

Sosial- og helsedirektoratet
Pb 8054 Dep
0031 Oslo

Deres ref.:03/2591 T/TS/AFO

Vår ref.: 03/43-002

Dato: 10.10.2003

Godkjenning av farmakogenetiske undersøkelser i forskning

Bioteknologinemnda viser til henvendelsen av 19.08.2003 fra Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) vedrørende godkjenning av farmakogenetiske undersøkelser utført i klinisk forskning. Henvendelsen omhandler primært hvordan SHdir skal praktisere bioteknologilovens bestemmelser om godkjenning av genetiske undersøkelser iht. § 6-3 og godkjenning av institusjoner iht. § 8-1 når det er legemiddelfirmaer som ønsker å benytte farmakogenetiske undersøkelser i klinisk forskning. SHdir er interessert i å etablere en praktisk gjennomførbar løsning som er enkel å forholde seg til samtidig som bioteknologilovens intensjon ivaretas.

I forbindelse med revisjon av bioteknologiloven ga Bioteknologinemnda 27.01.2003 en uttalelse knyttet til farmakogenetikk, og forskningssjef i GlaxoSmithKline Olav Flaten holdt på nemndsmøtet 05.12.2002 et foredrag om temaet. Henvendelsen fra SHdir ble behandlet på nemndsmøtene 28.08.2003 og 23.09.2003. Seniorrådgiver i SHdir Anne Forus innledet på nemndsmøtet 28.08.2003 om tema og orienterte om henvendelsen fra SHdir.

Hva er farmakogenetikk?

Det er ulike definisjoner av farmakogenetikk. Generelt defineres imidlertid farmakogenetikk (et uttrykk der farmakologi¹ og genetik² kombineres) som studier av genetiske forskjeller mellom individer i forhold til reaksjon på medikamenter.³

Kartleggingen av det humane genom og den genteknologiske utviklingen har åpnet for at det i fremtiden kan bli aktuelt å gjennomføre genetiske undersøkelser som gjør det mulig å dosere den medikamentelle behandlingen på en måte bedre tilpasset den enkelte pasient, både når det gjelder effekt og bivirkninger. Det har tidligere ikke vært mulig å finne ut på forhånd hvilke personer som ikke tåler eller som ikke har nytte av en gitt medisin. Som en følge av dette har bl.a. medikamenter med god effekt på mange blitt trukket tilbake fordi relativt få har fått alvorlige bivirkninger. Utviklingen innen farmakogenetikk kan føre til at det i økende grad vil bli utført genetiske undersøkelser av den enkelte pasient før medikamenter tas i bruk. Denne utviklingen sees blant annet ved at flere legemiddelstudier ønsker å inkludere farmakogenetiske tester.

De farmakogenetiske markørene som benyttes for å gi informasjon om reaksjon på medikamenter kan i varierende grad også gi informasjon om andre genetiske forhold. Dette skyldes primært at den farmakogenetiske markør som studeres kan direkte ha betydning for utvikling av sykdom. Dermed vil svar på en farmakogenetisk undersøkelse kunne gi informasjon om sykdomsutvikling. Det kan gjelde den sykdom som pasienten allerede er til utredning for eller annen sykdom.

¹ Farmakologi betyr læren om legemidlenes virkning på organismen.

² Arvelighetslæren

³ Nuffield Council; rapport "Pharmacogenetics – ethical issues" publisert 23.09.2003.

Eksempler på tilstander der farmakogenetikken kan få praktisk betydning

Mennesker med malign hypertermi (alvorlig forhøyet kroppstemperatur) kan få livstruende reaksjoner på enkelte bedøvelsesmidler, selv om de til daglig er friske og uten symptomer. Dersom anestesilegen på forhånd kjenner til at en pasient er disponert for malign hypertermi, kan legen ta forholdsregler som hindrer en livstruende situasjon.⁴

Gener som koder for enzymer som deltar i nedbrytingen av fremmedstoffer i kroppen (f.eks. cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) er ofte brukte farmakogenetiske markører. Disse er involvert i nedbrytingen av et stort antall medikamenter, inklusive antidepressiva, antipsykotika og betablokkere. Hvis en ser på CYP2D6-aktiviteten alene er det i den norske befolkning omtrent 7 % langsomme legemiddelnedbrytere og vel 5 % ultrasnåle legemiddelnedbrytere. Mye av variasjonen i f.eks. CYP2D6-aktivitet kan forklares ut fra medfødte genetiske egenskaper. Ved standard dosering av preparater som nedbrytes av CYP2D6, kan langsomme legemiddelnedbrytere oppnå en vesentlig høyere serumkonsentrasjon enn forventet, mens ultrasnåle legemiddelnedbrytere kan få et lavt serumnivå.⁵

Farmakogenetiske markører kan ha direkte betydning for utvikling av sykdom

Farmakogenetiske markører kan være alt fra små enkeltbaseforskjeller (SNP) uten kjent funksjon, til varianter av f.eks. reseptorer som kan være årsaken til sykdom. Kunnskap om f.eks. hvilken reseptorvariant en person har kan i tillegg til å forutsi medikamentreaksjon også stille en mer nøyaktig diagnose og/eller indikere annen sykdom som kan være knyttet til samme reseptorvariant.

Et annet eksempel er at enzymene som deltar i legemiddelnedbrytingen også har betydning for den generelle nedbrytingen av avfallsstoffer i kroppen. Informasjon om et ineffektivt nedbrytningssystem vil dermed kunne gi informasjon om annen sykdom og f.eks. reaksjon på miljøgifter og tilsetningsstoffer.

Kommersielt tilgjengelige legemidler

Henvendelsen fra SHdir omhandler farmakogenetikk brukt i klinisk forskning. Et forhold som er av betydning er om de farmakogenetiske markørene som studeres i kliniske forskningsprosjekter også har betydning for kommersielt tilgjengelige legemidler. Dette er av spesiell viktighet fordi testsvarene vil kunne være av direkte betydning for deltakeren. F.eks. har CYP2D6-aktivitet, som nevnt over, betydning for en lang rekke legemidler.

Et annet forhold mht. kommersielt tilgjengelige legemidler er at kunnskap om legemiddelrespons vil kunne være av stor betydning for sykdomsutviklingen. Det kan tenkes tilfeller der bare ett legemiddel gir god beskyttelse mot eller behandling av en sykdom. Informasjon om mangel på legemiddelrespons vil i slike tilfeller kunne være mer dramatisk enn å få beskjed om at en har den aktuelle sykdommen, og at den kan behandles fullgodt med et legemiddel. Dette forhold bidrar til at farmakogenetiske undersøkelser bør reguleres på liknende måte som tradisjonelle genetiske undersøkelser i og med at konsekvensene for enkeltindividet kan være like alvorlige som ved tradisjonelle genetiske undersøkelser.

Anonymitet, innsynsrett og helsehjelp til enkeltpersoner

⁴ Fra St.meld. nr 14 (2001-2002). Avsnitt 6.3.2 Farmakogenetikk.

⁵ For informasjon se <http://www.medgen.no/klinikk/CYP-enzym.htm>

Bioteknologiloven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltageren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende (§ 1-2).⁶ Studier med anonymiserte prøver omfattes dermed ikke av bioteknologiloven. Helsedepartementet har tolket bioteknologiloven slik at den gjelder i alle studier der opplysningene/materialet ikke er anonymisert og deltakerne kan ha innsynsrett. Kommer helseregisterloven til anvendelse, følger retten til innsyn automatisk. Hvis ikke helseregisterloven kommer til anvendelse, er det personopplysningsloven som regulerer innsynsretten. Personopplysningsloven gir deltakerne en begrenset innsynsrett i forhold til innsynsretten i helseregisterloven.

I henvendelsen antar SHdir at deltakerne har full innsynsrett og at dét er bakgrunnen for at bioteknologiloven kommer til anvendelse selv om informasjon ikke er tenkt gitt tilbake til deltakerne eller informasjonen ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren.

Bioteknologinemnda vil påpeke at klinisk forskning generelt ikke bør anses som helsehjelp til enkeltpersoner eller at farmakogenetiske undersøkelser utført som et ledd i klinisk forskning anses som undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose. Dette er av betydning fordi det bør presiseres at farmakogenetiske undersøkelser i klinisk forskning må oppfylle godkjenningsskravene i bioteknologilovens § 6-3 (har et unntak for genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose) og biobanklovens § 10 (har unntak ved helsehjelp til enkeltpersoner).

Godkjenning av farmakogenetiske undersøkelser

Det er flere momenter som er av betydning for hvordan en bør forholde seg til godkjenning av farmakologiske tester som utføres som ledd i klinisk utprøving av legemidler.

Bioteknologinemnda, som SHdir, ønsker å legge forholdene til rette for en praktisk gjennomførbar løsning innenfor de rammer som loven setter og hvor hensynet til forsøkspersonene er ivaretatt.

Samtidig som det søkes en praktisk løsning er det viktig å presisere likheten mellom ordinære genetiske undersøkelser og farmakogenetiske undersøkelser. Dette for at intensjonen og formålet med bioteknologiloven ikke skal bli svekket ved å innføre en regulering av farmakogenetiske undersøkelser som ikke tar hensyn til de samme forhold som ordinære genetiske undersøkelser.

⁶ I merknad til § 1-2, annet ledd, i Ot.prp. nr. 64 (2002-2003) står det at "Annet ledd er en videreføring av gjeldende bestemmelse som ble tilføyd ved lov 21. desember 2000 og presiserer lovens virkeområde i forhold til forskning. Etter denne bestemmelsen er forskning omfattet av lovens virkeområde dersom det kan kreves innsyn i opplysningene eller det av andre grunner kan bli aktuelt å tilbakeføre opplysninger til enkeltpersoner. Det samme gjelder dersom forskningen har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for den enkelte. Med diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser menes at opplysninger fra forskningen får betydning for diagnosteringen eller fastsettelsen av behandlingen av vedkommende. Opplysningene kan for eksempel medføre at det gis en diagnose eller at en tidligere diagnose endres, eller at det settes i gang behandling eller at behandling endres eller stoppes. Dersom det gjøres funn i forbindelse med forskningen som kan få konsekvenser for pasienten og som dermed muligens bør gjøres kjent for ham, må helsepersonellet vurdere om opplysningene skal gis til vedkommende. For øvrig skal det søkes om godkjenning når det igangsettes forskningsprosjekt hvor det avgis biologisk materiale og den som har avgitt materialet har innsynsrett. Slik innsynsrett kan være aktuell selv om vedkommende ikke er pasient, jf. personopplysningsloven og helseregisterloven. I slike tilfeller vil opplysninger om den enkelte kunne føres tilbake til vedkommende."

I henhold til bioteknologiloven skal genetiske undersøkelsestyper og metoder godkjennes før de tas i bruk. SHdir har stilt Bioteknologinemnda følgende spørsmål vedrørende godkjenning av farmakogenetiske tester:

Kan farmakogenetiske undersøkelser godkjennes som en egen undersøkelsestype/metode uten at man godkjenner den enkelte sykdommen?

Bioteknologinemnda mener at det bør gis godkjenning til grupper av farmakogenetiske undersøkelser gitt at gruppen er klart definert. En slik praksis vil balansere ønsket om en rask godkjenningsordning og behovet for grundig saksbehandling av alle nye søknader som skiller seg fra tidligere godkjente farmakogenetiske undersøkelser. Utfordringen blir imidlertid å definere grupper av farmakogenetiske undersøkelser. Nemnda vil derfor anbefale at en søknad om tillatelse til å utføre en spesifikk farmakogenetisk undersøkelse bør sammenlignes med tidligere godkjente farmakogenetiske undersøkelser. Ved vurdering av hvorvidt en ny farmakogenetisk undersøkelse er tilstrekkelig lik en tidligere godkjent farmakogenetisk undersøkelse bør det vurderes spesifikt hvilken informasjon testen vil kunne gi med hensyn på:

- i. respons på et legemiddel som er under utvikling,
- ii. respons på kommersielt tilgjengelige legemidler,
- iii. den aktuelle sykdommen som pasienten har og/eller
- iv. annen sykdom eller egenskaper som er påvirket av den aktuelle farmakogenetiske markøren.

Hvis en ny farmakogenetiske undersøkelse er lik en tidligere godkjent farmakogenetiske undersøkelse mht. svarene på spørsmålene over vil nemnda anbefale at det gis en godkjenning av den nye testen på bakgrunn av en grundig saksbehandling utført ifm. en tidligere godkjent farmakogenetiske undersøkelse. En slik gruppe kan f.eks. være farmakogenetiske undersøkelser av markører som er av betydning for nedbrytning av legemidler.

Bioteknologinemnda vil påpeke viktigheten av et høyt kompetansenivå hos godkjennende myndigheter i og med at det er viktig å følge utviklingen innen farmakogenetikk spesielt og genetikk generelt for å kunne bedømme muligheten for at en farmakogenetisk test vil gi informasjon om sykdom, eller andre egenskaper, i tillegg til å forutsi respons av et legemiddel.

Veiledning før, under og etter en genetisk undersøkelse

Bioteknologiloven stiller krav til veiledning både *før, under og etter* en genetisk undersøkelse. Helsedepartementet har skissert i ny lov om bioteknologi (Ot.prp. nr. 54 (2002-2003)) at det kan vurderes å gi unntak for enkelte av disse kravene for farmakologiske undersøkelser. SHdir har i henvendelsen, dels på bakgrunn av departementets lovforslag, foreslått at det enkelte legemiddelfirma kan inngå en samarbeidsavtale med en godkjent medisinsk-genetisk avdeling som sikrer veiledning etc. i de tilfeller hvor pasienter ber om innsyn i resultatene. SHdir spør nemnda om hvordan man eventuelt skal håndtere en slik ordning.

Bioteknologinemnda støtter SHdir i at en samarbeidsavtale med en medisinsk-genetisk avdeling kan være en akseptabel løsning for de deltakerne som ønsker innsyn i sine prøvesvar. Bioteknologinemnda mener videre at kravet om veiledning *før og under* undersøkelsen er foretatt kan tilfredsstilles ved at det gis skriftlig og muntlig informasjon om de farmakogenetiske undersøkelsene i forbindelse med gjennomgang av samtykkeerklæringen. Det er imidlertid en forutsetning at den skriftlige informasjonen er kvalitetssikret av den

medisinsk-genetiske avdelingen og at legen som formidler informasjonen muntlig til deltakeren har satt seg grundig inn i hvilke svar den farmakogenetiske undersøkelsen kan gi.

Bioteknologinemnda vil påpeke at for at denne ordningen skal fungere må det etableres et tett samarbeid mellom hovedutprøver⁷ (alt. koordinerende utprøver ved en internasjonal multisenterstudie) for studien og den medisinsk-genetiske avdelingen. Hovedutprøver er definert i forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker som ”den utprøver som leder utprøvingen ved et utprøvssted”. Kompetansekrav til hovedutprøver er i tillegg til cand. med. eller cand. odont. relevant erfaring innen det fagfeltet som utprøvingen gjennomføres.

Tillatelse til å rekvirere farmakogenetiske undersøkelser

Bioteknologiloven stiller krav til at medisinsk bruk av bioteknologi som faller inn under loven bare kan finne sted ved institusjoner som er spesielt godkjent av departementet for dette formål. SHdir har skissert to mulig løsninger der det gis tillatelse til å rekvirere godkjente farmakogenetiske undersøkelser:

A) Kan legemiddelfirmaet/sponsor på bakgrunn av en slik avtale [med en medisinsk-genetisk avdeling] gis en generell godkjenning som ansvarlig for å rekvirere prøver til farmakogenetiske undersøkelser? I praksis vil sponsor delegerer ansvaret til ansvarlig lege i den enkelte studien siden sponsor ikke har noen direkte kontakt med deltagerne.

B) Alternativt, bør den legen som er hovedansvarlig i hver enkelt studie søke om godkjenning for å rekvirere slike prøver, gitt at det finnes en samarbeidsavtale mellom sponsor og en godkjent medisinsk-genetisk avdeling? En slik ordning krever godkjenning av den enkelte studie, i praksis sammenlignbart med å godkjenne den enkelte sykdommen.

Bioteknologinemnda mener at det er hovedutprøver (alternativt koordinerende utprøver ved en internasjonal multisenterstudie) og ikke bedrift/sponsor som bør gis tillatelse til å rekvirere farmakogenetiske undersøkelser. Dette er i tråd med ansvarsforholdet i forskrift til legemiddeloven om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. En forutsetning for å gi en slik myndighet til hovedutprøver er at det foreligger en avtale med en medisinsk-genetisk avdeling. En slik avtale skal sørge for kvalitetssikret informasjon til deltakerne mht. den farmakogenetiske undersøkelsen og en god oppfølging om informasjon skal gis tilbake til deltakerne etter endt studie. Videre bør den medisinsk-genetiske avdelingen få mulighet til å delta aktivt i utformingen av den informasjon som skal gis til deltakerne mht. den farmakogenetiske undersøkelsen og til å bistå i opplæring av hovedutprøver for å sikre at lovens krav om informasjon før og under den farmakogenetiske undersøkelsen blir oppfylt.

⁷ Hovedutprøver er definert i forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker som ”den utprøver som leder utprøvingen ved et utprøvssted”. Koordinerende utprøver er definert som ”den utprøver som koordinerer sentrene som deltar i en multisenterundersøkelse”. Kompetansekrav til hovedutprøver og koordinerende utprøver er iht. veiledningen til forskriften ”I tillegg til cand. med. eller cand. odont. kreves relevant erfaring innen det fagfeltet som utprøvingen gjennomføres.” Hovedutprøver er iht. forskriften ansvarlig for utprøvingen og for at rapporter og meldinger iht. forskriften sendes. Hovedutprøver er ansvarlig for utvalg, behandling og kontroll av pasienter eller forsøkspersoner. Hovedutprøver og legemiddelprodusent som underskriver melding om klinisk utprøving, påtar seg ansvaret for at utprøvingen foregår i samsvar med gjeldende bestemmelser. Dersom en klinisk utprøving skjer i samarbeid med en legemiddelprodusent eller dennes fullmektig, har denne plikt til å medvirke til rapporter og meldinger i henhold til forskriften innsendes. De pasienter eller forsøkspersoner som deltar i utprøvingen, skal på tilfredsstillende måte være forsikret mot eventuelle skader som kan oppstå under utprøvingen, jf. lov av 23. desember 1988 nr. 104 om produktansvar. Hovedutprøver må sørge for forsikring i Legemiddelansvarsforeningen, dersom utprøvingen ikke er dekket ved samarbeid med legemiddelprodusent.

Tillatelsen til å rekvirere farmakogenetiske undersøkelser bør gis tidsbegrenset (f.eks. fem år) og være knyttet til den aktuelle farmakogenetiske undersøkelsen.

Med hilsen

Werner Christie
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Seniorrådgiver Ole Johan Borge