

Høringsnotat

Forskrift om farmakogenetiske undersøkelser

1 Hovedinnhold

Helse- og omsorgsdepartementet foreslår i dette høringsnotatet en ny forskrift som skal legge til rette for bruk av farmakogenetiske undersøkelser.

Bioteknologiloven § 5-6 gir hjemmel til å fastsette forskrift om farmakogenetiske undersøkelser. Det foreslås at forskriften unntar farmakogenetiske undersøkelser fra bioteknologilovens krav om skriftlig samtykke, genetisk veiledning, godkjenning av virksomhet og rapportering, jf. bioteknologiloven §§ 5-4, 5-5, 7-1 og 7-2.

2 Bakgrunn

Farmakogenetikk kan defineres som studiet av variasjon i medikamentrespons på bakgrunn av arv. Variasjon i medikamenteffekt eller opplevelse av bivirkninger kan skyldes både farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold. Mange faktorer påvirker hvordan vi reagerer på et legemiddel, bl.a. hvor effektivt legemiddelet transporteres til målorganet, hvor hurtig kroppen bryter ned det aktive virkestoffet i medikamentet, samt tilstedeværelse eller fravær av reseptor for medikamentet. Proteiner er viktige for både transport og metabolsk nedbrytning av legemidler. Siden genene våre inneholder oppskriften på hvilke proteiner kroppen kan lage, vil genetisk variasjon noen ganger føre til at ulike pasienter responderer forskjellig på ett og samme legemiddel. Genetisk variasjon kan gi utslag både på hvor effektivt en medisin virker, men også hvor kraftige bivirkninger man får.

En farmakogenetisk undersøkelse foretas for å undersøke forventet respons på et gitt legemiddel. Målet med slike undersøkelser er å tilpasse dose og type legemiddel til hver enkelt pasient på best mulig måte, slik at manglende medikamentrespons eller alvorlige bivirkninger unngås. Noen få behandlingsregimer inkluderer rutinemessig farmakogenetisk undersøkelse før oppstart, men i de fleste tilfeller utføres analysen hvis manglende effekt eller uventet bivirkning av legemiddelet observeres.

Den vanligste farmakogenetiske undersøkelsen er per i dag telling av antall funksjonelle CYP2D6 kopier, som er med på å bestemme omsetningshastigheten av en rekke legemidler, herunder rundt 20 % av våre vanligste legemidler (som kodein, mange psykofarmaka og visse hjertemedisiner). Et annet eksempel er CYP2C9, der genetiske undersøkelser kan ha betydning for rett dosering av medikamentet Marevan.

Da bioteknologiloven ble vedtatt i 2003, var farmakogenetiske undersøkelser delvis på forskningsstadiet, og ikke en viktig del av ordinær klinisk virksomhet. I utarbeidelsen av loven la man til grunn at enkelte av de farmakogenetiske undersøkelsene også ville kunne gi informasjon om økt risiko for fremtidig sykdom. Det fremgår av lovens forarbeider (Ot.prp. nr. 64 (2002-2003)) at farmakogenetiske undersøkelser skal betraktes som prediktive genetiske undersøkelser, jf. bioteknologiloven § 5-1 andre ledd bokstav b. Samtidig ble det påpekt at utviklingen innen bruk av farmakogenetiske undersøkelser kunne føre til at det i økende grad vil bli utført genetiske undersøkelser før medikamenter tas i bruk på den enkelte pasient. Det ville da i praksis være vanskelig å gjennomføre

lovens krav. Det ble derfor vurdert at det kunne oppstå et framtidig behov for å unnta enkelte farmakogenetiske undersøkelser fra et eller flere av bioteknologilovens krav.

Virksomheter som er godkjent for å utføre prediktive undersøkelser skal sende inn årlige rapporter til Helsedirektoratet. Nasjonale tall viser at det i 2012 ble utført farmakogenetisk testing av 1592 pasienter, mens det i 2014 ble utført slik testing hos 2650 pasienter. I 2014 utgjorde dette ca. 5 % av alle gentester i den offentlige helsetjenesten, og ca. 25 % av alle prediktive gentester. Bioteknologirådet har i brev datert 18.12.2014 opplyst om at farmakogenetiske tester i dag blir rekvirert av behandlende lege ved ulike virksomheter, inkludert fastleger over hele landet.

3 Gjeldende rett

Genetiske undersøkelser er definert i bioteknologiloven § 5-1. I bestemmelsens andre ledd skilles det mellom ulike grupper av genetiske undersøkelser: genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose i bokstav a, genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise/utelukke bærertilstander i bokstav b (heretter brukes samlebegrepet prediktiv) og undersøkelser for å bestemme kjønnsstilhørighet i bokstav c.

Farmakogenetiske tester er i bioteknologilovens forarbeider definert som prediktive. Hvis en undersøkelse er omfattet av § 5-1 bokstav b, stiller loven flere tilleggskrav som må være oppfylt for at undersøkelsen skal kunne foretas.

Forut for prediktive undersøkelser kreves det skriftlig samtykke fra pasienten.

Prediktive genetiske undersøkelser kan bare tilbys av virksomheter som er godkjent av direktoratet etter bioteknologiloven § 7-1. Krav om godkjenning er et verktøy for styring og kontroll ved bruk av prediktive genetiske undersøkelser og er med på å gi en god oversikt over virksomhetene som tilbyr tjenesten. Ved vurdering av om godkjenning skal gis, er det ifølge bioteknologilovens forarbeider bl.a. faglige ressurser, rettferdig fordeling og samfunnsmessige hensyn som bør vektlegges. Nasjonalt er det i dag syv virksomheter som har godkjenning etter § 7-1. Disse inkluderer fem universitetssykehus samt to private foretak.

Bioteknologiloven fastsetter en rett for pasienten til å få tilbud om genetisk veiledning ved prediktiv gentesting. Både pasient- og brukerrettighetsloven, helsepersonelloven og spesialisthelsetjenesteloven har bestemmelser om informasjon til pasienter. Pasienter skal for eksempel ha den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2. Bioteknologilovens krav om genetisk veiledning i § 5-5 går lenger enn det som følger av annen helselovgivning, både fordi det forutsettes en spesialisert kompetanse hos den som skal gi veiledningen, og fordi genetisk veiledning foregår over tid (før, under, og etter at undersøkelsen er blitt foretatt). Den som skal veiledes skal ikke bare ha informasjon om sin helsetilstand eller om helsehjelp, men også om konsekvenser undersøkelsen kan få for andre enn personen selv.

Bruk av prediktive genetiske undersøkelser skal rapporteres til Helsedirektoratet.

4 Vurderinger og forslag

Bioteknologiloven setter et tydelig skille mellom diagnostisk og prediktiv gentesting. Når en gentest utføres som et ledd i den kliniske utredningen av symptomer hos pasienten, defineres testen i utgangspunktet som diagnostisk. Hvis testen utføres på friske personer for å påvise eller utelukke risiko for fremtidig utvikling av sykdom, blir den definert som prediktiv.

Samtidig er det slik at noen diagnoser som stilles ved hjelp av genetiske undersøkelser også gir prediktiv informasjon om risiko for annen sykdom, selv om den genetiske undersøkelsen er diagnostisk. For eksempel vil pasienter med brystkreft som har en spesiell mutasjon i BRCA-genet også ha høy risiko for å utvikle eggstokkreft. Denne dobbeltheten var man klar over da loven ble vedtatt, og slike undersøkelser anses som prediktive slik som lovforarbeidene forutsetter.

I forarbeidene til bioteknologiloven blir det fremhevet at farmakogenetiske tester ikke lett lar seg gruppere inn blant hverken prediktive eller rent diagnostiske tester.

Farmakogenetiske tester benyttes når pasienter behandles/skal behandles for en sykdom eller tilstand, og benyttes i utgangspunktet ikke for å predikere fremtidig sykdom hos pasienten. En farmakogenetisk test er derfor, i motsetning til en prediktiv test, alltid knyttet til en ekstern betingelse, nemlig eksponering for en miljøfaktor, i dette tilfellet legemidler. Samtidig kan man ikke utelukke at en gitt farmakogenetisk test i forbindelse med behandling også kan gi informasjon om økt eller minsket risiko for en fremtidig sykdomstilstand, hvis genet/genene som undersøkes i testen er assosiert med utvikling av en eller flere andre sykdommer enn den det behandles for.

Når man skal vurdere om det er hensiktsmessig å regulere en farmakogenetisk test som prediktiv eller ikke, er det relevant å se på hvor presist testen eventuelt kan predikere fremtidig sykdom hos den som undersøkes. Genetisk variasjon (mutasjoner) som er assosiert med sykdom har ulik penetrans. Penetransen av en sykdomsassocieret variant bestemmes ut fra hvor mange av de som har varianten som faktisk blir syke. Eksempelvis, hvis en spesifikk variasjon i et gen fører til at 90 % av de som har varianten utvikler en bestemt sykdom, er penetransen til varianten 90 %. Varianter som gir høy sannsynlighet for å utvikle sykdom kalles høypenetrante. Varianter som gir rundt 20 % sannsynlighet eller lavere refereres ofte til som lavpenetrante. Sykdomsutvikling hos pasienter med en lavpenetrant variant vil i stor grad være avhengig av tilleggsfaktorer som miljø, livstil, øvrig genetisk komposisjon, osv. Genetiske tester som identifiserer sykdomsvarianter med lav penetrans har dermed i de fleste tilfeller svært liten eller ingen medisinsk relevans, siden behandlende lege med basis i testsvaret i liten grad kan tilråde en spesifikk oppfølging av pasienten. Følgelig ser man da også at svært få lavpenetrante gentester brukes i helsetjenesten.

I den grad de farmakogenetiske testene som brukes i dag også kan identifisere en variant assosiert med fremtidig sykdom, så gjelder dette i hovedsak varianter med lav penetrans og dermed liten medisinsk betydning. De farmakogenetiske testene benyttes følgelig kun til farmakogenetiske formål. Dette taler for at farmakogenetiske tester kan betraktes som

rene terapeutisk veiledende tester. Hvis man legger dette til grunn, bør farmakogenetiske undersøkelser reguleres på samme måte som diagnostiske undersøkelser (undersøkelser som ikke er prediktive mv).

Bioteknologiloven § 5-5 stiller krav om genetisk veiledning «før, under og etter» prediktive undersøkelser. Bakgrunnen for veiledningskravet er en erkjennelse av at informasjon om egen og andre familiemedlemmers risiko for fremtidig, alvorlig sykdom er en type informasjon som personen det gjelder må være grundig forberedt på, før han eller hun tar gentesten. Disse momentene ligger også til grunn for kravet om skriftlig samtykke. Ut fra diskusjonen over ser disse betraktningene ut til å ha liten relevans for dagens bruk av farmakogenetiske tester, siden testene ikke gir denne typen informasjon. Samtidig har både pasient- og brukerrettighetsloven, helsepersonelloven og spesialisthelsetjenesteloven bestemmelser om informasjon til pasienter. Pasienter skal for eksempel ha den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2.

Etter bioteknologiloven § 5-6 kan det fastsettes forskrift som unntar farmakogenetiske undersøkelser fra lovens krav om skriftlig samtykke, genetisk veiledning, godkjenning av virksomhet og rapportering. I forarbeidene til forskriftshjemmelen (Ot.prp. nr. 64 (2002-2003)) ble det påpekt at videre utvikling av farmakogenetisk testing kunne medføre økt bruk. Bl.a. ble det sett på som mulig at utviklingen innen området kunne føre til at slike undersøkelser kunne bli en del av den kliniske hverdag hos allmennlegen. Forarbeidene slår fast at det i praksis da kunne bli vanskelig å gjennomføre lovens krav.

Som nevnt innledningsvis opplever man nå en økning i bruken av farmakogenetisk testing. Dette skyldes trolig både en økning av antall medikamenter det finnes farmakogenetiske tester for, men også reduserte testkostnader. Departementet forventer at denne utviklingen vil fortsette i årene som kommer. Volumet av farmakogenetisk testing er allerede i dag så stort at det er krevende for helsetjenesten å etterleve kravet om genetisk veiledning ved farmakogenetiske undersøkelser. Nasjonalt er det per i dag syv virksomheter som er godkjent for å rekvirere farmakogenetiske tester.

I følge bioteknologiloven § 7-1 skal virksomheter som rekvirerer (tilbyr, bestiller eller utfører) prediktive genetiske undersøkelser, ha godkjenning fra Helsedirektoratet. Det følger av bestemmelsen at direktoratet kan sette nærmere vilkår for godkjenningen. I forbindelse med godkjenning legges det i dag stor vekt på krav til kompetanse hos personell og tilstrekkelig grad av tverrfaglighet i virksomheten som skal godkjennes. Innenfor medisinsk genetikk er tverrfaglig samarbeid av stor betydning, og Helsedirektoratet legger derfor stor vekt på at tilbudet er organisert rundt et miljø med tilstrekkelig kompetanse innenfor medisinsk genetikk med tilgang til andre fagspesialiteter. For prediktiv gentesting av arvelig kreft er det eksempelvis viktig å kunne vise til samarbeid med spesialister innen onkologi, røntgen og kirurgi. Dette er nødvendig for at kvaliteten på tjenesten skal bli god nok. Departementet kan ikke se at det er relevant å foreta en like dyptgående kvalitetssikring av virksomheter som ønsker å utføre farmakogenetisk testing.

På denne bakgrunn foreslår departementet at farmakogenetiske undersøkelser unntas fra bioteknologilovens krav om skriftlig samtykke, jf. § 5-4, genetisk veiledning før, under og etter undersøkelsen, jf. § 5-5, godkjenning av virksomheten, jf. § 7-1, og rapportering, jf. § 7-2. Undersøkelsene vil være omfattet av den alminnelige helselovgivningen, blant annet krav om samtykke og informasjon etter pasient- og brukerrettighetsloven.

Unntaket er ikke ment å gjelde for tester som er tatt eller tas i bruk i klinisk praksis for å predikere fremtidig sykdom, selv om testen også kan benyttes til farmakogenetiske formål. Eksempelvis skal ikke testing av BRCA-1 omfattes av det foreslåtte unntaket fra bioteknologilovens krav. Testing av BRCA-1 er definert som en prediktiv genetisk undersøkelse, også når testen tas hos kvinner som har utviklet brystkreft (og ikke eggstokk kreft). Dette skyldes at funn av sykdomsfremkallende variant i BRCA-1 også predikerer høy sannsynlighet for fremtidig utvikling av eggstokk kreft. Når en BRCA-1 test hos en kvinne med brystkreft brukes som et ledd i utredningen av videre medisinerer, vil slik testing ikke komme inn under det foreslåtte unntaket. Eventuelle nye farmakogenetiske tester som tas i bruk skal heller ikke komme inn under unntaket hvis testene med høy sannsynlighet kan predikere utvikling av fremtidig annen sykdom.

5 Administrative og økonomiske konsekvenser

Farmakogenetiske tester har som formål å øke effekten og redusere bivirkninger knyttet til medikamentell behandling av den enkelte pasient, og vil kunne redusere kostnader fordi vi sikrer at behandling kun gis til dem som har god effekt av behandlingen. Den foreslåtte forskriftsendringen antas ikke å medføre økte administrative og økonomiske konsekvenser. Bortfall av krav til genetisk veiledning før, under og etter undersøkelse antas å kunne redusere kostnader knyttet til farmakogenetiske tester. Bortfall av godkjennings- og rapporteringskrav vil også medføre noe redusert ressursbruk i virksomhetene som i dag må søke om godkjenning og i Helsedirektoratet.

Forslag til forskrift om unntak fra bioteknologiloven for farmakogenetiske undersøkelser

§ 1 Formål

Formålet med forskriften er å legge til rette for bruk av farmakogenetiske undersøkelser.

§ 2 Definisjon av farmakogenetiske undersøkelser

Med farmakogenetiske undersøkelser menes i denne forskrift genetiske tester som foretas for å undersøke forventet respons hos pasienter på et gitt legemiddel.

§ 3 Farmakogenetiske undersøkelser og unntak fra bioteknologiloven

Bioteknologilovens krav om skriftlig samtykke, jf. § 5-4, genetisk veiledning, jf. § 5-5, godkjenning av virksomheten, jf. § 7-1, og rapportering, jf. § 7-2 gjelder ikke for farmakogenetiske undersøkelser.

Unntaket i første ledd gjelder ikke dersom de farmakogenetiske undersøkelsene er tatt eller tas i bruk i klinisk praksis i den hensikt å predikere fremtidig sykdom.

§ 4 Forholdet til pasient- og brukerrettighetsloven

Pasient- og brukerrettighetsloven gjelder ved farmakogenetiske undersøkelser, blant annet kapittel 3 om rett til medvirkning og informasjon og kapittel 4 om samtykke til helsehjelp.

§ 5 Ikrafttredelse

Forskriften trer i kraft straks.

.....