

Helsedirektoratet  
Pb. 220 Skøyen  
0213 Oslo

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet

Vår ref.: 2018/86

Deres ref.: 18/15866

Dato: 27.11.2018

## Laboratorieveileder for genetiske analyser av fødte

Bioteknologirådet har på rådsmøtene 18. september og 24.-25. oktober 2018 diskutert utkastet til Laboratorieveileder for genetiske analyser av fødte fra Helsedirektoratet 21.06.2018.

### 1. Bakgrunn

Genomiske undersøkelser for å identifisere genetiske sekvensvarianter kan være nødvendig ved diagnostikk av sjeldne, genetiske tilstander, men kan også ha stor nytteverdi i et bredt lag av norsk helsevesen. Det er få genetiske avdelinger som tilbyr heleksomsekvensering, og ingen tilbyr helgenom. En av årsakene er at tolkningen av data er krevende. Det tar lang tid for bioinformatikere og molekylærbiologer å tolke resultatene. Tolkningen er særlig utfordrende fordi man finner svært mange genvarianter med usikker betydning (VUS). Ved heleksom finner man også gener med usikker betydning (GUS). Medisinsk genetikk er videre et krevende felt, og det er en utfordring for både fagfolk i helsevesenet, politikere og andre å ha oppdatert kunnskap på feltet.

Persontilpasset medisin har potensial til vesentlig å forbedre forebygging, diagnostisering og behandling av flere medisinske tilstander i Norge. Samtidig er det flere utfordringer knyttet til persontilpasset medisin, som for eksempel prioriteringer i helsevesenet, retten til å ikke vite og håndtering av usikre funn

Veilederen har som mål å gi generelle anbefalinger for bruk av genetiske analyser av fødte individer i helsevesenet (ikke forskning) og Bioteknologirådet ser det som positivt at Helsedirektoratet har utviklet veilederen i samarbeid med spesialister fra de ulike avdelingene innen medisinsk genetikk i Norge. Bioteknologirådet håper veilederen kan bidra til et godt og effektivt helsevesen samt minimere sannsynligheten for feildiagnostikk og -behandling.

Genomiske undersøkelser utføres i dag ved fem sykehus i Norge (Oslo, Skien, Bergen, Trondheim og Tromsø). Målet med veilederen er å sikre at pasienter i hele landet får samme tilbud om helsehjelp og at de ulike genetiske avdelingene har de samme retningslinjene for klassifisering og klinisk

tolkning av genetiske sekvensvarianter samt lik praksis vedrørende tilbakemelding om usikre varianter til rekvirenter og pasienter.

Det er viktig å være klar over at eksom- og helgenomundersøkelser ikke kan gi svar på alle spørsmål. For det første er det en rekke sammenhenger mellom genvarianter, miljø og sykdom vi i dag ikke kjenner og i tillegg har metodene teknologiske svakheter ved at de foreløpig ikke påviser delesjoner og duplikasjoner, som er relativt vanlige årsaker til genetisk sykdom. Det finnes heller ennå ikke genpaneler for alle sykdomsgrupper.

## 2. Bioteknologirådets generelle kommentarer til veilederen

Kunnskap om menneskets arvestoff og hva det kan fortelle om sykdom, adferd og personlige egenskaper er i svært rask utvikling. Dette skjer samtidig som at kostnadene på genetiske undersøkelser faller raskt og at avanserte dataanalyser blir lettere tilgjengelig. Genetikken er derfor i stor endring både innenfor og utenfor helsevesenet. Innenfor helsevesenet er det til nå spesialistavdelinger for medisinsk genetikk som har gjennomført analyser, tolket funnene og formidlet svarene til pasientene eller hennes pårørende. Med den utvikling som skjer på dette området bør en stille seg spørsmål om denne arbeidsformen også vil være optimal i den neste 5-10 årene. På et felt som er i så rask endring, er det vesentlig å jevnlig oppdatere retningslinjer og veiledere.

Bioteknologirådet har jobbet med ny bruk av DNA-testing over tid og har blant annet nylig avgitt uttalelser knyttet til hvorvidt foreldre skal kunne teste sine barn,<sup>1</sup> om politiets bruk av DNA-tester<sup>2</sup> og skal arrangere et åpent møte om sosial bruk av DNA-tester før jul i år.

Kromosomundersøkelser (med f.eks. aCGH eller karyotyping), er i dag vanlig brukte genomisk undersøkelser, men er ikke omtalt i veilederen. Bioteknologirådet synes det er uheldig siden det særlig er aCGH som i dag oftest gir rapporteringspliktige, utilsiktede funn. Bioteknologirådet mener derfor at alle typer kromosomundersøkelser bør inkluderes i veilederen.

Laboratorieveilederen skal være rettet mot genetiske laboratorier, men går langt i å gi anbefalinger til behandlende leger. Et spørsmål er om disse punktene hører hjemme i en laboratorieveileder for genetiske laboratorier.

Begrepet «gentest», som er brukt i dokumentet, må defineres i ordlisten. En definisjon som ville passe til hvordan «gentest» er brukt i dette dokumentet, er: «Gentest: En bestemt genetisk undersøkelse som laboratoriet tilbyr sine rekvirenter (enten test for en enkelt variant i DNA-sekvensen, sekvenserings- eller MLPA-analyse av ett gen, målrettet eller eksombasert sekvenseringsanalyse av panel med flere gener, heleksom – eller helgenomanalyse)». Imidlertid er ikke dette en spesielt god bruk av ordet gentest, som vanligvis forstås som en enkel ja/nei-test for en bestemt DNA-variant. Det ville være bedre å benytte ordet «genetisk undersøkelse» i stedet for «gentest». «Genetisk undersøkelse» er definert i bioteknologiloven, og lovgivning for ulike typer genetiske undersøkelser er bestemt i loven.

---

<sup>1</sup> Brev av 13.07.2018 angående «DNA-tester av barn utenfor helsevesenet»

<sup>2</sup> Brev av 01.11.2018 angående «DNA i politiarbeid: Nye metoder, nye problemstillinger»

### 3. Bioteknologirådets kommentarer på de ulike punktene i høringsutkastet

#### 3.1. En genetisk test skal ikke tas i bruk i klinisk praksis uten tilstrekkelig klinisk validering (1.1 i veilederen).

- *«Før en genetisk test tas i bruk må det foreligge sikker dokumentasjon på at testen eller metoden kan påvise eller predikere sykdom i relevante pasientgrupper.»*

Kunnskapen på feltet øker raskt, og Bioteknologirådet ønsker at norsk helsevesen skal ha et høyt ambisjonsnivå innen medisinsk genetikk. Etter Bioteknologirådets skjønn bør det være opp til det nasjonale og internasjonale fagmiljøet å løpende utvikle testmetoder, genpaneler og spesifikke genetiske undersøkelser i takt med kunnskapsgrunnlaget.

Bioteknologirådet mener det bør utypes hva som menes med «tas i bruk». Menes det at laboratoriet begynner å tilby testen, eller at rekvirenten rekvirerer en ny test? På samme måte bør «klinisk praksis» defineres.

Bioteknologirådet mener videre at det bør fremgå klarere av veilederen på hvilket nivå en krever «sikker dokumentasjon» og «klinisk validering». For eksempel er det ikke klart om en sikter til i) selve testmetoden (som for eksempel helgenomsekvensering eller Sangersekvensering); ii) et spesifikt genpanel (f.eks. panel med 50 gener for en gitt sykdom) eller iii) en spesifikk genvariant (for eksempel én spesifikk variant av BRCA1-genet). Vi antar at Helsedirektoratet mener at kravet skal være oppfylt for alle disse analysene, men veilederen bør ha en presisering på dette punktet. Et annet spørsmål er hva Helsedirektoratet legger i «klinisk validering» og om det skal gjelde for alle genvariantene som for eksempel inngår i et stort genpanel.

Om Helsedirektoratet skulle sikte til tester for spesifikke genvarianter vil det være tilnærmet umulig å tilfredsstille dette punktet. Vil det eksempelvis si at en skal studere enhver genvariant i en populasjon og fastsette en klar sammenheng mellom en genvariant og sykdom? Bare det faktum at en stor andel av genvariantene er nye og begrenset til et fåtall personer gjør dette urealistisk.

Genetikk er et fagfelt som er svært komplekst. Per i dag vet vi at det finnes over 20 000 proteinkodende gener og et mangfold varianter for hvert enkelt gen på grunn av ulike basesekvens mellom individer. I tillegg produseres ulike genvarianter på grunn av alternativ splicing der primærtranskriptet kan deles opp på ulike måter og dermed gi opphav til ulike proteinprodukter fra samme gen. Hvor aktivt et gen er bestemmes i tillegg av epigenetikk hvor blant annet mikroRNA inngår.

I veilederen vises det til ESHG (europeisk forening for human genetikk) sin veileder for genomiske undersøkelser i klinikk, men når ESHG skriver om «validering»<sup>3</sup> er det på et overordnet nivå (helgenomsekvensering) og ikke knyttet til f.eks. en test for én spesifikk genvariant.

#### 3.2. Før en genetisk test skal tas i bruk, skal den kliniske nytteverdien av testen dokumenteres (1.2 i veilederen)

- *«Før en genetisk test tas i bruk må det dokumenteres at testresultatet har betydning for behandling og/eller oppfølging av pasienter i den relevante pasientpopulasjonen. Det bør*

---

<sup>3</sup> <https://www.nature.com/articles/ejhg2015226#validation>

*også dokumenteres hvorvidt bruk av testen har effektiviserende og/eller kostnadmessige fordeler sammenlignet med annen tilgjengelig diagnostikk.»*

Som nevnt over i 3.1 mener Bioteknologirådet at begrepet «tas i bruk» må defineres. Menes det her laboratoriet som tilbyr testen eller at rekvirenten rekvirerer testen?

Bioteknologirådet mener det i utgangspunktet er viktig at nytteverdien av testen skal dokumenteres, men som over i avsnitt 3.1 fremstår det uklart hva Helsedirektoratet egentlig mener med dette punktet.

Bioteknologirådet mener punkt 1.2 er uheldig, da det impliserer at mange gener for psykisk utviklingshemning, medfødte utviklingsavvik og nevrologiske sykdommer ikke kan undersøkes fordi resultatet av undersøkelsen ikke vil ha en behandlingsmessig konsekvens eller utløse spesiell oppfølging av pasienten. Det impliserer også at heleksom- og helgenomundersøkelser ikke kan tilbys/rekvireres, siden man ikke på forhånd kan vite om resultatet har betydning for oppfølging eller behandling.

Bioteknologirådet mener at punkt 1.2 kan fjernes fra veilederen, da punkt 1.1 er tilstrekkelig.

### **3.3. Før en test tas i bruk bør diagnostisk utbytte vurderes (1.3 i veilederen)**

- *«Diagnostisk utbytte defineres som sannsynligheten for at en test kan identifisere en patogen variant og diagnose kan stilles i en gitt pasientpopulasjon. Det diagnostiske utbyttet bør vurderes før en genetisk test implementeres i diagnostikken. Både valg av teknologi og hvilke gener som skal inngå i et testregime/genpanel bør vurderes opp mot forventet diagnostisk utbytte. Diagnostisk utbytte kan være et bra mål for klinisk nytteverdi av en test.»*

Diagnostisk utbytte er i større grad enn tidligere retningsgivende for rekvisisjon av genomiske undersøkelser og det er innarbeidet i helsetjenesten at tester som rekvireres skal ha nytteverdi.

Diagnostisk utbytte kan være et mål på om andre undersøkelser kan identifisere sykdommen vel så godt som de genetiske. Et eksempel er arvelig høyt kolesterol (familiær hyperkolesterolemi) som har høyt diagnostisk utbytte, fordi måling av serum-kolesterol allerede har identifisert mange av pasientene på forhånd. Et annet eksempel er immunsvikt – som også har høyt diagnostisk utbytte fordi andre undersøkelser allerede indikerer immunsvikt. Høyt diagnostisk utbytte i disse tilfellene betyr ikke at en genetisk undersøkelse har høy klinisk nytte – ved at det finnes andre undersøkelser som på forhånd kan indikere diagnosen.

Ved undersøkelse av hyppige sykdommer med fenokopier (arvelig kreft, arvelig aortasykdom), derimot, er det svært nyttig å få bekreftet at sykdommen er arvelig for å få tilgang til livreddende oppfølging og behandling, men på grunn av fenokopier tester mange negativt (lavt diagnostisk utbytte, men høy klinisk nytte for de få).

Punkt 1.3 slik det nå står gi lite verdi utover det som er knyttet til ressursbruk og økonomi. Bioteknologirådet foreslår å stryke punkt 1.3.

Om punkt 1.3 blir stående bør «kan være et bra mål», endres til «kan være et godt mål». Videre bør det defineres hva som ligger i «vurderes».

### **3.4. Det analytiske oppsettet bør innrettes mot den kliniske problemstillingen slik at sjansen for tilfeldige funn minimeres (1.4 i veilederen)**

- *«Genetiske analyser bør i utgangspunktet kun inkludere sikre sykdomsgivende gener som er relevante for den kliniske problemstillingen»*

Tidligere gav det mening å bare teste for et gen som kunne gi nyttig informasjon. Med dagens genomsekvenseringssteknologi er situasjonen snudd på hodet ved at en faktisk har kjennskap til tilnærmet alle genvariantene til en gitt pasient, selv om hovedparten av genvariantene ikke er interessante i en klinisk setting. Bioteknologirådet forstår derfor Helsedirektoratet slik at genomsekvenseringssteknologier frarådes ved kjente kliniske problemstillinger fordi det øker sjansen for tilfeldige funn.

Det er mulig i dag å bestemme seg for hvilke gener en skal studere (bruk av «filtre» som bare viser relevante gener) for på den måten å både gjøre analysen mer effektiv, men også for å redusere sjansen for tilfeldige funn. I Norge i dag er det praksis å inkludere alle gener i en panel-analyse som har dokumentert sammenheng med sykdommen (LOD-score). Dette er i dag og vil også over tid trolig være den foretrukne metoden og burde vært presisert i veilederen.

Bioteknologirådet mener 1.4 bør endres til «Genetiske undersøkelser som tilbys i helsevesenet bør kun inkludere sykdomsgivende gener som er relevante for den kliniske problemstillingen, med unntak av heleksom- og helgenomanalyser.»

### **3.5. Laboratoriet skal ha rutiner for tilbakemelding av tilfeldige funn (1.5 i veilederen)**

- *«Laboratoriet skal ha utarbeidet rutiner for håndtering av tilfeldige funn. I konkrete tilfeller hvor man vurderer å gi tilbakemelding om tilfeldig funn må det gjøres en helhetsvurdering av varianten som er påvist, sykdommens alvorlighetsgrad, og muligheter for behandling. I beslutningsprosessen er det viktig at tilstrekkelig kompetanse på tolkning av genetiske varianter, den aktuelle sykdommen, samt medisinsk etikk inkluderes. Dette kan eksempelvis ivaretas ved at klinisk etikkomite eller annet fagråd.»*

Bioteknologirådet støttet Direktoratet i at laboratoriene bør ha rutiner for håndtering av funn som ikke er relevante for den aktuelle sykdommen, men som likevel kan være relevante å informere pasienten om. En aktuell problemstilling er for eksempel funn som viser at oppgitt far ikke er biologisk far. Om en bare ser etter genvarianter med kjent sammenheng med en sykdom hos en gitt pasient vil dette bli aktuelt kun i et lite antall tilfeller. Dette punktet bør imidlertid også sees sammen med avsnittet om genetisk veiledning og pasientens innsynsrett i avsnitt 3.15 nedenfor.

Bioteknologirådet foreslår å endre teksten i 1.5 til:

«Laboratoriet skal ha rutiner for håndtering av funn som har betydning for helsen, men som ikke er relevante for den aktuelle problemstillingen. Slike funn skal kun rapporteres tilbake dersom de har konsekvenser for behandling eller forebygging av sykdom.»

### **3.6. Klassifisering av varianter bør gjøres basert på retningslinjer fra The American College of Medical Genetics (ACMG) (1.6 i veilederen)**

- *«Retningslinjene fra ACMG beskriver et objektivt system for variantbedømming som gjennom objektive kriterier gjør det mulig å gruppere genetiske varianter i 5 ulike klasser.*

*Klasse 1; ikke-patogen Klasse 2; sannsynlig ikke-patogen Klasse 3; ukjent/usikker betydning Klasse 4; sannsynlig patogen Klasse 5; patogen»*

Retningslinjene fra ACMG brukes i dag ved alle de norske medisinske genetikk avdelingene i Norge. Det finnes mange tilsvarende retningslinjer, og et spørsmål er hvorfor veilederen binder seg til å bruke de amerikanske retningslinjene. Utviklingen på feltet går fort, og det kan komme andre retningslinjer som er bedre. I EU pågår det nå et arbeid med å utarbeide en ny klassifisering av genvarianter. Derfor kan det stilles spørsmål ved om det er hensiktsmessig at veilederen anbefaler et gitt klassifiseringssystem.

Bioteknologirådet foreslår å endre overskriften til «Klassifisering av genetiske varianter i norske laboratorier bør gjøres basert på de samme retningslinjer.»

### **3.7. De genetiske testene som tilbys av et laboratorium bør publiseres på Genetikportalen.no (1.7 i veilederen)**

- *«Genetikportalen gir en oversikt over det nasjonale tilbudet av genetiske tester. Portalen synliggjør hvilke tester som tilbys i de ulike virksomhetene, og er blant annet et virkemiddel for å sikre likeverdig tilbud innen genetisk diagnostikk.»*

Bioteknologirådet synes det er positivt at det er utviklet en portal for medisinske-genetiske analyser i Norge. På Genetikportalen.no kan man få oversikt over de medisinske-genetiske analysene som til enhver tid utføres på norske sykehus. Nettsiden gir informasjon både til pasienter som ønsker en gitt genetisk undersøkelse og til leger som kan se hvilke laboratorier som tilbyr de ulike genetiske undersøkelsene. Bioteknologirådet stiller imidlertid spørsmål om det er hensiktsmessig at en veileder som skal gjelde i flere år spesifiserer et nettsted.

### **3.8. Ny analyse av lagrede sekvensdata krever vanligvis ny rekvisisjon (1.9 i veilederen)**

- *«Rekvisisjon av genetiske undersøkelser anses som en avtale om å utføre en genetisk analyse i et avgrenset tidsrom. Rapport til rekviert skal baseres på det kunnskapsgrunnlaget som finnes når den rekvirerte analysen utføres. Laboratoriet er således ikke forpliktet til å reanalysere lagrede sekvensdata rutinemessig. Eventuell*

*ny analyse av allerede lagrede data vil først og fremst være aktuelt hvis laboratoriet mottar en ny rekvisisjon.»*

Normalt er det riktig å ikke gjøre nye analyser lenge etter at en pasient oppsøkte helsevesenet og samtykket som lå til grunn for analysen ligger tilbake i tid. Retten til ikke å vite og personvern hensyn tilsier en praksis der en ikke skal reanalysere lagrede sekvensdata lenge etter at pasienten oppsøkte helsevesenet.

Innenfor genetikkfeltet er det imidlertid ikke like opplagt. Genetikkfeltet er i rask utvikling og det som ble tolket som en ufarlig genvariant i 2017 kan, i 2019 vise seg å være sykdomsgivende – eller motsatt. Det er heller ikke nødvendigvis enighet om tolkningen av en gitt genvariant. I dag finnes mer enn 60 000 genetiske tester som tilbys av flere enn 1600 laboratorier verden over.<sup>4</sup> Når samme prøve sendes til ulike laboratorier, har en studie publisert i *New England of Medicine* vist at rundt 17 % av genvarianter klassifiseres ulikt i de forskjellige laboratoriene.<sup>5</sup>

Helsedirektoratet viser til retningslinjene fra ESHG som belegg for at en ny analyse av dataene (IKT-analyse, ikke blodprøve eller biokjemisk DNA-analyse) krever ny rekvisisjon. ESHG skriver imidlertid selv:

*«On the other hand, if at a particular moment, it is decided – by the lab or by the community of experts in the disease – to change a variant from one class to another, the lab is responsible for reanalyzing the available data, re-issuing a report on the basis of the novel evidence, and also re-contacting referring clinicians for the patients that are possibly affected by the new status of the variant. A system effectively linking patients and variants, and allowing for the retrieval of the affected cases when variants are re-classified is necessary in such a situation. »*

Slik vi tolker ESHG så anbefaler de klart, i motsetning til veilederen, at en bør ta en ny analyse/retolking dersom en genvariant har blitt reklassifisert.

Bioteknologirådet støtter ESHG i dette og mener at det bør etableres IKT-systemer der en kan spore opp pasienter med en spesifikk genvariant for å kunne gi oppdaterte opplysninger om en genvariant reklassifiseres på en måte som gjør at det har betydning for pasienten eller hennes pårørende.

Selv om dette vil gjelde et stort antall pasienter, bør det være mulig å bruke automatiserte analyseprogrammer som gir beskjed hvis det har skjedd en reklassifisering av betydning. Dette vil gjelde uavhengig av om det er en genvariant som tidligere var klassifisert som sykdomsgivende som ikke lenger er det, eller motsatt. I dialogen med pasienten, og evt. dens familie, i forkant av en genetisk undersøkelse er det viktig at en informerer om muligheten for reklassifisering og veilederen kunne med fordel ha gitt føringer på hvordan pasientene kan samtykke til om de vil ha oppdatert informasjon ved endringer i risikobildet.

Alternativt bør det presiseres i svarrapporten at vurderingen er gjort ut fra dagens kunnskap og at en ny analyse senere vil kunne gi en annen konklusjon. Et annet alternativt er at det er et tidsvindu («avgrenset tidsrom»), på f.eks. to år, der rekvisisjonen fortsatt er gyldig og det ikke er behov for en ny rekvisisjon. Se også rådets kommentarer til avsnittene 3.9 og 3.10.

Direktoratet bør uansett forklare hvorfor ordet «vanligvis» benyttes i tittelen. Hvilke eksempler er det en tenker på som unntakene fra «vanligvis»?

---

<sup>4</sup> Shah et al., 2016. Identification of misclassified ClinVar variants using disease population prevalence. Biorxiv

<sup>5</sup> Rehm HL et al., 2015 ClinGen—the Clinical Genome Resource. N Engl J Med.

### **3.9. Når en variant påvises hos ny pasient bør klassifiseringen revurderes hvis varianten ikke er revurdert i løpet av de siste 6 månedene (1.10 i veilederen)**

- *«Når ny pasient får påvist en variant som laboratoriet tidligere har klassifisert i kategori 2,3 eller 4, bør laboratoriet revurdere klassifiseringen av varianten hvis det er lengre enn 6 måneder siden denne ble vurdert i laboratoriet. Ved funn bør klasse 5 varianter revurderes hvis det er lengre enn maksimalt 12 måneder siden sist varianten ble vurdert, og i tilfeller hvor sykdomsprogresjon eller kliniske parametere ikke samsvarer med forventet fenotype hos pasienten.»*

Her står pasientens behov for oppdatert informasjon opp mot klinikkens behov for en effektiv drift. De internasjonale databasene oppdateres jevnlig og det er etter Bioteknologirådets syn uheldig at pasientene kan risikere å få behandlingsråd som kan være 12 måneder gamle. I verste tenkelige tilfelle kan en reklassifisering fra 5 til 3/2/1 (eller motsatt 1 reklassifisert til 4/5) føre til at pasienter med denne genvarianten blir feilbehandlet i ett år. Saken om feilanalyse på Ullevål skyldes nettopp denne type feil – at en genvariant var reklassifisert fra en sannsynlig sykdomsgivende til en ikke sykdomsgivende genvariant.

Bioteknologirådet har forståelse for behovet for å effektivere analysearbeidet, men vil likevel oppfordre til at det gjøres en ny vurdering av hver enkelt påviste sekvensvariant eller etableres systemer der en benytter så oppdaterte datagrunnlag som mulig og at de foreslåtte tidsfristene er absolutt ytterpunkter.

Som påpekt i avsnittet over bør det etableres IKT-systemer som kan identifisere aktuelle pasienter så snart en genvariant er reklassifisert.

### **3.10. Laboratoriet må ha et system som kobler variant og pasient (1.11 i veilederen)**

- *«Laboratoriet må ha et system som kobler variant og pasient, slik at rekvirenten/pasienter ved behov kan kontaktes på nytt hvis en allerede tolket variant reklassifiseres.»*

Bioteknologirådet er svært usikre på hvordan dette forslaget samsvarer med forslaget i avsnitt 3.8, hvor det kreves ny rekvisisjon for å gjøre en reanalyse av lagrede sekvensdata. Konkret skriver direktoratet «Rapport til rekvirent er basert på det kunnskapsgrunnlaget som finnes når den rekvirerte analysen utføres.»

Dersom laboratoriet skal kontakte rekvirenter/pasienter ved revurdering av varianter, trengs et system for å koble genvariant og pasient. Bioteknologirådet vil påpeke at det her eventuelt bør etableres nasjonale løsninger, eller benytte allerede eksisterende internasjonale løsninger, for å unngå at hvert enkelt analyselaboratorium må etablere sitt eget IKT-verktøy.



### **3.11. Virksomheter som utfører genetiske analyser skal kunne dokumentere systemer for kontinuerlig kvalitetssikring av de genetiske testene og metodene som brukes (2.1 i veilederen)**

- *«En virksomhet som tilbyr medisinsk genetiske tester med formål om å yte helsehjelp må kunne dokumentetere at virksomheten har implementert systemer for kontinuerlig og systematisk kvalitetssikring og validering av de tjenester som tilbys.»*

Laboratoriet ved OUS bruker EMQN (European Molecular Biology Quality Network)-nettverket for EQA (European Quality Assessment). Dette er et kvalitetssikringsverktøy hvor det er blindet genetisk analyse inkludert formulering av fullstendig prøvesvar, av biologiske prøver som kommer tilsendt fra EMQN, med bedømmelse. Bioteknologirådet regner med at laboratorier ved norske sykehus bruker EMQN eller tilsvarende for kontinuerlig kvalitetssikring.

Bioteknologirådet mener at det er viktig at laboratorier som utfører genetiske analyser akkrediteres.

Kravet i 2.1 er imidlertid hjemlet i andre lover og forskrifter, og kan etter Bioteknologirådets skjønn tas ut av veilederen uten å forringe kvaliteten på tjenesten.

### **3.12. Rapportering om sikre varianter (3.2 i veilederen)**

- *«Varianter som oppgis bør følge gjeldende nomenklatur fra Human Genome Variation society. Patogene (klasse 5) og sannsynlig patogene (klasse 4) varianter som er relevante for den kliniske problemstillingen/fenotype rapporteres. Heterozygote varianter i gener som gir recessiv sykdom kan rapporteres i tilfeller hvor dette anses som klinisk relevant.»*

Bioteknologirådet mener at tittelen bør endres til «Rapportering av patogene og sannsynligvis patogene varianter.» Setningen «Heterozygote varianter i gener som gir recessiv sykdom kan rapporteres i tilfeller hvor dette anses som klinisk relevant.» bør forklares. Med klinisk relevans antar Bioteknologirådet at det kan være situasjoner hvor det er en mulighet for at pasienten er hemizygot for mutasjonen og en delesjon på det andre allelet, som ikke blir detektert ved sekvenseringsanalyse. Hvis direktoratet anbefaler at det skal gis informasjon om bærerstatus bør det fremgå tydeligere av veilederen.

Bioteknologirådet vil påpeke at dette punktet bør sees i lys av at pasienter har rett til å få rådata utlevert på grunn av innsynsrett i egne helseopplysninger. Ved fullt innsyn i egne rådata kan pasienten for eksempel finne ut om hun er bærer av en genetisk sykdom.

### **3.13. Rapportering av usikre varianter (3.3 i veilederen)**

- *«Informasjon om usikre varianter bør rapporteres i tilfeller hvor laboratoriet ønsker å foreslå videre diagnostikk som kan avklare variantens betydning, eller hvis laboratoriet ønsker å foreslå tiltak vedrørende klinisk kontrollprogram. For øvrig kan laboratoriet utlevere informasjon om usikre varianter hvis rekvirenten ber om slik informasjon.»*

*Det er bare usikre varianter som er relevante for den kliniske problemstillingen/  
indikasjon for testing som kan være aktuelle å rapportere»*

Fagpersoner som er sentrale innen medisinsk genetikk i Norge har tatt til orde for at det i dag er ulik praksis ved avdelingene for medisinsk genetikk mhp. hvorvidt laboratoriet informerer rekvirenten og deretter pasienten om funn av genvarianter med usikker betydning.<sup>6</sup>

Formidling av usikre genvarianter til pasienter stiller høye krav til helsepersonell. Argumenter mot å informere pasienter om en usikker genvariant er at den ikke gir grunnlag for behandling, pasientene blir unødig engstelige og for å unngå feiltolkninger og overbehandling.

Argumenter for å fortelle om usikre varianter er at pasienten har rett til informasjon om egen helse og innsyn i egne helsedata. Videre finnes det i dag ikke et IKT-system for å oppdage pasienter ved reklassifisering. En kan derfor argumentere for at pasienten har et behov for å vite slik at hun kan følge med den aktuelle genvarianten selv – siden helsevesenet ikke gjør det.

Ofte er eneste tilgjengelige måten å utrede videre om en påviste usikker variant er forbundet med sykdomsrisiko å tilby testing av både friske og syke voksne personer i familien. På den måten kan man se om varianten følger den aktuelle sykdommen i familien. For å kunne gjøre dette, må pasienten informeres og familien få genetisk veiledning. Ved påvisning av usikre varianter ved arvelige sykdommer som krever livsviktig medisinsk oppfølging (for eksempel Marfans syndrom; oppfølging av aorta for å hindre at den sprekker) vil alle førstegradsslektninger til klinisk affiserte pasienter blir henvist til medisinsk oppfølging. Så lenge varianten har status som usikker skal slektningene følges likt uavhengig av sin mutasjonsstatus.

Bioteknologirådet støtter punkt 3.3, og er enig i Helsedirektoratets begrunnelse.

### **3.14. Laboratoriet eller rekvirent bør ikke foreslå behandling basert på funn av variant(er) med usikker betydning (klasse 3 varianter) (3.4 i veilederen)**

- *«Varianter med usikker betydning kan ikke brukes for å bestemme hvilken behandling pasienten skal ha. Fra et behandlingsperspektiv bør en usikker variant anses som en ukjent sjelden normalvariant inntil variantens betydning er oppklart.»*

Bioteknologirådet er enig med Helsedirektoratet og internasjonale retningslinjer om at behandling ikke skal starte basert på en usikker genvariant alene. Rådet vil imidlertid påpeke at den kliniske hverdagen ikke nødvendigvis er så enkel. En kan komme i en situasjon der en har alvorlig, arvelig sykdom i familien, og der den eneste genvarianten som følger sykdommen er klassifisert som usikker. Veilederen bør også kommentere hva en anbefaler i slike situasjoner.

---

<sup>6</sup> <http://www.klassekampen.no/article/20171002/ARTICLE/171009998>

### 3.15. Før eksom- eller genomanalyse skal pasienten få genetisk veiledning om metoden og de funn man kan gjøre (6.1 i veilederen)

- «Når alle gener eller hele genomet hos en pasient analyseres (eksom- eller genomanalyser) gjelder alle kravene som bioteknologiloven stiller for prediktive genetiske undersøkelser. Analyse av genpaneler tilvirket fra eksom-/genomsekvensering regnes ikke som eksom- eller genomanalyser. Den som får veiledning skal få informasjon om sin helsetilstand, utredning og behandling, og i tillegg informasjon om hvilke konsekvenser undersøkelsen kan få for andre enn personen selv.

I dette punktet kan det synes om at Helsedirektoratet gjør en prinsipielt viktig lovtolkning. Direktoratet skriver at type genanalyse skal avgjøre om testen er diagnostisk eller presymptomatisk.

Frem til nå har bioteknologiloven ikke skilt på metode, men formål med undersøkelsen. Genetiske undersøkelser for å stille en diagnose på en pasient med sykdom har vært regulert annerledes enn prediktive undersøkelser på en frisk person (disposisjon for sykdom eller bærerstatus).

Bioteknologilovens regler om godkjenning av testene, samtykke, veiledning, undersøkelser av barn har til nå ikke omhandlet genetisk undersøkelse av pasienter for å sette en diagnose.

Direktoratet skriver videre at om en bruker «filtre» og bare ser på utvalgte gener i genpaneler vil testens formål bestemme hvordan det skal være regulert.

Gitt en utvikling der genomsekvensering blir mer vanlig i helsevesenet vil denne tolkningen være begrensende på flere måter. For eksempel settes det begrensninger i bioteknologiloven på hvem som kan tilby undersøkelsen (bare godkjente spesialistavdelinger), tilnærmet forbudt på barn og krav til genetisk veiledning.

Bioteknologirådet har fått tilbakemelding om at allerede i dag er de organisatoriske konsekvensene av bioteknologiloven (undersøkelsen kan bare rekvireres/utføres av spesialistavdelinger) en flaskehals i den kliniske hverdagen. Med denne tolkningen, sett i lys av teknologiutviklingen, vil denne utfordringen kunne bli større i årene som kommer.

På den andre siden er ikke Bioteknologirådet uenig i at helgenomsekvensering stiller store krav til pasientdialogen og at denne typen undersøkelser vil avdekke ulike predisposisjoner til annen sykdom enn den til en aktuell pasient.

Bioteknologirådet stiller spørsmål om Direktoratets lovtolkning sett i lys av den nylige Stortingsmeldingen om bioteknologiloven der det blant annet står:

*[Helsed]irektoratet foreslår derfor å skille ut fra formålet med undersøkelsen. Hvis hensikten er å finne årsaken til symptomer på og funn om sykdom som pasienten allerede har, skal testen være diagnostisk. Hvis hensikten med undersøkelsen er å vurdere risiko for sykdom hos en (hittil) symptomfri person, skal undersøkelsen anses som prediktiv.*

Bioteknologirådet har tidligere kommet til samme anbefaling og rådet er sitert i meldingen på følgende:

*Bioteknologirådet mener det er mest hensiktsmessig å dele genetiske undersøkelser inn etter formålet med undersøkelsen, og ikke metodene som benyttes. Om formålet med*

*undersøkelsen er å stille en diagnose og behandle mennesker som er syke eller om undersøkelsen gjøres for å finne ut om en frisk person har økt sannsynlighet for å få en sykdom eller er bærer av arveanlegg for sykdom, bør avgjøre hvordan undersøkelsen skal reguleres.*

Departementets skriver videre:

*Departementet er enig med Bioteknologirådet og Helsedirektoratet som mener at formålet med undersøkelsen skal avgjøre om den skal anses som prediktiv eller diagnostisk. I dag regnes en genetisk undersøkelse som utføres for å stille en diagnose som en prediktiv undersøkelse dersom den også kan si noe om risiko for fremtidig sykdom. Slike tester bør regnes som diagnostiske tester etter bioteknologiloven. Pasienter som får en slik test som ledd i helsehjelpen vil være sikret oppfølging av både diagnostiske og prediktive funn etter den alminnelige helselovgivningen.*

Videre slutter Stortinget seg til dette og skriver i Innstilling 273 S (2017-2018):

*Komiteen viser til at regjeringen er enig med Bioteknologirådet og Helsedirektoratet i at formålet med en genetisk undersøkelse skal avgjøre om den skal defineres som prediktiv eller diagnostisk. Komiteen slutter seg til dette.*

Bioteknologirådet støtter ikke Helsedirektoratet i at det er type test som skal avgjøre om en undersøkelse er diagnostisk eller prediktiv. Det står i kontrast til departementets nylige tolkning og årets behandling av bioteknologiloven i Stortinget.

Bioteknologirådet støtter helsedirektoratet om at det skal opplyses om at pasienten kan be om innsyn i egne helseopplysninger (inkludert rådata fra sekvenseringen), men forklare at pasienten ikke kan få en fullstendig tolkning av sitt eksom/genom.

Bioteknologirådet er glade for at det spesifiseres at pasienten som undersøkes, bør ta stilling til om hun ønsker tilbakemelding om eventuelle utilsiktede funn av genetiske varianter som er utenom problemstillingen det testes for.

### **3.16. Prediktiv gentesting av barn er bare tillatt når slik testing kan påvise forhold som ved behandling forhindrer eller reduserer helseskade hos barnet (7.1 i veilederen)**

- «Bioteknologiloven gir ingen begrensninger for bruk av genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose hos barn (diagnostisk testing), men setter begrensninger for hvilke prediktive undersøkelser som kan utføres.

*Bioteknologiloven § 5-7 har forbud mot å utføre prediktive undersøkelser på barn under 16 år, med mindre undersøkelsen kan gi en helsegevinst hos barnet. Dette kan for eksempel være tilfelle når undersøkelsen utføres for å avdekke mulig høy risiko for fremtidig sykdom som kan behandles med god effekt, og utfallet blir bedre hvis behandlingen starter tidlig.»*

Bioteknologirådet vil påpeke at bioteknologiloven har en åpning for at HOD i særlige tilfeller kan gi unntak for prediktiv testing av barn. Dette bør fremkomme av veilederen.

**3.17. Ved genetisk utredning som involverer analyse av hele eksomet eller genomet anbefales bruk av triundersøkelser når dette er mulig (7.3 i veilederen)**

- *«Triundersøkelser gir vesentlig effektivisering av datatolkning, og reduserer antall usikre varianter. Samtidig er det vist at det diagnostiske utbyttet ved eksomanalyse er signifikant større ved triundersøkelse enn for analyser av bare indekspasienten. Fordelen med triundersøkelse blir større desto flere gener som inngår i analysen og når sannsynligheten for nyoppståtte mutasjoner er stor.»*

For en effektiv utredning er det ønskelig å teste nærmeste familie til pasienten. Dette for å utelukke genvarianter, med ukjent eller usikker betydning, som finnes i familien uten å gi opphav til sykdom. Bioteknologirådet er enig i dette, men vil samtidig påpeke at genetikken er kompleks og at vi stadig lærer mer. Eksempelvis kan en rekke ulike gener være involvert i utvikling av sykdom hos en gitt person slik at bildet er mer komplisert enn at tilstedeværelse av en gitt genvariant hos en frisk person er ensbetydende med at genet ikke også kan spille en rolle i utvikling av sykdom.

**3.18. Analyse av materiale fra friske søsken skal begrenses til å omfatte den aktuelle varianten eller variantene som kan være sykdomsgivende (7.4 i veilederen)**

- *«Analyse av friske søsken kan bidra til å avklare en eller flere usikre varianter påvist hos pasienten (proband). I den sammenlignende analysen er det bare den usikre varianten/variantene påvist hos proband som skal undersøkes hos friske søsken. Muligheten for tilfeldige funn hos søsken vil dermed minimeres så mye som mulig. Undersøkelse av friske søsken krever skriftlig samtykke fra foreldrene.»*

Bioteknologirådet støtter Helsedirektoratet i at det er ønskelig å unngå genetiske undersøkelser av søsken og særlig i de tilfellene der de er barn. Det er ikke nevnt i tittelen på avsnittet at dette punktet omhandler barn, men det fremkommer i siste setning av beskrivelsen ved at det er et krav om skriftlig samtykke fra foreldre. Bioteknologirådet mener det bør presiseres i overskriften at det gjelder barn.

Dette punktet bør imidlertid utredes videre ved at en bør stille spørsmål om også frisk søsken under 16 år skal kunne testes. Veilederen presiserer ikke dette og en kan stille spørsmål om en med søskentesting kan ende opp med å gjennomføre en genetisk undersøkelse av barn som kan avdekke en predisposisjon for fremtidig sykdom. Dette vil i så fall være forbudt etter bioteknologilovens § 5-7, med mindre sykdommen kan behandles.

Bioteknologirådet anbefaler at det spesifiseres i veilederen at analyse av friske søsken til barn med usikre genetiske varianter i den hensikt å avklare varianten ikke skal utføres ved tilstander som har redusert penetrans.

### **3.19. Diagnostiske tester er rettet inn mot å besvare et klinisk spørsmål relatert til pasientens symptomer (8.1 i veilederen)**

- *«Formålet med diagnostisk gentesting er å stille korrekt diagnose basert på genetisk kartlegging og symptombilde hos pasienten. Genetiske undersøkelser hvor helsepersonell leter etter patogene varianter i sykdomsgener relatert til en pasients symptomer, regnes som ordinær klinisk virksomhet.»*

*Forskning er hypotesedrevet, og resultatet kan ha liten eller ingen betydning for forskningsdeltakeren/pasienten. Klinikknær forskning som grenser opp mot helsehjelp vil ofte ha som formål å identifisere hittil ukjente assosiasjoner mellom gen(er) og sykdom. Slik forskningsaktivitet vil typisk initieres når man ønsker å foreta oppfølging utover rutinemessig avklarende diagnostisk utredning hos en eller flere pasienter. Selv om formålet med forskningen er å få ny kunnskap om forskningsdeltakerens/pasientens tilstand, er det ikke nødvendigvis slik at resultatene fra forskningen vil få noen diagnostisk eller helsemessig betydning for deltakerne.»*

I begrunnelsen for denne anbefalingen skriver Helsedirektoratet at:

*«Hvis en nyoppstått og hittil ikke karakterisert variant identifiseres hos en pasient, og varianten som identifiseres er lokalisert i et gen som kan tenkes å ha sammenheng med de symptomer man ser hos pasienten, vil man først foreta videre diagnostiske undersøkelser for karakterisere funnet. Slike undersøkelser kan for eksempel innebære ny prøvetaking og videre familieutredning. Hvis man i den diagnostiske oppfølgingen styrker hypotesen om at den nye varianten er sykdomsfremkallende, vil funnet kunne resultere i at et forskningsprosjekt blir initiert.»*

Bioteknologirådet foreslår å ta bort kapittel 8 fra veilederen. Skillet mellom forskning og andre aktiviteter i helsevesenet ligger i definisjonen av forskning i helseforskningsloven. Forskjellen ligger ikke i hvor vidt undersøkelsen gir en diagnose, men i bruk av forskningsmetode og -protokoll. Helgenomundersøkelse brukt i diagnostisk øyemed er dermed ikke, først og fremst, forskning, men en diagnostisk genetisk undersøkelse etter § 5 i bioteknologiloven.

Hvis Helsedirektoratet likevel velger å beholde 8.1 i veilederen mener Bioteknologirådet at det bør settes opp et skarpere skille mellom klinisk utredning og forskning. Hvis vi forstår veilederen korrekt kan en (som et ledd i pasientbehandlingen) teste en rekke slektninger for samme nye genvariant, som en har funnet hos pasienten (proband), for å fastslå om genvarianten følger sykdommen i familien. Om denne utvidede analysen viser at genvarianten samvarierer med sykdom i familien virker det rart om alt videre arbeidet er å anse som forskning. I praksis vil det bety at videre arbeid med å fastslå genets funksjon i den aktuelle sykdommen vil stoppe opp i påvente av finansiering, REK-godkjenning osv.

#### 4. Lagring og deling av informasjon om genvarianter

Veilederen drøfter i liten grad deling av informasjon om genvarianter. Bioteknologirådet anser det som viktig for å kunne videreutvikle et godt fagmiljø innen medisinsk genetikk i Norge.

Persontilpasset medisin er i en tidlig fase, men vil kunne endre hvordan mange tilstander forebygges, diagnostiseres og behandles. Dette forutsetter blant annet deling av store datamengder ikke bare mellom ulike helseforetak og helseregioner i Norge, men også på tvers av landegrensar.

Lagring og deling av informasjon om genvarianter er en utfordring i dagens helsevesen, og er ventet å bli enda viktigere i fremtiden når vi får økt kunnskap om genvarianter og sykdom. Fagfeltet preges i dag av ulik praksis på tvers av helseregioner og også mellom avdelinger internt i helseregionene. Det er ikke felles IKT-løsninger og begrenset deling av data på tvers av avdelinger og helseregioner. Utfordringer relatert til sikker lagring og deling gjelder for persontilpasset medisin så vel som andre områder.

Bioteknologirådet oppfordrer Helsedirektoratet og fagmiljøet for medisinsk genetikk å sammen finne frem til en enhetlig løsning for lagring og deling av genetisk informasjon.

#### 5. Annet

Ett medlem av Bioteknologirådet, Bjørn Hofmann, berømmer Helsedirektoratets og arbeidsgruppens bestrebelser på å samordne laboratorietester for genetiske analyser slik at disse tjenestene tilbys likt i hele landet. Hofmann anerkjenner at veilederen er rettet mot dagens og morgendagens praksis på området og ikke primært skal legge til rette for fremtidens analyser. Han støtter også veilederens intensjoner om å sikre kvaliteten til genetiske analyser som innføres og anvendes og særlig å sikre diagnostisk utbytte og klinisk nytte for pasienter, samt håndteringen av usikre varianter. Han anerkjenner at veilederen primært retter seg mot anvendelse av diagnostiske tester for identifisering av eksisterende og kjente tilstander og ikke for eksplorativ og diagnose-definerende bruk. Mens Hofmann støtter flertallets behov for presisering av flere forhold ved veilederens innhold, deler han ikke rådets forslag om fjerning av punkt 1.2 og 1.3.

Med vennlig hilsen



Kristin Halvorsen  
leder



Ole Johan Borge  
direktør

Saksbehandler: Elisabeth Gråbøl-Undersrud og Ole Johan Borge