

Oslo, 9. november 2012

Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning

En arbeidsgruppe nedsatt på initiativ fra Bioteknologinemnda har utarbeidet et forslag til veileder for bruk av genomsekvensering til klinikere, forskere og regionale etiske komiteer.

Bioteknologinemnda anbefalte i desember 2010 at det blir laget retningslinjer for bruk av genomsekvensering i klinisk praksis og forskning i Norge. Retningslinjene bør inneholde blant annet:

- hvilken informasjon det er nødvendig å gi en person før genomsekvensering
- retningslinjer for innsyn og tilbakemelding om funn av betydning
- retningslinjer for lagring og overføring av genomdata til andre
- retningslinjer for videre bruk av genomdata i forskning

Arbeidsgruppen

Det er i dag mange forskningsgrupper som har prosjekter der genomsekvensering benyttes, og det er behov for veiledning om bruk. Det investeres også i forskningsinfrastruktur, og det er viktig at infrastrukturen bygges slik at genetisk forskning kan gjøres på en samfunnsmessig robust måte. Videre er genomsekvensering og analyse av genomet i ferd med å bli et viktig verktøy i klinisk utredning og diagnostikk.

Etter initiativ fra medlem av Bioteknologinemnda og overlege i medisinsk genetikk Torunn Fiskerstrand ble det etablert en tverrfaglig arbeidsgruppe med følgende medlemmer:

- Torunn Fiskerstrand (leder), dr.philos., overlege og postdoktorstipendiat, Haukeland Universitetssykehus, leder av Norsk Forening for Medisinsk Genetikk
- Jakob Elster, Ph.D., seniorrådgiver, REK Sør-Øst
- Grethe S. Foss, dr.scient., seniorrådgiver, Bioteknologinemnda
- Arvid Heiberg, prof. emeritus, leder REK Sør-Øst C
- Jacob Hølen, PhD, sekretariatsleder i Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) og førsteaman. II ved institutt for samfunnsmedisin, NTNU
- Berge Solberg, dr.art., professor i medisinsk etikk, NTNU
- Camilla Stoltenberg*, dr.med., professor, direktør, Folkehelseinstituttet, nestleder i Biobank Norge

Observatører:

- Anne Forus, dr.scient., seniorrådgiver, Helsedirektoratet (frem til 15.03.2012, deretter Helse- og omsorgsdepartementet)
- Catharina Nes, seniorrådgiver, Datatilsynet
- Marianne Sælen, seniorrådgiver, Helse- og omsorgsdepartementet
- Bård Soløy Ødegaard, rådgiver, Datatilsynet

Gruppens arbeid har vært uavhengig av de institusjonene som medlemmene arbeider ved eller er medlemmer av, og denne veilederen er ikke ment å representere noen av disse institusjonenes syn.

Målsetning

Gruppen har hatt som mål å utarbeide en praktisk veileder for genomsekvensering som ivaretar etiske prinsipper og kan benyttes av klinikere, forskere og Regionale etiske komiteer (REK-er), og som kan fungere innenfor dagens lovgivning (bioteknologiloven, helseforskningsloven m.fl.). Gruppen presiserer at den ikke har gjort forsøk på å gi nye tolkninger av gjeldende regelverk. Siden veilederens mål har vært å gi anbefalinger for etisk forsvarlig forskning innenfor dagens regelverk, bør veilederen heller ikke primært ses på som et innspill til diskusjonen om revisjon av gjeldende regelverk. Samtidig vil noen av de problemer med dagens lovgivning på dette feltet som arbeidsgruppen har identifisert kunne være relevante for en revisjon av loven.

Det vil ta tid før eventuelle endringer i bioteknologiloven vil trå i kraft, og det hersker såpass stor uklarhet om hvordan man skal forholde seg til genomsekvensering, både i klinisk praksis og i forskning, at det etter vår mening er et stort behov for en slik veileder som vi har laget et utkast til. Genomsekvensering reiser viktige problemstillinger, og det er uholdbart at det eksisterer ulik praksis mellom de ulike helseforetak i håndteringen av dette. Vi ser også at det internasjonalt legges vekt på å utarbeide policy-dokumenter for håndtering av genomsekvensering. Gruppen mener at veilederen bør sendes på en bred kommentarrunde til helseforetakene, forskningsmiljøer, forvaltning og andre interesserte (interesse- og brukerorganisasjoner), og vi vil oppfordre HOD til å organisere en slik høringsrunde, med tanke på utarbeidelse av offisielle retningslinjer. Dette er ikke minst viktig fordi det hersker usikkerhet om befolkningsstudier, hvor det brukes ufiltrerte genomdata og deltakerne er aidentifiserte, omfattes av bioteknologiloven eller ikke. Siden dette er studier som affiserer et stort antall deltakere, er det viktig å få en snarlig avklaring av dette spørsmålet. Dersom HOD eventuelt ønsker å bruke gruppens kompetanse videre i en prosess mot ferdigstilling av retningslinjene etter en høringsrunde, så stiller vi oss til rådighet.

Vennlig hilsen

Torunn Fiskerstrand

på vegne av arbeidsgruppen

leder, Norsk Forening for Medisinsk Genetikk, medlem, Bioteknologinemnda, og overlege, dr.philos., Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen. Tlf. arbeid: 55975481, mobil: 92033965

torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no

* Camilla Stoltenberg hadde ikke anledning til å delta i arbeidsgruppens arbeid høsten 2012 og står derfor ikke bak det endelige forslaget.

Kopi: Bioteknologinemnda, Datatilsynet, De regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM), Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Norsk Forening for Medisinsk Genetikk

Vedlegg: Veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning

Veileder og retningslinjer: Bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning

November 2012

Innhold

DEL I RAMMEVERK	5
1. INNLEDNING	5
1.1. Teknologien og biologien bak genomsekvensering	5
1.2. Om denne veilederen	6
2. JURIDISKE OG ETISKE RAMMER FOR GENOMSEKVENSERING	8
2.1. De juridiske rammene for genomsekvensering i klinikk og forskning	8
2.1.1. Bioteknologiloven regulerer prediktive undersøkelser	8
2.1.1.1. Bioteknologiloven og genomundersøkelser	9
2.1.2. Hvem kan rekvirere og utføre genomsekvensering?	10
2.1.3. Omfattes et forskningsprosjekt av bioteknologiloven?	10
2.1.3.1. Lagring og gjenbruk av genomsekvensen	14
2.1.4. Helseforskningsloven	15
2.1.5. Personopplysningsloven, helseregisterloven og behandlingsbiobankloven	16
2.1.6. Helsepersonelloven og pasient- og brukerrettighetsloven	17
2.2. De etiske rammene for genomsekvensering i klinikk og forskning	18
2.2.1. Etiske hensyn knyttet til den som undersøkes	18
2.2.2. Etiske utfordringer relatert til slektskap	20
2.2.3. Etiske utfordringer for den som undersøker – forskeren/legen	20
2.2.4. Etiske betraktninger på samfunnsnivå	20
DEL II RETNINGSLINJER	22
3. SPESIFIKKE RETNINGSLINJER FOR GENOMSEKVENSERING	22
3.1 Diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander	22
3.1.1. Innledning	22
3.1.2. Retningslinjer	23
3.2. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp	25
3.2.1. Innledning	25
3.2.2. Retningslinjer	26
3.3. Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar	27
3.3.1. Innledning	27
3.3.2. Retningslinjer	27
3.4. Retningslinjer for genomsekvensering av barn	29
3.4.1. Innledning	29
3.4.2. Når er genomsekvensering av barn lovlig?	30

3.4.2.1. Diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander	30
3.4.2.2. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp	30
3.4.2.3. Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar	30
3.4.3. Tillegg til retningslinjer for genomsekvensering av barn	30
3.5. Kvalitetssikring, forebygging og metodeutvikling.	31
DEL III UTDYPENDE DRØFTELSE	32
4. KOMMUNIKASJON MED FORSKNINGSDELTAKER/PASIENT	32
4.1 Informasjon, veiledning og samtykke	32
4.1.1. Informasjon og genetisk veiledning ved diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander	33
4.1.2. Informasjon og genetisk veiledning ved klinikknær genetisk forskning som grenser til helsehjelp	34
4.1.3. Informasjon og genetisk veiledning ved genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar	35
4.2. Tilbakeføring av utilsiktede funn av helsemessig betydning	36
4.2.1. Kvalitetssikring av data som tilbakeføres	37
4.2.2. Hvem bør vurdere om det skal gis tilbakemelding om risikovarianter?	37
4.2.3. Planlagt tilbakemelding av utilsiktede funn med helsemessig betydning	38
4.2.4. Ingen tilbakeføring av utilsiktede funn utover allmenn hjelpeplikt	39
4.3. Begjæring om innsyn og veiledning ved innsyn	40
5. BEHANDLING AV GENOMDATA	43
5.1. Filtrering av genomdata	43
5.2. Anonymisering, avidentifisering og kryptering av data	44
5.2.1. Metoder for avidentifisering og kryptering av identitet	44
5.3. Risiko for reidentifisering	45
5.3.1. Hvordan en genomsekvens kan bli reidentifisert	45
5.4. Lagring og deling av genomsekvenser	46
6. GENOMSEKVENSERING AV BARN	48
6.1 Juridiske og etiske rammer for genomsekvensering hos barn	48
6.1.1. Genomsekvensering av barn i diagnostisk øyemed	48
6.1.2. Genomsekvensering av barn i befolkningsundersøkelser og studier hvor deltaker er avidentifisert	49
6.2. Informasjon, veiledning og samtykke.	50
6.3. Begjæring om innsyn og veiledning ved innsyn	51
6.4. Lagring, gjenbruk og deling av genomsekvenser	51
6.5. Bør genomsekvensering av barn og genetiske undersøkelser av lagret genomdata tillates dersom undersøkelsen ikke er til klinisk nytte for barnet?	52

DEL I Rammeverk

1. Innledning

1.1. Teknologien og biologien bak genomsekvensering

Genomsekvensering kan gi informasjon om hele arvematerialet (genomet) på én gang – inklusive alle kjente gener. Dette gir unike muligheter for medisinsk genetisk diagnostikk og forskning på arvelige årsaker til sykdom og menneskets egenskaper. I større grad enn ved målrettet undersøkelse av enkeltgener, skaper dette også etiske utfordringer da det genereres ”overskuddsinformasjon”, dvs. kunnskap om genetiske varianter som gir risiko for sykdom som går utover den problemstillingen som man ønsker å undersøke. Slike varianter kan også ha betydning for slektninger av de undersøkte.

Genomsekvensering genererer prediktiv informasjon uansett hva indikasjonen for undersøkelsen er. For eksempel er vi alle bærere av 3–6 sjeldne recessive (stumme) genfeil som kan gi sykdom hos barn dersom vi finner en partner som er bærer av genfeil i samme gen. Det meste av den prediktive informasjonen som kommer fram dreier seg imidlertid om lavrisikovarianter, som har liten eller begrenset klinisk relevans. Men man kan i sjeldne tilfeller avdekke genfeil som gir høy risiko for arvelig sykdom hos personen selv eller hos fremtidige barn. Selv om det i dag er det begrenset hva vi kan tolke av en gitt genomsekvens, vil dette kunne forandre seg i takt med ny kunnskap, og det er av betydning da vi må forvente at genomer som sekvenseres i store befolkningsstudier blir lagret og gjenbrukt i forskning, kanskje i hele personens levetid. Det er viktig å være klar over at vi per i dag ikke har kunnskap til å gi klinisk nyttige individuelle risikovurderinger for sykdommer som er vanlige i befolkningen (multifaktorielle sykdommer), basert på genomsekvensering eller test av et større antall genetiske hyppige varianter (matriser).

Medisinsk-genetiske tester som brukes i klinisk praksis gjennomgår en kvalitetssikringsprosedyre før de settes i produksjon. Genomsekvensering er en helt ny teknologi som kan brukes i eksperimentell/utprøvende diagnostikk fordi det i visse tilfeller er mer nyttig med en slik effektiv og hurtig screening av mange gener enn å bruke tradisjonell teknologi. Men fordi genomsekvensering ikke har den presisjon og reproducerbarhet som validerte tester i klinisk praksis skal og må ha, så må alle funn som skal rapporteres tilbake til pasienten kvalitetssikres med en annen og godkjent metode. Og kvalifisert personell skal være involvert i tolkningen av funnene. Å gi tilbake informasjon til pasienten om funn etter genomsekvensering krever derfor et apparat for kvalitetssikring som medfører kostnader.

I dette dokumentet bruker vi utelukkende betegnelsen genomsekvensering. Man kan sekvensere hele genomet, og dette kommer selvfølgelig inn under denne betegnelsen. Men det som i første rekke vil bli brukt i nær fremtid både til eksperimentell diagnostikk og i befolkningsstudier er såkalt eksomsekvensering, hvor man kun sekvenserer eksomet. Eksomet er alle de kodende regionene (dvs. eksonene) som er spredt rundt i vårt genom, og som utgjør de proteinkodende genene våre (ca. 23 000). Eksomet utgjør kun cirka 1,5 % av

vårt totale genom. Men fordi man antar at rundt 85 % av alle genetiske varianter som gir risiko for sykdom finnes i eller like i nærheten av eksonene våre, er eksomsekvensering en effektiv metode for å kartlegge den mest relevante delen av vårt genom når man leter etter sykdomsgivende varianter. Med transkriptomsekvensering sekvenseres ikke bare de kodende regioner, men alle regioner som leses av til RNA. Når vi bruker betegnelsen genomsekvensering i dette dokumentet, inkluderer det i tillegg til helgenomsekvensering også andre storskala sekvenseringsprosedyrer som eksomsekvensering og transkriptomsekvensering.

1.2. Om denne veilederen

Genomsekvenseringsteknologien er et produkt av den revolusjonerende utviklingen av ny teknologi som har skjedd over de siste 20 år i kjølvannet av det humane genomprosjektet. Utviklingen går så raskt at det er vanskelig både å overskue konsekvensene av de nye mulighetene, samt å holde tritt med å utarbeide prosedyrer for håndtering av teknologien, som genererer store mengder data. Denne veilederen forsøker å gi retningslinjer i forhold til dagens teknologi og kunnskap, men det er viktig å ta høyde for at både teknologi og programvare vil fortsette å endre seg i hurtig tempo, noe som skaper behov for en kontinuerlig oppdateringsprosess av både retningslinjer og eventuelt lovverk som skal regulere feltet.¹

Genomsekvensering er nå tatt i bruk i Norge i diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige sykdommer, i kreftforskning (tumorvev) og i forskning på materiale lagret i større biobanker. Genomsekvensering genererer alltid såkalt prediktiv informasjon, dvs. informasjon om genetiske varianter som kan ha helsemessig betydning, i det de representerer øket eller redusert risiko for å utvikle sykdom. I denne veilederen vil vi bruke uttrykket ”prediktiv undersøkelse”, og tilsvarende ”prediktiv informasjon”, for å vise til alle tre typer undersøkelser som reguleres av bioteknologilovens § 5-1, bokstav b: ”genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer som først viser seg i senere generasjoner.” Disse typene undersøkelser behandles likt av lovverket og reiser i stor grad de samme etiske problemstillinger.

Ved genomsekvensering må man på forhånd ta stilling til hvordan man skal håndtere utilsiktet prediktiv informasjon. Prediktive undersøkelser reguleres av bioteknologiloven, men denne var ikke primært utformet med tanke på en fullstendig screening av alle genetiske varianter hos et menneske (genomsekvensering); den var laget med tanke på spesifikke arvelige sykdommer hvor man hadde en spesifikk test å tilby en risikoperson. Genomsekvensering har skapt utfordringer i tolkning av ulike typer lovverk, også opp mot

¹ For andre nylige anbefalinger for bruk av genomsekvensering, se blant annet ”Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing” fra amerikanske Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (11.10.2012), www.bioethics.gov, og uttalelsen til det danske Etisk Råd (01.11.2012), www.etiskraad.dk.

hverandre. For eksempel må retten til innsyn i lagrede forskningsdata som omfatter helseopplysninger også veies opp mot bioteknologilovens bestemmelser. Det er også utfordringer i forhold til lagring og håndtering av så store mengder data, hvor hvert menneskes genomsekvens er helt unik.

I denne veilederen har vi skilt mellom tre typer virksomhet hvor det er aktuelt å utføre genomsekvensering:

1. Diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander
2. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp
3. Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning der forskeren ikke har et spesielt helseansvar overfor forskningsdeltakerne.

I Del I kapittel 2 diskuterer vi det generelle juridiske og etiske rammeverket for bruk av genomsekvensering i forskning og klinisk praksis. Spesifikke retningslinjer for de ulike situasjonene vi har skissert ovenfor er gitt under Del II i kapittel 3, men det har vært nødvendig å behandle flere tema utfyllende i Del III (kapittel 4-6). I kapittel 4-6 finnes også den informasjonen og vurderingene som ligger til grunn for retningslinjene.

Disse retningslinjene gjelder hovedsaklig de tilfellene som omfattes av bioteknologiloven. Som beskrevet i 2.1.3 og i 3.1.1, kan det være tilfeller av genomsekvensering som ikke regnes som prediktive undersøkelser, for eksempel fordi resultatene filtreres eller anonymiseres. Arbeidsgruppen er delt når det gjelder spørsmålet om hvordan man skal avgjøre om et prosjekt omfattes av bioteknologiloven, og dermed om hvor mange prosjekter som vil omfattes av loven; denne uenigheten beskrives i 2.1.3.

Der prosjektet ikke omfattes av bioteknologiloven, vil både de juridiske og de etiske kravene til prosjektet være andre, og ikke alle drøftelsene eller retningslinjene vil være relevante for slike prosjekter. Arbeidsgruppen har ikke tatt stilling til nøyaktig hvilke retningslinjer som bør gjelde for prosjekter som gjør bruk av genomsekvensering, men som av ulike grunner ikke omfattes av bioteknologiloven. Mange av de hensyn og retningslinjer samt etiske anbefalinger som her diskuteres vil imidlertid ofte uansett være relevante når det skal gjøres genomsekvensering; det gjelder bl.a. krav til lagring og gjenbruk av materiale, krav om at de som undersøkes må informeres om muligheten for at det gjøres utilsiktede funn, og krav til hvordan en eventuell hjelpeplikt skal ivaretas.

2. Juridiske og etiske rammer for genomsekvensering

Det er to sentrale prinsipper som ligger til grunn for regulering av genetiske undersøkelser i klinikk og forskning. Menneskeverdsprinsippet går på at medisinsk og helsefaglig behandling og forskning skal være basert på respekt for deltakernes menneskeverd og menneskerettigheter. I forskning skal hensynet til deltakernes velferd og integritet alltid gå foran vitenskapens og samfunnets interesser. Selvbestemmelsesprinsippet ligger til grunn for genetisk veiledning etter bioteknologiloven og er en hovedregel i helseforskningsloven. Ved at den det gjelder selv får bestemme om genetisk risiko for sykdom skal undersøkes, og om opplysningene skal gjøres tilgjengelig for forskning, vises respekt for enkeltindividets selvbestemmelsesrett, integritet og verd. Videre ligger hensynet til å hjelpe andre til grunn for at individets selvbestemmelse må balanseres mot muligheten for å gi andre helsehjelp.

2.1. De juridiske rammene for genomsekvensering i klinikk og forskning

Det er en rekke lover som kan komme til anvendelse ved bruk av genomsekvensering:

- bioteknologiloven
- helseforskningsloven
- personopplysningsloven
- helseregisterloven
- behandlingsbiobankloven
- helsepersonelloven
- pasient- og brukerrettighetsloven
- internasjonale direktiver og konvensjoner

Lovene har i ulik grad tatt høyde for genomsekvensering, og dette skaper en del tolkningsmessige utfordringer. I dette kapittelet gjennomgås de viktigste lovbestemmelsene som har relevans for genomsekvensering.

2.1.1. Bioteknologiloven regulerer prediktive undersøkelser

Bioteknologiloven skiller i kapittel 5 mellom genetiske undersøkelser av syke for å stille en sykdomsdiagnose (diagnostiske genetiske undersøkelser) og genetiske undersøkelser for å påvise risiko for arvelig sykdom (prediktive, presymptomatiske og bærerdiagnostiske undersøkelser, definert i § 5-1, annet ledd bokstav b og i dette dokumentet samlet under betegnelsen prediktive undersøkelser). Det er prediktive genetiske undersøkelser som er gjenstand for særlig regulering. Det er nedfelt en rett til genetisk veiledning før, under og etter en prediktiv undersøkelse (§ 5-5), og det er krav om skriftlig samtykke til undersøkelsen (§ 5-4). Det er et viktig hensyn bak bestemmelsen at personer som vurderer å få foretatt en prediktiv genetisk undersøkelse skal få omfattende informasjon om alle aspekter ved prøvetakingen, analysen og hva resultatet eventuelt kan innebære for dem. Genetisk prediktiv undersøkelse skal ikke utføres på barn før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade av barnet (§ 5-7). Det oppstår særlig vanskelige avveininger i forhold til genomsekvensering av friske barn, og emnet er derfor i denne veilederen behandlet i kapittel

6. En annen viktig bestemmelse er forbudet mot bruk av (prediktive) genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten (§ 5-8). Under denne paragrafen står det at prediktive genetiske opplysninger kan brukes til forskningsformål, men dersom genetiske opplysninger skal benyttes til forskningsformål, må den opplysningene gjelder ha gitt samtykke til dette. Det er videre satt svært strenge vilkår for at helsepersonell skal kunne ta kontakt med slektninger til en pasient (eller forskningsdeltaker) for å informere om risiko for arvelig sykdom (§ 5-9, oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet). Videre er det krav til virksomhetsgodkjenning (§ 7-1) for rekvirering av prediktive undersøkelser og godkjenning av den spesifikke sykdommen det skal testes for.

2.1.1.1. Bioteknologiloven og genomundersøkelser

Kapittel 5 i bioteknologiloven er laget primært med tanke på regulering av spesifikke enkelttester for kjent arvelig sykdomsrisiko i familien. Den genetiske veiledningen er da rettet inn mot denne spesifikke genfeilen. Ved genomsekvensering kan man gjøre funn av genetiske varianter som gir risiko for andre sykdommer enn de som er relatert til den spesifikke kliniske eller forskningsmessige problemstillingen. Departementet har uttalt at ”en genetisk undersøkelse som blir utført i diagnostisk øyemed, og dermed i utgangspunktet faller utenfor lovens krav om godkjenning mv., men som samtidig gir informasjon om risiko for fremtidig sykdom hos pasienten, behandles som presymptomatisk/prediktiv slik at den omfattes av kravene om godkjenning, skriftlig samtykke, genetisk veiledning og rapportering”². Bakgrunnen for denne uttalelsen var imidlertid situasjoner der man visste i forkant av testen hvilken sykdom testen ville kunne gi prediktiv informasjon om, som illustrert ved en diagnostisk undersøkelse av en brystkreftpasient, som vi vet at samtidig kan gi prediktiv informasjon om eggstokkreft. Det er imidlertid ikke diskutert hvordan man skal håndtere mulige prediktive tilleggsfunn av ulik alvorlighetsgrad, som kan gjøres som en utilsiktet konsekvens av en genomsekvensering. I motsetning til eksemplet med bryst- og eggstokkreft, vet man ikke ved genomsekvensering på forhånd hvilke prediktive funn som kan gjøres. Det er spørsmål om ikke dette burde være gjenstand for særlig regulering i lov og/eller forskrifter.

Som beskrevet mer utdypende i 2.1.3, har Helsedirektoratet vurdert genomsekvensering etter bioteknologiloven og mener at genomsekvensering i utgangspunktet må betraktes som en prediktiv genetisk undersøkelse (jf. bioteknologiloven § 5-1 b) fordi genomsekvensering kan avdekke informasjon om fremtidig risiko for sykdom. Det faktum at det har utviklet seg en praksis med å tolke bioteknologiloven slik at genomundersøkelser, på grunn av muligheten for utilsiktede funn, regnes som prediktive og bør håndteres på samme måte som andre prediktive tester har skapt en del problemer ved bruk av genomundersøkelser i forskning.

Selv om bioteknologilovens kapittel 5 i utgangspunktet gjelder for alle prediktive genetiske undersøkelser, så må man også tolke loven og dens konsekvenser opp mot den sammenheng undersøkelsen gjøres i. Det er stor forskjell på den situasjonen at en lege har direkte kontakt

² Se forarbeidene til bioteknologiloven, Ot.prp. nr. 64 (2002–2003), kap. 5.4.5.

med en liten familie hvor man søker å finne den genetiske årsaken til en sjelden arvelig sykdom, og situasjonen for en forskningsdeltaker i en større befolkningsstudie hvor forskeren forholder seg til vedkommende som et løpenummer. Disse forskjellene er tatt høyde for i denne veilederens retningslinjer for genomsekvensering innenfor tre ulike kategorier (kap. 3). Særlig må kravene til hva en genetisk veiledning skal inneholde ses i lys av hva slags prediktiv undersøkelse det dreier seg om (se 4.1.). Bioteknologiloven åpner for at genetisk informasjon og veiledning kan tilpasses behovet i situasjonen undersøkelsen gjøres i.³

2.1.2. Hvem kan rekvirere og utføre genomsekvensering?

Virksomheter som skal rekvirere prediktive genetiske undersøkelser (inkludert genomsekvensering) etter bioteknologiloven må ha godkjenning, og virksomhetsgodkjenning er i dag gitt på nivå med større sykehus som har en medisinsk-genetisk avdeling. Leger er generelt sett lite bevisste på når de utfører prediktive undersøkelser, og det er liten kjennskap til virksomhetsgodkjenningen utenom de medisinsk-genetiske avdelingene. Helsedirektoratet kan også gi virksomhetsgodkjenning for konkrete forskningsprosjekter som ikke er dekket av dagens virksomhetsgodkjenninger. Helsedirektoratet kan sette nærmere vilkår ved en godkjenning. Det er ingen spesifikke krav til kvalifikasjoner eller godkjenning av de norske laboratorier/personell som utfører genetiske analyser, inkludert genomsekvensering. I lys av de kompliserte vurderinger og tolkninger som må gjøres, er det grunn til å stille spørsmålet om slike kvalifikasjonskrav bør vurderes. Det kreves i bioteknologiloven også godkjenning av sykdommen det testes prediktivt for, men godkjenning er i dag gitt for brede sykdomsgrupper knyttet til en virksomhetsgodkjenning, og det er ikke praksis å godkjenne enkelt sykdommer.

2.1.3. Omfattes et forskningsprosjekt av bioteknologiloven?

Hvorvidt forskning er omfattet av bioteknologiloven, er bestemt i bioteknologilovens virkeområde (§ 1-2, andre ledd), som lyder: "Loven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende." Når det gjelder kliniske prosjekter, vil de som hovedregel omfattes av bioteknologiloven, siden formålet med dem nettopp er å ha behandlingsmessige eller diagnostiske konsekvenser. For andre prosjekter er dette et spørsmål som forsker selv først må ta stilling til i utarbeidelsen av forskningsprotokollen, og som REK vurderer for det enkelte prosjekt i sin behandling av søknad om godkjenning. Det har i praksis betydelige konsekvenser om et forskningsprosjekt kommer innenfor bioteknologilovens virkeområde, i forhold til krav om skriftlig samtykke og genetisk veiledning (se 2.1.1.).

³ Se forarbeidene til bioteknologiloven, Ot.prp. nr. 64 (2002–2003), kap. 5.8.5.: "I tråd med Sosialkomiteens merknader bør det etter departements vurdering være en konkret medisinsk faglig vurdering som ligger til grunn for om genetisk veiledning gis muntlig, skriftlig eller både muntlig og skriftlig."

Helse- og omsorgsdepartementet har i 2005 redegjort for hvordan bioteknologilovens virkeområde for forskning er å forstå når forskningen omfatter genetiske undersøkelser. Denne redegjørelsen, som er gjentatt i forarbeidene til helseforskningsloven, presiserer at bioteknologiloven gjelder i tillegg til helseforskningsloven⁴. Departementet oppsummerer sin redegjørelse med følgende punkter:

- *”Ved genetisk forskning skal det gjøres en forhånds vurdering av om forskningen som planlegges vil kunne få diagnostiske eller behandlingmessige konsekvenser for den enkelte, dersom den gjennomføres.*
- *Dersom det er grunn til å tro at det i løpet av forskningsperioden kan genereres kunnskap som kan være av diagnostisk eller behandlingmessig betydning for den enkelte, gjelder bioteknologiloven for forskningsprosjektet. Relevante bestemmelser for slike forskningsprosjekter er blant annet bioteknologiloven §§ 5-3, 5-4, 5-5, 7-1 og 7-2.*
- *Dersom forskeren vurderer det slik at forskningsprosjektet ikke kan få diagnostiske eller behandlingmessige konsekvenser for den enkelte, faller prosjektet utenfor loven, med mindre forskeren likevel planlegger å føre opplysningene tilbake til forsøkspersonen*
- *Dersom opplysningene faktisk føres tilbake til den enkelte, har han eller hun rett til genetisk veiledning etter bioteknologiloven § 5-5.*
- *Bioteknologilovens regler om genetisk veiledning innebærer at forskeren i forkant av genetiske studier bør etablere en beredskap for å kunne håndtere en situasjon med veiledningsplikt i tråd med bioteknologilovens bestemmelser. Omfanget av den genetiske veiledningen avhenger av hvilken informasjon og hvilke opplysninger som gis tilbake.”*

I flere brev⁵ har Helsedirektoratet spesifisert forholdet mellom helgenomundersøkelser og bioteknologilovens virkeområde. I et brev til Bioteknologinemnda av 17.10.2011 utdyper Helsedirektoratet først kulepunkt 1–3 i departementets redegjørelse på generelt grunnlag:

”Ofte er det vanskelig å vurdere på forhånd om genetiske analyser som utføres i et forskningsprosjekt faktisk kommer til å gi informasjon om (mulig risiko for) arvelig sykdom. Hvis det er lite sannsynlig, kan man som utgangspunkt tenke at prosjektet ikke er omfattet av bioteknologiloven. Hvis forskeren mener at prosjektet med stor sannsynlighet vil gi informasjon om (mulig risiko for) arvelig sykdom, er prosjektet innenfor bioteknologilovens virkeområde, og relevante krav i bioteknologiloven må være oppfylt.”

Mer spesifikt om genomsekvensering fremhever Helsedirektoratet så to poenger. For det første:

⁴ Brev fra Helse- og omsorgsdepartementet til Sosial- og helsedirektoratet av 17.11.2005.

⁵ Bl.a. brev til Bioteknologinemnda av 17.10.2011. Les om Helsedirektoratets tolkninger av bioteknologiloven på www.bion.no/temaer/gentesting/regelverk og www.helsedirektoratet.no.

”Hvis genomsekvensering og analyse av resultatene utføres slik at det er sannsynlig at det (utilsiktet) kan avdekkes informasjon om risiko for fremtidig arvelig sykdom, må undersøkelsen som et utgangspunkt betraktes som en prediktiv genetisk undersøkelse.”

For det andre:

”Hvis det er mulig å filtrere bort de genvariantene som gir slik informasjon, som for eksempel kjente sykdomsgener, vil undersøkelsen ikke være å anse som prediktiv.”

Et sentralt vurderingspunkt er hvor sannsynlig muligheten for utilsiktede prediktive eller diagnostiske funn må være for at bioteknologiloven skal gjøre seg gjeldende. Dersom man utfører genomsekvensering uten å gjennomføre noen form for filtrering eller eventuelt fullstendig anonymisering, så vil det genereres prediktiv informasjon, og som sådan vil prosjektet i utgangpunktet omfattes av bioteknologiloven ifølge tolkningene ovenfor. I tillegg til filtrering kan det også være andre grunner knyttet til det spesifikke forskningsprosjekt som gjør at genomsekvenseringen ikke gir prediktiv eller diagnostisk informasjon, og dermed vil prosjektet ikke omfattes av bioteknologiloven (med mindre forskeren uansett planlegger å føre opplysninger tilbake til deltakeren). Se nærmere om filtrering under kapittel 5.1. og lovtolkninger i nevnte brev. Etter avtale mellom Helsedirektoratet og NEM/REK, er det REK som avgjør, for hvert enkelt forskningsprosjekt, om det omfattes av bioteknologiloven eller ikke.⁶ I tilfeller der REK er i tvil, konsulterer REK Helsedirektoratet direkte for en vurdering.

Ufiltrerte genomdata inneholder prediktiv informasjon. Men hvor stor er sannsynligheten for at man tilfeldig skal påvise en genfeil som gir risiko for arvelig sykdom som det er relevant for deltaker å vite om? Og betyr det noe i hvilken sammenheng undersøkelsen gjøres, dvs. om den gjøres i en klinikk-nær sammenheng der det er lav terskel for tilbakemelding av utilsiktede funn eller i en befolkningsundersøkelse der det er høy terskel for slik tilbakemelding?

Arbeidsgruppen er delt i sitt syn på om befolkningsstudier (hvor deltaker er aidentifisert) som hovedregel er omfattet av bioteknologiloven, og de to ulike syn blir lagt fram i de påfølgende avsnitt. Arbeidsgruppen vil understreke at den uenigheten som vi redegjør for i de påfølgende avsnitt dreier seg om hvordan dagens lov skal anvendes, gitt de rammer som er lagt i de refererte uttalelsene fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helsedirektoratet. Arbeidsgruppen er enstemt om at det vil være ønskelig, når bioteknologiloven revideres, med en tydeligere avklaring av bioteknologilovens virkeområde, men vi tar ikke her stilling til hva lovens virkeområde da bør være. Man bør vurdere hvilke aspekter ved bioteknologiloven som er viktige, uansett om en genetisk undersøkelse som kan gi prediktiv informasjon utføres som ledd i helsehjelp eller forskning.

⁶ Se notatet ”REK og NEMs forvaltningspraksis for medisinsk og helsefaglig genetisk forskning” fra juni 2012 på de nasjonale forskningsetiske komiteers hjemmesider:
<http://www.etikkom.no/Documents/PDF/Helseforskningsloven%20og%20genetisk%20forskning.pdf>

Posisjon 1: Dersom det benyttes ufiltrerte genomdata i forskning, omfattes prosjektet som hovedregel av bioteknologiloven, også i befolkningsundersøkelser

Noen medlemmer mener at den klare hovedregelen er at alle prosjekter der resultatene ikke filtreres eller anonymiseres omfattes av bioteknologiloven. Selv om det kan være andre hensyn som gjør at et prosjekt likevel ikke omfattes av loven, vil dette være unntaket snarere enn regelen. Disse medlemmene mener at denne hovedregelen gjelder uavhengig av om undersøkelsen skjer i et klinikknært forskningsprosjekt eller som en del av en større befolkningsundersøkelse. Etter disse medlemmenes syn, følger en slik tolkning klart av lovteksten og Helsedirektoratets uttalelser, som er referert til ovenfor.

Det sentrale poenget med at bioteknologiloven gjelder for et forskningsprosjekt som benytter ufiltrerte genomdata, er relatert til at man ikke kan gjøre prediktive undersøkelser av en person uten dennes samtykke, implisitt at man også må informere personen om undersøkelsen på forhånd. Disse medlemmene mener dette gjelder også hvis man ikke legger opp til en tilbakemelding av den prediktive informasjonen, og at det er i tråd med bioteknologilovens fokus på den enkeltes integritet og rett til selvbestemmelse at man skal unngå en situasjon der forskere besitter prediktiv informasjon om den enkelte uten at disse har fått samtykke til det.

Et slikt syn på bioteknologilovens virkeområde er kompatibelt med at graden av informasjon/genetisk veiledning imidlertid må tilpasses situasjonen (Ot.prp. 64), hvilken type forskningsprosjekt det dreier seg om og i hvilken grad personen vil kunne få prediktiv informasjon tilbake som kan ha diagnostisk eller behandlingmessig betydning. I befolkningsstudier vil man som hovedregel ikke gi tilbakemelding, annet enn det som eventuelt utløser en hjelpeplikt (se 4.2.4.) noe som vil være svært sjelden. En kortfattet skriftlig veiledning er derfor dekkende i dette tilfellet. Gruppemedlemmenes syn på hvilken informasjon til deltakerne som er nødvendig er nedfelt i retningslinjene (se 3.3) og i redegjørelsen for hva informasjonsskrivet bør inneholde (se 4.1.3.).

Disse gruppemedlemmene mener også at det er relevant å se på hvilken informasjon man avdekker ved genomsekvensering. Alle menneskers genomer vil inneholde noen genetiske varianter som disponerer for fremtidige sykdommer. Men de aller fleste av disse er imidlertid lavrisikovarianter med meget liten eller ingen klinisk nytteverdi, og slik praksis er i dag omfattes ikke de av bioteknologiloven (som var laget med tanke på alvorlige arvelige sykdommer). Vi er alle bærere av 3-6 autosomal recessive (vikende) genfeil, men det er per i dag ingen kliniske anbefalinger om å screene for disse. Årsaken til det er at risikoen for å få barn med arvelig recessiv sykdom likevel er liten, fordi det er så lite sannsynlig at vår partner skal ha genfeil i samme gen. Sannsynligheten for å finne en alvorlig genfeil som gir høy risiko for at personen selv eller eventuelle barn skal utvikle arvelig sykdom, må regnes som meget lav (promillennivå), når man undersøker en «normalpopulasjon». Men i en gitt populasjon er det personer som tilhører familier hvor arvelig sykdom forekommer, det er mennesker som ikke kjenner sitt biologiske opphav (adopterte, non-paternitet), og det kan oppstå nye alvorlige genfeil hos en person.

I en forskningspopulasjon vil det derfor være enkeltindivider med høy risiko for at det kan avdekkes alvorlige genfeil. For å ta hensyn til disse er det etter disse medlemmenes mening viktig å gi tilstrekkelig informasjon på forhånd til forskningsdeltakere om undersøkelsen, og

hva den kan avdekke, slik at alle, både de med lav og høy risiko, kan ta en velfundert avgjørelse om å delta i forskningen eller ikke.

Posisjon 2: Selv om det benyttes ufiltrerte genomdata i forskning, omfattes ikke nødvendigvis prosjektet av bioteknologiloven, hvis det ikke planlegges tilbakemelding av utilsiktede funn

Andre medlemmer mener at genomsekvensering likevel ikke nødvendigvis omfattes av bioteknologiloven, selv om den kan gi funn av prediktiv verdi. Man kunne tenke seg at en genetisk undersøkelse i prinsippet kunne gi prediktiv informasjon, men at den prediktive informasjonen ville være av en slik art at det ikke var aktuelt å returnere den til den enkelte. I så fall ville ikke bioteknologiloven gjelde for forskningsprosjektet, til tross for at undersøkelsen for så vidt kunne defineres som prediktiv. Disse medlemmene mener at det er først når det faktisk gis eller tilbys tilbakemelding om det prediktive funn at funnet kan sies å ha diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser, slik at bioteknologiloven gjør seg gjeldende – (tilbud om) tilbakemelding er en nødvendig betingelse for at bioteknologiloven gjelder. Det som står på spill er altså sannsynligheten for at det oppstår en type prediktiv informasjon som det vil være naturlig og riktig å melde tilbake til deltaker på grunn av dens vesentlige diagnostiske eller behandlingsmessige betydning.

Det følger av en slik tilnærming at hvorvidt det er sannsynlig at genomundersøkelsen får diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser avhenger av hvilken type forskningsprosjekt undersøkelsen inngår i. Akkurat det samme prediktive funnet – f.eks. et funn av en mutasjon i BRCA1-genet som disponerer for brystkreft – vil kunne sies å få diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser i noen type prosjekter, men ikke i andre. Ulike typer forskningsprosjekter har nemlig ulik terskel for når tilbakemelding skal gis: for klinikknære forskningsprosjekter er terskelen lav, slik at man tilbyr tilbakemelding om funn av mutasjon i BRCA1-genet, mens for befolkningsundersøkelser er terskelen høy, slik at man ikke tilbyr tilbakemelding om et slikt funn. Siden terskelen for tilbakemelding er lav i klinikknære prosjekter, er det derfor mye mer sannsynlig at funn som gir diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser gjøres i slike prosjekter enn i befolkningsundersøkelser, der terskelen for tilbakemelding er høy. Det følger av disse medlemmer syn at befolkningsundersøkelser som hovedregel ikke omfattes av bioteknologiloven, selv om det skal gjøres genomsekvensering og resultatene ikke skal filtreres. Disse medlemmene mener likevel at ved nye befolkningsundersøkelser skal deltakerne få solid informasjon om genomundersøkelser før innhenting av samtykke i tråd med mange av anbefalingene i dette dokumentet. Ved historiske samtykker til genetisk forskning i befolkningsstudier, bør deltakerne følges opp med oppdatert informasjon om hva genomsekvensering innebærer i form av brev, nyhetsbrev, informasjon på hjemmesider eller liknende.

2.1.3.1. Lagring og gjenbruk av genomsekvensen

Hvis genomsekvensen lagres, vil enhver ny undersøkelse av genomsekvensen, med et nytt formål eller en ny metode som ikke er vurdert av REK, være å regne som en genetisk undersøkelse, som må vurderes etter bioteknologiloven av forskeren/legen og REK. Dersom genetisk veiledning og samtykke er gitt, kan dette i noen tilfeller også dekke nye genetiske undersøkelser.

For noen forskningsprosjekter er det aktuelt å gjøre genomsekvensen tilgjengelig på internasjonale forskningsdatabaser for videre bruk i forskning. Slik gjentatt bruk vil med tiden øke mengden tilsiktede og utilsiktede funn av diagnostisk og behandlingsmessig betydning. Vurderinger av videre bruk overlates til en etisk komité som er knyttet til den internasjonale databasen. Denne vurderingen omfattes ikke av norsk lov. Norske forskere og leger som gjør genomsekvenser tilgjengelig i internasjonale databaser, legger dermed til rette for fremtidig genetisk forskning på genomsekvensen som med stor sannsynlighet vil kunne gi informasjon om mulig risiko for arvelig sykdom. Personen opplysningene gjelder bør derfor på forhånd ha samtykket til at prediktive genetiske opplysninger benyttes til forskning også utenfor Norge. Dette vil være i tråd med bioteknologilovens bestemmelse i § 5-8, som lyder: ”Dersom genetiske opplysninger skal benyttes til forskningsformål må den opplysningene gjelder ha gitt samtykke til dette”. Det bør i informasjonen/veiledningen gjøres tydelig for vedkommende hva delingen innebærer og at den internasjonale forskningen ikke omfattes av norske pasientrettigheter. Det bør være tydelig om det kan forventes at funn som oppfyller hjelpeplikt (se 4.2.3.) vil bli meldt tilbake.

Tilbakekalling og sletting er omtalt under de neste delkapitler.

2.1.4. Helseforskningsloven

Helseforskningslovens formål er å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning (hfl. § 1). I dette fremheves det at medisinsk forskning er en positiv samfunnsnyttig virksomhet som man ønsker å fasilitere så fremt den er etisk forsvarlig. Et formål med helseforskningsloven var å samle relevant lovgiving og opprette én postkasse for vurdering og godkjenning av helsefaglige forskningsprosjekter. Genetisk forskning sorteres under loven så fremt formålet er å fremskaffe ny medisinsk eller helsefaglig kunnskap (jf. hfl. § 4a). REK foretar en alminnelig forskningsetisk vurdering av alle prosjekter, og om det oppfyller kravene i helseforskningsloven med tilhørende forskrifter, jf. hfl. §§ 9 og 10. I følge hfl. § 5 vurderer REK først og fremst om forskningsprosjektet fremstår som forsvarlig, herunder forsvarlig organisert. Forskningsprosjektet må videre ivareta etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige og personvernmessige forhold. Forskningen skal være basert på respekt for forskningsdeltakernes menneskerettigheter og menneskeverd, og hensynet til deltakernes velferd og integritet skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser.

Hovedregelen i norsk rett og i forskningsetikken er at deltakere i forskningsprosjekter skal avgi et informert, frivillig og aktivt samtykke. Samtykke kan gis både til et spesifikt forskningsprosjekt og som et bredt samtykke til at biologisk materiale og helseopplysninger brukes i fremtiden til ”nærmere bestemte, bredt definerte forskningsformål” (hfl. § 14). Som hovedregel skal informasjonen gis skriftlig i form av et informasjonsskriv, men situasjonen kan tilsi at REK krever at den skriftlige informasjonen suppleres med muntlig informasjon og eventuelt genetisk veiledning (jf. hfl. § 13, jf. bioteknologiloven § 5-5).

REK kan gi unntak fra samtykkekravet for ny bruk av allerede innsamlet biologisk materiale eller helseopplysninger; dette gjelder både for materiale som allerede er innsamlet til forskning (§ 15) og for materiale som er innsamlet i helsetjenesten (§§ 28 og 35). Unntak fra samtykkekravet er bare aktuelt dersom 1) det er vanskelig å innhente samtykke, 2) forskningen er av vesentlig interesse for samfunnet, og 3) hensynet til deltakernes velferd og

integritet er i varetatt jf. hfl. §§ 15, 28 og 35. Alle tre vilkår må være oppfylt og REK kan sette ytterligere vilkår for bruken av data. Når det gjelder biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten, skal pasienten på forhånd ha blitt informert om at humant biologisk materiale i visse tilfeller kan benyttes til forskning og må ha fått adgang til å reservere seg mot seg mot slik bruk i det elektroniske registeret Biologisk forskningsreservasjon, som forvaltes av Folkehelseinstituttet.⁷ Dersom det aktuelle prosjektet omfattes av bioteknologiloven og det er krav om samtykke etter bioteknologiloven (§ 5-4 eller § 5-8), kan REK ikke gjøre unntak fra samtykkekravet.

Man kan som forskningsdeltaker trekke tilbake sitt samtykke og få sine helseopplysninger, inkludert genetiske opplysninger, og sitt biologiske materiale slettet/destruert så sant ikke materialet eller opplysningene er anonymisert, materialet etter bearbeidelse inngår i et annet biologisk produkt, eller dersom opplysningene allerede er inngått i utførte analyser. REK kan i noen spesielle unntakstilfeller avgjøre at sletting/destruksjonen av materialet skal utsettes til forskningsprosjektet er avsluttet (hfl. § 16). Man kan heller ikke kreve slettet/destruert materiale som er samlet inn som del av en klinisk utprøving av legemidler, da dette materialet potensielt kan inneholde viktig informasjon om bivirkninger av utprøvningspreparatet (forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, § 2-3).

2.1.5. Personopplysningsloven, helseregisterloven og behandlingsbiobankloven

Personopplysningsloven er den generelle loven for reguleringen av behandling av personopplysninger og gjelder i utgangspunktet for all behandling av personopplysninger som omfattes av lovens virkeområde. En naturlig konsekvens av at personopplysningsloven er en generell lov er at den må vike for spesiallovbestemmelser i annet regelverk, som for eksempel helseregisterloven og helseforskningsloven.

Helseregisterloven er en spesiallov for behandling av helseopplysninger i helsetjenesten og helseforvaltningen og for opprettelse av lokale, regionale og sentrale helseregistre. Behandling av helseopplysninger i medisinsk og helsefaglig forskning reguleres av helseforskningsloven, og bestemmelser i helseforskningsloven går foran tilsvarende bestemmelser i både personopplysningsloven og helseregisterloven når det kommer til behandling av opplysninger om genetiske forhold.

Dersom genomsekvensering skal gjøres på biologisk materiale eller rensset DNA fra helsetjenesten, kan disse være regulert av behandlingsbiobankloven, som regulerer innsamling, behandling, og destruksjon av humant biologisk materiale som innsamles i helsetjenesten i forbindelse med at det ytes helsehjelp.⁸ Dersom biologisk materiale utleveres

⁷ Se http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,5128:1:0:0::0:0

⁸ Loven gjelder ikke innsamling, behandling, og destruksjon av humant biologisk materiale som er hjemlet i annen lovgivning, og som ikke har et helsemessig formål. Som eksempel kan her nevnes virksomhet ved

fra en behandlingsbiobank til forskning blir materialet videre regulert av helseforskningsloven.

Både personopplysningsloven og helseregisterloven har bestemmelser om opplysninger om døde personer. I den grad genomsekvensen fra en død person kan sies å også være opplysninger om gjenlevende personer, vil opplysninger om en avdød være personopplysninger etter personopplysningsloven. I den grad opplysningene er pasientopplysninger og underlagt helselovgivningens bestemmelser om taushetsplikt, vil helseopplysninger også omfatte opplysninger om døde personer.⁹ Etter disse lovene kan det være krav om samtykke fra nære slektninger, dersom opplysningene skal brukes i forskning.

2.1.6. Helsepersonelloven og pasient- og brukerrettighetsloven

Helsepersonelloven og pasient- og brukerrettighetsloven gjelder klinisk virksomhet, men vil også kunne få anvendelse for genetiske undersøkelser som gjøres i forskningsøyemed. Forskningsdeltakere kan også være pasienter, og da gjelder disse lovene i tillegg til helseforskningsloven. Pasienters rettigheter som er gitt etter pasient- og brukerrettighetsloven kan ikke endres eller overprøves gjennom et vedtak om godkjenning av et forskningsprosjekt fra REK i medhold av helseforskningsloven.

I pasient- og brukerrettighetsloven § 5-3 åpnes det for at en pasient kan motsette seg utlevering av journal eller opplysninger i journal. Det åpnes også for sperring av helseopplysninger i helseregisterloven § 28. Helse- og omsorgsdepartementet skriver i veilederen til helseforskningsloven at dersom en pasient har sperret journalen eller helseopplysninger, mener departementet at dette må respekteres også i forskningsøyemed (s. 35). En måte å gjøre dette på er å be om at journalen blir sperret eller plombert, og at dette fremgår av journalen. Det innebærer at helseopplysninger ikke må utleveres til bruk i forskning uten samtykke fra den opplysningene gjelder.

Vedkommende som får sitt genom sekvensert kan be om å få slettet sine data etter at de nødvendige analyser er foretatt dersom det ikke er påkrevet å bevare sekvensen av hensyn til journalplikten, eller at journalen blir sperret dersom journalregler gjør at lagring er pålagt. Sletting kan være spesielt aktuelt dersom friske barn inngår som kontrollpersoner i en diagnostisk utredning. Det kan også være aktuelt for personer som ikke ønsker at deres genom blir studert etter deres død av hensyn til familiemedlemmer eller eget ettermæle. Dersom data er fullstendig anonymisert, kan de ikke slettes, da det ikke er mulig å finne tilbake til de data som tilhører den enkelte deltaker.

Rettsmedisinsk institutt, så som oppbevaring av prøver i forbindelse med etterforskning av dødsfall, farskapssaker og familiejenforeningssaker. Disse er regulert av annet regelverk.

⁹ Forarbeidene til helseregisterloven: Ot.prp. nr. 5 (1999-2000) s. 70.

2.2. De etiske rammene for genomsekvensering i klinikk og forskning

Genomsekvensering skjer ikke i et etisk tomrom, verken i klinikk eller forskning. Tvert imot vil etablerte forskningsetiske og klinisk-etiske retningslinjer gjøre seg gjeldende også når genomsekvensering brukes og gi et solid grunnlag for at genomsekvensering kan gjøres på en etisk akseptabel måte. Samtidig reiser genomsekvensering noen nye utfordringer, så vel for den som undersøkes, for lege/forsker og for samfunnet, og det er disse vi her vil drøfte. På alle nivåer – både for den som undersøkes, lege/forsker og samfunnet – kan genomsekvensering innebære både potensielle fordeler og ulemper, og de etiske utfordringene består i å balansere hensynet mellom disse.

2.2.1. Etiske hensyn knyttet til den som undersøkes

For personer som skal undersøkes i klinikk, er det én åpenbar fordel ved genomsekvensering, nemlig at undersøkelsen kan gi svar på diagnostiske spørsmål som man ellers ikke kunne besvare. Også for forskingsdeltakere, gir genomsekvensering en klar fordel: Siden de deltar i forskningen fordi de vil bidra til utvikling av ny medisinsk kunnskap, bør genomsekvensering være velkommen siden teknikken gjør at forskeren kan nyttiggjøre seg enda mer av deres bidrag. Samtidig er det noen etiske utfordringer knyttet til bruk av genomsekvensering for den enkelte. De viktigste etiske utfordringene på det personlige plan relaterer seg til håndtering av utilsiktede funn, samt til perspektivene som åpner seg ved eventuelt å få kjennskap til sitt totale genom, og i en viss grad til faren for at genomdata kommer på avveie og misbrukes.

Kanskje viktigst for folk flest er spørsmålet om tilbakemelding av funn og forskningsresultater som kan få betydning for den enkeltes fremtidige helsetilstand. Det er rimelig å anta at en del av oss vil ønske slik informasjon dersom den kan bidra til å forlenge livene våre. Utilsiktede funn blir i et slikt perspektiv betraktet som utilsiktede fordeler¹⁰ for deltakeren, og deltakeren kan oppleve det som urimelig om ikke dette meldes tilbake. Samtidig er det ikke alle deltakere som vil ønske å få tilbake informasjon om utilsiktede funn. Det skyldes blant annet nettopp at slike funn ikke nødvendigvis er fordeler; det kan være tilfelle hvis funnet gir risikoinformasjon om sykdom som man ikke kan forebygge, eller hvis funnet har lav prediktiv verdi. I begge tilfeller kan tilbakemelding gjøre at man unødvendig ”sykeliggjøres” mens man fortsatt er frisk. Man kan derfor feile begge veier, dvs. at man kan gjøre skade med å gi for mye risikoinformasjon tilbake, og man kan også gjøre skade med å holde tilbake risikoinformasjon.

Videre kan det å få alle sine genvarianter bestemt og lagret oppleves sensitivt, og tanken på å få kjennskap til sitt totale genom kan oppleves som skremmende. Andre igjen kan synes at

¹⁰ Incidental benefits (editorial), *Nature* Volume: 483, 373.

dette er spennende og nyttig, mens noen kan synes det er uinteressant. Tanken på at genomet i utstrakt grad deles på internasjonale databaser over lang tid kan oppleves som integritetskrenkende. Det er ingen fasit på hvilke av slike holdninger til genomsekvensering som er de "riktige", og det er en utfordring å møte denne diskrepansen når det gjelder mulige holdninger hos deltakerne.

Med utstrakt bruk av kobling av data mellom ulike helseregistre og biobankmateriale, inkludert eventuelt diagnostiske biobanker, finnes det også en teoretisk mulighet for at genomdata kommer på avveie og misbrukes, for eksempel av arbeidsgiver eller forsikringsselskap. Samtidig bør det ikke legges for mye vekt på en slik mulighet. Lagring av sensitive data er vanlig i helseforskning og ikke spesielt for genomsekvensering, og det er derfor etablert gode rutiner for å sikre deltakernes personvern. Når det gjelder genetiske opplysninger, inneholder bioteknologiloven i tillegg klare restriksjoner på bruk av disse utenfor helsetjenesten. Lekkasje og misbruk av genomdata vil derfor bare kunne skje som et resultat av lovbrudd i flere ledd, og er lite sannsynlig. Samtidig kan misbruk være alvorlig hvis det skulle skje, og frykten for slik misbruk er et legitimt hensyn for de som skal undersøkes, spesielt for dem som har sjeldne arvelige genfeil i familien.

I forhold til alle disse utfordringene er det to nøkkelord for en god etisk håndtering av genomsekvensering: Samtykke, og korrekt og dekkende informasjon, både forut for undersøkelsen og underveis i et prosjekt. De som skal undersøkes må være klar over hva deltakelsen innebærer, særlig når det gjelder tilbakemelding av funn. Personene må, før de samtykker til undersøkelsen, få dekkende forklaring når det gjelder hvilken undersøkelse som skal foretas, hva som er hensikten med den og hva de kan forvente av eventuell tilbakemelding, samt hvordan lagring og eventuelt deling av prøver og data organiseres, og mulig risiko ved deltagelse. Eventuell tilbakemelding av utilsiktede funn bør også som hovedregel være basert på eksplisitt samtykke til slik tilbakemelding.

Viktigheten av informasjon og samtykke ved genomsekvensering gjør at det dukker opp spesielle utfordringer i tre typer situasjoner, som har til felles at undersøkelsen og eventuell tilbakemelding ikke fullt ut er basert på informert samtykke fra alle berørte parter: Undersøkelser av barn, undersøkelser som kan avdekke informasjon om slektninger av de som undersøkes, og undersøkelse av tidligere innhentet materiale, der det ikke er gitt eksplisitt samtykke til genomsekvensering. Spørsmål knyttet til genomsekvensering av barn er behandlet i kapittel 6.

Når det gjelder genomsekvensering av tidligere innhentet materiale, som var innhentet på en tid da denne teknologien og muligheten for utilsiktede funn ikke var et aktuelt tema (for eksempel i eldre befolkningsundersøkelser som HUNT), er det dels et spørsmål om nytt samtykke må innhentes før genomsekvenseringen gjøres, og dels, hvis man ikke innhenter et slikt samtykke, om man kan gi tilbakemelding om utilsiktede funn når deltakerne ikke var blitt informert om denne muligheten. Etter arbeidsgruppens mening skal det innhentes nytt samtykke eller gis utfyllende informasjon i henhold til reglene for bredt samtykke, der det foreliggende samtykket ikke dekker genomsekvensering. Deltakerne gis da anledning til å reservere seg dersom de ikke tillater slike undersøkelser. Unntaket er hvis resultatene filtreres slik at det ikke kan ventes prediktive funn; da vil et foreliggende samtykke til genetiske undersøkelser kunne være dekkende.

2.2.2. Etske utfordringer relatert til slektskap

Når det gjelder slektninger, skyldes utfordringen at undersøkelser som gjøres av én person kan gi risikoinformasjon (og annen genetisk informasjon) om denne personens nære slektninger og fremtidige barn. Samtidig kan slektninger ha helt forskjellig innstilling til genetisk risikoinformasjon og åpenhet omkring felles genetiske risikovarianter. Særlig for personer i familier med kjent arvelig sykdom som har valgt å ikke få sin risikoinformasjon avdekket, kan risikoen ved at genomet blir sekvensert i forskning synes spesielt høy.

Så lenge man bare innhenter samtykke fra den personen hvis genom sekvenseres, følger det at man i en viss grad innhenter genetisk informasjon om også andre personer uten at disse samtykker til det. Selv om dette kan være uheldig, er det neppe et godt alternativ at disse slektningene også skal samtykke for at én person skal få sitt genom sekvensert; det ville være en stor inngripen i den enkeltes selvbestemmelsesrett.

Dette aspektet er også viktig ved åpen tilgang til historiske journaler, da man kan finne ut etterkommernes risiko ved å kjenne til slektingers genfeil. Man kan reise spørsmålet om ikke etterkommere bør få mulighet til å samtykke til at det gjøres genetiske undersøkelser på deres avdøde slektninger hvis disse undersøkelsene kan avdekke genetisk informasjon om dem selv. Arbeidsgruppen nøyer seg her med å reise spørsmålet for debatt, uten å besvare det.

2.2.3. Etske utfordringer for den som undersøker – forskeren/legen

Når det eksisterer et lege–pasient forhold mellom forsker og forskningsdeltaker, representerer utilsiktede funn et spesielt problem. Det er vanskelig å skulle sitte med viten om eventuelle spesifikke genetiske varianter som kan ha betydning for vedkommendes helse, spesielt dersom det finnes forebyggende tiltak. I slik pasientnær forskning bør det derfor være lavere terskel for tilbakemelding av utilsiktede funn (se kapittel 3.1, 3.2 og 4.2.3). Tilbakemelding, utover det som kreves av eventuell allmenn hjelpeplikt, gis kun dersom pasient/forskningsdeltaker har samtykket til dette.

Det kan være problematisk at skillene mellom diagnostikk og forskning ikke er helt klare når det gjelder genomsekvensering. Den enorme datamengden som oppstår ved genomsekvensering, gir økte muligheter for å benytte genetiske opplysninger generert gjennom helsehjelp til forskning, men også større muligheter for å benytte genetiske opplysninger generert i forskning til klinikknær forskning eller helsehjelp. Det er en viktig oppgave for lege/forsker å sikre at pasienten/deltakeren forstår når man primært er pasient til behandling, når man er både pasient og forskningsdeltaker, og når man primært er deltaker i et forskningsprosjekt for utvikling av kunnskap til fellesskapets beste.

2.2.4. Etske betraktninger på samfunnsnivå

På det samfunnsmessige planet ønsker vi at genomsekvensering tas i bruk i forskning så vel som klinikk, med mest mulig effektiv bruk av ressurser og minst mulig uheldige konsekvenser for pasienter, forskningsdeltakere og samfunn. Informasjon og åpenhet om

hvordan genomsekvensering benyttes er viktig. Samtidig er det også viktig å unngå at genetisk risikoinformasjon unødig tilbakeføres til befolkningen bare fordi folk har vært deltakere i et forskningsprosjekt. Folk flest skal kunne stille opp i forskning – og hele vårt helsevesen er basert på en velvillig holdning til forskningsdeltakelse – uten at forskningen gjør friske mennesker til risikander med mulig tap av livskvalitet som konsekvens. Det er også viktig å sikre at befolkningens tillit til forskningen opprettholdes, for eksempel ved å sørge for at mulighetene for misbruk av genetisk informasjon minimeres. Det er videre et viktig etisk anliggende på samfunnsnivå at økonomiske forskningsressurser utnyttes til forskning og ikke brukes til medisinsk utredning og behandling av friske forskningsdeltakere. Det er verdt å minne om at skillene mellom forskning og klinisk virksomhet må være så klare som mulig.

DEL II Retningslinjer

3. Spesifikke retningslinjer for genomsekvensering

Disse retningslinjene gjelder hovedsakelig de tilfellene der genomsekvensering er å regne som prediktiv og prosjektet (bl.a. av den grunn) omfattes av bioteknologiloven. Som beskrevet i 2.1.3 og i 3.1.1, kan det være tilfeller av genomsekvensering som ikke regnes som prediktive undersøkelser, for eksempel fordi resultatene filtreres eller anonymiseres. Der genomsekvenseringen ikke regnes som prediktiv og prosjektet ikke omfattes av bioteknologiloven, vil både de juridiske og de etiske kravene til prosjektet være andre, og dette dokumentet omtaler ikke krav til slike prosjekter. Men noen av de etiske anbefalingene vi her drøfter kan også være relevante for slike prosjekter. Dette gjelder særlig retningslinjene for lagring og fremtidig bruk av genomsekvenser.

Retningslinjene vi her foreslår tar sikte på å beskrive hvordan man kan bruke genomsekvensering på en forsvarlig måte; dette innebærer både å beskrive de viktigste krav lovverket stiller ved bruk av genomsekvensering og å gi anbefalinger for hvordan de viktigste medisinsk-etiske hensyn kan ivaretas, der dette ikke følger eksplisitt av gjeldende lovverk. Vi gir ikke her en uttømmende liste over de krav lovverket stiller, og det er den enkelte leges og forskers ansvar å sette seg inn i lovverket som regulerer det arbeidet som skal utføres.

Vi gjør leseren oppmerksom på at de etiske anbefalingene vi her gir ikke bør ses på som absolutte. De ulike konkrete situasjonene der genomforskning gjøres kan være svært ulike, og en anbefaling som er egnet i mange situasjoner er det ikke nødvendigvis i alle situasjoner. Man må derfor gjøre en helhetsvurdering for å vite hva som kreves for at bruken er etisk forsvarlig, slik for eksempel REK gjør i sine vurderinger av forskningsprosjekter. Retningslinjene i seksjon 3.1 til 3.3 gjelder genomsekvensering av voksne. Der det er aktuelt å genomsekvensere barn, må disse suppleres med egne retningslinjer, som finnes i seksjon 3.4.

3.1 Diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander

3.1.1. Innledning

I klinisk praksis vil man i stor grad utvikle ”analysepakker”, hvor alle gener som allerede er kjent å kunne ha en genfeil ved en gitt diagnose, målrettet blir undersøkt. Denne typen bruk vil ikke generere rådata fra hele genomet, og pasientene får veiledning ut fra hvilke diagnostiske og prediktive funn som er kjent å kunne oppstå. Denne bruken krever ingen spesielle retningslinjer utover de som gjelder ellers for genetisk diagnostikk. I noen situasjoner er det imidlertid aktuelt å bruke genomsekvensering (og se på alle data) i rutinediagnostikk i klinisk genetisk utredning:

a) I noen tilfeller er analyse av hele genomsekvensen beste metode for å kunne stille diagnose. Det kan for eksempel være at det haster med å få sjekket om en pasient med en

mistenkt diagnose har genfeil i et kjent sykdomsgen, slik at det ikke er tid til først å undersøke en rekke gener hver for seg eller å utvikle en analysepakke. Et eksempel er dersom mor er gravid og har et alvorlig sykt barn som ikke har fått en molekylærgenetisk diagnose, og paret ønsker fosterdiagnostikk. Dersom man ikke har en analysepakke, vil man ønske å gjøre genomsekvensering og analysere de kjente genene. Samtidig får man informasjon om varianter i alle genene, slik at man utilsiktet kan få kjennskap til prediktiv og bærerdiagnostisk informasjon om den som undersøkes, med konsekvenser for nære slektninger.

b) Et annet eksempel er en pasient som har en sjelden arvelig sykdom og søker helsevesenet for å få en eksakt diagnose, hvor man i løpet av utredningen med genomsekvensering utelukker kjente gener og påviser genfeil i et nytt sykdomsgen. Dersom man finner genfeil i et ”nytt” sykdomsgen, så har dette forskningsmessig interesse og det er snakk om å publisere funnet. Det markerer også starten på et forskningsprosjekt for å karakterisere funnet ytterligere. I noen utredninger vil det være behov for å genomsekvensere friske familiemedlemmer av den syke (eller andre kontrollpersoner). Dette vil reise egne etiske og juridiske problemstillinger for de friske.

Diagnostikk og utredning av mindreårige er behandlet i kap. 3.4.

3.1.2. Retningslinjer

Denne typen avansert genetisk utredning er en spesialistoppgave og skal være forankret i en medisinsk-genetisk avdeling.

Hjemler, tillatelser og avtaler i forkant av undersøkelsen

1. Virksomhetsgodkjenning for genetiske undersøkelser
2. Dersom hovedhensikten med undersøkelsen er å påvise genfeil i et nytt sykdomsgen, anbefales at man søker REK i forkant av undersøkelsen.
3. Avdelingen hvor genomsekvenseringen utføres må ha kontakt med et medisinsk genetisk fagråd eller lignende (se 4.2.2.) som kan vurdere tilfeldige genvarianter som kan tenkes å fylle kriteriene for tilbakemelding til pasienten. Behandlende lege/forsker skal ikke være medlem av dette rådet.

Pasientgruppe

4. Personer som er henvist fra fastlege eller spesialist eller som selv har tatt kontakt med helsetjenesten for helsehjelp fordi de eller deres barn har en sjelden arvelig sykdom eller fordi de har mulig risiko for slik sykdom.

Informasjon og veiledning til personene som skal undersøkes

5. Før genomsekvensering skal pasienten få genetisk veiledning om metoden og de funn man kan gjøre. Se detaljer om hva veiledningen bør inneholde i kapittel 4.1.1.
6. Friske familiemedlemmer som er tenkt genomsekvensert, for eksempel for å skille normalvarianter fra sykdomsvarianter, skal også ha genetisk veiledning som beskrevet i forrige punkt.

Krav til samtykke og dokumentasjon av dette

7. Siden den genetiske undersøkelsen kan gi prediktiv informasjon, kreves det skriftlig samtykke til undersøkelsen.
8. De som undersøkes, bør ta stilling til om de ønsker tilbakemelding om utilsiktede funn av genetiske varianter som er utenom problemstillingen, men som kan ha betydning for deres helse. Deres valg bør dokumenteres i samtykkeskjemaet.
9. De som undersøkes, bør gjøres kjent med at man ønsker å publisere funnet dersom man finner genfeil i et nytt sykdomsgen, i den grad det er tilfelle. Det kan være hensiktsmessig at pasienten fyller ut samtykkeskjema for dette før undersøkelsen gjøres.

Tilbakemelding og veiledning etter undersøkelsen

10. Det kan være aktuelt å gi pasienten tilbakemelding om følgende typer funn av genetiske varianter:
11. Det nye sykdomsgenet man leter etter. Dette skal man normalt alltid gi tilbakemelding om.
12. Utilsiktede funn av genetiske varianter med helsemessig betydning. Disse kan man gi tilbakemelding om hvis pasienten har samtykket til det på forhånd – jf. pkt. 8. Man må også informere om at genetiske varianter som medfører alvorlig fare for live og helse, og der det finnes forebyggende tiltak, vil kunne utløse en hjelpeplikt (se 4.1.1. og 4.2.4), slik at man vil kunne få informasjon om disse uansett.
13. Dersom man finner genetiske varianter som fyller kriteriene for tilbakemelding til pasienten (punkt 10), så må funnet først verifiseres med kvalitetssikret metode. Deretter (for utilsiktede funn) sendes saken til et medisinsk-genetisk fagråd (4.2.2.), som skal avgjøre om det skal gis tilbakemelding, og pasienten tilbys eventuelt ny veiledningssamtale om dette funnet.

Lagring av genetiske data og bruk til kvalitetssikring

14. Friske voksne kan be om å få sine genomdata (utenom det som er relatert til problemstillingen) slettet når utredningen er avsluttet og/eller etter publisering av data. Man kan spørre om samtykke til at data anonymiseres og legges inn i laboratoriets database for kvalitetssikringsformål) og eventuell annen bruk; man kan også be om samtykke til å lagre genomdata aidentifisert for fremtidig bruk til forskning (se punkt 15).

Planlegging for videre bruk i forskning

15. Voksne kan bes om bredt samtykke til å bruke de genererte data i fremtidige forskningsprosjekter etter helseforskningsloven § 14.
16. Pasienten bør opplyses om at DNA lagres i en diagnostisk biobank, og at dette materialet ifølge helseforskningsloven kan være tilgjengelig for forskning for REK-godkjente prosjekter (uten samtykke), med mindre man reserverer seg mot dette i reservasjonsregisteret. Selv om REK kan gi tillatelse til bruk av DNA som er lagret i en diagnostisk biobank uten at samtykke innhentes, kan ikke REK gi unntak fra bioteknologilovens krav om samtykke for bruk av genetiske opplysninger til forskning (bioteknologilovens § 5-8 har forrang over

helseforskningsloven). Det betyr at hvis forskningsprosjektet som skal gjøre bruk av DNA-materialet omfattes av bioteknologiloven, må nytt samtykke innhentes. Dette vil ofte (men ikke nødvendigvis, jf. 2.1.3.) være tilfelle der det skal gjøres en ny genomsekvensering på materialet. REK kan også gi tillatelse til ny bruk av lagret genomsekvens uten innhenting av nytt samtykke, men også i det tilfelle bare hvis prosjektet ikke omfattes av bioteknologiloven.

3.2. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp

3.2.1. Innledning

I mange tilfeller rekrutterer behandlende lege pasienter til et forskningsprosjekt med et relativt lite antall deltakere (under 100 f.eks.). I slike tilfeller kan pasienten ofte identifiseres i materialet utfra sine data, og siden legen gjerne også deltar i prosjektet er det en glidende overgang mellom forskning og helsehjelp. Det vil i denne situasjonen være vanskeligere å sitte med kunnskap om tilfeldige genetiske varianter som har betydning for sykdomsutvikling, sammenlignet med de store befolkningsundersøkelsene hvor forsker ikke kjenner forskningsdeltakerne. Det vil være en avveiningssak om et prosjekt hører inn under denne kategorien eller den som blir beskrevet under 3.3.: Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar.

Et annet eksempel hvor forskning grenser til helsehjelp er dersom forskningsdeltaker i en befolkningsstudie (f.eks. Den norske mor og barnundersøkelsen eller HUNT), kan bli kontaktet og invitert til en forskningsklinikk for diagnostisk utredning, basert på mistanke om en sykdom på grunn av opplysninger i spørreskjema eller basert på opplysninger i sentrale helseregistre. Det er en klar forutsetning at deltaker må ha samtykket til at forskerne kan kontakte dem med slik invitasjon. I slike prosjekter kan det også være aktuelt å validere spørreskjemaopplysninger eller opplysninger fra helseregistre ved hjelp av journalgjennomgang, i tråd med eksplisitt samtykke.

I det som kalles en forskningsklinikk kan man diagnostisere tilstander, inkludert sjeldne arvelige tilstander. For å unngå at deltakere kontaktes på bakgrunn av at forskere allerede har kjennskap til deres eller familiens genetiske disposisjoner, som likner en situasjon med oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet (bioteknologilovens § 5-9), bør deltakerne i tråd med bioteknologiloven spørres og samtykke til å eventuelt bli kontaktet, før de gjennomgår genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i familien.

Informasjon på ulike stadier i prosessen er et nøkkelord i denne sammenhengen, slik at personen er klar over hva som skjer og kan ta aktivt stilling til de tilbud forskningsmiljø og helsevesen tilbyr. Det er viktig å klargjøre når man krysser grensene mellom forskning og helsehjelp. Miljøer som skal bruke genomsekvensering for denne typen problemstillinger må ha strategier for veiledning, samtykke og tilbakemelding av eventuelle utilsiktede funn som kan ha helsemessig betydning (se 4.1-4.2). For å kunne tolke medisinsk-genetisk betydningsfulle genvarianter er det nødvendig med spesialistkompetanse innen medisinsk

genetikk, og slik virksomhet bør derfor som hovedregel foregå ved eller involvere medisinsk-genetiske avdelinger.

Klinikknær forskning på mindreårige er behandlet i kap. 3.4.

3.2.2. Retningslinjer

Hjemler, tillatelser og avtaler i forkant av undersøkelsen

1. Virksomhetsgodkjenning i henhold til bioteknologiloven for rekvirering av prediktive undersøkelser.
2. Avtale i forkant med medisinsk-genetisk avdeling om genetisk veiledning og håndtering av utilsiktede funn også i forbindelse med begjæring om innsyn.
3. Avklaring om forskningen også er omfattet av helsepersonelloven og pasient- og brukerrettighetsloven.
4. Forhåndsgodkjenning av REK.

Rekruttering/utvalg

5. Pasienter fra helsetjenesten (direkte spurt av legen), eller deltaker i befolkningsstudier som har samtykket på forhånd til å kontaktes for klinikknær forskning. Dersom deltakerne i befolkningsstudier er tenkt invitert på bakgrunn av genetiske forhold, kreves det at deltakerne gjennom eksplisitt samtykke har akseptert å bli kontaktet på bakgrunn av genetiske forhold som kan ha diagnostisk eller behandlingmessig betydning.

Informasjon og veiledning til personene som skal undersøkes, før undersøkelsen

6. Genetisk veiledning. Veiledning ut fra mulighetene for funn, inkludert utilsiktede funn, og pasientens/deltakerens situasjon. Se punkt 4.1.2.
7. Friske familiemedlemmer som er tenkt genomsekkensert, for eksempel for å skille normalvarianter fra sykdomsvarianter, skal også ha genetisk veiledning.

Krav til samtykke og dokumentasjon av dette

8. Siden den genetiske undersøkelsen kan gi prediktiv informasjon, kreves det skriftlig samtykke til undersøkelsen.
9. De som undersøkes må ta stilling til om man ønsker tilbakemelding om utilsiktede funn av genetiske varianter som er utenom problemstillingen, men som kan ha betydning for hans/hennes helse (se 4.2.3.). Deres valg bør dokumenteres i samtykkeskjema.
10. Pasienten må gjøres kjent med at man ønsker å publisere funnet dersom man finner genfeil i et nytt sykdomsgen.

Informasjon og veiledning etter undersøkelsen

11. Dersom man finner genetiske varianter som fyller kriteriene for tilbakemelding til pasienten, så må funnet først verifiseres med kvalitetssikret metode. Deretter skal det sendes melding til REK, og et medisinsk-genetisk fagråd (se 4.2.2.), som skal avgjøre om det skal gis tilbakemelding, og pasienten tilbys eventuelt ny veiledningssamtale om dette funnet.

Lagring av genetiske data og bruk til kvalitetssikring

12. Friske voksne kan be om å få sine genomdata (utenom det som er relatert til problemstillingen) slettet når utredningen er avsluttet og/eller etter publisering av data. Man kan spørre om samtykke til at data anonymiseres og legges inn i laboratoriets database for kvalitetssikringsformål og eventuell annen bruk; man kan også be om samtykke til å lagre genomdata aidentifisert for fremtidig bruk til forskning (se punkt 13).

Planlegging for videre bruk i forskning

13. Voksne kan bes om bredt samtykke til å bruke de genererte data i fremtidige prosjekter som godkjennes av REK.

3.3. Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar

3.3.1. Innledning

Vi snakker her oftest om større studier med flere hundre eller tusen deltakere, slik som multisenterstudier eller befolkningsstudier. I denne typen studier ligger forpliktelsen overfor deltakerne på å generere kunnskap – ikke å drive pasientbehandling. Deltakerne aidentifiseres som hovedregel. Anonymisering, der koblingen mellom identitet og genomsekvensen fjernes helt, er oftest ikke aktuelt da dette gjør det vanskelig å gjenbruke data. Forskerne har som hovedregel ingen kontakt med deltakerne. Det er heller ikke gitt at forskeren er helsepersonell. Tilbakeføring av resultater skjer i utgangspunktet kun på gruppenivå. Unntak er dersom deltakere ber om innsyn eller blir invitert til klinikknære prosjekter (i så fall gjelder retningslinjer under 3.2., eventuelt 3.1.).

I de tilfeller der man utfører genomsekvensering, skal det alltid vurderes om bioteknologiloven gjør seg gjeldende (se 2.1.1 og 2.1.3). De følgende retningslinjer gjelder som nevnt hovedsakelig der bioteknologiloven gjør seg gjeldende blant annet fordi undersøkelsen er å regne som prediktiv, men flere av punktene kan være relevante også ved andre studier.

Hovedutfordringene med genomsekvensering i grunnforskning og befolkningsstudier går på tilstrekkelig informasjon til deltakerne, godt utformede samtykker, robuste rutiner omkring kryptering, lagring og deling av data også over landegrensar, samt hvordan deltakers rett til innsyn skal håndteres.

3.3.2. Retningslinjer

Hjemler, tillatelser og avtaler i forkant av undersøkelsen

Dersom det skulle oppstå en sjelden situasjon hvor det er snakk om en allmenn hjelpeplikt (se 4.2.4), må REK kontaktes og de må anvisse videre saksgang, for eksempel i form av henvendelse til et medisinsk-genetisk fagråd, eller liknende ved institusjonen, for håndtering av genetiske varianter som man utfra hjelpeplikt vurderer å melde tilbake til deltaker.

1. REK-godkjenning. REK vurderer om forskningen kan gjennomføres som grunnforskning eller befolkningsforskning uten helseansvar for den enkelte utover allmenn hjelpeplikt. (Hvis ikke, se forrige kategori, 3.2.)
2. Datatilsynet gir konsesjon dersom forskningsregisteret skal benyttes for en rekke ulike forskningsprosjekter.
3. Det må avklares om det er behov for virksomhetsgodkjenning etter bioteknologiloven.
4. Det må etableres en beredskap i forkant for å håndtere en situasjon med genetisk veiledning ved begjæring om innsyn.

Rekruttering/utvalg

Gjennom annonsering eller at visse grupper som kommer i kontakt med helsetjenesten blir spurt om å delta i forskning. Når det gjelder barn, se 3.4 og kapittel 6.

Informasjon og veiledning til personene som skal undersøkes, før undersøkelsen

5. Skriftlig genetisk informasjon/veiledning for grunnforskning og befolkningsforskning uten planlagt tilbakemelding og uten helseansvar for den enkelte utover allmenn hjelpeplikt. Deltakerne skal som hovedregel informeres om at tilbakemelding kan være aktuelt i helt spesielle tilfeller (der allmenn hjelpeplikt utløses). Se 4.1.3. Men man kan tenke seg situasjoner hvor personen ikke er informert på forhånd, hvor hjelpeplikten likevel utløses.
6. Det er viktig å informere deltaker om at man planlegger å dele data også med utenlandske forskere. Deltaker må samtykke til slik deling og evt. utsendelse av prøvemateriale og/eller data til utlandet. Man må også informere deltaker om hvordan data vil bli håndtert i utlandet, se 4.1.3.

Krav til samtykke og dokumentasjon av dette

7. I tråd med bioteknologiloven (§ 5-8) skal den opplysningene gjelder ha gitt samtykke dersom genetiske opplysninger om arvelige sykdomsdisposisjoner skal benyttes til forskningsformål. Dette gjelder også genetiske opplysninger som fremkommer gjennom systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie.
8. Voksne kan gi bredt samtykke til genetisk grunnforskning og befolkningsforskning. Voksne kan også samtykke til å bli invitert til spesifikke forskningsprosjekter basert på genetisk kunnskap som forskeren har tilgang til (se Planlegging for videre bruk, punkt 14–16).
9. REK kan vurdere om et tidligere samtykke til (genetisk) forskning er tilstrekkelig etter helseforskningsloven og bioteknologiloven eller om det er behov for mer informasjon og eventuelt et nytt samtykke. Dersom det ikke tidligere er gitt samtykke til genetisk forskning (for eksempel som en del av brede samtykker i befolkningsstudier), må slikt samtykke innhentes.
10. Dersom personen er død, gjelder ikke kravet om samtykke etter bioteknologiloven. Det bør likevel vurderes om undersøkelsene kan gi opplysninger om genetisk risiko om familiemedlemmer. REK vurderer om det er behov for å be disse om samtykke.

Informasjon og veiledning etter undersøkelsen

11. I de sjeldne situasjonene at man finner genetiske varianter som fyller kriteriene for allmenn hjelpeplikt (se 4.2.4.) og tilbakemelding til deltakeren, så må REK kontaktes for videre saksgang hvis den opprinnelige søknaden ikke beskrev rutiner for tilbakemelding. Funnet må først verifiseres med kvalitetssikret metode i samråd med en medisinsk-genetisk avdeling. Terskelen for tilbakemelding bør være svært høy, og REK (der det er aktuelt), og et medisinsk-genetisk fagråd må vurdere om slik tilbakemelding likevel skal kunne gis. Deltakeren, eller foresatte hvis det er et barn, tilbys eventuelt en veiledningssamtale om dette funnet.
12. Voksne som ber om innsyn i egne genetiske opplysninger, håndteres i tråd med lovverket og avtalen med medisinsk-genetisk avdeling. Innsyn vil uansett bli gitt i forhold til det som forskningen omfatter. For innsyn i utilsiktede prediktive funn og hele genomsekvensen, se 4.3. (og 6.3. for mindreårige) for en diskusjon om innsynsretten.

Lagring av genetiske data

13. Genomdata fra voksne kan lagres i et forskningsregister i tråd med samtykket. Senere bruk skal vurderes i hvert enkelt tilfelle av REK. For barn, se 3.4.

Planlegging for videre bruk i forskning

Videre bruk i klinikknær forskning:

14. Voksne kan bes om bredt samtykke til å bruke de genererte data i fremtiden for klinikknære prosjekter.
15. Voksne kan samtykke til å bli kontaktet med forespørsel om andre klinikknære forskningsprosjekter som er basert på deres genetiske forhold.
16. Videre bruk i grunnforskning og befolkningsforskning:
Man kan be voksne om bredt samtykke til å bruke de genererte data i fremtiden for grunnforskning og befolkningsforskning. Det er behov for samtykke fordi det dreier seg om et datasett som inneholder prediktiv informasjon som kan være av diagnostisk og behandlingmessig betydning (bioteknologilovens § 1-2, og § 5-8).

3.4. Retningslinjer for genomsekvensering av barn

3.4.1. Innledning

Det meste av retningslinjene for voksne som er gitt i kapittel 3.1–3.3 for de enkelte typene prosjekter gjelder i prinsippet også for barn. Men når det gjelder barn, er det egne etiske og juridiske hensyn som også gjør seg gjeldende, og både helseforskningsloven og bioteknologiloven setter begrensninger når det gjelder forskning (se kapittel 6). Bioteknologiloven § 5-7 innebærer et forbud mot prediktive, presymptomatiske og bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser av barn der undersøkelsen ikke kan avdekke forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade (§ 5-7).

Selv om aldersgrensen for helserettslig myndighet normalt er 16 år, både i henhold til bioteknologiloven og helseforskningsloven, åpner helseforskningsloven for at den kan settes

til 18 år for noen typer forskning. På grunn av den sensitive og komplekse naturen til data fra genomsekvensering, mener arbeidsgruppen at den helserettslige myndighetsalder i prosjekter med genomsekvensering bør settes til 18 år. Det forhindrer ikke at barn skal høres i spørsmålet om hvorvidt de vil delta eller ikke i tillegg til foreldrenes samtykke.

3.4.2. Når er genomsekvensering av barn lovlig?

3.4.2.1. Diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander

Foreldre kan gi spesifikt samtykke til genomsekvensen av både syke barn og deres friske søsken når det gjelder diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander der forskningen har tilstrekkelig helsenytte for det enkelte barn eller nær slektning, i tråd med bioteknologiloven og de tolkninger så langt har vært gjort (se 6.1. og 6.1.1.).

Genomsekvensering av friske søsken må utføres på en slik måte at det ikke kan ha diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser. Hvis dette ikke er mulig, må man søke departementet om unntak i tråd med bioteknologiloven (§ 5-7 annet ledd).

3.4.2.2. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp

Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp er i en gressesone når det gjelder om det er tillatt å utføre genomsekvensering av barn. Dersom den klinikknære forskningen også innebærer tilstrekkelig helsemessig nytte for barnet kan den tenkes å falle inn under det som er tillatt etter bioteknologiloven (beskrevet under 6.1.1. og 3.4.2.1.), men dersom nytteverdien ikke er til stede, eller er svært liten, må genomsekvensering for slik klinikknær forskning ansees å være forbudt (se 6.1.2.).

3.4.2.3. Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar

Siden denne typen forskning ikke kan sies å gi helsemessig nytte for barn som deltar, er det ifølge bioteknologilovens § 5-7 forbudt å inkludere barn (syke eller friske) i denne typen forskning. Hvert prosjekt bør derfor vurderes konkret gjennom REK-søknad om det er dekket av bioteknologiloven, der også gjenbruk av data vurderes etter bioteknologiloven.

3.4.3. Tillegg til retningslinjer for genomsekvensering av barn

Dersom foreldre gir sitt samtykke til at barn inkluderes i forskning hvor det utføres genomsekvensering, og foreldrene etter loven har anledning til å gi samtykke på vegne av barna, så er det visse forutsetninger som må oppfylles:

1. At barna skal høres og gi separat samtykke til å delta med sine data i forskningen (når de er myndige). Dette er spesielt viktig for de som deltar i studier som går over lang tid, kanskje hele individets levetid. Dersom de ikke ønsker å delta videre, så skal alle data slettes fra videre studier, også de som er overført til andre institusjoner i utlandet, og data som befinner seg i databaser hvor data deles med flere. Unntaket er dersom data er anonymisert slik at man ikke kan gå tilbake fordi koblingen til identitet er brutt. Det bør kreves at all overføring av data til andre forskere eller deling av data på databaser er loggført, slik at sletting er mulig for alle aidentifiserte data.

2. Alle tiltak for å begrense muligheten for at det fremkommer utilsiktet prediktiv informasjon skal benyttes dersom det er mulig, slik som filtrering.
3. Tilbakemelding om prediktive funn på individnivå, utover allmenn hjelpeplikt, skal unngås, slik at forskningen ikke intervensjoner i barnas liv. Det som i dette tilfellet omfattes av allmenn hjelpeplikt er genfeil som gir alvorlig sykdom og hvor det å vite om disposisjonen kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet, og det er nødvendig at intervensjonen skjer i barnealder. Se kapittel 6.2.
4. Det følger av dette at foreldre bør oppfordres til å avstå fra å søke innsynsrett i andre data enn de som fremkommer og bearbeides i det konkrete prosjektet. Når barnet blir helsemessig myndig, skal de ha samme rettigheter til innsyn i sine data som det voksne i tilsvarende prosjekt har.
5. Foreldre kan gi bredt samtykke til videre forskning og gjenbruk av sitt syke barns genomsekvens når det gjelder forskning på samme sykdom. Dette inkluderer også å dele genomdata med utenlandske forskere og på utenlandske databaser. Men friske barns genomsekvens kan ikke deles på samme måte da dette ikke kan være til helsemessig nytte for det friske barnet. Genomdata for friske barn (utenom det som er relevant for prosjektet) bør derfor slettes når prosjektet er gjennomført.
6. Data kan inngå anonymisert i laboratoriets databaser for kvalitetssikringsformål (oversikt over normalvarianter f.eks.). DNA som lagres i en diagnostisk biobank, og genomdata som inngår i pasientens journal, kan (etter samtykke) kun brukes til nye forskningsprosjekter, etter godkjenning fra REK, og de samme krav til forskningen vil da gjelde som skissert i dette kapitlet og i gjeldende lover.

3.5. Kvalitetssikring, forebygging og metodeutvikling.

Helseforskningsloven regulerer ikke kvalitetssikring, forebygging og metodeutvikling, og feltet hører heller ikke med til REKs ansvarsområde. Tidligere var det anbefalt å sende melding til personvernombudet for denne typen prosjekter, men dette er nå ikke nødvendig ved kvalitetssikringsprosjekter innen egen virksomhet. Det er aktuelt å lagre genomdata fra alle undersøkte i et laboratorium for å få oversikt over hyppige genvarianter i populasjonen for eksempel. Disse data skal kunne lagres anonymisert på en diagnostisk server, og man trenger ikke å søke om tillatelse til dette. Når det gjelder inkludering av anonymiserte genomdata fra mindreårige i en slik kvalitetssikringsdatabase, så bør dette kun gjøres dersom foreldrene tillater det.

DEL III Utdypende drøftelser

4. Kommunikasjon med forskningsdeltaker/pasient

Utredning av genetisk årsak til sjeldne arvelige tilstander ved genomsekvensering som ledd i helsehjelp er en spesialistoppgave og bør foregå ved en medisinsk-genetisk avdeling. Hvis genomsekvensering iverksettes av andre enn medisinsk-genetisk avdeling eller som ledd i et forskningsprosjekt, så bør det etableres en avtale med medisinsk-genetisk avdeling for genetisk veiledning i forkant av undersøkelsen, og eventuelt i en situasjon med tilbakemelding til en deltaker/pasient. Dette kan bli aktuelt både ved spørsmål om innsyn og ved målrettet tilbakeføring av både tilsiktede og utilsiktede funn. De medisinsk-genetiske avdelingene bør ha etablert rutiner for vurdering av utilsiktede funn (se kap. 4.2.). I utlandet er det ved flere institusjoner som utfører genomsekvensering nå innført medisinsk-genetiske fagråd som vurderer konkrete tilfeller der det er spørsmål om tilbakemelding av utilsiktede funn (se 4.2.2.). Hver institusjon som utfører genomsekvensering må uansett ha en strategi for håndtering av dette.

4.1 Informasjon, veiledning og samtykke

Vi har understreket at god informasjon og samtykke er nøklene til en etisk forsvarlig bruk av genomsekvensering. Informasjon og samtykke er sentralt i både helsehjelp og helseforskning generelt, og henholdsvis pasientrettighetsloven og helseforskningsloven, samt gjeldende praksis innen klinikk og forskning utgjør et solid grunnlag for informasjon til den som skal undersøkes. Videre inneholder bioteknologiloven et krav om genetisk veiledning ved bruk av prediktive undersøkelser og de genetisk-medisinske avdelingene i Norge har god erfaring med og kunnskap om genetisk veiledning. Vi vil i det følgende beskrive de mer spesifikke informasjonsbehov som oppstår der genomsekvensering skal utføres, og som kommer i tillegg til den alminnelige informasjonen som gis ved klinikk eller forskning.

Avhengig av hvor nært forhold det er mellom forsker/lege og deltaker/pasient, kan det være ulike tilnærminger til tilbakemelding av utilsiktede funn (se 4.2). Før genomsekvensering må derfor informasjonen, som gis i forbindelse med samtykke, tilpasses den plan man har for eventuell tilbakeføring av utilsiktede funn og resultater på individnivå i. Tilbakeføring av resultater og utilsiktede funn kan gripe inn i et menneskes liv. Man har derfor på forhånd rett til å vite hva man går til, så langt som mulig, når det gjelder hva man kan forvente og ikke forvente av tilbakemelding.

Som nevnt skal det alltid gis genetisk veiledning ved bruk av genomundersøkelser når disse er å regne som prediktive. Hvor fyldig denne veiledningen skal være og hvordan den skal gis vil imidlertid avhenge av sammenhengen undersøkelsen går inn i. Der muntlig genetisk veiledning uansett allerede gis, fordi den som skal undersøkes er inne til genetisk utredning, kan informasjon om genomsekvenseringen gis som en del av denne. I andre tilfeller, som ved bruk av genomsekvensering i forskningsprosjekter, er det muligheten for prediktive funn (som kan ha helsemessig betydning) ved genomsekvensering som er den eneste grunnen til å

gi genetisk veiledning. I slike tilfeller vil det som regel være tilstrekkelig å gi veiledningen skriftlig.

Veiledningen forut for genomsekvensering kan omfatte metoden, hvorfor den benyttes, hvilken type informasjon som fremskaffes og hva det kan være aktuelt å gi tilbakemelding om. Man kan naturlig nok ikke veilede for alle mulige genfeil man kan påvise. I en muntlig veiledning kan spørsmålet om det er spesielle kjente arvelige sykdommer i familien også tas opp, og man kan avtale hvordan dette skal håndteres.

Før hun/han samtykker til undersøkelsen, må personen som skal undersøkes få informasjon om muligheten for at det vil gis tilbake informasjon om tilfeldige funn av genfeil som gir høy risiko for alvorlig arvelig sykdom. Det er svært sjelden at denne situasjonen vil oppstå, og i befolkningsstudier vil man kun vurdere å gi tilbake informasjon om alvorlige genfeil som truer liv og helse slik at de kvalifiserer til å utløse en allmenn hjelpeplikt (se 4.2.4.). Gruppen mener at det per i dag nærmest ikke finnes genfeil som er så alvorlige at de kvalifiserer til å utløse en slik hjelpeplikt, men vi kan ikke utelukke at dette vil endre seg med mer kunnskap om genomet i fremtiden.

Der genomsekvensering gjøres i klinisk sammenheng, kan det innhentes ulike former for samtykke til å benytte genomsekvensen videre i forskning. Som ved all medisinsk forskning, skal deltakere i forskning som innebærer genomsekvensering, få informasjon om at det etter loven er innsynsrett, og hva dette kan innebære, uten at det oppfordres til å be om innsyn. Deltakeren må videre forklares hvordan og for hvor lang tid data skal lagres, og eventuelt hvordan deltakerens identitet krypteres eller beskyttes. Deltakeren bør opplyses om at fullstendig anonymitet ikke kan garanteres, siden genomsekvensen er unik for hver person, selv om alle andre personidentifiserende kjennetegn skulle fjernes (se 5.3.) Samtidig bør man understreke at en slik form for bakveisidentifisering er lite sannsynlig. Dersom det er aktuelt å sende genetiske data til utenlandske samarbeidspartnere der disse kan benyttes videre i forskning, eller dersom det er aktuelt at genomsekvensen legges ut på internasjonale databaser for deling med andre forskere, må forskningsdeltakeren få informasjon om dette og samtykke til slik datadeling, slik det følger av helseforskningsloven.

Konkrete punkter som bør være del av informasjonen/veiledningen ved denne veilederens tre hovedkategorier av forskningsprosjekter er gitt nedenfor. Disse punktene er nevnt fordi de er spesielt relevante for genomsekvensering, og må suppleres med de informasjonskravene som følger av standard praksis for informasjon ved klinikk, genetisk veiledning og forskning.

4.1.1. Informasjon og genetisk veiledning ved diagnostikk og utredning av sjeldne arvelige tilstander

Forklare at formålet med undersøkelsen er å finne årsaken til pasientens/familiens sykdom og gi veiledning om mulige tilsiktede funn.

- a. Forklare metoden som brukes.
- b. Komme inn på de ulike kategoriene av utilsiktede funn av genvarianter, og forklare problemene med å tolke betydningen av mulig prediktive genvarianter som ikke kan knyttes til kjent sykdom i familien (se 4.2.1.).

- c. Minimum tilby tilbakemelding for varianter som gir sikker høy risiko for sykdom hvor det finnes effektiv forebyggende behandling (4.2.3.). Hvis det kan være aktuelt for personen, kan man også tilby tilbakemelding av bærerdiagnostiske funn for alvorlig arvelig sykdom hos (fremtidig) avkom. Dersom det er mistanke om at det foreligger en annen arvelig tilstand i familien utenom den som primært er gjenstand for utredning, kan man avtale om familien også ønsker tilbakemelding om varianter som kan være relatert til denne andre tilstanden.
- d. Være åpen om at pasienten kan søke om innsyn i egne helseopplysninger, men forklare at pasienten ikke kan forvente å få en fullstendig tolkning av sitt genom.
- e. Forklare foreldre som får veiledning på vegne av barn, at barnet bør beholde retten til ikke å vite om sin eventuelle risiko for arvelig sykdom som voksen (samt eventuell risiko for barnets etterkommere), og at det kun tilbys tilbakemelding for tilfeldige risikovarianter som fører til alvorlige tilstander som bør behandles i barneårene. Her kan det være grensetilfeller, se drøfting av dette i kapittel 6.
- f. Forklare hvordan de genetiske opplysningene blir lagret, hva som lagres aidentifisert og hva som eventuelt legges i journal, og hvilken annen bruk av de genetiske opplysningene som kan bli aktuelt, som kvalitetssikring og metodeutvikling. Hvis de genetiske opplysningene skal lagres aidentifisert, informere om hvordan aidentifisering ivaretas. Det må nevnes at bakveisidentifisering i fremtiden ikke kan utelukkes fullstendig fordi genomet er unikt for hver person.
- g. Dersom pasienten(e) (voksne) avgir bredt samtykke til bruk av dataene i forskning, må man forklare hva dette omfatter.
- h. Dersom DNA/blod lagres i en diagnostisk biobank bør man opplyse om at dette ifølge en unntaksbestemmelse i helseforskningsloven av REK kan gjøres tilgjengelig for forskning for REK-godkjente prosjekter, med mindre man reserverer seg mot dette i Biologisk reservasjonsregister.
- i. Gi genetisk veiledning om tilsiktede og eventuelle utilsiktede funn etter at undersøkelsen er gjennomført.

4.1.2. Informasjon og genetisk veiledning ved klinikknær genetisk forskning som grenser til helsehjelp

Det vil i denne situasjonen i mange tilfeller være aktuelt å gi personen kun skriftlig genetisk veiledning. Dersom det imidlertid er snakk om å rekruttere pasienten til en forskningsklinikk er det naturlig å gi muntlig genetisk veiledning.

- a. Forklare at formålet med undersøkelsen er å få ny kunnskap om pasientens tilstand, inkludert genetisk(e) årsaksforhold, og at resultatene ikke nødvendigvis har helsemessig betydning, selv om de kan få det.
- b. Fortelle om de ulike kategoriene av utilsiktede prediktive funn, og forklare problemene med å tolke betydningen av tilfeldige og mulig prediktive genvarianter som ikke kan knyttes til kjent sykdom i familien (se 4.2.1.).

- c. Minimum tilby tilbakemelding for varianter som gir sikker høy risiko for sykdom hvor det finnes effektiv forebyggende behandling (4.2.3.). Hvis det kan være aktuelt for personen, også tilby tilbakemelding av bærerdiagnostiske funn (genvarianter med sikker tolkning) for alvorlig arvelig sykdom hos (fremtidig) avkom. Informere om at genfeil som omfattes av allmenn hjelpeplikt vil bli meldt tilbake uansett (se 4.2.4), men at dette svært sjelden er aktuelt.
- d. Være åpen om at pasienten kan søke om innsyn i egne helseopplysninger, men forklare at pasienten ikke kan forvente å få en fullstendig tolkning av sitt genom
- e. Forklare foreldre som får veiledning på vegne av barn, at barnet bør beholde retten til ikke å vite om sin eventuelle risiko for arvelig sykdom som voksen (samt eventuell risiko for barnets etterkommere), og at det kun tilbys tilbakemelding for tilfeldige risikovarianter som sannsynligvis fører til alvorlige tilstander som bør behandles i barneårene. Her kan det være grensetilfeller, se drøfting av dette i kapittel 6.
- f. Forklare hvordan de genetiske opplysningene blir lagret, og hvilken annen bruk av disse eller av andre opplysninger eller biologisk materiale som kan bli aktuelt. Hvis de genetiske opplysningene skal lagres aidentifisert, informere om hvordan aidentifisering ivaretas. Det må nevnes at bakveisidentifisering i fremtiden ikke kan utelukkes fullstendig fordi genomet er unikt for hver person.
- g. Dersom deltakeren (voksne) avgir bredt samtykke til bruk av dataene i forskning, må man forklare hva dette omfatter.
- h. Gi genetisk veiledning ved tilbakemelding om eventuelle utilsiktede funn.

4.1.3. Informasjon og genetisk veiledning ved genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar

Før genomsekvensering tas i bruk i genetisk grunnforskning eller større befolkningsundersøkelser, må deltakeren få skriftlig informasjon om metoden og de funn man kan gjøre når man analyserer dataene. Muntlig genetisk veiledning er ikke aktuelt.

- a. Legge vekt på at formålet med undersøkelsen er å finne nye årsakssammenhenger for sykdom, eller utvikle bedre diagnostikk, og ikke å diagnostisere eller behandle enkeltpersoner.
- b. Informere om at vitenskapelige funn vil bli publisert for å bidra til kunnskapsdeling.
- c. Informere om at forskere vil kunne sitte med informasjon fra hele genomet og alle typer arveanlegg, men at de forholder seg til et løpenummer og ikke sitter med identiteten til personen.
- d. Informere om at deltakerne ikke kommer til å få tilbakemelding om eventuelle funn av genvarianter som medfører risiko for arvelig sykdom, samt forklare årsakene til dette – inkludert at:
 - Det er problemer med å tolke mulige risikovarianter hos ellers friske personer.

- Verken teknikken eller studiedesign er optimalisert for genetisk diagnostikk, og det er kostnadskrevenende og omfattende å skulle kvalitetssikre prediktiv informasjon for å gi denne tilbake til deltaker.
 - Det er meget lite sannsynlig at man skal oppdage genfeil som gir betydelig risiko for alvorlig arvelig sykdom, men at det vil forekomme fordi noen av deltakerne ikke kjenner sin biologiske bakgrunn, og noen har sjeldne arvelige sykdommer i familien.
- e. Deltakerne må likevel få innsikt i hvilke andre typer varianter som vil være kjent for forskerne, men som ikke meldes tilbake, slik som lavrisikovarianter, bærertilstand for recessive genfeil, og bærertilstand hos kvinner for kjønnsbundne recessive tilstander som gir høy risiko for å få syke guttebarn.
 - f. Informere om at tilbakemelding uansett kan bli utløst av allmenn hjelpeplikt (se diskusjon i kapittel 4.2.4), og forklare når denne eventuelt vil kunne bli aktivert.
 - g. Være åpen om at pasienten kan søke om innsyn i egne helseopplysninger, men forklare at pasienten ikke kan forvente å få en fullstendig tolkning av sitt genom.
 - h. Informere om hvordan avidentifisering ivaretas. Det må nevnes at bakveisidentifisering i fremtiden ikke kan utelukkes fullstendig fordi genomet er unikt for hver person.
 - i. Informere om hvordan de genetiske opplysningene blir lagret, i hvilken grad dataene vil deles og at det skal i henhold til helseforskningsloven etableres loggføring av gruppens forskningsprosjekter (hvor deltakers data kan være inkludert).
 - j. Informere om det hvis genomdata skal overføres til utlandet, hvordan videre bruk i utlandet organiseres og om data skal deles på internasjonale databaser. Informere om i hvilken grad bruk i utlandet loggføres, om data anonymiseres, og hvorvidt det i praksis er mulig å trekke tilbake samtykket for data som er delt på internasjonale databaser.
 - k. Opplyse om det dersom DNA/blod lagres i en forskningsbiobank, og dette etter REK-godkjenning kan gjøres tilgjengelig for annen forskning.
 - l. Tydeliggjøre hva deltakerens samtykke dekker av fremtidig forskning, og hva det må innhentes nytt samtykke for.
 - m. Gi genetisk veiledning ved tilbakemelding om eventuelle genvarianter som gir høy risiko for alvorlig arvelig sykdom, begrunnet av hjelpeplikten.

4.2. Tilbakeføring av utilsiktede funn av helsemessig betydning

Arbeidsgruppen mener at det i de fleste tilfeller er viktig å begrense sannsynligheten for å avdekke og melde tilbake utilsiktet prediktiv informasjon ved genomsekvensering. Det finnes ulike strategier for dette som f.eks. filtrering (se 5.1.). Det er for øvrig svært vanskelig å tolke funn av nye varianter i sykdomsgener (se 4.2.1), spesielt dersom den undersøkte ikke har symptomer knyttet til det gitte sykdomsgenet og det ikke er kjent om sykdommen finnes i familien. Dette er derfor også en grunn til å være svært varsom med tilbakemelding av utilsiktede funn.

Hva slags funn det kan være aktuelt å gi tilbakemelding om vil avhenge av hva slags sammenheng den genetiske undersøkelsen inngår i. Tilbakeføring av resultater og utilsiktede funn hører i langt større grad naturlig hjemme i genetisk utredning og pasientnær genetisk forskning (se 4.2.3) enn det gjør i befolkningsbaserte studier (4.2.4). Stor varsomhet bør utvises for å unngå at man gjør friske forskningsdeltakere om til pasienter. Nettopp faren for sykeliggjøring er en grunn til at man via bioteknologiloven har valgt å lovregulere prediktive undersøkelser. Selv i en klinikknær sammenheng, hvor forutsetningene for å drive genetisk veiledning og å kvalitetssikre funn er de beste, bør man utvise varsomhet med tilbakemelding av funn som ikke har klinisk relevans for pasienten.

4.2.1. Kvalitetssikring av data som tilbakeføres

Det er viktig å merke seg at genomsekvensering per i dag ikke er en kvalitetssikret diagnostisk analyse. Det betyr at man ikke uten videre kan gi tilbakemelding om funn før man har kontrollert disse med en annen metode.

Genomsekvensering vil bli brukt av forskere innenfor ulike fagfelt, ikke bare innen medisinen. Genetisk kunnskap som eventuelt skal tilbakeføres, må kvalitetssikres av personell med medisinsk-genetisk kompetanse på tilstanden. Legfolk, og de fleste helsearbeidere har lite eller ingen kunnskap om mangfoldet av varianter i våre genom, og det er en utbredt misforståelse at det er enkelt å identifisere og tolke ”mutasjoner”. Et menneske har mellom 2 og 3 millioner genetiske varianter. De fleste av disse er nøytrale, mens noen gir større eller mindre øket risiko for sykdom og andre faktisk beskytter mot sykdom. I diagnostisk rutine kan man ofte ikke si sikkert om en gitt genvariant er årsak til sykdom eller ikke, og tidkrevende funksjonelle analyser av genvariantens konsekvenser på proteinnivå er nødvendige. Slike undersøkelser blir sjelden utført. Ekstra vanskelig er det å tolke et funn dersom det ikke foreligger spesifikk mistanke om at den respektive sykdommen foreligger i familien. At det både er tekniske og tolkningsmessige utfordringer med genomanalyser, tilsier også at man skal være tilbakeholden med tilbakeføring av genetiske opplysninger.

4.2.2. Hvem bør vurdere om det skal gis tilbakemelding om risikovarianter?

Medisinsk-genetisk kompetanse (og eventuelt annen spesialistkompetanse) bør kobles inn for å vurdere situasjoner med eventuell tilbakemelding. Det kan være hensiktsmessig å opprette et medisinsk-genetisk fagråd for vurdering av slike spørsmål. Slike fagråd kan være knyttet til den medisinsk-genetiske avdeling som hører til i regionen hvor prosjektet er forankret. Et fagråd bør minst være sammensatt av genetiker og molekylærbiolog som har kompetanse på tolkning av genetiske varianter for medisinsk-genetiske formål, samt eventuelt en ekspert på medisinsk etikk og eventuelt en leperson eller en pasientrepresentant (for eksempel pasientombud). En spesialist på den aktuelle sykdommen bør også inkluderes i hvert tilfelle. Slike fagråd er etablert ved flere institusjoner som utfører genomsekvensering, både i Norge og i utlandet. Hvis det utilsiktede funnet er gjort i et forskningsprosjekt, og hvis den opprinnelige søknaden til REK ikke inneholdt noen opplysninger om rutiner for eventuell tilbakemelding, må tilbakemeldingen av funnet være å regne som en vesentlig endring i prosjektet, og det må søkes REK om godkjenning.

Kontakt med pasienten for et tilbud om tilbakemelding bør gå via behandlende lege i prosjektet, eventuelt via fastlege dersom det er snakk om større befolkningsstudier, og deltakeren bør inviteres til genetisk veiledning om funnet. Når det gjelder befolkningsbaserte studier bør forsker aldri kontakte noen direkte.

4.2.3. Planlagt tilbakemelding av utilsiktede funn med helsemessig betydning

Dette er aktuelt spesielt for utredning av sjeldne arvelige sykdommer, og det kan også være aktuelt i noen klinikknære forskningsprosjekter. Mulige genetiske funn av helsemessig betydning kan klassifiseres på ulike måter. Et viktig skille er om det er mulig å behandle/forebygge tilstanden eller ikke. Et annet er hvor alvorlig tilstanden er, og et tredje hvor sannsynlig det er at de genetiske faktorene leder til sykdommen. Videre kan funnet være bærertilstand for alvorlig recessiv sykdom, som kan gi sykdom hos kommende barn.

En mer detaljert måte å klassifisere på er beskrevet i artikkelen til Berg *et al.* (2011) *Genetics in Medicine* 13(6), 499-504:

Criteria:		<i>Clinical Utility</i>	<i>Clinical Validity</i>			<i>Unknown Clinical Implications</i>
Genes	Bins:	Bin 1 Medically actionable incidental information	Bin 2A Low risk incidental information	Bin 2B Medium risk incidental information	Bin 2C High risk incidental information	Bin 3
	Examples:	<i>BRCA1/2</i> <i>MLH1, MSH2</i> <i>FBN1</i> <i>NF1</i>	PGx variants and common risk SNPs	<i>APOE</i> Carrier status for recessive Mendelian disorders	Huntington Prion diseases ALS (SOD1)	All other loci
	Estimated number of genes/loci:	10s	10s (eventually 100s – 1000s)	1000s	10s	~20,000
Alleles that would be reportable (YES) or not reportable (NO) in a clinical context						
Variants	Known deleterious	YES	YES/NO ¹	YES/NO ¹	YES/NO ¹	N/A ²
	Presumed deleterious	YES	N/A ³	YES/NO ¹	YES/NO ¹	NO ⁴
	VUS	NO	N/A ³	NO	NO	NO ⁴
	Presumed benign	NO	N/A ³	NO	NO	NO
	Known benign	NO	NO	NO	NO	NO

N/A: not applicable; VUS: Variant of uncertain significance

¹ Reporting through decision making with an appropriate provider if elected by the patient.

² By definition, variants in genes with unknown implications could not be considered deleterious.

³ By definition, SNPs or PGx variants will either be present or absent.

⁴ Variants in genes with unknown clinical implications would not be reported; however, they may serve as an important substrate for research, potentially uncovering new disease genes.

Det liten tvil om at varianter med usikker tolkning (VUS-er) samt varianter i gener med ukjent funksjon ikke skal meldes tilbake. I andre enden av skalaen er varianter med sikker

tolkning som gir høy risiko for alvorlig arvelig sykdom, hvor det finnes effektiv forebyggende behandling. Eksempler på sistnevnte er arvelig tarmkreft med genfeil i bl.a. *MSH2* eller *MLH1* genet og arvelig bryst- og eggstokkreft med genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* genet. Disse genvariantene, som gir høy risiko for å utvikle kreft, sorterer under kategorien ”klinisk nyttige” i tabellen, og man bør tilby tilbakemelding om slike i utredning av sjeldne tilstander og klinikknær forskning.

Gruppen fraråder å melde tilbake informasjon om alvorlige høyrisikovarianter (som for eksempel gir Huntington sykdom eller andre typer tidlig demensutvikling) hvor det ikke finnes forebyggende behandling. Årsaken er at man ifølge dagens praksis først kan velge å teste seg for slike varianter etter at man har mottatt omfattende og fokusert genetisk veiledning. Videre er det heller ikke å anbefale at man tilbyr å gi tilbake informasjon om lavrisikovarianter som for eksempel Faktor V Leiden-mutasjonen (lett øket risiko for blodpropp), fordi slike varianter er hyppige i befolkningen og har begrenset klinisk betydning.

Når det gjelder bærertilstander, kan man vurdere å tilby tilbakemelding for recessive (stumme) genfeil som gir risiko for sykdom hos fremtidige barn. Dette er særlig aktuelt for kjønnsbundne recessive tilstander hvor kvinner er friske bærere, og som har høy risiko (25%) ved hvert svangerskap for at de skal få en affisert gutt. Derimot er risikoen for å få barn med arvelig sykdom mye lavere når det gjelder bærere av autosomal recessive genfeil, fordi barnet må arve genfeil i det samme genet fra både mor og far for å få sykdommen. Vi er alle bærere av noen få slike genfeil, men fordi risikoen er så lav for at vår partner skal ha genfeil i de samme genene, så er risikoen for å få syke barn på promillenivå.

De som skal få utført genomsekvensering i diagnostisk sammenheng (inkludert eksperimentell diagnostikk hvor man leter etter et nytt gen knyttet til en konkret sykdom), må ta stilling til om de ønsker tilbakemelding om risikoinformasjon eller ikke. Informasjonen om prosjektet må være helt klar på hvilke kategorier av funn som prosjektledelsen vil vurdere å melde tilbake. Veiledningssamtalen må inneholde eksempler på funn og hvilken konsekvens et slikt funn kan ha, slik at den som skal undersøkes kan danne seg et bilde av hva man er opp i mot.

4.2.4. Ingen tilbakeføring av utilsiktede funn utover allmenn hjelpeplikt

I genetisk grunnforskning og befolkningsbaserte studier ligger hovedforpliktelsen overfor deltakerne på å generere kunnskap – ikke å gi helsehjelp, og hovedregelen her er minst mulig tilbakeføring av data, også genetiske data. Det er viktig å informere deltaker om at forskerne kan få informasjon om genetiske varianter som kan ha helsemessig betydning, uten at man får tilbakemelding om det. Man må forklare deltaker årsaken til dette.

Det kan imidlertid synes som om forskerne har en etisk plikt til å varsle dersom de oppdager at deltakernes liv og helse i vesentlig grad står i fare. Et spørsmål er hvilke kriterier som skal legges til grunn for tilbakemelding til en aidentifisert deltaker i et forskningsprosjekt, i lys av en slik allmenn hjelpeplikt? Terskelen for at en slik hjelpeplikt skal inntre må være høy, og det er viktig at personer informeres om hjelpeplikten ved studieinkludering, da man etter gruppens mening ikke kan reservere seg mot slik kontakt. En slik hjelpeplikt er noe annet

enn en generell planlagt tilbakeføring av individuelle resultater/funn i forskning eller en åpning for å tilbakeføre utilsiktede funn av helsemessig betydning. Det er nesten ingen genfeil som medfører umiddelbar fare for liv og helse, og det er få som har 100 % penetrans. Funnene kan sies å oppfylle en hjelpeplikt der det er allmenn enighet om at de aller fleste vil ønske å få vite om risikoen, der sammenhengen mellom varianten som er funnet og alvorlig sykdom er helt sikker, det er høy risiko for sykdom, og der sykdommen kan behandles/forebygges. Slike situasjoner må minst være i tråd med de kriteriene som nå er satt opp for oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet i bioteknologiloven (§ 5-9).

Etter gruppens mening er det per i dag nærmest ingen tilstander som oppfyller kriteriene for en slik hjelpeplikt, men dette kan endre seg med økende kunnskap om tolkning av vårt genom. Arvelig bryst- og eggstokkreft, for å ta et eksempel, kan ikke sies å fylle kriteriene, da de forebyggende tiltakene innebærer drastiske inngrep som fjerning av eggstokker og eventuelt bryst, og man har foreløpig ikke god nok kunnskap om eventuelle beskyttende genvarianter som kan påvirke penetransen av genfeilene. Genomsekvensering av et større antall friske individer vil nettopp kunne gi oss ny kunnskap om penetransen av slike sjeldne, alvorlige dominante genfeil. Arvelig tarmkreft er kanskje nær å oppfylle kriteriene for hjelpeplikt, da man ved regelmessig coloskopi kan fjerne forstadier til kreft, og unngå kreftutvikling. Her er de forebyggende tiltakene dermed milde og uten alvorlige bivirkninger bortsett fra eventuelt midlertidig ubehag. Uansett, hvis en ansvarlig forsker for en befolkningsstudie kommer i en situasjon hvor det er spørsmål om en slik hjelpeplikt er aktuell, må REK og eventuelt medisinsk-genetisk fagråd konsulteres.

4.3. Begjæring om innsyn og veiledning ved innsyn

Personer kan begjære innsyn i opplysninger om dem selv. Dette er nedfelt i både personopplysningsloven og helseregisterloven (se kap. 2.1.5), og i helseforskningsloven. (§ 40). Helseforskningsloven fastslår videre at "opplysningene det gis innsyn i, skal presenteres på en måte som er tilpasset den enkeltes evner og behov. Forskningsdeltakeren kan kreve at prosjektlederen utdyper opplysningene som nevnt i første ledd i den grad dette er nødvendig for at forskningsdeltakeren skal kunne vareta egne interesser." Helseforskningsloven åpner for noen snevre unntak i innsynsretten (§ 41), blant annet hvis det må anses utilrådelig at forskningsdeltakeren får innsyn i opplysningene, "av hensyn til vedkommendes helse eller forholdet til personer som står vedkommende nær." (§ 41, bokstav c). Hvis man nektes innsyn på dette grunnlag, har en representant for forskningsdeltakeren krav på innsyn. Videre kan et avslag på krav om innsyn påklages til REK.

Innsynsretten er viktig for å sikre verdier som åpenhet og autonomi i både klinisk virksomhet og forskning. Det bør imidlertid avklares i hvilken grad denne retten dekker innsyn i resultat av genomsekvensering, i hvilken grad det eventuelt er ønskelig at deltakere kan få innsyn utover de de måtte ha rett til, og hvilke tiltak (som genetisk veiledning) som må treffes ved innsyn i resultatene. Spørsmålet om innsynsrett henger også nøye sammen med spørsmålet om hvem som har råderetten over genomdata i ulike situasjoner.

For å vurdere innsynsretten *ved forskningsprosjekter*, kan det være hensiktsmessig å skille resultatene av genomundersøkelsen i tre kategorier:

- a. Data som er analysert og kvalitetssikret innenfor det enkelte prosjekt.
- b. Utsiktede prediktive funn som er gjort, men som ennå ikke er kvalitetssikret.
- c. Alle "rådata" fra undersøkelsen, det vil si hele det sekvenserte materiale i uanalysert form. Det kan for eksempel bli aktuelt at personer ber om å få genomet sitt på minnepinne.

Det er to spørsmål som må stilles om rekkevidden av innsynsretten for disse tre kategoriene: Dekkes de av innsynsretten? Og: Hva innebærer forskningsdeltakerens rett til å få opplysningene utdypet? Kan han/hun for eksempel kreve at utolkede genomdata blir tolket? Dette er i utgangspunktet rent juridiske spørsmål om hvilke rettigheter loven gir forskningsdeltakerne (se 2.1.5.), og må avklares av rette instans. Hvis det oppstår konkrete tilfeller der forskningsdeltakere nektes innsyn i genomdata med grunnlag i helseforskningsloven § 41 bokstav c, vil eventuelt REK som klageinstans bidra til å etablere en praksis på dette feltet. Arbeidsgruppen tar her ikke stilling til det juridiske spørsmålet om hvorvidt genomdata omfattes av innsynsretten. På rent etisk grunnlag, vil arbeidsgruppen imidlertid si noe om hvilke former for innsyn den anser som ønskelig og rimelig at deltakeren skal ha krav på.

- a. At kvalitetssikrede data i prosjektet dekkes av innsynsretten virker rimelig.
- b. Det er forståelig at forskningsdeltakere kan ønske innsyn i alle registrerte utsiktede funn som har prediktiv verdi, og slike funn bør derfor dekkes av innsynsretten. Samtidig vil disse som regel ikke være kvalitetssikrede, og uten en slik kvalitetssikring kan de være egnet til å skape mer skade enn nytte. Når det bes om innsyn i utsiktede funn som er gjort, bør de derfor kvalitetssikres. Ettersom dette er tidkrevende og kan innebære store kostnader, kan det være svært uheldig for store forskningsprosjekter om krav om innsyn med påfølgende kvalitetssikring og veiledning blir vanlige. I dag er det imidlertid ikke grunn til å tro at mange deltakere er interessert i innsyn i alle registrerte utsiktede funn med prediktiv verdi, men dersom man deltar i større prosjekter for å bruke det som en "inngangsport" for å få kjennskap til hele sitt genom, er det en uheldig utvikling som man bør ta høyde for i fremtidig regulering av denne typen undersøkelser.
- c. Innsyn i uanalyserte rådata har for en ikke-spesialist som hovedregel ingen verdi når det gjelder å ivareta egne helse- eller personverninteresser. Det er derfor ingen vektige grunner til at man skal be om innsyn i slike data. Likevel er det tenkelig at deltakere kan ha rimelige grunner for å be om å få ut sine genomdata på en minnepinne for å få dette tolket av andre. Hvor langt innsynsretten strekker seg må avklares av rette instans.

Når det gjelder prosjektleders plikt til å utdype opplysningene, virker det rimelig at plikten strekker seg til å forklare hva en fagperson kan anta gitt de data man har, men ikke til å gjøre ytterligere analyser av materialet eller kvalitetssikre funnene. Institusjonen kan imidlertid tenkes å ha forpliktelser utover den enkelte prosjektleder. Dette kan gjelde forpliktelser til innsyn og genetisk veiledning etter bioteknologiloven. For kvalitetssikring av resultatene og genetisk veiledning bør man involvere medisinsk-genetisk avdeling. Informasjonen til forskningsdeltakeren bør inneholde informasjon både om hvilken innsynsrett deltakeren har og om hva man kan forvente å få ut av materialet. Eksempel på slik informasjon angående innsyn:

Når det gjelder opplysninger om genetiske varianter og deres betydning for sykdomsutvikling, så vet vi imidlertid ennå ikke nok om disse til at tiden er moden for å utnytte denne informasjonen på et personlig plan. Kunnskapen om sammenhengen mellom genetiske varianter i arvestoffet og sykdom eller sykdomsrisiko er utilstrekkelig. Genetisk informasjon vil også kunne ha betydning for andre enn deg selv. Det er vanskelig å overskue alle konsekvensene av slik kunnskap i fremtiden, både for deg selv, og for dine etterkommere. Datamengden i denne typen analyser er svært stor og vanskelig å tolke både for den enkelte forskningsdeltaker og for fagfolk. Dersom du skulle be om innsyn vil det være begrenset hva vi har mulighet til å gi deg bistand til når det gjelder tolkning av dataene. Vi vil ikke ha mulighet til å gjøre fortolkninger utover det vi ville gjort dersom du var i en pasientsituasjon. Det er også viktig å være klar over at rutinene for prøvehåndtering, dataanalyse og fortolkning er ulike i forskning og diagnostikk. Dataene vi får i dette prosjektet vil derfor aldri i seg selv (uten kvalitetssikring med annen metode) være nok til å kunne gi genetiske diagnoser.

Ved innsyn i genetiske undersøkelser som kan ha prediktiv verdi, er et tilbud om genetisk veiledning påkrevet. Den forskningsansvarlige institusjonen skal derfor inngå avtale med en medisinsk genetisk avdeling om et slikt tilbud før en studie settes i gang slik at man kan tilby genetisk veiledning til voksne som ønsker innsyn i egne data. Når det gjelder foreldres innsynsrett til barns genomdata, viser vi til kapittel 6.

5. Behandling av genomdata

5.1. Filtrering av genomdata

Dersom det kun er et konkret og filtrert uttrekk av genomsekvensen som skal analyseres, kan man vurdere om filtreringen gjør at sekvenseringen og analysen av dataene fjerner muligheten for utilsiktede, prediktive eller diagnostiske opplysninger, og at analysen derfor faller utenfor bioteknologilovens kapittel 5. Vi beskriver her hvordan filtrering kan brukes ved genomsekvensering.

Filtrering av kjente genvarianter

Ved genomsekvensering og analyse av denne vil man få lister med genvarianter av ulike kategorier (se nedenfor), deres posisjon og navnet på genet de er relatert til samt tekniske kvalitetsparametere som for eksempel hvor mange ganger området varianten inneholder er sekvensert. Det er ikke slik at kvaliteten er like god for alle deler av genomet, og noen gener vil ikke være godt nok sekvensert. Genvariantene deles inn i:

- a. Genvarianter som kan antas å føre til at det ikke lages et protein eller at proteinets funksjon er alvorlig redusert/forandret, slik som stoppputasjoner, spleisevarianter og delesjoner/duplikasjoner.
- b. Missense-varianter: Utskifting av en base med en annen i et gen som fører til at koden for en gitt aminosyre i det respektive proteinet endres, noe som oftest resulterer i at aminosyren i proteinet byttes ut med en annen. Dette kan, men det trenger ikke å ødelegge proteinets funksjon. Det er oftest umulig å vite hvilken betydning en ny slik variant i et kjent sykdomsgen har hos et friskt menneske, uten å gjøre funksjonelle studier av proteinet.
- c. Såkalt synonyme varianter, dvs. varianter som vanligvis (med unntak) er uten betydning fordi de ikke fører til endring i aminosyresekvens eller spleisefeil.

Dersom man leter etter en sjelden og alvorlig genfeil er det vanlig å først filtrere bort alle synonyme og de kjente hyppige genvariantene. Man kan filtrere mot data fra f.eks. Human Genome Variation Database eller populasjonsspesifikke databaser som er laget lokalt. Det siste er et poeng siden det finnes hyppige lokale varianter. Dersom man leter etter genetisk disposisjon for sykdommer som er vanlige i befolkningen kan man ikke filtrere vekk de variantene som er hyppige, fordi en del av disse også kan gi sykdomsdisposisjon. Det er derfor mindre aktuelt å filtrere data i befolkningsstudier og større undersøkelser av sykdomsdisposisjon hos syke versus friske kontrollpersoner.

Genomsekvensering av friske slektninger

I de tilfeller det er aktuelt å utføre genomsekvensering av friske søsken eller foreldre med tanke på å identifisere alvorlig genfeil hos en pasient med en arvelig sykdom, så kan man først analysere genomet til de(n) syke, og deretter bruke denne informasjonen til å filtrere de friske sine genom. Da vil man hos de friske kun se på listen over mulige kandidatgener for tilstanden som er identifisert hos den syke, og vil dermed se på en meget begrenset del av genomet til de friske. Risikoen for utilsiktet prediktiv informasjon blir dermed kraftig redusert.

Forskning på genomet i kreftceller

Ved undersøkelser av kreftcellers genom er man interessert i å se etter de genvarianter/mutasjoner som er nyoppståtte i kreftcellene. Dermed kan man filtrere genomet i en kreftsvulst mot genomet i pasientens normale celler slik at man unngår å se de medfødte genetiske variantene som pasienten har. Man kan på denne måten unngå å avdekke informasjon om risiko for arvelig sykdom, og prosjektet vil falle utenfor bioteknologiloven.

Filtrering av kjente sykdomsgener

I fremtidig bruk av genomsekvensering innenfor helsehjelp vil ulike former for filtrering antagelig bli rutine. Man vil i noen tilfeller kun se på bestemte sett av gener som er relevante i forhold til en gitt problemstilling. I andre tilfeller er det aktuelt å filtrere bort sentrale sykdomsgener. Dette kan også være aktuelt for noen av dagens forskningsprosjekter. Selv om den nettbaserte katalogen OMIM ("On Line Mendelian Inheritance in Man") inneholder oversikt over "sykdomsgener", så kommer det nå nær ukentlig rapporter som knytter nye gener til sykdomsdisposisjon. Det er derfor svært vanskelig å operere med en oppdatert liste over kjente sykdomsgener som man kunne tenkes å filtrere genomsekvenser mot. Men programvare for filtrering av data utvikles raskt, og en ansvarsfull regulering av denne typen undersøkelser fordrer at man kontinuerlig følger med på denne utviklingen.

5.2. Anonymisering, avidentifisering og kryptering av data

Ved bruk av genomsekvensering i genetisk grunnforskning og befolkningsstudier vil det som regel ikke være aktuelt å anonymisere prøvene fullstendig (koblingen mellom identitet og genomsekvensen fjernes helt) fordi dette vil bety at gjenbruk av analyseresultatene ikke er mulig. Det vil da være for kostbart å gjøre genomsekvensering i forskningsprosjekter i Norge sammenlignet med andre land. Dette aktualiserer behovet for å kryptere identiteten til deltakerne eller pasientene på en måte som reduserer muligheten for å identifisere dem.

5.2.1. Metoder for avidentifisering og kryptering av identitet

Kryptering i flere trinn ("flertrinnskryptering") reduserer muligheten for å identifisere deltakerne. Først kan alle deltakere i et prosjekt få ett prosjektspesifikt løpenummer og ingen som ikke selv arbeider med å samle inn data fra pasientene eller kobler og kvalitetssikrer datafiler, har tilgang til navn, fødselsnummer eller andre personidentifiserende opplysninger. Videre kan genomsekvenseringen defineres som et delprosjekt som springer ut fra det kliniske eller epidemiologiske prosjektet. I delprosjektet får deltakerne et nytt sett løpenumre. Dette betyr at informasjon fra det opprinnelige prosjektet ikke kan sammenstilles med opplysninger fra delprosjektet (genomsekvenseringen) uten at det går via en av de to personene som har tilgang til koblingsnøklerne. Disse får kun sammenstille opplysninger når de nødvendige godkjenningene foreligger.

De som analyserer genetiske data vil ikke se noe annet (dvs. fødselsnummer, navn osv.) enn et løpenummer. DNA som sendes til laboratoriet til genomsekvensering krypteres enda en gang ved at prøvene (rør, glass osv.) får et eget løpenummer, ulikt fra deltakernes

prosjektspesifikke løpenumre. Et lite antall dedikerte betrodde IT-personer bør ha tilgang til koblingsnøkkelen. Disse kan arbeide i forskerens egen organisasjon eller hos en tiltrodd tredjepart, avhengig av hva REK gir tillatelse til. Forskeren kan ikke ha tilgang til nøkkel for aidentifiserte data. Disse betrodde personene har selvsagt taushetsplikt og har ikke samtidig tilgang til analyseresultatene fra laboratoriet. Man har på denne måten skjult identiteten til deltakerne så godt som det er mulig. Forskere som ikke selv har tilgang til krypteringskompetanse kan få assistanse til kryptering ved en tiltrodd tredjepart, som Statistisk sentralbyrå.

5.3. Risiko for reidentifisering

I den internasjonale debatten om genomsekvensering har det vært pekt på at man ikke lenger kan garantere forskningsdeltakere anonymitet siden genomsekvensen er unik for den enkelte deltaker. Det er imidlertid ikke bare genomdata, men i like stor grad andre registrerte data om personen som gir mulighet for reidentifisering.

Databaser med genomdata kan hackes, og brudd på personvernet kan oppstå, men risikoen for slik kriminell virksomhet må ansees som liten. Selv om sannsynligheten som regel er lav for at en genomsekvens blir reidentifisert, og man kan ha som utgangspunkt at forskere ikke vil ønske å identifisere deltakerne, kan selv en meget liten mulighet for senere eventuell reidentifisering være viktig for noen deltakere å vite om. Dersom genetiske forhold oppfattes av personen selv som særlig sensitivt, kan muligheten for at genetiske forhold blir kjent og misbrukt opplevs som krenkende for deltakerens integritet.

Når forskningsprosjekter med genomsekvensering adresserer anonymitets- og personvernsproblematikken, er det viktig å fastholde at et best mulig personvern er noe forskerne forplikter seg til og at det høyst sannsynlig er fullt mulig å oppnå et godt nok personvern selv ved bruk av genomsekvensering i forskning.

5.3.1. Hvordan en genomsekvens kan bli reidentifisert

Mellom to mennesker er det i gjennomsnitt 3–4 millioner baser som er forskjellige. Under hundre av disse enkeltbaseforskjellene er nok til å skille ett menneske fra et annet i en befolkning på 10 milliarder. Det betyr at selv om navn og personnummer fjernes eller erstattes med en kode, er genomsekvensen så unik at den ikke kan anonymiseres helt. En genomsekvens kan igjen bli knyttet til personen, bli “reidentifisert” eller “bakveisidentifisert”, på ulike måter¹¹:

¹¹ Hentet fra rapporten Next steps in the sequence, PHG Foundation, 2011.

- Et aidentifisert datasett kan sammenliknes med et datasett som inneholder personidentifikasjon, for eksempel der forskeren også har kontakt med deltakerne som pasienter
- Individuer eller familier med sjeldne genetiske sykdommer kan bli identifisert gjennom krysskobling mellom databaser som andre brukere har tilgang til. Noen sykdommer er også så sjeldne at det finnes kanskje bare en eller to syke i Norge.
- Genomopplysninger kan i fremtiden bli brukt til å lage en profil av den opplysningene stammer fra.

Risikoen som er forbundet med reidentifisering, kan være særlig stor for dem som har risiko for en meget sjelden arvelig sykdom som ikke kan forebygges, og som av den grunn står i fare for å bli utsatt for genetisk diskriminering dersom genomdataene misbrukes. Når konsekvensene for noen sårbare grupper kan være reelt større enn for gjennomsnittet, kan man mene at det bør være opp til den enkelte å vurdere om det å dele genomet er en akseptabel risiko å ta. Samtidig må man ikke glemme at det finnes strenge forbud mot diskriminering basert på genetiske opplysninger, nettopp for å beskytte den enkelte.

5.4. Lagring og deling av genomsekvenser

Etter genomsekvensering kan genomsekvensen slettes, eller den kan lagres. Genomdata kan bli lagret og gjenbrukt over mange år, kanskje gjennom hele livet til en deltaker. Enhver ny undersøkelse av genomdata er å regne som en genetisk undersøkelse, og REK må vurdere for hver nye undersøkelse hvorvidt den er å regne som prediktiv eller ikke.

Ved genomsekvensering i diagnostikk er det nå vanlig at genomsekvensen anonymiseres og legges i laboratoriets database uten identifikasjon for å kunne brukes i kvalitetssikring av andre genetiske undersøkelser. Genomsekvenser vil kunne vise hvilke genetiske varianter som er vanlig forekommende og hvilke som tidligere har vært forbundet med sykdom. Dette er et viktig verktøy for medisinsk-genetiske avdelinger. Dersom genomsekvensen lagres personidentifiserbart som del av pasienten journal, kan denne være tilgjengelig for forskning. Hvis denne sekvensen skal brukes til forskning må det foreligge samtykke hvis prosjektet er regulert av bioteknologiloven og det er gruppens syn at slik bruk ellers også burde baseres på samtykke. Det må også være mulig for pasientene å sperre sine genetiske opplysninger mot utlevering eller sperre journalen (se kap. 2.1.6).

Lagrede genomsekvenser er også en kilde til forskning på sammenhenger mellom gener og sykdommer/egenskaper. Enkelte forskningsfinansieringskilder, som EU, Wellcome Trust og NIH setter som krav at sekvenseringsdata legges i adgangsregulerte databaser og gjøres tilgjengelig for andre forskere. Data deles for å få mer og bedre forskning ut av dataene som er produsert. Ved deling vil den forskningsetiske vurderingen av fremtidige prosjekter hvor dataene inngår, i noen tilfeller flyttes vekk fra den regionale REK-komiteen. Videre vil det føre til at flere forskere har tilgang til genomsekvensene. Gruppen mener at utførsel av genomsekvenser til utlandet bør reguleres på samme måte som utførsel av biologisk materiale (jf. helseforskningsloven § 29).

Forskere og REK bør ta høyde for at deling av genomsekvensen til utstrakt internasjonal forskning innebærer at det må forventes at forskningen kan generere mer kunnskap som vil

være av diagnostisk og behandlingmessig betydning for den enkelte deltaker. Deltakere i forskning bør gjøres kjent med at genomsekvenser i økende grad deles internasjonalt (se kap. 4.1), og deltaker må samtykke til slik deling. Det bør sikres at det loggføres hvilke prosjekter en gitt deltaker har deltatt i/planlegges å delta i, og denne filen bør kunne gjøres elektronisk tilgjengelig for vedkommende ved behov. Det bør informeres om at den forskningsetiske vurderingen vil være tilsvarende i alle land vi deler data med, at dataene vi snakker om er aidentifisert så langt det er mulig (se over), og det bør informeres om hva som kan forventes av tilbakemelding på funn som er av så stor helsemessig betydning at det utløser hjelpeplikt. Etter all sannsynlighet kan man ikke forvente tilbakemelding om risikovarianter som er identifisert i forskningsprosjekt styrt fra utlandet. For noen av de nettbaserte databasene er informasjonen som legges inn fullstendig anonymisert (slik som dbGaP)¹².

Dersom genetiske data og andre helseopplysninger er delt med flere forskere i flere land og disse har fått hele genomsekvensen for analyse, er det forskere som tar til orde for at det i praksis vil være vanskelig å slette disse. Hvis dette skulle vise seg å stemme er det alvorlig i forhold til barn som har blitt inkludert i forskningsprosjekter (ved foreldrenes samtykke) som inkluderer genomsekvensering, og som ikke ønsker å delta i videre forskning etter at det har blitt voksne. Det er av stor viktighet at det er solide rutiner for loggføring av hvem som får tilgang til genomdata, slik at det er reelt mulig å slette disse hvis en forskningsdeltaker ønsker dette.

¹² Se www.ncbi.nlm.nih.gov/gap. Dataene legges inn med et løpenummer i dbGaP, og nøkkelen til identiteten kan beholdes av instansen som legger inn dataene, eller slettes.

6. Genomsekvensering av barn

6.1 Juridiske og etiske rammer for genomsekvensering hos barn

Ved genetiske undersøkelser av barn har vi som samfunn vært særskilt oppmerksom på at prediktiv genetisk risikoinformasjon som ikke gir barnet en helsegevinst, ikke skal avdekkes. Et viktig etisk hensyn er å sikre barnet valget mellom å vite eller ikke vite når det blir voksen. En annen hensikt er å verne barnet mot genetisk diskriminering og sykeliggjøring. Disse etiske hensynene gjenspeiles i bioteknologilovens forbud mot prediktive, presymptomatiske og bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser av barn der undersøkelsen ikke kan avdekke forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade (§ 5-7).

Det er som et utgangspunkt heller ikke tillatt å kartlegge barnets genetiske risikoinformasjon, selv om opplysningene holdes skjult for barnet, da sykeliggjøring og diskriminering likevel kan være en mulighet. Hensynet til retten til å ikke vite og til mulig sykeliggjøring er viktigst for genetiske opplysninger som har høy prediktiv verdi, som f.eks. genfeil som gir sikker/høy risiko for dominante sykdommer som kan komme i voksenlivet.

Helseforskningsloven stiller generelle krav til forskning på barn i § 18: ”forskning som inkluderer mindreårige kan bare finne sted dersom eventuell risiko eller ulempe er ubetydelig, personen selv ikke motsetter seg det, og det er grunn til å anta at resultatene av forskningen kan være til nytte for den aktuelle personen eller for andre personer med samme aldersspesifikke lidelse, sykdom, skade eller tilstand.” Det er videre et krav om at det er nødvendig at studien gjøres med barn.

Det er to sentrale spørsmål når det gjelder genomsekvensering av barn: Hva er lovlig? Og dersom det er lovlig, hva er etisk akseptabelt? Disse spørsmålene vil drøftes først for diagnostisk utredning hvor det er snakk om helsehjelp og deretter for befolkningsstudier uten helseansvar. Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp er i denne sammenhengen i en grensesone. Dersom den klinikknære forskningen også innebærer tilstrekkelig helsemessig nytte for barnet, kan den tenkes å falle inn under det som beskrives under 6.1.1., men dersom nytteverdien ikke er til stede, eller er svært liten, må genomsekvensering for slik klinikknær forskning ansees å være forbudt (se 6.1.2.).

6.1.1. Genomsekvensering av barn i diagnostisk øyemed

Helsedirektoratet har vurdert at genomsekvensering av et sykt barn i diagnostisk øyemed, der det også kan oppstå prediktiv overskuddsinformasjon, kan innebære tilstrekkelig helsemessig nytte for barnet.¹³ Etter barneloven kan foreldre ta beslutninger på vegne av

¹³ Se Helsedirektoratets vurderinger i brev til Dag Undlien ved Oslo universitetssykehus 22.12.2010.

barnet i personlige forhold, der barnets medbestemmelse øker med barnets alder. Foreldreansvaret skal utøves ut fra barnets interesser og behov. I en klinisk sammenheng vil legens vurdering av hva som er til barnets beste kunne påvirke foreldrenes beslutning.

Det kan i noen tilfeller være ønskelig å sekvensere et barns genom av hensyn til andre enn barnet selv. Et tilfelle er der genomsekvensering av mindreårige friske søsken metodemessig er nødvendig for å avklare hva som er den genetiske årsak til sykdom hos et søsken. Den genetiske diagnosen kan være viktig for å vurdere behandlingsmuligheter for søsken eller for å kunne tilby foreldrene genetisk fosterdiagnostikk i senere svangerskap. Hensynet til det friske barnets interesser og behov bør vurderes særskilt av både foreldrene og legen.

Det er i bioteknologiloven åpnet for at departementet i særlige tilfeller kan gjøre unntak fra forbudet (§ 5-7 annet ledd). Da unntaket kom inn i loven, ble det vist spesielt til eksempler der en presymptomatisk undersøkelse av barnet i noen tilfeller kan være viktig for å avklare familiens livssituasjon. Genomsekvensering av friske søsken der formålet er helsehjelp til søsken eller foreldre og det kan oppstå prediktiv, presymptomatisk eller bærerdiagnostisk informasjon om det friske barnet, kan tenkes å vurderes under unntaket i bioteknologiloven.

For å minimalisere mengden prediktiv, presymptomatisk og bærerdiagnostisk informasjon om det friske barnet, kan undersøkelsen gjøres så målrettet som mulig:

- Kun de deler av genomsekvensen som er nødvendige for undersøkelsen hentes ut og mengden overskuddsinformasjon og tilfeldige funn av prediktiv betydning begrenses så godt som mulig
- Det friske barnets genom filtreres mot de(t) syke slektningen(e) sitt genom
- Genomet slettes etter at hensikten med undersøkelsen er oppnådd

6.1.2. Genomsekvensering av barn i befolkningsundersøkelser og studier hvor deltaker er aidentifisert

Dersom man ønsker å gjøre genomsekvensering av barn av andre hensyn enn helsehjelp, og undersøkelsen ikke kan sies å være til helsemessig nytte for barnet selv eller familien (etter gitt unntak i § 5-7, se 6.1.1), vil undersøkelsen i utgangspunktet være ulovlig i henhold til bioteknologilovens § 5-7 siden vilkårene for prediktive undersøkelser ikke er tilfredsstillt. Dette gjelder så fremt genomsekvenseringen er å regne som prediktiv (se 2.1.3.).

Helsedirektoratet har i sine tolkninger¹⁴ redegjort for at dersom koblingen mellom personen og genomsekvensen brytes, slik at materialet er anonymt, kan man anse at bioteknologiloven ikke gjelder. Man kan anta at den teoretiske muligheten for reidentifisering av en anonym genomsekvens her ikke er tungtveiende nok til at materialet likevel ikke regnes som

¹⁴ Les om Helsedirektoratets tolkninger av bioteknologiloven på www.bion.no/temaer/gentesting/regelverk og www.helsedirektoratet.no.

anonymt. Imidlertid vil en slik anonymisering i svært mange forskningsprosjekter være lite ønskelig.

Et flertall i gruppen mener at det er uheldig at genomforskning på barn, utenom diagnostikk av sjeldne sykdommer, er ulovlig. I kapittel 6.5. gir vi våre argumenter for og imot å oppheve forbudet slik det nå fremgår av bioteknologiloven.

6.2. Informasjon, veiledning og samtykke.

Foreldre kan motta genetisk veiledning og samtykke til genomsekvensering av sine barn, dersom undersøkelsen er lovlig i henhold til bioteknologilovens paragraf 5-7. De samme drøftinger som er gjort i kapittel 4 gjelder i hovedtrekk også for barn, men de viktigste forskjellene gjelder rekkevidden av foreldrenes samtykke på vegne av sine barn i forhold til tilbakemelding om prediktiv informasjon (se nedenfor), innsynsrett (se 6.3.) og gjenbruk/deling av genomdata (se 6.4.).

De samme hensyn som ligger til grunn for Bioteknologilovens § 5-7 (barns selvbestemmelsesrett og beskyttelse mot sykliggjøring) tilsier at det som hovedregel ikke er ønskelig at genetisk prediktiv overskuddsinformasjon meldes tilbake til barnets foreldre. Det er usikkert om det følger av § 5-7 at det er ulovlig å gi slik informasjon til foreldrene, men dersom det er lovlig, er det etisk forsvarlig? I diagnostisk utredning av sjeldne arvelige sykdommer gjelder de samme hovedanbefalinger for barn som for voksne når det gjelder at vi fraråder å tilby tilbakemelding om genetiske høyrisikovarianter for alvorlige tilstander hvor det ikke finnes forebyggende behandling. Likeledes frarådes tilbakemelding av lavrisikovarianter og alle varianter som har usikker tolkning (VUS-er). Voksne bør tilbys tilbakemelding om høyrisikovarianter for tilstander hvor man har effektiv forebyggende behandling, og eventuelt bærertilstander for recessive tilstander. Men gruppen mener at foreldre ikke skal få tilgang til høyrisikoinformasjon om alvorlig arvelig sykdom som friske barn kan utvikle i voksenlivet (selv om det finnes forebyggende tiltak) eller informasjon om bærertilstand for recessiv sykdom, for å unngå mulig sykliggjøring og beskytte deres rett til å ikke vite.

Heller ikke barnets fastlege eller behandlende lege bør få slik informasjon så lenge det ikke er av helsemessig betydning for barnet å vite. Dette krever etter all sannsynlighet en lovendring, eller i alle fall en presisering i forskrifter, slik vi kan se det. Hvis det er lagt til rette for tilbakemelding av utilsiktede funn i studien for øvrig, bør barnet imidlertid selv kunne få tilgang til informasjonen når det blir helsemessig myndig, dvs. 18 år, på linje med voksne, hvis data fortsatt er lagret og det er mulig å finne tilbake til identiteten.

Foreldre skal etter gruppens mening få tilbakemelding om høyrisikovarianter for alvorlige tilstander som debuterer i barneår hvor man har effektiv forebyggende behandling som kan redusere helseskade, eller eventuelt tilstander som debuterer i voksen alder men hvor det er essensielt å starte forebyggende behandling i barneårene. Det vil være svært sjelden at denne situasjonen vil oppstå. En situasjon som kan forekomme er at det foreligger mer enn en kjent eller mistenkt arvelig sykdom i familien. Det må i slike situasjoner være mulig å bruke skjønn, siden man har en muntlig veiledningssamtale med foreldrene. Spesielt siden det

forekommer tilstander hvor det er hensiktsmessig at man kjenner til sin sykdomsdisposisjon, selv om man ikke iverksetter forebyggende behandling. Dette gjelder tilstander som kan debutere f.eks. sent i barneår eller tenår, som akutt intermitterende porfyri og MODY type diabetes. Det er også tilstander hvor det ikke er helt klare anbefalinger når det gjelder om (evt. når) barn skal starte med forebyggende behandling eller ikke, som ved familiær hyperkolesterolemi og Fabry sykdom. I slike tilfeller må man støtte seg på medisinsk-genetisk kompetanse i veiledningssituasjonen.

6.3. Begjæring om innsyn og veiledning ved innsyn

For et gitt forskningsprosjekt hvor barn med sykdom inkluderes, vil foreldre normalt ha innsynsrett når det gjelder data som er analysert og kvalitetssikret innenfor det enkelte prosjekt og som er relatert til sykdommen/tilstanden. Man vil da også gi rutinemessig tilbakemelding og veiledning om dette ved diagnostisk utredning, samtidig som allmenn hjelpeplikt gjelder og man sikrer at barnets foreldre får tilbakemelding om prediktive funn som er av stor betydning for barnets helse (jmfør diskusjonen også om grensetilfeller i forrige kapittel). Det er imidlertid uklart hvor langt foreldrenes innsynsrett strekker seg når det gjelder andre registrerte utilsiktede funn som har prediktiv verdi og ikke-analyserte rådata ved genomsekvensering.

I informasjonen til foreldrene kan man opplyse om innsynsrett, men slik som beskrevet i kapittel 4.3. men man bør forklare at det eksisterer begrensninger når det gjelder tolkninger av genomsekvensen (se eksempelet fra et informasjonsskriv i 4.3.), og man bør redegjøre for lovverket når det gjelder prediktive undersøkelser av barn. Det bør informeres om at det er etisk tilrådelig at barnet bør beholde retten til å ikke vite om risiko for arvelig sykdom som debuterer i voksen alder og om eventuell bærertilstand som gir risiko for arvelig sykdom hos deres barn. Dette blir spesielt tydelig når det gjelder alvorlige tilstander som det ikke finnes forebyggende tiltak for (som tidlig debuterende senil demens), og hvor voksne risikopersoner også har ulik oppfatning når det gjelder om de ønsker å teste seg eller ikke. Som nevnt i forrige kapittel er det uklart om det er forbudt for foreldre å få tilgang til slik informasjon om sine barn. Flere av gruppemedlemmene mener at lovverket bør presiseres slik at dette blir forbudt. Full innsynsrett i sine genomdata (på linje med voksne) bør forbeholdes barnet selv når det har blitt myndig.

6.4. Lagring, gjenbruk og deling av genomsekvenser

I de prosjekter hvor genomsekvensering av barn er lovlig, bør det være mulig å gi et bredt samtykke til lagring av data for videre forskning innenfor samme sykdom. Det dreier seg om sjeldne sykdommer, og videre forskning kan være klinisk nyttig for barnet (og for andre barn som har samme sjeldne sykdom). Vi ser nå at forskning på sykdomsmekanismer for sjeldne sykdommer begynner å gi resultater i form av at man kan tilby spesifikk behandling. Men en slik utvikling forutsetter nødvendigvis forskning på barna som har tilstanden. I disse tilfellene dreier det seg også i mange tilfeller om sykdommer som kun rammer barn, dvs. at de ikke overlever til voksen alder.

Når det gjelder friske mindreårige søsken som får sitt genom sekvensert som ledd i familieutredningen, bør data som ikke er relatert til selve prosjektet slettes etter at data er publisert. Det kan være tilrådelig å inkludere deres genom i fullstendig anonymisert form i laboratoriets database for kvalitetssikringsformål etter samtykke fra foreldrene. Anonymiserte data kan brukes i forskning, men det er ulikt syn i gruppen på om de nevnte data fra friske søsken kan/bør brukes til forskning eller ikke, dersom de er inkludert i laboratoriets database

Dersom DNA/blod lagres i en diagnostisk biobank, kan dette i henhold til helseforskningsloven § 28 (unntaksbestemmelse) gjøres tilgjengelig for forskning uten at det innhentes nytt samtykke, dersom REK godkjenner det. Men hvis det skal gjøres nye prediktive undersøkelser av materialet, vil slik gjenbruk av barnets genom kun være tillatt så fremt forskningen kan være til klinisk nytte for barnet (bioteknologiloven § 5-7). Det vil i praksis si at det må dreie seg om forskning på barnets tilstand. Det må da også foreligge samtykke i henhold til bioteknologiloven.

Voksne personer som deltar med genomet sitt i genomforskning, samtykker både ut fra informasjonen de får og basert på den tillit de har til dem som spør og dem som skal utføre forskningen. Ved deling av genomdata for gjenbruk av forskere i mange land, går tilliten og risikovurderingen i flere ledd (se 5.4.). Bør foreldre kunne samtykke på vegne av barna når det gjelder utstrakt deling og forskning på genomdata, når det er en viss risiko for at genomdata kan komme på avveie, bli reidentifisert og misbrukt en gang i barnets voksenliv? Dette spørsmålet er mest aktuelt og av stor betydning dersom det skulle bli tillatt å utføre genomforskning av barn i forskningsprosjekter som ikke primært er relatert til helsehjelp og klinisk nytte for barnet (se 6.5.). Men også i diagnostisk utredning er det aktuelt å samle og dele genomdata med forskere i utlandet, fordi det dreier seg om så sjeldne sykdommer at man ellers ikke får store nok materialer til å kunne få ny kunnskap f.eks. om sykdomsmekanismer, som er en forutsetning for å kunne finne fram til nye behandlingsmetoder. Det kan være problematisk å også dele data i anonymisert form f.eks. i dbGaP, siden det dreier seg om sjeldne tilstander hvor det kanskje bare forekommer en eller noen få syke i Norge, men spørsmålet er om ikke nytten her veier opp for ulempene. Gruppen er enige om at foreldre kan samtykke til at genomdata fra barn med sjeldne arvelige tilstander kan deles med utenlandske forskere for forskning på barnets tilstand. Dersom genomsekvensering skulle bli tillatt i forskningsprosjekter som ikke innebærer klinisk nytte for barnet, er det to ulike syn i gruppen som det redegjøres for i kapittel 6.5.

6.5. Bør genomsekvensering av barn og genetiske undersøkelser av lagret genomdata tillates dersom undersøkelsen ikke er til klinisk nytte for barnet?

Slik flertallet i arbeidsgruppen ser det, er det på grunn av § 5-7 mye god, nyttig og etisk forsvarlig forskning med barn som deltakere som nå ikke kan gjøres innenfor dagens lovverk. At barn utelukkes fra denne forskningen er i stor grad til skade nettopp for barn som gruppe, da viktig forskning på barnehelse ikke blir gjort. Genetisk informasjon vil ofte være av stor betydning for å finne f.eks. mulige årsaker til at et legemiddel eller en vaksine kan ha gitt virkninger/bivirkninger hos barn. Mange mener at vi bør forske mye mer på barn enn det

som er tilfellet i dag. Bare på den måten kan barn få bedre og sikrere diagnostikk, behandling og forebygging. Barn bør derfor også kunne delta i forskning med genomsekvensering (også der kravene i bioteknologilovens § 5-7 ikke er tilfredsstillende), dersom barnas deltakelse er avgjørende for å skaffe til veie kunnskap som kommer barn generelt til gode og forskningen kan skje på en forsvarlig måte for barnet. Flertallet i arbeidsgruppen etterspør en lovendring eller endring i lovtolkning som muliggjør slik forskning, samtidig som barnas integritet og rettigheter ivaretas både når det gjelder innsyn og rett til å ikke vite som sine genetiske risiki.

Flertallet i arbeidsgruppen mener at foreldrene kan samtykke også til utstrakt deling og videre forskning på barnas genom (gjenbruk av data) fordi man mener at foreldrene har myndighet til å håndtere risiko og usikkerhet i beslutninger på vegne av barna så lenge de er små. Dette forutsetter at barna får mulighet til å trekke sin deltagelse og få sine data slettet når de fyller 18.

Mindretallet i arbeidsgruppen mener at genomsekvensering av barn der dette ikke er klinisk nyttig for barnet, fortsatt bør være forbudt. Det vektlegges spesielt at genomsekvensering i slike tilfeller kan bryte med barnets fremtidige oppfatning av egen integritet, som det nå ikke selv kan uttrykke, og at deling av genomet på nasjonale og internasjonale databaser i praksis kan vise seg å være irreversibelt og således kunne innebære mer enn minimal (ubetydelig og forbigående) risiko og ulempe. Divergerende syn i befolkningen når det gjelder lagring og utstrakt deling av genomdata tilsier at også de barna det er snakk om vil kunne ha ulike syn når de blir voksne, og at oppfatningen kan være en annen enn deres foreldre. Siden foreldre i dag vil samtykke i stor grad basert på uvitenhet om innholdet i barnets arvemateriale, bør det benyttes en føre-var-tilnærming til deling av barns genomdata. Barns genomdata bør derfor ikke inngå i databaser i den hensikt å bidra til en oversikt over normalvarianter i befolkningen for kvalitetssikring, administrasjon og styring av helsetjenesten. Alternative tilnæringsmåter for forskning kan være å inkludere mindreårige i genomforskning når de blir 18 år og samtykker, at genetiske data kobles til de andre innsamlede forskningsdata når barnet blir 18 og samtykker, eller at forskningen gjøres med minimale datasett som er tilstrekkelig anonymisert til at det ikke er mulig å koble identiteten, heller ikke ved bakveisidentifisering.