרפואי לאיסוף דגימות למאגר

יש לקבוע כללים שיבטיחו כי נטילת הדגימה למטרת הביו-בנק ולמחקר לא תפגע בטיפול במטופל או באפשרות לאבחון עתידי או נוסף שלו, או לצרכים רפואיים אחרים. צרכיו הרפואיים של המטופל יקדמו תמיד לכל שימוש מחקרי בדגימה. בכל מקרה, יש לוודא כי לא יעשה שימוש בכל הדגימה, במטרה לשמור חלק ממנה למקרה שבעתיד היא תידרש לצורך רפואי של התורם.

5.7 אבטחת הדגימות והמידע

על המועצה הציבורית לוודא כי הבנק וכל אתרי האיסוף והשימור עומדים בדרישות החוקיות ביחס לאיסוף הדגימות, שמירתן, לאבטחת המידע ולהגנת הפרטיות, הרשאות גישה למידע, ומדיניות ברורה ביחס לחזרה אל התורמים.

5.8 קניין רוחני

באשר לזכות של המאגר כמו גם של התורם, להיות שותף בבעלות על קניין רוחני שעשוי לנבוע ממחקרים בהם נעשה שימוש בדגימות, מביעה הועדה את דעתה כי מטרת המאגר היא לספק רקמות אנושיות שאין להן ערך כשלעצמן ואין בהן מאפיינים של קניין רוחני; אספקת רקמות אינה אמצאה.

קניין רוחני יכול להיווצר אך ורק מאמצאה, שהעשויה להתבסס על מחקר ברקמות ממנו ניתן להפיק תובנות חדשות. על כן, כל קניין רוחני חדש שיווצר יהיה שייך לחוקר/לארגון בו נערך המחקר בלבד.

6. הערכה תקציבית של הפעלת הביו-בנק

כדי לבחון את העלויות הצפויות בהקמת הביו-בנק נפגשה הוועדה עם נציגים של שלושה בתי חולים גדולים שהתחילו כבר לנסות להפעיל מאגרי רקמות ייעודיים לצרכי מחקר (איכילוב, הדסה ותל השומר) כדי ללמוד את העלויות הנוכחיות של הפעלת הביו-בנקים הקיימים במרכזים אלו, ואת התחזיות שלהם לגבי התפוקות האפשריות להן ניתן לצפות. הוועדה שמחה לגלות כי האומדנים של בתי החולים היו מאד קרובים זה לזה, מה שיוצר רמה גבוהה של בטחון לגבי היכולת לעמוד בהערכה התקציבית, והיכולת לעמוד ביעדי איסוף הרקמות במסגרת התקציבית המוצעת למימון. כפי שיפורט להלן האומדן לעלות הפעלת הביו-בנק במתכונתו המוצעת בחמש שנות הפעלה הראשונות הינו כ- 8.9 מיליון דולר.

כאמור לעיל, הוועדה ממליצה על הקמה של עד 6 אתרי איסוף, אחסון ושימור הדגימות. 3 אתרי איסוף יוקמו בשנה הראשונה לפעילות הביו-בנק ושלושת האחרים יוקמו בהמשך. דעת מיעוט בוועדה סבורה כי בשלב הראשון יש להסתפק בהמלצה להקמת שלושה אתרי איסוף ולדון בצורך וביכולת להוסיף מרכזים על פי תוצאות השלב הראשון. הרוב בוועדה השתכנע שלא יספיקו 3 אתרי איסוף להגשים את כל היעדים של הביו-בנק הלאומי (ראה סעיף 6.6).

להלן פירוט האומדנים להפעלת מנהלת המאגר ומרכזי האיסוף והשימור. מטעמי נוחות והשוואה לעלויות מאגרים מקבילים בחו"ל, הערכים מוצגים במטבע דולר אמריקאי (\$).

6.1 מינהלת המאגר

כפי שפורט לעיל, מנהלת המאגר תעסוק בהקמה ובניהול של מרכזי האיסוף, קביעת נהלים לתפעולם ובקרה שוטפת, ניהול מסד נתונים מרכזי ביואינפורמאטי, קבלת בקשות להקצאות רקמות לצרכי מחקר וניפוקם, יצירת קשרי שת"פ עם מאגדים דומים בחו"ל, ומתן ייעוץ לחוקרים על פי צרכיהם. לצורך ביצוע מטלות אלו תזדקק המנהלת ל- 2.5 שנות אדם ניהוליות, כוח עזר, הכול כמפורט בטבלה הבאה:

סה"כ התקציב הנאמד להפעלה שנתית שוטפת של המנהלת הינה כ- 325 אלף דולר.

טבלה מספר 1: עלות תפעולית של מנהלת הביו-בנק לשנה

עלות (\$)	סעיף
60,000	מנהל הביו-בנק* (1/2 משרה)
80,000	מנהל מערכות מידע* (משרה מלאה)
80,000	בקרת איכות ונהלים (משרה מלאה)
20,000	מרכזי יעוץ (כ-1% מכלל התקציב)
25,000	משרדיות/מזכירות
20,000	משפטיים/ראית חשבון
10,000	פרסומים ויחסי ציבור לעידוד השימוש ברקמות
30,000	הוצאות תפעול/ב.צ.מ
325,000	סה"כ

* - ראוי לציין כי ההסברה על קיום הבנק, הדרכים והעידוד לשימוש בו יהיו תפקיד נוסף של מנהל הביו-בנק ושל מנהל מערכות המידע

6.2 מרכזי האיסוף

עלות תפעול מרכזי האיסוף מפורטת בטבלה מספר 2. כל אתר איסוף של הביו-בנק יזדקק ל-4 משרות להפעלתו. סה"כ אומדן הוצאות שוטפות להפעלת אתר איסוף כ- 270 אלף דולר לשנה.

טבלה מספר 2: עלות תפעולית של כל אתר איסוף לשנה

עלות (\$)	סעיף
50,000	מנהל אתר איסוף (פתולוג או ביולוג מתאים) - 1/2 משרה
80,000	טכנאים - 2 עובדי מעבדה
40,000	מתאמ/ת תרומת רקמות - 1 משרה כגון אחות/עו"ס
40,000	מערכות מידע - 1/2 משרה
5,000	ציוד מעבדה
10,000	חומרים מתכלים
20,000	מערכות מידע
25,000	הוצאות תפעול/ב.צ.מ
270,000	סה"כ

6.3 מודל מימון ל-5 שנים

בטבלה מספר 3 להלן מסוכמת העלות המצטברת להקמת המנהלת, אתרי האיסוף והעלויות החד-פעמיות לתשתיות (כולל מערכת מחשב). כפי שנראה ברור מן הטבלה, בשנה הראשונה תוקם המנהלת ושלושה אתרי איסוף ואילו שלושת אתרי האיסוף הנוספים יופעלו בהדרגה בהמשך.

טבלה מספר 3: מודל מימון לביו-בנק ל-5 שנים

סעיף	אתר 1 איסוף	אתר 2 איסוף	אתר 3 איסוף	אתר 4 איסוף	אתר 5 איסוף	אתר 6 איסוף	ציוד	מינהלת	IT	סה"כ (K\$)
שנה 1	270	270	270	-	-	-	150	325	200	1,485
שנה 2	270	270	270	270	-	-	50	325	-	1,455
שנה 3	270	270	270	270	270	270	100	325	-	2,045
שנה 4	270	270	270	270	270	270	-	325	-	1,945
שנה 5	270	270	270	270	270	270	-	325	-	1,945
סה"כ	1,350	1,350	1,080	810	810	810	300	1,625	200	8,875

כפי שעולה מן הטבלה סה"כ העלות הכוללת של שלב ההקמה מוערכת בכ- 9 מליון דולר.

הועדה מצפה כי בתי החולים אשר ייבחרו לשמש כאתרי איסוף של הביו-בנק, יעמידו מקום פיזי הולם לתפעול אתר האיסוף והשימור.

6.4 הערכת צריכה

קבוצות המחקר בתעשייה ובאקדמיה שונות בכמות הרקמות שהן נזקקות להם לביצוע עבודת מחקר. בעוד שמחקר טיפוסי באקדמיה זקוק למדגם של כ- 20 רקמות מכל סוג (חולה, בריא, נורמאלי, סרום) הרי חברה תעשייתית תשתמש לרוב ב- 150-200 רקמות למחקר ראשוני. לכן לאור כמות הצוותים הפועלים כיום בישראל (כ-40 קבוצות אקדמיות וכ-10 קבוצות בתעשייה), נראה כי מאגר אשר יספק רקמות מ-3000 תורמים בשנה (מכל הסוגים) יוכל לתת מענה ראוי למגוון הרקמות שנדרש לצורכי החוקרים בישראל.

מכל תורם ניתן להפיק 4-6 דגימות מתוך הרקמה הנלקחת. מכאן שמספר הדגימות מ-3000 תורמים בשנה יהיה כ-15,000. מספר התורמים השונים (3000) נדרש למגוון של המאגר. העודף שיוצר במספר הדגימות יהיה תוספת מועילה הן למחקרים משלימים או מקבילים בארץ והן לשיתופי פעולה בינלאומיים.

במודל המוצע יש לקחת בחשבון כי יש מספר גורמים העשויים להשפיע על כמות זו:

- א. תפוקות נמוכות יותר בשלבים הראשונים של ההקמה
- ב. עליה במספר המשתמשים בגלל התפתחויות במחקר
- ג. עליה במספר משתמשים הודות להגברת המודעות לקיום המאגר ולנגישות לרקמות
- ד. צורך באספקת רקמות מהמאגר הישראלי לחוקרים בחו"ל במסגרת ההשתלבות במאגרים בינלאומיים לצורכי שת"פ, והשגת רקמות נדירות ממאגרים אחרים.
- ה. מסחור רקמות גם לחוקרים אחרים מחו"ל, בתנאי שהדבר לא יפגע בצרכים של החוקרים בארץ.

6.5 הערכת תפוקות והכנסות

כפי שהראנו לעיל הערכת המומחים שפגשה הועדה מהמרכזים הרפואיים בהם מופעלים מאגרי רקמות היא כי אתר איסוף יוכל בשנה לאסוף רקמות מ-500 חולים. כאמור, כל תרומה ניתנת לחלוקה ל 4-6 דגימות למחקר. הפוטנציאל בתפוקה מלאה הינו רקמות כ-2500 תורמים לאתר איסוף לשנה. על מנהלת המאגר לתמחר את הרקמות שתסופקנה למחקר בשייפה שאלו יכסו במלואם את ההוצאות הכרוכות בהפעלתו (ראה בהמשך בטבלה 4).

- א. התפוקה המחושבת בהפעלה מלאה של הביו-בנק הינה בסך 15,000 דגימות לשנה. העודפים שיתקבלו יוכלו למלא את הצרכים החדשים לאורך זמן מהסיבות שצוינו לעיל.
- ב. ההכנסות הצפויות במודל המדורג לתמחור הרקמות מתואר בטבלה מספר 4. על פי התחשיב להלן, בהפעלה מלאה, עלויות הביו-בנק יכוסו כמעט באופן מלא (ראה טבלה מספר 3 לעיל)

טבלה מספר 4: מודל הכנסות מדורג לאספקת רקמות

תעריפים והכנסות לשנה					
סה"כ הכנסה (\$)	מספר דגימות סרום	מחיר לסרום (\$)	מספר רקמות	מחיר לרקמה *(\$)	
737,500	500	200	750	850	תאגידים זרים (20%) - בתעריף המקובל בעולם
685,000	1,000	100	1,300	450	חברות ישראליות - עלות אמיתית תעשייתית
425,000	1,000	50	1,500	250	חוקרים ממוסדות רפואיים ואקדמיים - עלות מסובסדת
1,847,500	2,500		3,550		סה"כ רקמות/הכנסות בשנה

* - ברקמה יש לכלול את הסט המלא של דגימה פתולוגית ודגימה בריאה מאותו חולה גם כחומר קפוא וגם בבלוק של פראפין

בשיקולי התמחור נלקחו בחשבון הגורמים הבאים:

- א. מחירים השוואתיים של רקמות ממאגרים בחו"ל.
- ב. היכולת של התעשייה בישראל לשאת בעלויות תמחור מלא של הרקמות (fully loaded).
- ג. האפשרות לסבסד את עלות הרקמות לאקדמיה בארץ
- ד. האפשרות לקבוע מחיר שונה לשימוש מקומי או ייצוא.

6.6 המניעים לבחירת מודל המימון עבור הקמת רשת רחבה של 6 אתרי איסוף

למרות התחשיב של התפוקות לעומת הצריכה הועדה בחרה להמליץ על מודל בעל 6 אתרי איסוף מהמניעים הבאים:

- 6.6.1 בתי חולים שונים מתמחים בנייתוחים מסוגים שונים ולכן פריסה רחבה יותר של הרשת תוביל למגוון רחב יותר של רקמות בעלות ערך מחקרי באיכות גבוהה. הודות לכך, הביו-בנק ישקף וישתף את המגוון של האוכלוסייה בארץ ואת ההתמחויות השונות בכירורגיה.
- 6.6.2 מבחינה גנטית, קיימים בארץ ריכוזי אוכלוסייה ייחודיים. רשת רחבה של אתרי איסוף תייצג אל נכון את האוכלוסייה, ותעניק הזדמנויות מחקריות ייחודיות הקשורות לחקר הסרטן בקרב האוכלוסיות הספציפיות הללו.
- 6.6.3 כיום, מאובחנים גידולים סרטניים מוקדם יותר מאשר אי פעם. וכך, בחלוף השנים תלך ותקטן כמות הרקמה הזמינה לשימוש מחקרי. קיומה של רשת רחבה תאפשר איסוף הרקמות ואספקתן כך שהתוצאה תהיה התייעלות של עבודת המחקר, והתקדמות מחקרית מהירה יותר.
- 6.6.4 חלק נכבד מערכה של דגימה ביולוגית נובע מהמידע הנאסף אודות החולה. במחקרים העוסקים בסמנים פרוגנוסטיים, עולה איכות הדגימה ככל שמתארך משך זמן המעקב אחר מצבו של החולה. לפיכך, הסבירות לאיסוף כמויות גדולות יותר של דגימות איכותיות בטווח זמן קצר, תעלה ככל שיהיו בתי חולים רבים יותר שייטלו חלק בפרויקט.
- 6.6.5 עצם קיומם של אתרי איסוף של הביו-בנק בבתי חולים רבים יעודד הן את המחקר בכל אחד מבתי חולים אלו בנפרד, והן את שיתופי הפעולה המחקריים בין קבוצות המחקר במרכזים שונים, כולל במכוני מחקר שאינם קשורים לבתי החולים. בכך תגבר האקדמיזציה של בתי החולים, נושא שהוא בעייתי גם בבתי החולים המובילים בישראל ומצוי על סדר יומם ודאגתם של מוסדות המחקר והאקדמיה הלאומית הישראלית למדעים.
- 6.6.6 במרכזים רבים בעולם, במתכונות שונות, תחום ה- "ביו-בנקאות" נלמד על ידי סטודנטים לרפואה ו/או על ידי מתמחים בכירורגיה ובפתולוגיה. הועדה רואה בפרויקט לאומי זה הזדמנות ללמד סטודנטים, הרופאים והחוקרים של המחר, את חשיבות הדגימה הביולוגית מעבר לשימושה המיידי בקביעת הטיפול בחולה היחיד. כמו כן, לימוד התחום בקרב צוותים רפואיים מטפלים יגביר עם הזמן את מודעות הציבור לעצם קיומו של ביו-בנק לאומי, יסב את תשומת לבו לחשיבות הרבה של קידום המחקר הרפואי בישראל, ויגביר את שיתוף הפעולה של הציבור עם הבנק.
- 6.6.7 למרות שנראה על-פי ההערכה שהיקף הצריכה כיום הוא קטן משמעותית מהתפוקות הצפויות של מששה אתרי איסוף, סביר להאמין כי עם הקמת הבנק תביא זמינותו של המשאב לעליה בשימוש בו ובביקוש, כפי שידוע שקורה לעתים קרובות (היצע היוצר ביקוש), ובפרט בתחום הבריאות. לאור האמור בסעיף 7.3, יש להיערך מראש לאפשרות של גידול בביקושים לעומת המצב הנוכחי, מול ירידה בזמינות הדגימות, ובכך יש יתרון למספר גדול יותר של אתרי איסוף.
- 6.6.8 רשת גדולה ומבוזרת תקטין את הסיכון של איבוד המאגר בגלל גורם בלתי צפוי.

6.6.9 כתוצר נלווה לקיום הבנק (שאינו קשור לצורך בקיום הבנק), עולה כי הצורך בעדכון שוטף במצבו של החולה לאחר איסוף הדגימה בהכרח משפרת את המעקב אחר החולה וגם את רמת הטיפול בו. לפיכך יש גם יתרון חברתי ובריאותי מובהק במספר גדול יותר של מרכזים, לטובת המטופלים.

6.7 המלצות נוספות

6.7.1 הוועדה ממליצה לא להסתמך על הכנסות ממכירת דגימות ומידע כמקור למימון שוטף בחמש השנים הראשונות להפעלת הבנק (אף שצפויה הכנסה ממקור זה), אלא להשקיע את הכסף שיצטבר מהמכירה בתקופה זו בהסברה, פרסום ועידוד השימוש בבנק.

6.7.2 הביו-בנק יפעל כעמותה ללא כוונת רווח, כאשר היעד הוא כי לאחר תקופת המימון ע"י תל"מ יוכל לקיים את עצמו מבחינה כלכלית. ע"פ ההצעה המפורטת בטבלה מספר 4 הבנק יצטרך להנפיק כנגד תשלום כ- 4000 רקמות בשנה בכדי לממן את הפעלתו השוטפת. עם זאת אין להוציא מכלל אפשרות כי גם לאחר חמש השנים הראשונות, עדיין יידרש המשך מימון של עד כמיליון דולר בשנה בכדי שהבנק יוכל להתקיים בצורה נאותה. נכון להיום, פרט לבנקים מסחריים, בנקים שהוקמו ברחבי העולם אינם עומדים בפני עצמם ונדרשים להמשך מימון ע"י גורמים ממשלתיים או פילנתרופיים.

6.7.3 ניתן לשקול עידוד מרכזי האיסוף לאסוף יותר דגימות על ידי מנגנון של תשלום מיוחד לדגימות שיאספו מעבר למינימום הסף שיקבע. תשלום תוספת על איסוף מוגבר תהווה תמריץ להגדלת המאגר בקצב מהיר יותר.

6.7.4 הוסכם באופן גורף כי אין לתגמל ישירות גורמים המשתתפים באיסוף הרקמות כולל הרופאים הכירורגים. ניתן לצפות שיהיה לרופאים מניע ורצון להיות שותפים לקידום המחקר והתעשייה בארץ, בביצוע פעולה נוספת במהלך טיפול שנעשה ממילא. הוועדה מעריכה כי ככל שהנושא יתפוס תאוצה, מספר השותפים והרצון לקחת חלק בבניית הבנק - ילכו ויגדלו.

7. תנאי סף וקריטריוני שיפוט לבחירת מרכזי האיטוף

הועדה הבחינה בין תנאי סף וקריטריוני שיפוט לשם בחירת המרכזים הרפואיים שישמשו כאתרי איטוף ואחסון.

7.1 תנאי סף

- 7.1.1 כפיפות למינהלת הביו-בנק ולכללים שיוגדרו על ידה לרבות נכונות לספק רקמות ללא העדפת חוקרים, רק באמצעות המינהלת, וללא דרישה לקניין רוחני.
- 7.1.2 נכונות לעבוד על פי כללים ונהלי אתיקה שיפורסמו ע"י המינהלת לפי הכללים המובאים לעיל (סעיף 5)
- 7.1.3 נכונות לעבוד ברמת GMP/GLP ועל פי פרוטוקולים מוגדרים של עבודה
- 7.1.4 הקצאת שטח פיזי הולם בשטח בית החולים
- 7.1.5 נכונות לאפשר גישה למידע על המטופלים לאורך זמן כפי שיידרש
- 7.1.6 נכונות לשת"פ במסגרת המאגר הלאומי בפרט ובמחקר ברקמות בכלל
- 7.1.7 הסברה ושכנוע של צוות בית החולים לשיתוף פעולה

7.2 קריטריוני שיפוט

- 7.2.1 יתרון למרכז רפואי המציע מנהל עם ניסיון וכישורים לתפעול אתר האיטוף.
- 7.2.2 יתרון למרכז רפואי שמציע תשתית פתולוגית הטובה ביותר
- 7.2.3 תשתיות ושירותים נוספים שבית החולים מוכן לספק בנוסף לתקצוב ע"י המינהלת.
- 7.2.4 יתרון למרכז רפואי בעל ניסיון מוכח בעבודה על פי פרוטוקולים מוגדרים ובינלאומיים.
- 7.2.5 יכולת לאספקת רקמות מ- 500 מנותחים בשנה ויותר (2500-3000 דגימות)
- 7.2.6 יתרון למרכז רפואי עם מגוון התמחויות קליניות רלוונטיות או למרכז רפואי המשרת אוכלוסייה בעלת מאפיינים דמוגרפים או אתניים מוגדרים וייחודיים

להלן הצעה תבחינים/מדרג לשיפוט ובחירת מרכז רפואי שישמש כאחד מאתרי האיטוף והאחסון

#	פרמטר	דירוג
1	כישורים של המועמד לניהול אתר האיטוף	25
2	תשתית פתולוגית	25
3	תשתיות ושירותים נוספים לתקצוב ע"י המינהלת	25
4	ניסיון של עבודה על פי SOP	15
5	אספקת רקמות מלפחות 500 מנותחים בשנה	5
6	נגישות לאוכלוסייה ייחודית ו/או מגוון התמחויות	5
	סה"כ	100

8. נספחים

8.1 העתק ההנחיות של ה-OECD (רצ"ב)8.2 נספח מספר 2: רשימת ספרות ואתרים אינטרנטיים נבחרים שעזרו בפעילות הועדה והכנת הדוח

8.2.1 אתר האינטרנט של ה- ISBER International Society for Biological and Environmental Repositories <http://www.isber.org/index.html>, בארה"ב ונוגע בסוגיות השונות של ביו-בנק

8.2.2 אתר אנטרנטי של רשת ביו-בנק בארופה OEI- TuBaFrost: <http://www.tubafrost.org>. כמו רצ"ב מאמר שפורסם על ידם בשנת 2008: OEI TuBaFrost tumor biobanking (Tumori, 94:) (160-163, 2008)

8.2.3 אתרי אינטרנט של הביו-בנק בקנדה - CTRNet :

1. <https://www.ctrnet.ca/>
2. http://www.bcbiolibrary.icapture.ubc.ca/downloads/Schacter_BioLibrary_Workshop_CTRNet.pdf
3. http://www.cancerboard.ab.ca/NR/rdonlyres/C33E6BB8-E520-4396-8830-4E62B9D4EDDB/0/News_CTRN_Tumour_Network_16mar2006.pdf

8.2.4 אתרים אינטרנטיים של הביו-בנק OBBR שהוקם בארה"ב כעמותה שלא למטרות רווח מטעם ה-NCI לשימור רקמות סרטניות. ה-NCI משקיע מידי שנה כ-50 מליון דולר בהקמה ובקביעת נהלים של ביו-בנק:

1. http://home.ccr.cancer.gov/intranet/coei/CEI_121508.doc
2. <http://biospecimens.cancer.gov/about/overview.asp>

8.2.5 מאמר סקירה Review (רצ"ב) שנכתב בנושא ביו-בנק בשנת 2008 ע"י Rivka Ravid ומפרט את המגבלות והאתגרים איתם מתמודדים הבנקים הקיימים. המאמר מפרט את הנקודות החשובות מבנקים להשתלב בבנקים אחרים. מאמר זה היה לנו לעזר רב (רצ"ב): Standard Operating Procedures, ethical and legal regulations in BTB (Brain/Tissue/Bio) banking: what is still missing? Cell Tissue Banking (2008) 9:151-167

DIRECTORATE FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND INDUSTRY
COMMITTEE FOR SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL POLICY

Working Party on Biotechnology

DRAFT RECOMMENDATION ON HUMAN BIOBANKS AND GENETIC RESEARCH DATABASES

This document presents the Principles and Best Practices in the format of an OECD draft Recommendation. This document should be read together with DSTI/STP/BIO(2008)34/REV2, which sets out annotations and further background information.

This draft Recommendation is submitted to the Committee for Scientific and Technological Policy for agreement, via written procedure, to its transmission to the OECD Council for adoption and declassification.

For further information, please contact: Ms. Christina Sampogna; Tel: +33 (0) 1 45 24 98 21;
Fax: +33 (0) 1 44 30 63 36; E-mail: Christina.sampogna@oecd.org

JT03268354

NOTE BY THE SECRETARIAT

This document presents the OECD draft *Recommendation on Human Biobanks and Genetic Research Databases*. It is submitted to the Committee for Scientific and Technological Policy (CSTP) for agreement, via written procedure, that it be transmitted to the Council for adoption and declassification. A Recommendation of the OECD is a non-legally binding instrument, but represents an important political commitment on the part of the Member countries.

Delegates of the Working Party on Biotechnology agreed this text at their 25th meeting on 8 – 10 June 2009 and to its subsequent submission to the CSTP.

This draft Recommendation is supplemented by a complementary document that includes an Introduction, explanatory Annotations and a Glossary [see DSTI/STP/BIO(2008)34/REV2]. This separate document will not be submitted to Council for adoption as part of the Recommendation and will therefore not share the status of the Recommendation itself. However, this separate document is being submitted to CSTP for approval and will be transmitted to Council for declassification.

Delegates to the Committee for Scientific and Technological Policy are invited to:

- **Agree** to transmit this draft *Recommendation* to the OECD Council for adoption and declassification.

Kindly submit responses by **14 September 2009**. Nil returns will be deemed to imply consent to submission.

DRAFT RECOMMENDATION OF THE COUNCIL ON HUMAN BIOBANKS AND GENETIC RESEARCH DATABASES

THE COUNCIL

Having regard to Article 5b) of the Convention on the Organisation for Economic Co-operation and Development of 14 December 1960;

Having regard to Rule 18 b) of the OECD Rules of Procedure;

Recognising that advances in biotechnology and genetics offer much promise for sustainable growth and development;

Recognising that the establishment, harmonisation and broad use of human biobanks and genetic research databases will contribute to the understanding of disease;

Recognising that research involving data and samples from human biobanks and genetic research databases analysed in conjunction with personal or health data is important for research and will be increasingly important not only for healthcare but also to drug discovery;

Recognising that research must respect the participants and be conducted in a manner that upholds human dignity, fundamental freedoms and human rights;

Recognising that providing guidance for the establishment, governance, management, operation, access, use and discontinuation of human biobanks and genetic research databases may contribute to public confidence and foster the willingness of participants to contribute in the research;

Recognising that human biobanks and genetic research databases may provide platforms for broad international collaboration;

Recognising that governments and public and private institutions (profit and not-for-profit) may therefore benefit from international guidance on human biobanks and research genetic databases;

On the proposal of the Committee for Scientific and Technological Policy:

RECOMMENDS that Member countries promote good practice in the establishment, governance, management, operation, access, use and discontinuation of human biobanks and genetic research databases and take due account of and implement the *Guidelines on human biobanks and genetic research databases* set out in the Annex hereto and which constitutes an integral part of this Recommendation;

INVITES non-Members to take due account of and disseminate this Recommendation among public and private (profit and not-for-profit) sector institutions that are involved with human biobanks and genetic research databases;

INVITES the Committee for Scientific and Technological Policy to review this Recommendation in light of scientific and technological developments and societal needs, within five years of adoption and periodically thereafter;

INSTRUCTS the Committee for Scientific and Technological Policy to monitor the implementation of this Recommendation and to report thereon to Council within five years of its adoption.

ANNEX

Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases

A. Scope

This Recommendation applies to human biobanks and genetic research databases (HBGRDs), which are structured resources that can be used for the purpose of genetic research and which include: a) human biological materials and/or information generated from the analysis of the same; and b) extensive associated information.

It is intended that this Recommendation be applied as broadly as possible. It is recognised, however, that the Recommendation may not be fully relevant for all HBGRDs, given their diversity of structure, purpose and operation. In particular, the Recommendation may not be fully applicable to those HBGRDs established principally for non-research purposes (such as for diagnostic, therapeutic, treatment, forensic, transplantation, transfusion, audit, public health surveillance purposes, for marketing authorisation or quality assurance purposes or as teaching materials). The Recommendation has been developed to aid policymakers and practitioners who are establishing new HBGRDs, although many of the principles and best practices can also be usefully applied to HBGRDs already in existence.

B. Principles and Best Practices

1. General Elements

Principles

- 1.A The objective of an HBGRD should be to foster research.
- 1.B HBGRDs should be established, governed, managed, operated, accessed, used and discontinued in accordance with applicable legal frameworks and ethical principles.
- 1.C The operators of the HBGRD should strive to make data and materials rapidly and widely available to researchers so as to advance knowledge and understanding.
- 1.D Throughout its existence, the operators and users of the HBGRD should respect human rights and freedoms and secure the protection of participants' privacy and the confidentiality of data and information.
- 1.E The operators of the HBGRD should consider and minimise risks to participants, their families and potentially identifiable populations or groups whose specimens and data are included in the HBGRD.
- 1.F The operators of the HBGRD should develop and maintain clearly documented operating procedures and policies for the procurement, collection, labelling, registration, processing, storage, tracking, retrieval, transfer, use and destruction of human biological materials, data and/or information.
- 1.G The operators of the HBGRD should be explicit and transparent about the nature and source of its financing/funding.
- 1.H The operators of the HBGRD should ensure that aggregate and general results of research conducted using its resources, regardless of outcome, are made publicly available either in the form of publications or through other means.

Best Practices

- 1.1 The operators should make available information on the scientific rationale underlying the HBGRD, and on the scientific and business uncertainties and risks associated with the establishment, operation and use of the HBGRD.
- 1.2 The establishment, governance, management, operation, access to, and use of the HBGRD and its protocols and processes for research activities, should be approved or reviewed, as applicable, by an independent research ethics committee.
- 1.3 The operators of the HBGRD should take reasonable measures to avoid discrimination against or stigmatisation of a person, family or group, whether or not they have contributed to the HBGRD.

2. *Establishment of HBGRDs*

Principles

- 2.A The purpose, both current and for the foreseeable future, of the HBGRD should be clearly formulated and communicated.
- 2.B The operators of the HBGRD should ensure that sufficient professional staff and resources are available to operate effectively.
- 2.C The operators of the HBGRD should develop a strategy for ensuring its long term sustainability, which also addresses the event that funding is terminated or its nature changed.
- 2.D In the establishment of a new HBGRD, the operators should consider which relevant stakeholders, including the general public, should be consulted.

Best Practices

- 2.1 The operators of the HBGRD should make information publicly available in easily accessible form detailing its background, purpose, scope, ethical and governance framework, name(s) of senior management, answers to frequently asked questions (FAQs) as well as contact information of a representative who will answer questions from the public.
- 2.2 The practical and financial feasibility of the HBGRD should be assessed and the financial resources to support the infrastructure should be secured as early as possible.
- 2.3 The operators of the HBGRD should ensure that appropriate staff and resources are available to maintain records, data and human biological materials appropriately, and to handle requests for access to data and human biological materials.
- 2.4 Where the operators of the HBGRD foresee attracting private investment or entering in commercial collaborations, this should be clearly articulated and communicated before such collaborations have been established, especially to participants.
- 2.5 The extent and types of consultations with relevant stakeholders should be based upon consideration of the nature and design of the proposed HBGRD; the risks involved to participants, their families and to identifiable groups; any particular sensitivities related to the individuals and groups under study; and the types of research to be conducted with the HBGRD.

2.6 The operators of the HBGRD should clearly indicate during any consultation how they will take account of stakeholders' views.

2.7 In establishing new HBGRDs, the operators should develop criteria for sampling and participant selection.

2.8 In establishing new HBGRDs, consideration should be given to future collaboration and cooperation, especially in regards to database compatibility and interfaces. Appropriate design elements providing for such compatibility and interfaces should be incorporated when creating the databases. The operators of the HBGRD should give consideration to using standardised approaches for the collection, storage and analysis of human biological materials and/or data so as to facilitate cross-HBGRD data exchange and sharing.

3. Governance, Management, and Oversight

Principles

3.A The HBGRD should be governed by the principles of transparency and accountability.

3.B The operators of the HBGRD should clearly formulate its governance structure and the responsibilities of its management and should make such information publicly available.

3.C The governance structure should be designed to ensure that the rights and well-being of the participants prevail over the research interests of the operators and users of the HBGRD.

3.D The operators of the HBGRD should have in place oversight mechanisms to ensure that the governance, management, operation, access to, use of and discontinuation of the HBGRD comply with legal requirements and ethical principles.

Best Practices

3.1 Review processes, in accordance with applicable law, including research ethics committees or comparable oversight mechanisms, should be in place for use in cases where human biological materials or data are to be used in a manner not anticipated in the original informed consent process, including:

- for previously collected human biological materials or data where the use might deviate from the original consent;
- for cases where informed consent may not have been obtained at the time of collection;
- for determining when to seek re-consent;
- for use of human biological materials or data where consent was obtained using a broader or layered format for uses unspecified at the time of collection, especially in the case of large-scale genetic epidemiology studies.

3.2 All HBGRD professional personnel, researchers and partners should carry out their activities in accordance with legal requirements and ethical principles, and the operators of the HBGRD should establish clear responsibilities to ensure that this is accomplished.

- 3.3 The individuals selected to be involved in the oversight process should be drawn from diverse areas of expertise of relevance to the nature and purpose of the HBGRD.
- 3.4 The operators of the HBGRD should ensure that participants have access to regularly updated information about the type of research being carried out with the human biological materials and data contained within the HBGRD.
- 3.5 The operators of the HBGRD should ensure that information is made publicly available about any significant modifications to the HBGRD's policies, protocols, and procedures, and that where these affect the interests of participants, that there are appropriate mechanisms to inform participants about such modifications.
- 3.6 The operators of the HBGRD should anticipate that over its lifespan there will be a need to review and modify its policies, protocols and procedures. A process should be in place for undertaking such review and modification.

4. *Terms of Participation*

Principles

- 4.A Participant recruitment should be carried out in a non-coercive and equitable manner that respects individual freedom of choice.
- 4.B Prior, free and informed consent should be obtained from each participant. The HBGRD may provide for obtaining consent/authorisation from an appropriate substitute decision-maker, or for obtaining waiver of consent from a research ethics committee or an appropriate authority, in accordance with applicable law and ethical principles pertaining to the protection of human subjects.
- 4.C The operators of the HBGRD should give careful consideration to any special issues related to the participation of vulnerable populations or groups, and their involvement should be subject to protective conditions in accordance with applicable law and ethical principles.
- 4.D The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy on whether participants may be re-contacted during the course of the HBGRD's existence, the situations for which re-contact will be permitted, and the conditions that will govern re-contact.
- 4.E The operators of the HBGRD should disclose to participants, insofar as possible, the exceptional conditions under which researchers may be provided access to human biological materials or data that is not coded or anonymised.
- 4.F Participants should be provided with explicit information on whether and under what circumstances the operators of the HBGRD may be obliged legally to provide their human biological materials and data, in whole or in part, to third parties (e.g., law enforcement agencies, employers, insurance providers) for non-research purposes.
- 4.G The operators of the HBGRD should inform participants of their right to withdraw, of the nature of and modalities for exercising that right, as well as the implications of and limits to exercising that right.
- 4.H The operators of the HBGRD should provide participants with information about commercial products that may arise from research conducted using its resources, including human biological materials,

data derived from the analysis of samples, data or other information provided by or about the participant. Information should also be provided on the benefits, if any, the participant may receive.

Best Practices

4.1 During the informed consent process, the HBGRD should provide potential participants with sufficient information on the nature, implications, foreseeable risks and benefits of their participation, so that they can realistically assess the implications of their participation and can make an informed decision on whether to participate. This information should be presented so as to not constitute an improper inducement to participate in the research.

4.2 Reimbursement of reasonable costs incurred by participants should not be of a magnitude so as to constitute an inducement to participate in the HBGRD.

4.3 The informed consent materials should be written in clear, concise and simple language.

4.4 The informed consent process should cover the human biological materials and data to be collected, data anticipated to be derived from the analysis of samples, and the health and other records to be accessed, their intended uses, storage and duration of storage.

4.5 Where subsequent use of human biological materials or data is envisaged that would not be consistent with the original informed consent, a new consent should be obtained from the participant or from the appropriate substitute decision-maker, or a waiver of consent should be obtained from a research ethics committee or an appropriate authority, in accordance with applicable law and ethical principles pertaining to the protection of human subjects.

4.6 Where authorised by applicable law and the appropriate authorities, the operators of the HBGRD could consider obtaining a consent that will permit human biological specimens and/or data to be used to address unforeseen research questions. Participants should be fully informed of the breadth of such consent and there should be additional safeguards in place to ensure that participants are protected.

4.7 The operators of HBGRDs involving participants who are minors should have a clearly articulated policy on whether, when and how the minor's assent will be obtained, in accordance with applicable law and ethical principles.

4.8 The operators of HBGRDs involving participants who are minors or with impaired decision-making capacity should have a clearly articulated policy on what steps will be taken, in accordance with applicable law and ethical principles, once such participants become legally competent to consent.

4.9 The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy on feedback and the nature of the feedback, if any, that will be provided to participants.

4.10 The HBGRD should have in place policies and procedures for ensuring that any re-contacting is not unduly burdensome for participants and is carried out by HBGRD representatives or designees trained in dealing with sensitive issues and impartial in regards to the outcome of the research.

4.11 Throughout the existence of the HBGRD, communication strategies should take into consideration the different needs of the participants. Consideration should be given to employing different formats and modes for providing information to participants.

4.12 Where applicable, participants should be provided with the opportunity to communicate with representatives of the HBGRD or its designees to discuss its nature and scope.

4.13 The operators of the HBGRD should inform participants that they may exercise their right to withdraw without any explanation being required and that there will be no negative consequences for themselves or their family in regards to the provision of healthcare services.

4.14 In certain circumstances, as permitted by applicable law and the appropriate authorities, where the participants may be provided with feedback of individual-level results arising from research, the operators of the HBGRD should provide clear information to the participant of the consequences of receiving such results and should inform the participant of their right to opt out from receiving such results. Non-validated results from scientific research using an HBGRD's human biological materials and data should not be reported back to the participants and this should be explained to them during the consent process.

5. *Contents of HBGRDs*

Principles

5.A Throughout the existence of the HBGRD, the operators should ensure that the collection and use of participants' human biological materials and data are scientifically, legally and ethically appropriate.

5.B The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy of whether data will be accessed from health or other records, and/or be independently assembled, and whether or not these data will be linked with or stored in the HBGRD.

5.C The operators of HBGRDs releasing human biological materials and/or data should have a clearly articulated policy on whether and how the results of research and analyses carried out using its resources should be returned to the HBGRD, incorporated into its databases and how access to such results for further research will be managed.

5.D All human biological materials and data within the HBGRD should be subject to proper quality control measures at every stage of processing to ensure high standards of quality.

5.E To foster the interoperability of systems and facilitate the scientific exchange of data and human biological materials, the operators of the HBGRD should strive to collect, process, handle and store human biological materials and data in a manner consistent with internationally-accepted technological standards and norms.

Best Practices

5.1 Where the operators of the HBGRD intend to access data from health or other records, participants should be duly informed in advance, where applicable at the time of consenting, about what types of data will be extracted from such records, by which entity, through which processes, and for which purposes the data will be employed. For access and use of such health and other records, the participant's consent should be obtained, unless waiver of consent is obtained from a research ethics committee or an appropriate authority, in accordance with applicable law and ethical principles pertaining to the protection of human subjects. Policies related to data from health records should also address the issue of secondary use of health and other records, especially when combined with other data.

5.2 The operators of the HBGRD should have in place protocols and processes to protect participants' personal and medical information, including, but not limited to genetic information.

5.3 The operators of the HBGRD should ensure that its policies on procurement, collection, labelling, registration, processing, storage, tracking, retrieval, transfer, and use of human biological material and data

take into consideration cultural heritage and/or religious beliefs known or disclosed by participants and/or their representative groups.

5.4 All of the resources held by the HBGRD should be maintained and tracked through an information management system that includes administrative data, the human biological materials and data derived from their analysis, phenotypic data, and any other information collected from or about the participant or their human biological materials.

6. Protection of Human Biological Materials and Data

Principles

6.A The HBGRD should be established, managed, governed, and operated in such a way as to prevent inappropriate or unauthorised access to or use of participants' human biological materials and personal data and/or information.

6.B The operators of the HBGRD should establish and implement specified policies and procedures for the protection of human biological materials and data, especially those potentially permitting, whether directly or indirectly, the identification of the participant.

6.C Prior to the collection of human biological materials or data, the operators of the HBGRD should make available to participants information about how their materials and data will be protected.

6.D The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy on the duration of storage of human biological materials and data.

6.E The collection, processing, handling, storage, transfer and destruction of human biological materials and data should be conducted in a manner that protects the privacy of the participants and the confidentiality of their specimens and data.

Best Practices

6.1 The operators of the HBGRD should assign to a specific position the responsibility for ensuring the protection of data and privacy.

6.2 Quality assurance measures should be in place for the collection, processing, storage, handling, transfer and destruction of the human biological materials and data.

6.3 The operators of the HBGRD should consider the extent to which the genetic data held by it might allow the identification of participants, either alone or in combination with other available data and reference samples. The HBGRD should establish a clearly articulated policy of whether certain data or combinations of data will not be made available and for which reasons.

6.4 Data protection should involve, where appropriate, the separation of information that can readily identify an individual from other data, including genotypic data.

6.5 The operators of the HBGRD should protect privacy and confidentiality through a combination of mechanisms including, for example: secure storage of human biological materials and data, coding and encryption of these, logging of any access to specimens or data, data enclaves, and honest broker systems.

6.6 Where feasible, participant identifying data should be encrypted from the point of collection through all phases of data handling including storage, manipulation and transfer of data.

6.7 The HBGRD should have in place a robust infrastructure, including equipment and software, so as to prevent unauthorised access to its databases.

6.8 The operators of the HBGRD should ensure that only a restricted number of properly authorised staff, and in accordance with obligations of confidentiality, have access to information identifying or potentially identifying participants. Such access should be monitored and documented and only be exercised when necessary.

7. *Access*

Principles

7.A Access to human biological materials and data should be based on objective and clearly articulated criteria, and should be consistent with the participants' informed consent.

7.B The operators of the HBGRD should require that access requests include a scientifically and ethically appropriate research plan.

7.C Human biological materials and data should only be transferred when the recipient has adequate standards in place regarding privacy and confidentiality.

7.D Researchers should only have access to human biological materials or data that are coded or anonymised, such that the participant cannot be identified, and researchers should be required to not attempt to re-identify participants. However, under exceptional conditions, researchers may be provided with access to human biological materials or data that are not coded or anonymised.

7.E Given the potentially finite nature of some human biological materials, the operators of the HBGRD should formulate criteria for prioritising applications for access to the human biological materials.

7.F Except when required by law, the operators of HBGRD should not make accessible or disclose participants' human biological materials or data to third parties (e.g., law enforcement agencies, employers, insurance providers) for non-research purposes.

Best Practices

7.1 The operators of the HBGRD should make publicly available its access policies and procedures as well as a catalogue of the resources accessible for research purposes.

7.2 The operators of the HBGRD should have in place mechanisms to review applications for access to human biological materials and/or data.

7.3 The operators of the HBGRD should have in place mechanisms to review the envisaged uses of the human biological materials and/or data for consistency with the types of research uses agreed to by a participant.

7.4 The operators of the HBGRD should ensure that any stratified access or fee policies are fair, transparent and do not inhibit research.

7.5 The terms of access for researchers to the whole or a part of the database(s) of the HBGRD should be set out in an access agreement. Users of data should sign confidentiality agreements when access pertains to data that are not publicly available.

7.6 The terms of access for researchers to specimens and samples collected from participants, should be set out in a material transfer agreement or other agreement appropriate for that purpose.

7.7 To enable the tracking of data and sample usage, the participant's consent on the type of research for which his/her human biological materials and data can be used should be incorporated into the HBGRD's information management system.

7.8 The operators of the HBGRD should formulate policies and procedures setting out the manner in which an individual participant can request information and data about him/herself contained in the HBGRD, how those requests will be handled, and which information and data, if any, can be made available.

8. *Qualifications, Education and Training*

Principles

8.A The management of the HBGRD should have the qualifications, training and experience requisite to carry out the HBGRD's mandate.

8.B The operators of the HBGRD should employ professional and technical staff with the appropriate competency to carry out their duties effectively and safely.

8.C The operators of the HBGRD should ensure that all of its personnel are knowledgeable about its goals and purpose and are made aware of duties to protect the privacy of participants and the confidentiality of data and human biological materials.

8.D The operators of the HBGRD should ensure that any conflict of interest involving its personnel are disclosed and suitably managed.

Best Practices

8.1 HBGRD personnel should have appropriate professional qualifications that meet recognised standards, education, and training and should be assigned responsibilities commensurate with their capabilities.

8.2 The operators of the HBGRD should ensure that staff receive appropriate and timely training (for example on technical matters, applicable law and ethical principles), in order to ensure knowledge and practice are kept up to date. Such training should also address the management of conflicts of interest and communication with participants and the public.

8.3 Training should form an integral part of the HBGRD's quality system.

8.4 Technical staff should be responsible for the implementation of policies and procedures as established by the management of the HBGRD.

9. Custodianship, Benefit-sharing and Intellectual Property

Principles

- 9.A The operators of the HBGRD should encourage appropriate access to and use of human biological materials, data, and information with a view to sharing benefits which may include, as applicable, building resource capacity or expertise including in non-OECD Members.
- 9.B Benefits arising from research using the HBGRD's resources should be shared as broadly as possible, including by the sharing of information, licensing, or transferring of technology or materials.
- 9.C The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy and explicitly indicate to participants whether they and/or the HBGRD retain any rights over the human biological materials and/or data and the nature of such rights.
- 9.D The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy that is communicated to participants relating to the commercialisation of its own resources, research results derived from those resources, and/or commercial products, if any, that may arise from research using its resources.
- 9.E The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy in regards to intellectual property rights, which should address the rights, if any, of the HBGRD, researchers and participants.

Best Practices

- 9.1 The operators of the HBGRD should have a clearly articulated policy regarding benefit sharing. This policy should address, inter alia, whether tests or products arising from research using its resources might be shared with the community and/or the general population, and how such sharing will be effected.
- 9.2 Where applicable, the operators of the HBGRD should negotiate benefit sharing agreements before a study begins, especially in the case of population-level studies where there may be vulnerable populations or unique concerns.
- 9.3 Researchers should submit to the HBGRD an annual progress report and a report at the termination of a research project. Such reports should list publications, published patent applications and patents issued arising from research accessing the HBGRD's resources.
- 9.4 Summary results arising from research conducted using the HBGRD's resources should be made available in easily accessible forms, such as through a newsletter or website.
- 9.5 In publications and presentations, researchers should acknowledge the HBGRD whose resources they have used or relied on, and the HBGRD should provide researchers with guidance on how it wishes to be acknowledged.

10. Discontinuation of the HBGRD and Disposal of Materials and Data

Principles

- 10.A The operators of the HBGRD should plan for its possible discontinuation and should have a suitably detailed policy setting out the manner in which the human biological materials and data that it holds will be dealt with in the event of its discontinuation.

10.B Where an HBGRD of scientific value can no longer be supported by its current operators, efforts should be made to transfer the human biological materials and data to another HBGRD or another entity.

10.C Once an HBGRD is no longer required or is no longer of scientific value and it has been determined that it will be discontinued, the human biological materials should be disposed of in an appropriate manner, consistent with the principles of consent, privacy and confidentiality.

Best Practices

10.1 The HBGRD's discontinuation plan should include details as to the appropriate disposition or destruction of the human biological materials and data where the HBGRD no longer meets a continued scientific need.

10.2 Where the discontinuation of the HBGRD results from insolvency, the operators of the HBGRD should be aware that under applicable insolvency law the liquidator may be permitted or required to sell the assets of the HBGRD to commercial buyers, subject to any constraints in the participants' consent or under the law. The operators should consider what steps should be taken to provide for this and make information available to participants.

10.3 The HBGRD's policy on the destruction and disposal of human biological materials and data should take into consideration cultural heritage and/or religious beliefs known or disclosed by the participants, and/or their representative groups.

10.4 The operators of the HBGRD should ensure that all information and data it holds is destroyed in a manner not permitting its recovery in accordance with the state of the art and technology.

10.5 The operators of the HBGRD should dispose of human biological materials in accordance with legislation and regulation applicable to the disposal of human materials and bio-hazardous waste.

OECI TuBaFrost tumor biobanking

Peter HJ Riegman¹, Antonio Llombart Bosch², and the OECI TuBaFrost Consortium*

¹Department of Pathology, Josephine Nefkens Institute, Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands; ²Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

ABSTRACT

OECI TuBaFrost harbors a complete infrastructure for the exchange of frozen tumor samples between European countries. OECI TuBaFrost consists of:

- A code of conduct on how to exchange human residual samples in Europe
- A central database application accessible over the Internet (www.tubafrost.org) where data can be uploaded and searched from samples that can be selected and ordered
- Access rules with incentives for collectors
- Standardization needed to enable the analysis of high quality samples derived from different centers
- Virtual Microscopy to support sample selection with difficult pathology

The entire infrastructure was, after completion, which was entirely financed by the European Commission, implemented in the OECI. But so far it has not been used to its capacity. A recent survey held amongst the OECI members shed light on the causes. The main conclusion is that all responders see OECI TuBaFrost as a good platform for exchange of samples, however, the biggest bottleneck found was that potential users are too unfamiliar with the communication between their own biobank tracking system and the TuBaFrost central database application. Therefore, new future plans are drawn. In addition, new infrastructure plans have been developed and the first preparatory steps have been set. For biobanks the BBMRI project has started aiming for Pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure.

Introduction

The TuBaFrost project started out as a framework 5 European projects, that had the goal to set up a network of frozen tumor banks amongst the consortium members¹. It was based upon the idea the treasure of information hidden in human tumor samples²⁻⁴ could be more efficiently used for cancer research⁵. The consortium members or institutes are all active in the OECI and/or EORTC. From the start it was clear it had to be an infrastructure that had a low operation cost, because after three year funding from the European commission there was no sustainability. Therefore, processes requiring personnel were avoided, which in turn resulted in a database application that where feasible automated most of the different processes involved in the communication amongst collectors and requestors of samples.

The success of the network is depending mostly on voluntary contributions of the collectors, as a consequence, low invasiveness at implementation and incentives for collectors need to be implemented in the infrastructure and unnecessary measures avoided wherever possible. This appeared to be a big challenge when trying to determine the standardization and quality assurance⁶. In addition, the access rules of the network should have no or only limited consequences on the normal local exploitation of the samples⁷.

*The OECI TuBaFrost Consortium

PHJ Riegman^a, WNM Dinjens^a, MHA Oomen^a, A Spatz^a, C Ratcliffe^a, K Knox^a, R Mager^a, D Kerr^a, F Pezzella^a, B van Damme^a, M van de Vijver^d, H van Boven^f, MM Morente^g, S Alonso^h, D Kerjaschkiⁱ, J Pammerⁱ, JA Lopez-Guerrero^j, A Llombart Bosch^k, A Carbone^l, A Gloghini^l, I Teodorovic^l, M Isabelle^l, D Jaminé^l, A Passioukov^l, S Lejeune^k, P Therasse^k, EB van Veen^l, KH Lam^a, JW Oosterhuis^a

^aErasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; ^bInstitut Gustave Roussy, Villejuif, France; ^cNational Translational Cancer Research Network, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford, United Kingdom; ^dNuffield Department of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; ^eUZ-KU-Leuven, Leuven, Belgium; ^fNetherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; ^gCentro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, Spain; ^hAllgemeines Krankenhaus, University of Vienna, Austria; ⁱFundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain; ^jCentro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy; ^kEORTC Data Center, Brussels, Belgium; ^lMedlaw Consult, Den Haag, The Netherlands.

Key words: disease-oriented biobanking, virtual bio repository, tumor bank, biobank network, cancer research infrastructure.

Correspondence to: Peter HJ Riegman PhD; Head Erasmus MC Tissue Bank; Co-ordinator of the European Human Frozen Tumor Tissue Bank (OECI/TuBaFrost). Department of Pathology, Josephine Nefkens Institute, Be 235b Erasmus Medical Center, PO box 2040, 3000CA Rotterdam, The Netherlands.

E-mail p.riegman@erasmusmc.nl
Web sites <http://www.tubafrost.org>
<http://www.eur.nl/fqg/pathol/>

The infrastructure

During the project the vision developed that the access rules of the biobank were in fact correlated closely to the incentives. Specific awareness developed on possible future conflicts when installing a review board that would evaluate the participation in a request could have a large negative impact on the incentives. Therefore, it was chosen to let the collector keep the full custodianship over the collected samples. This leaves room for complete autonomous negotiation between collector and requestor on cooperation, publication and compensation in costs in exchange of the samples. For issuing samples can be followed. In addition, the local biobank rules for access with local decision protocols and responsibilities⁸ can fully applied without interference of the network. This would in turn stimulate cooperation in multi-center translational cancer research, whereas in addition, the collector has the local collection at their own disposal as usual, which can now be topped off by requesting samples from the network. The chances of obtaining cooperation on the basis of the collection with for instance at that moment cutting edge technology, which forms a strong incentive, permits and stimulates even the upload of scientific highly valuable collections.

The low operating costs also imply the samples to stay at the local collector until they are needed for use. The data of the samples are collected in a central database⁹. Luckily, this was also in complete concordance with the most favorable access rules described above, where the local collector should be able to use its own collection as usual. The central database needed to automate several protocols. The collector is asked to register and upload the data of every sample (in batch or per sample) and keep this data up to date. The database application has the sole purpose to set up communication between the collector and the registered requestor on basis of the sample data that is presented to the requestors, so they can request the samples by searching and selecting the collections. The request process asks the requestor to describe several subjects to make a sound evaluation of the request possible, e.g. full name and complete address of the requestor, the experiments planned, Internal review board (IRB) or Medical Ethics Commission (METC) approval number, the already reached results, recent publications, involved grants, the requestors recent scientific activities etc etc. When the request is submitted e-mails will be generated automatically to the involved collectors with the requestors e-mail address as sender. This way only those that have registered properly with their actual e-mail address will get the communication going. In addition, the administrator checks all new collector and requestor registries on their involvement in medical research or biobanking for medical research before the registration is actually activated. The communication can then be focused on the conditions

of exchange as laid down in the access rules. It is clear that transport costs need to be reimbursed by the requestor, however, negotiations between the stakeholders might give another end result. A complete Material Transfer Agreement and a Code of Conduct for exchange of residual samples support the transfer of samples across the borders of European countries. The code of conduct is embedded in European law¹⁰ and is actually simple to use. The basic rule is: If tissue may be legitimately used for certain research in the country where it was collected and under whose jurisdiction the patient falls, it may also be used for such research in the country where it is sent to in the context of a scientific program even if in that other country has other regulations in force for residual tissue research collected from patients under their jurisdiction.

In a biobank network it is of the utmost importance to be able to acquire samples from more than one institute, which can be compared within the results of one experiment. Hence, standardization measures for the collection and storage of frozen samples are needed to share samples of equal high quality. However, standardization cannot be one Standard Operating Procedure (SOP) that has to be implemented at all participating institutes, because that would have too large an impact on the invasiveness of the network on the volunteering institutes. Therefore, it was necessary to identify all steps needed for obtaining a high quality sample and weigh the impact of that step on the quality of the sample and determine the alternatives possible that lead to equal quality. This way the TuBaFrost consortium could describe a minimum standard protocol and quality assurance for fresh frozen tissue samples that results in samples that can be used in future multi-center experiments⁶. In addition, the obtained quality is high so the samples can be used in sensitive experiments. To give examples of the choices offered in this protocol, the protocol used by Erasmus MC tissue bank was published to show an example SOP compliant to the TuBaFrost standardization and Quality assurance¹¹.

Exploitation of TuBaFrost

Although, the OECI TuBaFrost platform is receiving a lot of attention, it is not yet used for exchange of samples, as foreseen. A recently held survey amongst OECI members shows that all the responders see TuBaFrost as an excellent platform for sample exchange. However, the potential users feel not very confident using the central database and are in need of support uploading sample data. This shows there is a serious bottleneck between the local database and the central database. It is for biobank staff too much work and more importantly also too difficult to efficiently do a time consuming translation of the sample description for a batch upload

of sample data also without really knowing the benefits of the system for the local biobank.

Plans to change the data (batch) upload procedure from a sample-to-sample basis to filling out a questionnaire instead are in preparation. This questionnaire asks information about the general local collection and needs to be updated only if major changes have occurred in the collection with a minimum of once a year.

The sample-to-sample data works much better in a multi center project driven environment like designed for the European project EuroBoNeT. This 6th framework European project uses the infrastructure of TuBaFrost with additions to the database application specified by the EuroBoNeT consortium to exchange samples in a closed environment to support their multi-center studies on bone tumors. The database application has been adapted to the wishes of the consortium to also handle FFPE, cell lines, xenografts and blood/serum samples with different isolation methods. In addition, stocks of derivatives from the sample can be traced and prospective collections started. Furthermore, searchable facts originating from experimental results can be added as well as links to the large result files. These additions, however, have been designed such that they can be successfully exploited for other projects as well and it has become a very usable application also for other projects to support sample exchange. The whole EuroBoNeT application can be easily adapted to create an environment in TuBaFrost to support more than one project in their closed environments and where the open TuBaFrost environment is served by the questionnaire format, allowing already the desired communication on requests. This would also be the environment of choice to look for partners when starting to think on the submission of an International/European project proposal involving translational cancer research.

Future European plans

Although the planned changes for TuBaFrost look absolutely necessary, logical and straightforward, it is not easy to find European resources to finance and realize these ideas. National funding will not provide a budget for European oriented plans, whereas European calls for biobanking infrastructure seem to be focused entirely around the new ambitious roadmap provided by the European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI)¹².

From the ESFRI roadmap many infrastructure projects are starting their preparatory phase. This phase is meant to prepare the basis for the creation of the real infrastructure. The biobanking facility described by ESFRI should become a (quote) "pan-European and broadly accessible network of existing and de novo biobanks and biomolecular resources. The infrastructure will in-

clude samples from patients and healthy persons, molecular genomic resources and bioinformatics tools to optimally exploit this resource for global biomedical research." From this basis the BBMRI proposal was submitted and approved for financing. BBMRI is a project that has the aim to create a Pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure. The BBMRI project plans to network the important existing European biobanks of different research strategies. These strategies can be divided in two important streams:

1. Population biobanks containing the longitudinal population-based cohorts and twin registries
2. Disease-oriented or clinical biobanks containing clinical case/control studies

Both streams are expected to have huge impact on future target and biomarker discovery and therewith change the landscape of personalized medicine by identification of new subgroups and new drug development. The OEI TuBaFrost network and its members are, of course next to many others, represented in the BBMRI work package 3 on disease-oriented biobanking. This way the gained experience and the future plans can be used in BBMRI and OEI. The future resource centers in the network will need to comply with guidelines as published by the OECD¹³, ISBER¹⁴ and IARC¹⁵.

There are still many challenges left to solve for networking biobanks on an International or even global level. Subjects concerning global harmonization have been discussed within the Marble Arch group and even attempts were undertaken to couple the three networks CTRnet from Canada with TuBaFrost and the Alleanza contro il Cancro in Italy. However, also on this level of networks, similar bottlenecks are encountered as from the local institute to central database level: Local or National multiple (self-designed not standardized) database systems in use for sample tracking and different languages used for description, multiple coding lists (e.g., Snomed, ICDO-10) that in addition ask licensing costs per user both forming a barrier to design a general automated interface to upload data. The dynamics of local laws and ethics on the use of human samples for medical research jeopardizes exchange within European countries. This same problem of course occurs on the global level at an even larger scale.

The strength of these ESFRI projects is that they involve National fundraisers and ministries of health to synchronize the European plans with the National ones and in this way creating a more sustainable environment. In addition, the planned infrastructures BBMRI, EATRIS, ELIXIR, INSTRUMENT and IMI form each of them an important part with overlap into the different projects in the complete roadmap for better biomarker and drug discovery.

References

1. Riegman PH, Dinjens WN, Oomen MH, Spatz A, Ratcliffe C, Knox K, Mager R, Kerr D, Pezzella F, van Damme B, van de Vijver M, van Boven H, Morente MM, Alonso S, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Llombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Jamine D, Passioukov A, Lejeune S, Therasse P, van Veen EB, Lam KH, Oosterhuis JW: TuBaFrost 1: Uniting local Frozen Tumor Banks into a European Network, an overview. *Eur J Cancer*, 42: 2678-2683, 2006.
2. Oosterhuis JW, Coebergh JW, van Veen EB: Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer*, 3: 73-77, 2003.
3. Knox K, Kerr DJ: Establishing a national tissue bank for surgically harvested cancer tissue. *Br J Surg*, 91: 134-136, 2004.
4. OECD: Biological resource centres: underpinning the future of life sciences and biotechnology. OECD, Paris, 2001.
5. Morente MM: Tumour banks and oncological research. *Rev Oncol*, 5: 63-64, 2003.
6. Morente MM, Mager R, Alonso S, Pezzella F, Spatz A, Knox K, Kerr D, Dinjens WN, Oosterhuis JW, Lam KH, Oomen MH, van Damme B, van de Vijver M, van Boven H, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Llombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Passioukov A, Lejeune S, Therasse P, van Veen EB, Ratcliffe C, Riegman PH: TuBaFrost 2: Standardising tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network. *Eur J Cancer*, 42: 2684-2691, 2006.
7. Lopez-Guerrero JA, Riegman PH, Oosterhuis JW, Lam KH, Oomen MH, Spatz A, Ratcliffe C, Knox K, Mager R, Kerr D, Pezzella F, van Damme B, van de Vijver M, van Boven H, Morente MM, Alonso S, Kerjaschki D, Pammer J, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Passioukov A, Lejeune S, Therasse P, van Veen EB, Dinjens WN, Llombart-Bosch A: TuBaFrost 4: Access rules and incentives for a European Tissue Bank. *Eur J Cancer*, 42: 2924-2929, 2006.
8. Riegman PH, Dinjens WN, Oosterhuis JW: Biobanking for interdisciplinary clinical research. *Pathobiology*, 74: 239-244, 2007.
9. Isabelle M, Teodorovic I, Morente MM, Jamine D, Passioukov A, Lejeune S, Therasse P, Dinjens WN, Oosterhuis JW, Lam KH, Oomen MH, Spatz A, Ratcliffe C, Knox K, Mager R, Kerr D, Pezzella F, van de Vijver M, van Boven H, Alonso S, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Llombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, van Veen EB, van Damme B, Riegman PH: TuBaFrost 5: Multifunctional central database application for a European Tumor Bank. *Eur J Cancer*, 42: 3103-3109, 2006.
10. van Veen EB, Riegman PH, Dinjens WN, Lam KH, Oomen MH, Spatz A, Mager R, Ratcliffe C, Knox K, Kerr D, van Damme B, van de Vijver M, van Boven H, Morente MM, Alonso S, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Llombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Passioukov A, Lejeune S, Therasse P, Oosterhuis JW: TuBaFrost 3: Regulatory and ethical issues on the exchange of residual tissue for research across Europe. *Eur J Cancer*, 42: 2914-2923, 2006.
11. Mager SR, Oomen MH, Morente MM, Ratcliffe C, Knox K, Kerr DJ, Pezzella F, Riegman PH: Standard operating procedure for the collection of fresh frozen tissue samples. *Eur J Cancer*, 43: 828-834, 2007.
12. European Strategy Forum in Research Infrastructures ES-FRI, European roadmap for research infrastructures: European Commission, Belgium, 2006.
13. OECD Best practice guidelines for Biological Resource Centres, OECD, Paris, 2007.
14. Pitt KE, Campbell LD, Skubit APN: Best Practices for Repositories I: Collection, Storage, and Retrieval of Human Biological Materials for Research International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER), *Cell Preservation Technol*, 3: 5-48, 2005.
15. WorkGroup Report 2, Caboux E, Plymoth A and Hainaut P: Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research Editors. IARC, 2007.

Standard Operating Procedures, ethical and legal regulations in BTB (Brain/Tissue/Bio) banking: what is still missing?

Rivka Ravid

Received: 7 May 2007 / Accepted: 2 October 2007 / Published online: 27 June 2008
© Springer Science+Business Media B.V. 2008

Abstract The use of human biological specimens in scientific research is the focus of current international public and professional concern and a major issue in bioethics in general. Brain/Tissue/Bio banks (BTB-banks) are a rapid developing sector; each of these banks acts locally as a steering unit for the establishment of the local Standard Operating Procedures (SOPs) and the legal regulations and ethical guidelines to be followed in the procurement and dissemination of research specimens. An appropriate Code of Conduct is crucial to a successful operation of the banks and the research application they handle. What are we still missing? (1) Adequate funding for research BTB-banks. (2) Standard evaluation protocols for audit of BTB-bank performance. (3) Internationally accepted SOP's which will facilitate exchange and sharing of specimens and data with the scientific community. (4) Internationally accepted Code of Conduct. In the present paper we review the most pressing organizational, methodological, medico-legal and ethical issues involved in BTB-banking; funding, auditing, procurement, management/handling, dissemination and sharing of specimens,

confidentiality and data protection, genetic testing, "financial gain" and safety measures. Taking into consideration the huge variety of the specimens stored in different repositories and the enormous differences in medico-legal systems and ethics regulations in different countries it is strongly recommended that the health-care systems and institutions who host BTB-Banks will put more efforts in getting adequate funding for the infrastructure and daily activities. The BTB-banks should define evaluation protocols, SOPs and their Code of Conduct. This in turn will enable the banks to share the collected specimens and data with the largest possible number of researchers and aim at a maximal scientific spin-off and advance in public health research.

Keywords Brain/Tissue/Bio banking · Code of Conduct · Donors · Ethics · Financial gain · Funding · Genetic testing · Informed consent · Safety · Sharing

Abbreviations

AD	Alzheimers disease
BTB	Banks—Brain/tissue/Bio banks
EBBN	European Brain Bank Network
SOP	Standard Operating Procedure
MTA	Material Transfer Agreement
QMS	Quality Management System
TubaFrost	European Human Frozen Tumour Tissue Bank

This article has been previously published in *Cell and Tissue Banking* 9:121–137. doi:10.1007/s10561-007-9055-y.

R. Ravid (✉)
Netherlands Institute for Neurosciences, Royal Dutch
Academy of Science, Meibergdreef 47, 1105 BA
Amsterdam, The Netherlands
e-mail: Rivkagravid@gmail.com

Introduction

Brain/Tissue/Bio banks (BTB-banks) are essential repositories supplying basic scientists and bio-industries with human biological specimens obtained from living donors or obtained at post-mortem autopsy.

The exponential growth of modern neurobiological techniques, which can be applied on human samples increases the pressure on these banks to supply a large number of specimens to the scientific community and the bio-industry.

Rapid progress in molecular biology, genetics and pathology paves the way for elucidating disease mechanisms and subsequent development of targets and therapeutics. Biological research specimens can be obtained from several sources:

- a. A traditional tissue/biobank who is connected with a local donor program at a single central facility. These banks deal with *prospective tissue procurement service* to anticipate research applications. Part of the specimens are used for diagnostics and the rest is stored for short periods until they can be shared with researchers;
- b. Virtual bank in which specimens are collected, handled and stored locally with the associated specimen data centralized. Requests for specimens are handled through a central coordinating office;
- c. Hospital pathology departments;
- d. Coroner's office. All of the above need to have full consent/authorization from the donor or next of kin/legally authorized person (Human Tissue Act 2004, 2006).

The currently operating research BTB-banks have been established in the past decade and form at present an important link between donors, their relatives, clinicians, pathologists and scientists. These banks are confronted with a need for a consensus on legal and ethical guidelines as well as clinical and pathological criteria, which will make the specimens suitable for high quality scientific research, teaching and target development (Anderson et al. 2001; Baeyens et al. 2002; Gindro and Mordini 1998; Royal college of Pathologists 2001; The Nuffield Council on Bioethics 1995).

To facilitate the work of BTB-banks on the international level, we still have to solve the

following four major structural features, which will be specified hereunder:

1. Adequate *funding* for BTB-banks, governmental or otherwise.
2. Audit/review protocols for an external auditing community.
3. Concensus on the *methodological framework* formulated as SOP's
4. Concensus on the legal/ethical regulations formulated in a *Code of Conduct*.

Funding

The main objective of BTB-banks is retrieval and storage of human biological specimens. Due to recent developments in molecular genetics, tissue culturing, stem cell technologies and tissue manipulation techniques, there is increased pressure on BTB-banks and this sector is undergoing a major transformation.

New products and processes require a higher level of tissue manipulation, complex processing of the samples and a growing number of specimens; all these factors increase the running costs of the banks.

The funding of research BTB-banks is at present still a major problem as not all banks are government-funded or supported by the local health care system. The funding, or more often the lack of it, creates a major obstacle and will determine whether banks will make their repositories open for the scientific community, health care system and the pharmaceutical companies. Sharing of specimens often depends on the ability to obtain adequate compensation for the costs involved in recruiting, handling and preserving the specimens in the proper way, in addition to the costs of registration/documentation of the clinical and pathological data who accompany the specimens.

One possible scenario to facilitate funding on a local level is using a *Foundation or a Charitable Trust* as a model for BTB-banks. This will be based on an agreement between the host institution of the bank, the researchers and the donors. The Foundation/Charitable Trust is a flexible legal structure for stimulating potential donors and research that will eventually benefit public health. The Foundation/

Trust will have the means and experience to attract grants and funding from public foundations and patient's associations as well as private donations. The Foundation/Trust has clear legal, ethical and scientific advantages.

The mechanism of obtaining funding depends on the Bank's mission and whether the bank uses its resources and knowledge for pure basic research, public health or both? A good solution to attract more funding will be to adapt a shared cost strategy between the not for profit academic and governmental resources on one hand and the for-profit bio-industry on the other hand; this is already happening and with success in many countries in which governments, non-profit organizations and pharmaceutical companies are working together and sharing the infrastructural costs of BTB-banks.

A second scenario, on the global level, will be to establish an *international network of BTB-banks* to serve as a trustee and fund-holder.

At present the BTB-banks worldwide are not linked or represented by an international organization. Such an organisation will be able to secure funding and harmonize the methodological/legal and ethical issues and to achieve a safe, efficient and progressive BTB-bank sector.

The first collaborative effort in a pan-European context has been launched in the 90s by the European Brain bank Network (EBBN) concerted action which was a part of the Biomed-1 program funded by the European community (PL 931359). This concerted action was mainly about concordance studies and harmonisation of the clinical and neuropathological diagnostic criteria in Brain Banking (Cruz-Sanchez et al. 1995, 1997; Ravid 2002; Ravid and Swaab 1993, 1995; Ravid and Winblad 1993; Ravid et al. 1992, 1998, 2001). This network was later followed by the PF6-program-funded BrainNet Europe consortium; both networks tried to harmonise the ethical codes of conduct of the participating banks from European member states; until now without success.

Another issue is the question of 'ownership'/custody of obtained specimens and the code of conduct for collaboration with pharmaceutical companies and the bio-industry, including regulations related to the intellectual property and patenting (Womack 2002, 2006).

A genuine effort is continuously made to harmonize and standardize the broad spectrum of regulatory

and ethical issues on the exchange of tissue specimens for research across Europe (Harris 2002; Malinowsky 2005; Orr 2002; Van Veen et al. 2006).

Audit procedures and standard evaluation protocols

A possible solution and support to the funding problem would be for each bank to consider criteria for assessing the effectiveness of its resource and develop a set of criteria used to determine whether it is effectively meeting a critical research/clinical needs. BTB-banks need to prove that they facilitate basic and clinical research and have regular Audits including a site visit of the review committee (Appendix 2). The evaluation/audit of the running costs of a bank is difficult but one can assess the cost recovery from the costs involved in operating the bank.

Methodological framework

Scientific research using biological samples (tissues, cells, cerebro-spinal fluid, blood, urine, proteins, RNA and DNA) has dramatically increased over the past years. The recently identified human genome, translational research and gene-expression profiling techniques have contributed to the vast possibilities of research with well-documented samples. The growing demand for well documented human specimens has served as a catalyser to the emerging of new BTB-banks, most of which operate currently with a large number of collection sites and in close collaboration between Biobanks, tissue donor banks, brain banks, nursing homes, homes for the elderly, organ transplantation national teams and surgery and pathology departments in a large number of hospitals. Various Interlaboratory concordance studies concerning SOPs and regulations have been performed in Europe. The US and Japan but there is still no consensus on a definite set of international regulations (Alafuzoff et al. 2006; Anderson 2001; Bideaut-Russel 1995; Duyckaerts et al. 1990; Ferrer et al. 2007; Matsumoto et al. 2002; Orr et al. 2002; Tenenholz-Grinberg et al. 2006). In the case of repositories who collect cells, specifically developed SOPs are used and there is at present an attempt to harmonize these protocols on European and global level. The specific legal and ethical issues attributed to the use of stem

cells, are still a topic of debate and discussion. (J. Mintzer (2007) Global bio repositories. The Coriell/BioRep experience. Available at <http://www.esh.org/biobanking2007>, personal communication; P. Rebutta (2007) GMP protocols for cell manipulation for cellular therapy. Available at <http://www.esh.org/biobanking2007>, personal communication).

The overall structure and interfaces of BTB-banks is shown in Fig. 1.

BTB-banks act as intermediaries who regulate the flow of biological specimens between donors and researchers; the banks are also the spin in the web which facilitates the availability of specimens for research and bio-industry.

BTB-banks apply various procedures stemming from validated protocols and SOPs; samples may be either frozen and stored at -80°C or fixed and embedded in paraffin blocks or kept in medium, depending on the research question. Studies using tissue specimens originating from different sources usually have to cope with huge variation and conflicting results, due to the heterogeneity of the samples and the clinical/genetic/pathological data. The establishment of the European Human Frozen Tumor Tissue Bank (TuBaFrost) took these factors into account and adapted the SOP's to be more flexible and minimize the variation between centres (Mager et al. 2007).

To guarantee specimen quality and their stability for a long period, each bank needs to have a solid quality management system (QMS) for the collection, preparation and storage of research specimens (Von Versen 1999; Von Versen et al. 2000). The pyramided structure of BTB-banks, the sample processing and data flow are shown in the schematic diagram of Fig. 2.

Research Tissue banks design factors consist of a base line including the donor system, code of conduct and rapid autopsy, ensuring the quality and ethics of the collected specimens.

The middle and upper row include the complex overall regulatory items involved.

Ethical/legal framework and Code of Conduct

The ethical, legal, and social issues arising from biomedical sciences research have not been well regulated in most countries and legislative efforts are currently arising to take care of this missing links. Bio-ethics committees are setup to review the underlying medico-legal system needed for the procurement, collection, storage and dissemination of human samples for biomedical research (Lipworth 2005; Pauwels 2007; Illes et al. 2006).

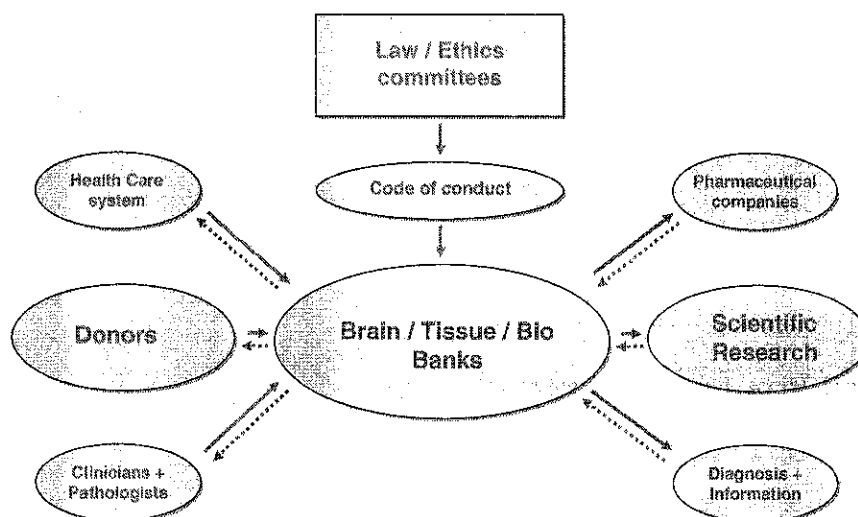


Fig. 1 Flowchart of BTB-banks interfaces This scheme illustrates BTB-banks as intermediaries to facilitate the availability of specimens for research. The middle line shows the three main parties who make this combination a success; the donors on the one hand, the BTB-banks and the scientific

research community on the other hand. The local health care system, policy makers, clinicians, pathologists are the supporting elements and it is obvious that the main core of the banks is adherence by local legislation, ethics review committee and a solid code of conduct

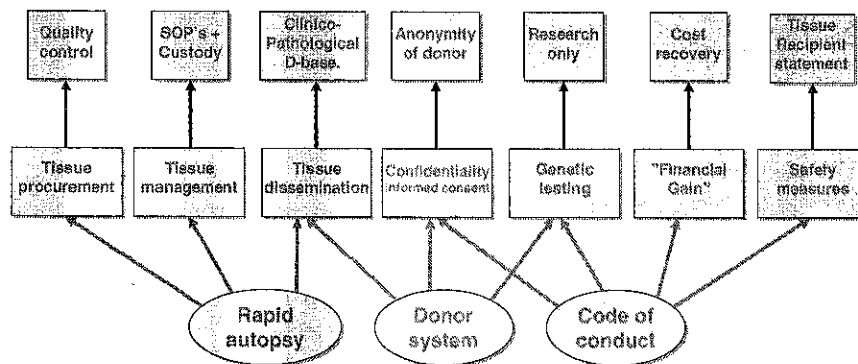


Fig. 2 Overview of the pyramided structure of BTB-banks The base line of the pyramided tissue banks structure consists of the donors. Code of conduct and rapid autopsies, ensuring the quality and ethics of the collected specimens. The middle row

indicates the seven issues which form the Golden standard for banks collecting human specimens. The upper row illustrates the subsequent flow to regulatory and ethical guidelines for safe repositories

The concept of “bioethics” has been the centre of a long period of debate, involving experts in the field of ethics, legal issues, science and medicine as well as governmental institutions and policy making officials and worldwide Ethics and human rights committees (Reymond et al. 2002; Snyder and Leffler 2005; Tully et al. 2000; Whitehouse 2003).

The bioethics concerning brain donation is in some respects different from other tissues/organs and requires a careful setup based on transparent information and a well defined Code of Conduct and a battery of SOP's which guarantee maximal and ethical use of the donated brain tissues for research (Mordini 1995; Ravid and Swaab 1995; Ravid et al. 1995a, b, 1998).

Characteristics inherent to the donor must be considered when recruiting donors (Human Tissue Act 2004; Human Tissue Authority; Code of Practice 2006). According to Article 6 of the convention of the Council of Europe, interventions may be carried out on mentally incompetent persons or persons who have no legal capacity to give consent and those who, though legally capable to give consent, have a reduced capacity of understanding, only for their direct benefit and under protective conditions approved by law (Clayton 2005).

This concept is important in cases of demented patients and psychiatric patients. These donors can be mentally incompetent and a relative/legally authorized person could be the active donor. However, the donor must always be informed in spite of his/her age/medical/mental condition (Fulford and Mordini 1994; Post et al. 1997; Ravid and Menon 1993; Ravid

1992a, b; Thoret and Kantin 1994; Whitehouse 2006).

Special attention should be paid to the informed consent and legal/ethical procedures for donors who are incapable of signing the consent forms themselves (Fig. 3).

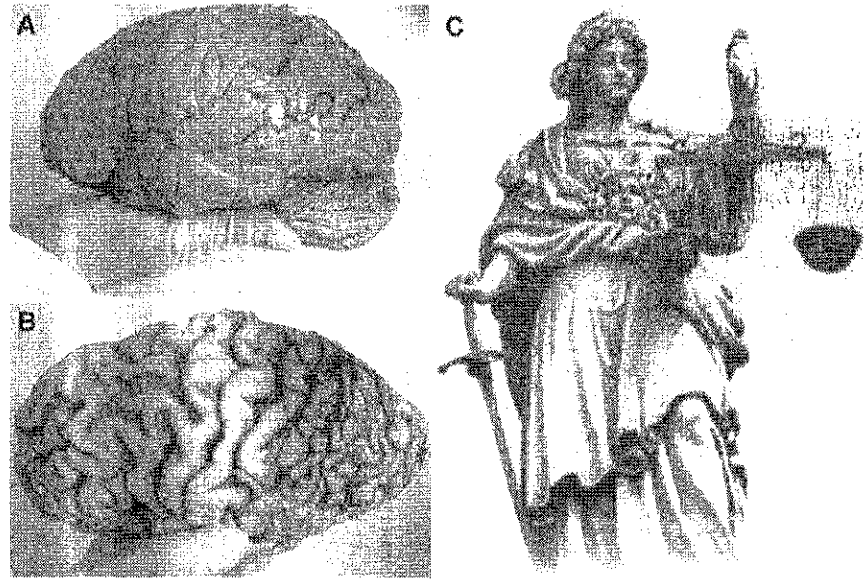
Many attempts have been launched but failed to standardize and harmonize the legal and ethical guidelines in brain banking (Cruz-Sanchez and Tolosa 1993; Cruz-Sanchez et al. 1995; Ravid and Swaab 1995; Ravid et al. 1995a, b, 1998). The important issue of ownership and sharing of specimens for research is not been properly defined yet; formulating a Code of Conduct will facilitate sharing and exchange of specimens (Hakimian and Korn 2004; Knoppers 2005).

Figure 3 illustrates the extra care and attention which is given to the consent process and ethical guidelines for the use of specimens donated by demented persons, who are incapable of giving the consent (Cassel 1985, 1998; Whitehouse 2006).

Specific ethical issues also arise in the case of syndromes of impaired consciousness, such as coma, brain death, locked in syndrome and persistent vegetative state. The British medical association and the American Neurological association have both published guidelines concerning the management of patients in these conditions. (American Neurological Association 1999; British Medical Association 1996).

The concept of informed consent is different for the group of surgical patients (Jack and Womack 2003; Micke et al. 2006). In this group the consent is granted after a joint decision taken by the clinician

Fig. 3 *Law and ethics in Brain Banking.* This is a major issue and each bank should formulate a code of conduct specifying the legal and ethical basis underlying the daily activities of the brain bank. (a) Brain obtained from a deceased donor who did not have any neurological/psychiatric disorders. (b) Brain obtained at autopsy from a donor who died from Alzheimer's disease. (c) Legal/ethical guidelines for registration of living donors



with the donors or their surrogates. As clearly stated by Bernat and Peterson (2006) 'Surgical consent is not an event or a signature on a form but is an ongoing process of communication that continues throughout preoperative, operative and postoperative care'.

All biological specimens stored in BTB-banks are obtained either under consent by the donor himself or next of kin or by authorization by the legally appointed person/authority. When consent is also granted to the bank to access clinical records it includes general patient information, medical history, family history, lifestyle, education level, and medical treatment, geographic cultural and ethnic background. Some BTB-banks require separate consent for genetic testing and perform mutation analysis on the donated specimens; Informed consent, differs by definition from presumed consent and means that each donor is clearly informed of the purpose of the donation, future possible use of the specimens and his/her right to refuse/withdraw the consent at any given moment (see Appendix 1).

The seven golden standards in BTB-banking

Tissue procurement

The voluntary donation of human biological materials has been included in various international

statements: Council of Europe (1994, 1997, 2006); Declaration of Helsinki (1964, 2000); European Directive (2001, 2004); Human Tissue Act (2004); Human Tissue Authority; Code of Practice (2006); Universal Declaration by UNESCO (2005); CIOMS/WHO (2003).

The rights of individuals to exercise autonomy and control in the informed consent process have been recently re-evaluated and examined in many countries (Kismodi and Hakimian 2001; Kass et al. 2003; Knoppers 2004, 2005; Mallardi 2005; Matsumoto et al. 2002; Molyneux et al. 2005; Nishimura 2005; Womack et al. 2000).

In an attempt to improve autopsy accrual of tissues for research, European countries have adopted various legal frameworks; an "opting in" system, whereby potential donors must register their wish in advance, or an "opting out" system, in which it is presumed that people give their consent for donation unless they register their objection (Jacob 2006).

Tissue management

All practical aspects in banking of human biological samples mentioned earlier, e.g. the collection, handling and subsequent storage of specimens must also adhere by ethical rules. The issue of 'ownership' of collected biological specimens is still in debate; the major issue is not the legal status of the samples or

the bank, but who has the right and control of the use of the samples, sharing with other researchers, the prioritization of distribution and the feed back of the obtained scientific results into the D-base of the bank. Therefore, the term ‘custodianship’ is more appropriate than ownership. This term implies that the bank will guarantee the safe and ethical handling of the specimens, as well as the proper use and optimal sharing with researchers and eventually safe disposal of specimens.

Managing the stored inventory of biological samples at -80°C in Bio banks and repositories involves several aspects. Automation helps to resolve some of the issues and another challenge is to maintain sample quality and provide reliable and efficient retrieval. This can be done by monitoring the frequency of access to samples, the size of the collection and storage conditions. The samples in BTB-banks must be suitable for long-term use in multiple user groups, bar-coded, approved and consented and stored within a compatible electronic roster.

An extensive IT component is essential to tie all factors together including a user-friendly data-base and automated processing, storage and retrieval, samples coding and web-based monitored shipment and tracking. To manage the huge amount of samples and share them with research centres world wide, BTB-banks need to have safe and transparent protocols for shipment as well as proper accompanying documentation for the handling and management of these precious and sensitive specimens.

Tissue sharing and dissemination

Sharing of collected and stored samples is one of the major aims of BTB-banks, as this is the basis for the trust relationship between donors and the banks. Genomics research has to deal with the ethical problems of sharing of stored biological material and maximize its availability for research in line with the ethical/legal restrictions (Cambon-Thomsen 2004).

BTB-banks need a quality control assurance to guarantee the quality of the collected specimens and try to ascertain future specimen need of scientists by e.g. preventing freezing/fixation artefacts, protein and m-RNA degradation and by extracting DNA from the obtained specimens.

The end-users of the specimens are subject to a form of accreditation so that a minimum set of criteria are fulfilled before use of tissue, by signing a tissue/specimen request form; this will assure following both ethical and safety guidelines requested by the bank. The scientific norms and accreditation is awarded by an independent review panel of scientists and medical experts reporting directly to the bank. The request for specimens presented to the BTB-bank should have an approval from the local ethics review committee.

The transfer of material from the Bank to the recipient should be formalized by a Material Transfer Statement (MTS) and a Material Transfer Agreement (MTA) signed by both parties. These documents specify the terms in which samples have been procured and the conditions and obligations under which the recipient will be able to use them.

The MTS and MTA free the banks from liability concerning the use of specimens and will also define the status of intellectual properties related to the obtained results and the right to file patent applications or register them.

The dissemination and quality assessment of transport of the specimens strongly rely on the time and route. Different transport times, transport media and temperature have been reported to have a severe effect on structural integrity of the specimens and gene expression levels (Micke et al. 2006).

Confidentiality and data protection

The material collected and stored in BTB-banks is usually strictly anonymized and the specimens are coded. The identity of the donor is not relevant to research purposes and is protected by privacy and confidentiality (Godard et al. 2003). Research using human specimens can bring new information about the donor, which is also relevant to his family. This option should play an important part in the ethical conduct; the acquired confidence of the donor may become irrelevant and the possibility of giving information about new findings could be taken into account.

Another important part of banking in which specific legal-ethical issues emerge as well as safety issues is the field of Human Genetic Research Databases (HGRD) and data protection and management. The creation and governance of HGRD has implications not only for the reliability of the bank

and the confidence donors have in it but also on the proper and accurate analysis of the data and interpretation of the results. To assure data protection well designed D-bases enable prompt access to the stored samples, proper matching and selection of specimen groups to meet the requirements of the scientific design and setup of experiments (Caulfield 2004; Sampogna 2006).

The issues at stake in data protection and privacy are correlated with the uniquely identifiable personal data collected and stored in BTB-banks, in digital form or otherwise. The currently used databases in BTB-banks contain mutation sequences, gene expression, protein structure, nucleotide sequences and pathological classification. Bar-coded databases and anonymized storage of data guarantee the privacy and confidentiality of the clinical, pathological and genetic information and donor anonymity at all times (Beaulieu 2004).

Information Technology (I.T.) plays an important role in BTB-banking, making sure the donors and researchers have faith in the operational setup of the bank, while at the same time the IT-tools should stay user-friendly and offer relatively simple sample queries for Bank-personnel and researchers. The good practice on the protection of privacy, identity and personal data should comply with local judicial regulations.

Financial gain

From a legal and ethical point of view, it is highly important to establish BTB-banks as non-profit making sources for human specimens for research. The human body and its parts shall not, as such, give rise to financial gain (Article 11 of the draft convention of the Council of Europe 2004). BTB-banks have to act as custodians of specimens which must not be commercially handled (Barnes and Hefferman 2004; Womack 2002). The costs of procurement, handling, storage and transport made by the bank should be covered by end-users; the professionals involved in the acquisition and diagnostics of the specimens have the right to be reimbursed for their services (L. Miranda (2007) The TTAB cost recovery model; lessons learned; the path to cost recovery and beyond. Also available at

<http://www.ESH.org/Biobanking2007>, personal communication).

The missing link is structural funding of BTB-banks by the local government/health care authorities, as previously highlighted in this paper. Most active banks are coping with continuous funding problems; they are in general only partly government-funded and depend on non-profit organizations such as disease foundations, patient's associations and the bio-industry to support their needs (Gray et al. 1999; Womack and Gray 2000; Winickoff et al. 2003; Womack et al. 2001; Womack 2002).

Genetic testing

The recent developments in the human genome project and the quick progress in genetic research raise serious ethical problems and complexities; there is conflicting interest in the need for knowledge and information on the one hand and the use and implications of this information for the people involved (Cassel 1998; Dickens et al. 1996; Hakimian 2000). The issues of donor's privacy and the proper and ethical use of information in conducting genetic testing and biomedical research, play an important role in the decision and policy making of the guidelines and regulations for BTB-banks (Korn 1999, 2000; Page 2004; Van Swieten et al. 2007).

The link found between certain genes and neurological diseases creates a heavy burden on physicians, health care workers and brain banks who test for these genetic factors, as they are essential for the scientific interpretation of the research results on post-mortem human brain tissues. Most banks perform genotyping of specimens as this information is essential for research. This may pose difficult questions to individuals concerned or afflicted and their families (Hakimian 2000; Roses 1998; Nielsen et al. 2003).

Genetic testing has in some cases a very limited predictive value and brings us back to the ethical issue of confidentiality in BTB-banking. Who has the right to know? Should the bank include this information to the family members and inform them about the possible risks? Should the bank ask relatives to collaborate on genetic testing and seek genetic counselling once this information has been obtained?

Testing for the various diseases can be psychologically incapacitating, especially when at the moment there is no treatment or cure in most cases. One must conclude that at present, patient autonomy is the best way to deal with the ethical decision making when it comes to genetic testing and counselling. It is recommended that the disclosure of medical and genetic information to donors and family members should be mediated through a clinical geneticist and counseling unit.

Safety measures

Safety issues are of great concern for protection of BTB-bank employees and investigators using human specimens. Human fresh post-mortem tissues and fluids may contain highly infectious agents and have potential risks of diseases that are highly communicable to other humans. All specimens should be treated as a potential risk for such transmission and handled carefully as certain extremely hazardous infectious agents (viruses, prions) are very stable. The Creutzfeldt-Jakob (CJ) agent, for example, has been shown to be present in tissue, which has been fixed for over 30 years and could then still be transmissible. It is resistant to formalin and withstands the conventional autoclaving. Dissection of fresh tissue is performed under a biohazard hood and discarded according to the policy for handling contagious material (Bell and Ironside 1997; Ironside and Bell 1996; Salai et al. 1997). The risk of dealing with infectious material (e.g. with Hepatitis, retroviruses such as HIV and Prions) is not negligible, even in patients who are not supposed to be affected. Investigators should be clearly informed of the possible risk of infection and asked to apply all necessary measures (Padley et al. 2005). Autopsies of donors carrying a probable infectious diseases have to be performed under special strict protocol, after estimating the possible infectious risk of the specimens, taking all safety precautions to protect the laboratory/autopsy staff, disinfection of the autopsy rooms and tools, specific fixation protocols for the collected specimens and a proper decontamination of the autopsy room and tools and the disposal/incineration of solid and liquid wastes. Similarly all precautions should be taken to protect while transporting samples to another location and ensure all

end-users are aware of the possible hazardous nature of the obtained specimens.

The shipment of biospecimens have to adhere by special requirements for safe, reliable and transparent shipment of temperature critical specimens and safe product packaging compliant to packaging instructions for biological and infectious substances and the combined IATA regulations. The handling of infectious material as well as dry ice and liquid nitrogen requires trained personnel. Dry ice is defined at present as Dangerous Goods and outer packaging has to be compliant with P1650/602 regulations and all other applicable local, state and federal laws governing packaging, marking and labelling. The optimal procedure for shipment involves networking of all parties involved and web-based booking, tracking and monitoring, interfacing of repository database systems and fully automated reporting system, open to all parties involved (D. Look, available at <http://www.inform-ls.com/biobanking>, personal communication). Safety and protection are clearly important issues for BTB-banks staff and researchers handling human samples (P. Di Blasio, available at <http://www.esh.org/powerpoint/biobanking2007/7/index.htm>, personal communication)

Discussion conclusions and recommendations

BTB-banks are an essential component of Healthcare Systems worldwide and are vital to the international scientific research community and the bio-industry. The specimens collected, stored and supplied for research are a major contributor to the ongoing effort to elucidate the molecular and genetic basis as well as the underlying mechanism of various diseases. The prognostic value of biomarkers is used by the bio-industry to support target development and the search for successful targets/therapeutic strategies.

Recommendations

- (1) A combined international effort should seek to highlight the network of BTB-banks as an area worthy of bids for future funding. The international network of research BTB-banks should be funded in a formalized manner, which will facilitate sharing of samples.

The present paper pleads that the strongest priority at the moment lies at reaching an international consensus on the methodological, ethical, legal guidelines and a global consensus on structural funding for BTB-banks. To overcome these challenges and reach the goals, the public and private domains must join forces.

Various models have been proposed for uniting tissue banks into a network, such as the consortium of the European network for frozen tumour banks, TubaFrost (Lopez-Guerrero et al. 2006; Morente et al. 2004, 2006; Riegman et al. 2006) and the European Network of psychiatric brain banks (Schmitt et al. 2007).

- (2) Standardization of the daily practice of BTB-banks and the SOPs is a prerequisite to an international consensus and exchange of data and specimens.
- (3) Facilitation of the review system of ethical issues and code of conduct can be the best achieved by a new system of review by multicoated research ethics committees (Holm 2002, 2006; Tully et al. 2000) which will reduce the costs, speed up the reviewing process and harmonize the specific views and needs of the local ethics committees.
- (4) International Code of Conduct and consensus on the ethical guidelines concerning the use of human specimens for research.

The lack of uniformity in the legal and ethical guidelines in BTB-banking is a major problem and has many drawbacks on the daily practice of BTB-banks (Maschke and Murray 2004; Furness 2001). Whether future global bioethics will stay a myth or become a reality remains to be seen (Baker 2005; Borry et al. 2006; Holm and Williams-Jones 2006; Novotny et al. 2006).

Bioethics in research in developing countries is still in its initial development steps (Kass et al. 2003; Molyneux 2005).

Various groups of BTB-banks are currently formulating the Code of Conduct and the SOPs. Adequate funding by the local governments in combination with central global funding will facilitate multi-centre concordance studies and all banks will be able to develop an active ongoing exchange system in which knowledge, expertise, specimens and data can efficiently serve public health and the

international scientific community. Governments, legislators, health care professionals and funding authorities should be fully informed about the important contributions made by BTB-banks to improve/advance health care.

The present paper has outlined most of the pressing issues in the BTB-banking and suggests several possible future scenarios to ease up these problems. What needs to be done urgently is fill in the missing gaps and get passed the national, cross-cultural and social differences and obstacles; this process will require a long-term joint effort of all disciplines involved and a compilation of all active BTB-banks in the form of consortia, networks and concordance and multicentre research studies. This harmonized network approach will facilitate and ease the increased pressure on BTB-banks to supply suitable specimens for the international research community. Subsequently this approach will result in consensus statements, a generally accepted Auditing system for BTB-Banks and a united Code of Conduct (see Appendices 1, 2). Only when this goal has been reached we would rapidly be able to move on, make optimal use of the precious samples and meet the expectation of the donors, science, medicine and society by providing numerous high quality specimens and data for excellent research and public health.

Acknowledgements The author would like to thank the Netherlands Brain Bank (NBB) for supplying the means and the samples to perform the experiments needed to crystallize the above findings and recommendations. I also like to thank Dr. P. Van t Klooster for his support, W. Verweij for secretarial assistance and T. Put for graphical assistance. I am deeply grateful to my colleague, Dr. W. Kamphorst who opened for me the window to the mysteries of the neuropathology of the human brain and helped me with his wisdom and common sense to establish the methodological and ethical guidelines for a well-operating Brain bank.

Appendix 1: Proposed model Code of conduct ('The Code') for Brain/Tissue banks (Referred to as 'The Bank')

Whenever 'The Bank' is engaged in the process of recruiting and disseminating human biological material for scientific research it abides by the local law for procuring and sharing human tissue for research and adheres to the following Code of Conduct in order to provide safe specimens of reliable quality,

good practice standards must be applied; the proposed Code addresses these issues, bringing together the generally accepted methodological, legal and ethical guidelines. *The Code* does not limit newly developed technologies, e.g. tissue engineering and cell cultures; once tested, validated and accepted by international consensus, they can be added to the Code.

The Bank will make sure to promote transparency and probity with all parties involved, as shown in Figs. 1 and 2 and will make all information available to the public and researchers concerning the organization, funding resources, SOPs and Code of Conduct. This can be done through information flyers, website, annual financial accountant report and scientific publications.

Consent/Authorization

1. The specimens collected by *The Bank* are obtained with *informed consent* of the donor or the next-of-kin (or a designated confidant in absence of family) for the following:
 - (a) Brain or whole body autopsy during which the brain, the spinal cord and dorsal root ganglia are removed.
 - (b) The subsequent use of the material for scientific research.
 - (c) Access to clinical/genetic data/donor's medical records.
2. In case a power of attorney has been given by a person, the holder of this power of attorney can give the *authorization* and sign the consent forms on behalf of the person who for reasons of mental or physical health is no longer capable to give the permission in person. This is also the case for surgical specimens or biological materials obtained from minors.
The consent of the holder of the power of attorney also covers sub 1(a–c).
3. *The Bank* will provide the donors/next of kin/person/legal authority who give the authorization with all relevant information concerning the consent beforehand.
4. The potential donor or the person/legal authority who gave an authorization can always withdraw

their/consent/authorization and the participation in a donor-program.

Handling of specimens

The Bank formulates the general scope, aims, regulations and SOPs, which will be used for collecting and handling the obtained specimens. The overall scope and regulations of the bank should be open to the public, transparent and well known to the donors and recipients of the specimens.

1. *The Bank* will anonymize the collected specimens during the handling, storage and sharing with researchers.
2. The obtained specimens should be registered, documented, handled and stored according to specific SOPs. Each specimen is registered by *The Bank* as a coded Bank-number which is linked to the autopsy number; *The Bank* is the only one who can break the code.
3. All specimens are prepared for pathological validation and the pathology report is stored in the D-base together with all the clinical/genetic data.
4. Quality control is performed on all collected specimens to guarantee their suitability for research. All samples which do not match the parameters for quality control will be either discarded or used for different purposes (e.g. teaching, internal use within *The Bank*).

Safety

1. *The Bank* informs all tissue recipients on the possible hazardous nature of the specimens and asks the recipient to sign for handling all material with the necessary safety methods. *The Bank* will not be liable to any health risk/damage resulting from unsafe handling of the specimens.
2. All those potentially exposed to human specimens should be vaccinated against possible risks and regularly checked for the level of immunity.
3. Sharing data with applicants is performed under data protection.

4. All tissue recipients are responsible to return unused specimens to 'The Bank' and dispose of rests according to local legal, ethical and safety rules for disposal of human remains.

Sharing of specimens

1. 'The Bank' supplies specimens for peer-reviewed, ethically approved scientific projects. Applicants are subject to an accreditation process and have to fulfill a minimal set of criteria before their application is approved. These criteria are published by 'The Bank' and known in advance to each applicant.
2. The internal review committee of 'The Bank' will evaluate and approve the request based on availability of specimens, the feasibility and scientific merit of the proposed project.
3. Specimens are to be used solely for the requested/approved project and are not to be passed on to a third party without written permission from 'The Bank'. The review committee communicates her decision to the applicant.
4. 'The Bank' will act as a custodian of specimens (and their derivatives such as cells, RNA and DNA extracts) and there is no ownership.
5. 'The Bank' will accompany the specimens with all available clinical/genetic/pathological data in an anonymized form.
6. 'The Bank' formulates the terms and contractual obligations of sharing/transfer of specimens/data in a MTA and a Tissue recipient statement.

Financial gain

1. 'The Bank' defines the terms for financial compensation and cost-recovery obtained from recipients for the requested specimens.
2. Donated specimens may not be sold by 'The Bank' for commercial purposes to a for-profit organization. 'The Bank' will not have 'financial gain'; it operates as a non-profit organization but has the right to recover any legitimate costs made for technical or scientific services used for collecting, handling, management, storage and transport of the specimens.

3. When supplying specimens for the Bio-industry, 'The Bank' will sign a written agreement (MTA), which will define the terms of supplying the specimens and the future intellectual property, in case of registered patents, resulting from research performed on the specimens.

Publications

1. Each researcher/recipient of specimens will send an annual report to 'The Bank' about the results obtained with the specimens, including a list of published data/filed patent applications/registered patents.
2. In publications, use shall be made exclusively of the specific Bank-coded numbers (not autopsy numbers), in order to fully protect the anonymity of the donors. This also makes it possible for different researchers who were using specimens from the same donors, to get a full picture of the studied cases.
3. 'The Bank' will always be acknowledged in the scientific publications for supplying the specimens. Guidelines for authorship will be formulated in advance and make a clear distinction between the cases in which 'The Bank' acts as supplier of specimens or the studied in which scientific staff of 'The Bank' actively participates in the research project.

Appendix 2: Model standard evaluation protocol for Auditing BTB-banks (Referred to as 'The Bank')

1. 'The Bank' will undergo a review process biannually in the start-period and once in 5 years to come.
2. The evaluation will be conducted by an external review board, consisting of members who have a high scientific reputation in this field and have no direct contact or a conflict of interest with 'The Bank', so the process will be as objective as possible. The impact measures are required to determine the performance of 'The Bank' and state whether it is effectively meeting a critical scientific need. The impact of a bank is the most

- difficult characteristic to measure, although it becomes easier with time as the bank has established its methodological and legal-ethical code of conduct; also, with time, more researchers have been using specimens from the bank and more papers with high impact have been published based on these results. The achievement aspects include the strategic value of the Bank, the performance of the management and all the aspects relevant to scientific standing.
3. 'The Bank' will present the audit committee in advance with a report containing all relevant information.
 4. 'The Bank' will organize a site visit in which the facility will be examined and all topics discussed between the Audit committee and the team of 'The Bank'.
 5. The Audit-committee will evaluate/review various aspects of achievement by checking the following points:
 - What is the overall effective performance of 'The Bank'?
 - Does 'The Bank' operate through a donor program?
 - How many enrolled donors are registered and is there an increase/decrease in donor registration?
 - How many specimens have been provided by 'The Bank' for research? (in the current year and an Audit of the past years from the establishment of 'The Bank').
 - How many complex projects involving unusual or large quantity requests did 'The Bank' handle?
 - Does 'The Bank' apply a quality control of the specimens? Which method is used?
 - How many research projects have obtained specimens from 'The Bank'?
 - What was the quality of the supplied specimens?
 - How many publications resulted from the use of specimens (including bibliometric data analysis related to the number of publications and citation index)?
 - Does 'The Bank' circulate survey-questionnaires to request feedback from end-users on its general performance and the number, quality and timeliness of the supplied specimens?
 - How are the technical transfer and the intellectual property issues regulated?
 - Does 'The Bank' collaborate or supply specimens to the pharmaceutical industry and under what financial terms?
 - Does 'The Bank' claim a compensation for cost recovery from the academic end-users? If yes, under which regulations?
 - Does 'The Bank' perform a regular Strength; Weakness; Opportunities; Threats (SWOT) analysis of its operation?
 - Can the team of 'The Bank' cope with all the activities?
 - Is the facility appropriate/is there shortage of space/apparatuses?
 - Does 'The Bank' perform research on collected specimens? If yes, what are the national/international collaborations?
 - Is 'The Bank' still serving a critical need in the scientific community/bio-industry?
 - What are the funding resources of 'The Bank'?
 - Is 'The Bank' self sustainable and is it successful in attracting external funding/resources?
 - How does the management of 'The Bank' reach decisions concerning technical investments and personnel management?
 - Is there enough transparency in the presentation of 'The Bank' to the public?

References

- Alafuzoff I, Pikkarainen M, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bell J, Bodi L, Bogdanovic N, Budka H, Bugiani O, Ferrer I, Geipi E, Giaccone G, Graeber MB, Hauw JJ, Kamphorst W, King A, Kopp N, Korkolopoulou P, Kovacs CG, Meyronet D, Parchi P, Patsouris E, Preusser M, Ravid R, Roggendorf W, Seilhean D, Streichenberger N, Thal DR, Kretschmar H (2006) Interlaboratory comparison of assessments of Alzheimer disease-related lesions: a study of the BrainNet Europe Consortium. *J Neuropathol Exp Neurol* 65(8):740–757
- American Neurological Association Council on Ethical and Judicial Affairs (1999) Medical futility in end-of-life care; report of the Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA* 281:937–941
- Anderson R, Balls M, Burke MD, Cummins M, Fehily D, Gray N, De Groot MG, Helin H, Hunt C, Jones D, Price D, Richert L, Ravid R, Shute D, Sladowski D, Stone H, Thasler W, Trafford J, van der Valk J, Weiss T, Womack C, Ylikomi T (2001) The establishment of human research tissue banking in the UK and several western European countries: the report and recommendations of ecvam workshop 44. *Altern Lab Anim* 29(2):125–134

- Baker R (2005) A draft model aggregated code of ethics for bioethicist. *Am J Bioeth* 5:33–41
- Barnes M, Heffernan K (2004) The future uses dilemma: secondary uses of data and materials by researchers and commercial research sponsors. *Med Res Law Policy* 3:440–452
- Baeyens AJ, Hakimian R, Aamodt R, Spatz A (2002) The use of human biological samples in research; a comparison of the laws in the United states and Europe. *Biosci Law Rev* 5(5):155–160
- Beaulieu A (2004) From brain bank to database: the informational turn in the study of the brain. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 35:367–390
- Bell J, Ironside J (1997) Principles and practice of “high risk” brain banking. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23:281–288
- Bernat JL, Peterson LM (2006) Patient-centred informed consent in surgical practice. *Arch Surg* 141(1):86–92
- Bidaut-Russell M, Ravid R, Cruz-Sánchez FF, Grossberg GT, McKeel DW (1995) Survey of North American and European dementia brain banks: a 1994 directory. *Alzheimer's Dis Relat Disord* 9(4):193–202
- Borry P, Schotsmans P, Dierickx K (2006) How international is bioethics? Quantitative retrospective study. *BMC Med Ethics* 7:E1
- British Medical Association (1996) BMA guidelines on treatment decisions for patients in persistent vegetative states. British Medical Association, London
- Cambon-Thomsen A (2004) The social and ethical issues of post-genomic human bio banks. *Nat Rev Genet* 5(11):866–873
- Cassel C (1985) Research on senile dementia of the Alzheimer type; ethical issues involving informed consent. In: Melnick VL, Dubler NN (eds) *Alzheimer's dementia*. The Human Press inc., Clifton, pp 99–108
- Cassel CK (1998) Genetic testing and Alzheimer's disease; ethical issues for providers and families. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12(Suppl 3):S16–S20
- Caulfield T (2004) Tissue banking, patient rights, and confidentiality: tensions in law and policy. *Med Law* 23:39–49
- CIOMS/WHO (1993) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. In: Bankowski Z (ed) ISBN 92 9036 056 9. Sw.fr. 10
- Clayton EW (2005) Informed consent and bio banks. *J Law Med Ethics* 33(1):15–21
- Council of Europe Convention; Universal declaration, Ministers' Deputies; CM Documents CM (2005) 56 final 13 May 2005
- Council of Europe (1994). Draft convention for the protection of human rights and dignity of the human being; bioethics convention and explanatory memorandum. Directorate of Legal Affairs, European Union
- Council of Europe (2006) Recommendation of the committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin (958th meeting of the Minister's deputies)
- Council of Europe Convention; Universal declaration, Ministers' Deputies; CM Documents CM (2005) 56 final 13 May 2005
- Cruz-Sánchez FF, Tolosa E (1993) The need of a consensus for brain banking. *J Neural Transm* 39(suppl):1–4
- Cruz-Sánchez FF, Ravid R, Cuzner ML (1995) The European Brain Bank Network (EBBN) and the need of standardized neuropathological criteria for brain tissue cataloguing. In: Cruz-Sánchez FF, Cuzner ML, Ravid R (eds) *Neuropathological diagnostic criteria for brain banking*, European union biomedical and health research, vol 10. IOS Press, Amsterdam, pp 1–3
- Cruz-Sánchez FF, Mordini E, Ravid R (1997) Ethical aspects to be considered in brain banking. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 33:477–482
- Declaration of Helsinki (1964) Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th World medical Assembly, Helsinki, Finland
- Declaration of Helsinki (Edinburgh 2000) World Medicine Association. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland. Available at <http://www.wma.net>. Accessed Oct 2000
- Dickens BM, Pei N, Taylor KM (1996) Legal and ethical issues in genetic testing and counselling for susceptibility to breast, ovarian and colon cancer. *CMAJ* 154:813–818
- Duyckaerts C, Delaere P, Hauw JJ, Abbamondi-Pinto NL, Sorbi S, Allen I, Brion JP, Flament-Durand J, Duchen L, Kauss J (1990) Rating of the lesions in senile dementia of the Alzheimer type: concordance between laboratories. A European multicenter study under the auspices of EURAGE. *J Neurol Sci* 97:295–323
- European Directive on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, EC 2001/20, L 121, 01/05/2001 P. 0034–0044
- European Directive 2004/23/EC of the European Parliament and the European Commission on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, storage and distribution of human tissues and cells
- Ferrer I, Armstrong J, Parchi P, Capellari S, Arzberger T, Bell J, Budka H, Ströbel T, Giaccone G, Bogdanovich N, Fakai P, Riederer P, Al-Sarraj S, Ravid R, Kretzschmar H (2007) Effects of formalin fixation, paraffin embedding, and time of storage on DNA preservation in brain tissue: a BrainNet Europe study. *Brain Pathol* 17(3):297–303
- Fulford B, Mordini E (1994) Informed consent in psychiatry: cross cultural and philosophical issues. *Bull Med Ethics* 103:22–24
- Furness PN (2001) Research using human tissues—a crisis of supply? *J Pathol* 195:277–284
- Gindro S, Mordini E (1998) Ethical, legal and social issues in brain research. *Curr Opin Psychiatry* 11(5):575–580
- Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Ayme S (2003) Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet* 11(suppl 2):S88–122
- Gray N, Womack C, Jack SJ (1999) Supplying commercial biomedical companies from a human tissue bank in an NHS hospital—a view from personal experience. *J Clin Pathol* 52:254–256
- Hakimian R (2000) Disclosure of Huntington's disease to family members: the dilemma of known but unknowing parties. *Genet Test* 4:359–364

- Hakimian R, Korn D (2004) Ownership and use of tissue specimens for research. *JAMA* 292:2500–2505
- Harris J (2002) Law and regulation of retained organs: the ethical issues. *Leg Stud* 22(4):527–549
- Human Tissue Act (2004) UK (ISBN 0 10 543004 8)
- Human Tissue Authority (2006) The removal, storage and disposal of human organs and tissue, Code of practice
- Human Tissue (Scotland) Act 2006 The Bill for this Act of the Scottish Parliament was passed by the Parliament on 2nd February 2006 and received Royal Assent on 16th March 2006
- Holm S (2002) Ethics committees in Northern Europe. *Not Polit* 18:54–59
- Holm S (2006) The WMA on medical ethics; critical comments. *J Med Ethics* 32:161–162
- Holm S, Williams-Jones B (2006) Global bioethics—myth or reality? *BMC Med Ethics* 7:10
- Illes J, Bird SJ (2006) Neuroethics: a modern context for ethics in Neuroscience. *Trends Neurosci* 29(9):511–517
- Ironsides J, Bell J (1996). The high risk neuropathological autopsy in AIDS and Creutzfeldt-Jakob disease: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22:388–393
- Jack LA, Womack C (2003) Why surgical patients do not donate tissue for commercial research. Review records. *BMJ* 327:262
- Jacob MA (2006) Another look at the presumed-versus-informed consent dichotomy in post-mortem organ procurement. *Bioethics* 20:293
- Kass N, Dawson L, Loyo-Berrios NI (2003) Ethical oversight of research in developing countries. *IRB* 25:1–10
- Kismodi E, Hakimian R (2001) A survey of patient's rights representatives in Israeli hospitals; 1999–2000. *Med Law* 20(1):17–36
- Knoppers BM (2004) Biobanks, simplifying consent. *Nat Rev Genet* 5(5):485
- Knoppers BM (2005) Biobanking; international norms. *J Law Med Ethics* 33(1):7–14
- Korn D (1999) Genetic testing and the use of information. AEI Press, Washington
- Korn D (2000) Medical information privacy and the conduct of biomedical research. *Acad Med* 75:963–968
- Lipworth W (2005) Navigating tissue banking regulation: conceptual frameworks for researchers, administrators, regulators and policy-makers. *J Law Med* 13:245–255
- Lopez-Guerrero JA, Riegman PH, Oosterhuis JW, Lam KH, Oomen MH, Spatz A, Ratcliff C, Knox K, Mager R, Kerr D, Pezzella F, Van Damme B, Morente MM, Alonso S, Lombart-Bosch A (2006) TuBaFrost 4: access rules and incentives for a European tumour bank. *Eur J Cancer* 42(17):2924–2929
- Mager SR, Oomen MH, Morente MM, Ratcliffe C, Knox K, Kerr DJ, Pezzella F, Riegman PH (2007) Standard Operating Procedures for the collection of fresh frozen tissue samples. *Eur J Cancer* 43(5):828–834
- Malinowsky MJ (2005) Technology transfer in Biobanking; credits and population health futures. *J Law Med Ethics* 33(1):54–69
- Mallardi V (2005) The origin of informed consent. *Acta Otorhinolaryng. Ital* 25(5):312–327
- Maschke KJ, Murray TH (2004) Ethical issues in tissue banking for research: the prospects and pitfalls of setting international standards. *Theor Med Bioeth* 25:143–155
- Matsumoto I, Niwa SI, Ravid R (2002) Psychiatric brain banks: situation in Europe and Asia. In: Agam G, Belmaker RH, Everall I (eds) *The Post-Mortem brain in psychiatric research*. Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, pp 3–10
- Micke P, Ohshima M, Tahmasebpoor S, Ren ZP, Ostman A, Ponten F, Bolting J (2006) Biobanking of fresh-frozen tissue: RNA is stable in nonfixed surgical specimens. *Lab Invest* 86:202–211
- Molyneux CS, Wassenaar DR, Peshua N, Marsh K (2005) Even if they ask you to stand by a tree all day, you will have to do it (laughter)...!": community voices on the notion and practice of informed consent for biomedical research in developing countries. *Social Sci Med* 61:443–454
- Mordini E (1995) Ethical aspects of brain research. *Italy J Psychiatry Behav Sci* 5(1):35–41
- Morente MM (2004) Tissue banks; who decides what is ethical? *Eur J Cancer* 40(1):5
- Morente MM, Mager R, Alonso S, Pezzella F, Spatz A, Knox K, Kerr D, Dinjens WN, Oosterhuis JW, Lam KH, Oomen MH, van Damme B, van de Vijver M, van Boven H, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Lombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Passiukov A, Lejeune S, Therasse P, van Veen EB, Ratcliffe C, Riegman PH (2006) TuBaFrost 2: standardizing tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network. *Eur J Cancer* 42(16):2684–2691
- Nielsen AS, Ravid R, Kamphorst W, Jorgensen OS (2003) Apolipoprotein E ε4 in an autopsy series of various dementing disorders. *J Alzheimers Dis* 5(2):119–125
- Nishimura T (2005) The present state and problems of "The code of Medical Ethics" in Japan. *J Int Bioeth* 16(1–2):41–50
- Novotny TF, Mordini E, Chadwick R, Pedersen JM, Fabbri F, Lie R, Thanachailboot N, Mossialos E, Permanand G (2006) Bioethical implications of globalization: an international consortium project of the European Commission. *PLoS Med* 3
- Nuffield Council on Bioethics (1995) *Human tissue: 'Ethical and Legal issues'*. Nuffield Council on Bioethics, London, 155pp
- Orr S, Alexandre E, Clark B, Combes R, Fels LM, Gray N, Jensson-Rylander AC, Helin H, Koistinen J, Oimonen T, Richert L, Ravid R, Salonen J, Teesalu T, Thasler W, Trafford J, van der Valk J, von Versen R, Weiss T, Womack C, Ylikomi T (2002) The establishment of a network of European human research tissue banks. *Cell Tissue Bank* 3:133–137
- Padley D, Fergusin M, Warwick RM, Womack C, Lucas SB, Saldanha J (2005) Challenges in the testing of non-heart beating cadavers for viral markers; implications for the safety of tissue donors. *Cell Tissue Bank* 6(3):171–179
- Page AK (2004) Ethical issues in international biomedical research: an overview. *J Health Law* 37:629–665

- Pauwels E (2007) European commission; ethics for researchers; facilitating research excellence in FP7. Available at <http://www.europa.eu.int/comm/research/science-society>
- Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, Fleck LM, Gaines AD, Juengst ET, Karlinsky H, Miles S, Murray TH, Quaid KA, Relkin NR, Roses AD, St. George-Hyslop PH, Sachs GA, Steinbock B, Truschke EF, Zimm AB (1997) The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. *JAMA* 277:832–836
- Ravid R (1992a) Disclosure of mental illness to employers: legal resources and ramifications. *J Psychiatry Law* 20:85–102
- Ravid R (1992b) Legal and legislative trends in drug testing. *J Psychiatry Law* 19:281–294
- Ravid R (2002) Methodological considerations of the establishment of a brain bank for psychiatric research; The Amsterdam and European experience. In: Agam G, Belmaker RH, Everall I (eds) *The post-mortem brain in psychiatric research*. Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, USA
- Ravid R, Menon S (1993) Guidelines for disclosure of patient information under the Americans with disabilities Act. *Hosp Community Psychiatry* 44(3):280–281
- Ravid R, Swaab DF (1993) The Netherlands Brain Bank: a clinico-pathological link in aging and dementia research. *J Neural Transm Suppl* 39:143–153
- Ravid R, Swaab DF (1995) Brain Banking in Alzheimer's disease: pitfalls and potentials. *J Neuropath Appl Neurobiol* 21(Suppl 1):18–19
- Ravid R, Winblad B (1993) Brain banking in Alzheimer's disease: factors to match for, pitfalls and potentials. In: Corain B, Iqbal K, Nicolini M, Winblad B, Wisniewski H, Zatta P (eds) *Alzheimer's disease: Advances in clinical and basic research*. John Wiley & Sons, Sussex, UK, pp 213–218
- Ravid R, van Zwielen EJ, Swaab DF (1992) Brain banking and the human hypothalamus – factors to match for, pitfalls and potentials. In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, Van Leeuwen FW (eds) *Progress in brain research. The human hypothalamus in health and disease*, vol 93. Elsevier, Amsterdam pp 83–95
- Ravid R, Swaab DF, Kamphorst W, Van Zwielen EJ (1995a) A golden standard protocol for the brain banking society? The Amsterdam Experience. *J Neuropathol Exp Neurol* 54(Suppl 25):26S
- Ravid R, Swaab DF, Van Zwielen EJ, Salehi A (1995b) Controls are what makes a brain bank go round. In: Cruz-Sanchez FF, Ravid R, Cuzner ML (eds) *Neuropathological diagnostic criteria for brain banking*. IOS Press, Amsterdam, pp 4–13
- Ravid R, Swaab DF, Kamphorst W, Salehi A (1998) Brain banking in aging and dementia research. The Amsterdam experience. In: Fisher A, Yorshida M and Hanin I (eds) *Progress in Alzheimer's and Parkinson's disease*. Plenum Press, New York, pp 277–286
- Ravid R, Kamphorst W, Kahlmann M, Holtrop A (2001) Brain banking in psychiatric disorders – the Amsterdam experience. In: Myoshi K, Shapiro C, Gaviria M, Morita Y (eds) *Contemporary neuropsychiatry*. Springer-Verlag Tokyo, pp 326–329
- Reymond MA, Steinert R, Escourrou J, Fourtanier G (2002) Ethical, legal and economic issues raised by the use of human tissue in post genomic research. *Dig Dis* 20:257–265
- Riegman PH, Dijen WN, Oomen MH, Mager R, Oosterhuis JW (2006) TuBaFrost 1: uniting local frozen Tumour banks into a European network; an overview. *Eur J Cancer* 42(16):2678–2683
- Roses AD (1998) Genetic testing and Alzheimer disease: the promise. *Alz Dis Assoc Dis* 12(3):S3–S9
- Royal College of Pathologists (2001) Transitional guidelines to facilitate changes in procedures for handling surplus and archival material from human biological samples. Royal College of Pathologists, London <http://www.rcpath.org/activities/publications/transitional.html> [22 May 2002]
- Salai M, Vonsover A, Pritch M, von Versen R, Horosowski H (1997) Human immunodeficiency virus (HIV) inactivation of banked bone by gamma irradiation. *Ann Transplant* 2(1):55–56
- Sampogna (2006) Creation and governance of human genetic research databases. *OECD* 9–17
- Schmitt A, Bauer M, Heinsen H, Feiden W, The Consortium of BrainNet Europe II, Falkai P, Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell JE, Bogdanovic N, Bruck W, Budka H, Ferrer I, Giaccone G, Kovacs GG, Meyronet D, Palkovits M, Parchi P, Patsouris E, Ravid R, Reynolds R, Riederer P, Roggendorf W, Schwalber A, Seilhean D, Kretschmar H (2007) How a neuropsychiatry brain bank should be run: a consensus paper of BrainNet Europe II. *J Neural Transm* 114(5):527–537
- Snyder L, Leffler C (2005) Ethics and human rights committee, American College of Physicians. *Ann Int Med* 142:560–582
- Tenenholz-Grinberg L, De Lucena Ferretti RE, Farfel JM, Leite R, Pasqualucci CA, Rosemberg S, Nitrini R, Nascimento Saldiva PH, Filho WJ, Brazilian Aging Brain Study Group (2006) Brain bank of the Brazilian aging brain study group—a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell Tissue Bank* 82(2):151–162
- Thoret Y, Kantin S (1994) Historical development of legal protection for the rights of mentally ill persons in France. *Hosp Community Psychiatry* 45(12):1211–1214
- Tully J, Ninis N, Booy R, Viner R (2000) The new system of review by multicentre research ethics committees; prospective study. *BMJ* 320(7243):1179–1182
- Universal declaration on Bioethics and human rights adopted by UNESCO's General Conference 19.10.2005. Available at <http://www.unesco.org>
- Van Swieten JC, Bronner IF, Azmani A, Severijnen LA, Kamphorst W, Ravid R, Rizzu P, Willemsen R, Heutink P (2007) The DeltaK280 mutation in MAP tau favors exon 10 skipping in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 66(1):17–25
- Van Veen EB, Riegman PH, Dinjens WN, Lam KH, Oomen MH, Spatz A, Mager R, Ratcliffe C, Knox K, Kerr D, Van Damme B, Van de Vijver M, Van Boven H, Morente MM, Alonso S, Kerjaschki D, Pammer J, Lopez-Guerrero JA, Liombart Bosch A, Carbone A, Gloghini A, Teodorovic I, Isabelle M, Passiukov A, Lejeune S, Therasse P, Oosterhuis JW (2006) TuBaFrost 3: regulatory and ethical

- issues on the exchange of residual tissue for research across Europe. *Eur J Cancer* 42:2914–2923
- Von Versen R (1999) Musculoskeletal tissue banking in Europe—regulations and quality assurance. *Ann Chir Gynaecol* 88(3):215–220
- Von Versen R, Monig HJ, Salai M, Bettin D (2000) Quality issues in tissue banking: quality management systems—a review. *Cell Tissue Bank* 1(3):181–192
- Whitehouse PJ (2003) The rebirth of bioethics: extending the original formulations of Van Rensselaer Potter. *Am J Bioeth* 3:W26–W31
- Whitehouse PJ (2006) Quality of life: the bridge from the cholinergic basal forebrain to cognitive science and bioethics. *Alzheimer's Dis* 9:447–453
- Winickoff DE, Winickoff RN (2003) The charitable trust as a model for genomic bio banks. *N Engl J Med* 349:1180–1184
- Womack C (2002) Ethical issues relating to supply of human tissue to the commercial biomedical sector. *Cell Tissue Bank* 3:203–209
- Womack C (2006) Supply and use of human tissue for research purposes: survey of BATB affiliated tissue banks. *Cell Tissue Bank* 7(3):207–209
- Womack C, Gray NM (2000) Human research tissue banks in the UK National Health Service: law, ethics, controls and constraints. *Br J Biomed Sci* 55:250–253
- Womack C, Gray N, Aikens J, Jack A (2000) The Peterborough hospital human tissue bank. *ATLA* 28:259–270
- Womack C, Gray NM, Pearson JE, Fehily D (2001) Cadaveric tissue supply to the commercial sector for research: collaboration between NHS pathology and NBS tissue services extending the options for donors. *Cell Tissue Bank* 2:51–55