



University of Bergen
Department of Clinical Science



Norwegian Cancer Genomics Consortium

Professor Ola Myklebost
ola.myklebost@uib.no
+47 9008 7139

HOD v avdelingsdirektør Geir Helgeland

7/11-17

Innspill til revisjon av bioteknologiloven

Jeg beklager at dette kommer litt sent, men jeg mener dette er viktige poeng som jeg har følelsen av at blir borte i diskusjonen om genetikk og formidling av slike data fra forskning tilbake til pasienter som deltar i prosjekter. Dette gjelder særlig nå prosjekter der man benytter dypsekvensering ("NGS"), storskala analyse av arvestoffets struktur og funksjon, og derved får omfattende data om hver pasients arvelige egenskaper.

Tradisjonelt har vi forskere sagt at vi *ikke* melder noe tilbake til pasientene, selv om vi tror det kan være viktig for helsen deres å vite om det, fordi dette ikke er jobben vår, krever ressurser og tid som vi trenger til forskningen, og uansett åpner en Pandoras boks av etiske og juridiske problemer som vi er usikre på og ikke vil bli fanget i. Vi opplever også at våre kliniske kolleger og ledelsen helst ser at vi ikke melder noe tilbake, da det også krever ressurser og problemløsning fra helsevesenet.

Jeg vil gjerne redegjøre for hvordan jeg opplever dette, hva vi har funnet ut gjennom forskning på problemstillingen, hvordan vi har tenkt det bør løses, og hvordan denne loven kan bidra til en god løsning.

En liten introduksjon, jeg har forsket med molekylærgenetiske metoder på pasienter med kreft i 30 år, har i 5 av dem vært rådgiver for Helsetilsynet på medisinsk bruk av bioteknologi, og leder to nasjonale genomikkprosjekter på kreft.

1. Hva slag funn snakker vi om?

Hva man ser på vil avhenge av prosjektets fokus. For oss som studerer kreft vil det gjelde egenskaper som kan ha betydning for disse sykdommene. Hvis man ikke søker aktivt skal det mye til å finne egenskaper som predisponerer for helt andre sykdommer. Som kjent er det miljøer som mener at alle som gjør NGS på friske eller syke personer bør se etter en liste på rundt 60 genvarianter der vi ganske sikkert vet effekten og har et behandlingstilbud [1], men dette har liten støtte i Norge.

For oss vil det i hovedsak dreie seg om to sorter data, identifikasjon av egenskaper ved svulsten som sier noe om anbefalt behandling, det kan være mutasjoner som med en viss sannsynlighet gjør den følsom for behandling som ikke er standard, eventuelt egenskaper ved pasienten som gjør at visse behandlinger kan gi alvorlige bivirkninger. Vi kan også finne varianter i visse gener som er assosiert med økt risiko for kreftsykdom.

Alle slike variantdata har grader av sikkerhet, og for å melde tilbake må funnene ha høy grad av pålitelighet, både at funnene er teknisk sikre og at de har en godt dokumentert sammenheng med de sykdomsegenskaper de knyttes til, på samme måte som når slike opplysninger oppdages som en del av pasientutredningen.

Foreløpig har vi i forskningsprosjektene våre i begrenset grad sett på arvelige, predisponerende genvarianter, men et eksempel er at vi fant en kjent patologisk mutasjon i *TP53*-genet i en ung pike med kreft. Det fremgikk ikke av journalopplysningene at det var noe arvelig kreft i familien, men hun fikk svulst i hodet som spedbarn, og deretter ny kreft i strålefeltet etter behandling. Da vi meldte tilbake var hun allerede død. Denne type opplysninger 15 år tidligere ville (forhåpentligvis) ha hindret at hun fikk stråling, og dermed ny kreftsykdom, og hun

Address:
Department of Clinical Science
University of Bergen
Postbox 7804, 5020 Bergen

Telephone:
5558 4565

Telefax:
55972950

kunne fått mer omfattende oppfølging som er vist å kunne forebygge alvorlig sykdom. Videre vil slik kunnskap være viktig for å følge opp andre familiemedlemmer med samme risiko.

2. Har forskeren noe ansvar for pasientenes helse?

For forskere som både er ansatt i et helseforetak, og kanskje har nær kontakt med pasientgruppen, oppstår et nært tillitsforhold. Vi formidler til dem, og de kontakter oss, selv om vi i selve prosjektet holder en klar avstand, der forskeren ikke snakker med deltagerne eller vet hvem de er. Når prosjektet er nært koblet til å skaffe den kunnskap som er nevnt i avsnitt 1, og pasientene behandles på din egen arbeidsplass for den aktuelle sykdommen, oppstår det en forpliktelse langt utover den man vil oppleve i epidemiologiske prosjekter. I vårt prosjekt har vi også forsket på pasientenes opplevelse av denne relasjonen, og hvilke forventninger de har. Det fremkommer helt klart både at omtrent alle ønsker tilbakemelding om viktige funn, og at de forventer å få dette når de deltar i et prosjekt i helsevesenet.

Det vil være et naturlig skille mellom funn som har en sammenheng med den sykdommen pasienten er til behandling for og som prosjektet studerer, og helt andre sykdommer der kunnskap kan komme som ”lyn fra klar himmel”. Det er førstnevnte pasienten har forventninger om, og der funnene kan sees på som en utvidet sykdomsutredning, men samtidig kan man hvis man ønsker se etter for eksempel genvarianter som kan gi blindhet uten forebyggende behandling, og som de fleste ville ønske å bli opplyst om, men dette gjøres normalt ikke. Det kunne imidlertid legges til rette for dette slik det er anbefalt av the American College of Medical Geneticists [1].

3. Hvordan ivareta både pasientens helse og ”retten til ikke å vite”?

Ut fra hva vi ser i vår pasientgruppe er det knapt noen som ikke vil vite, men det er ukomplisert å ivareta de som måtte føle slik ved å la dem krysse av for det i samtykket. Opprinnelig hadde vi en avkrysningsboks for de som *ville vite*, men ut fra råd fra klinikerne snudde vi spørsmålet og de må nå krysse av hvis de *ikke vil vite*. Dette fordi når pasientene rekrutteres er de svært stresset og bekymret, og tenker på tusen andre ting som er vanskeligere for dem. Bli de da stilt overfor et valg de ikke er helt sikre på vil de oftest la være å krysse av. Siden vi, med hånden på hjertet, - i beste mening, tror de er tjent med å få de opplysningene vi mener er sikre og viktige nok til å gi dem, bør vi legge til rette for at de gjør det valg de er best tjent med. Vi ser at praktisk talt ingen da krysser av, selv om de blir godt informert av vår forskningssykepleier hva dette betyr, og ut fra forskningsprosjektet ser vi at dette mener de fortsatt når de senere blir intervjuet i ro og mak.

4. Hvordan har vi tenkt oss prosessen?

Slik vi ser det, bør de medisinsk-genetiske avdelingene (MGA) vedlikeholde en liste over kjente patologiske genvarianter som det bør sees nærmere på. Vi kan da i vår analysestrøm sjekke de aktuelle genene mot denne listen, og dersom en slik mutasjon påvises i kimbanen (normalprøven) til en pasient, melder vi fra til sykehusets behandlende lege. Denne tar så kontakt med MGA, som vurderer opplysningene og tar stilling til å de mener pasienten bør kalles inn til nærmere dialog og en bekreftende undersøkelse hos dem, i tråd med gjeldende retningslinjer. Foreløpig har det vært motvilje mot dette fra MGA, de mener en slik liste er så upålitelig at det blir altfor uklart definisjon av hva som er viktig nok for tilbakemelding. Vi mener dette neppe er holdbart, - på den ene siden forholder også MGA seg til slike lister, det er ukomplisert å oppdatere disse løpende for våre formål, og MGA vil uansett vurdere funnene før man går videre.

Dersom vi ser for eksempel aktuelle mutasjoner i svulsten som kan være prediktive for behandlingen, er forløpet enkelt, vi melder dette til behandlende lege som vurderer om dette er aktuelt å utnytte. Dette er ikke arvelige egenskaper, men diagnostisk informasjon, som legen selv kan ta stilling til. Dersom de benyttes i behandlingen vil pasienten implisitt bli informert.

5. Hvilke komplikasjoner kan bioteknologiloven skape i slike sammenhenger?

Bioteknologilovens virkeområde har hele tiden vært gjenstand for flere ulike tolkninger, da det ikke er klart formulert. En viktig grunn til dette har nok vært et ønske om regulering også av forskning i visse sammenhenger, samtidig som man ikke har overskuet kompleksiteten både innenfor genetisk analyse, pasientens rett til opplysninger, og hvordan forskning faktisk foregår.

La meg først slå fast at loven bare gjelder dersom opplysninger føres tilbake til pasienten, eller får konkrete konsekvenser for behandlingen. Dette har av flere sentrale aktører blitt tolket annerledes, men etter mitt syn feil.

Det at vi i enkelte tilfeller *ønsker* å gi konkrete funn tilbake til pasienten, eller at de faktisk kan gi en behandlingsmulighet som ellers ikke ville bli funnet, kunne hevdes å føre til at loven gjelder for hele prosjektet. Dette vil gjelde svært få tilfeller og en slik tolkning ville være svært uhensiktsmessig. Dersom en slik utvidelse av virkeområdet skulle bli aktuelt, må lovens øvrige bestemmelser justeres i betydelig grad for at slike forskningsprosjekter skal kunne gjennomføres. Bl.a. vil bestemmelsene om genetisk testing av barn revideres, og skille mellom forskning og diagnostikk på en presis måte. Alternativt vil vi ikke kunne forske på kreft hos barn med genanalyser, noe som ville være svært uheldig. Det kan være liten tvil om at dersom dette fører til at loven gjelder, vil de fleste forskere dessverre avstå fra tilbakemelding, på tross av pasientenes ønsker og behov.

Man bør etter vårt syn ha en klausul om at loven bare gjelder *i de tilfeller* der funn gjøres som man mener bør føres tilbake til pasienten. Så lenge samtykket opplyser om muligheten for slike funn, og resten av prosessen gjøres etter retningslinjene, skulle dette ivareta lovens hensyn og pasientens beste, uten å hindre forskning.

6. Andre relaterte problemstillinger der bioteknologiloven kan komme til virkning

Det har vært hevdet at siden pasientene etter helseforskningsloven har rett til innsyn om hvilke forskningsdata som finnes om dem og deres sykdom, må loven gjelde fordi de opplysningene *kan* bli tilbakeført. På den ene siden er det ikke sikkert at en slik forespørsel vil føre til utlevering av konkrete gendata, det er ikke slik at de konkrete data nødvendigvis leveres ut, men at man redegjør for hvilke data som finnes. Forskeren kan gjerne gi disse fra seg, men dersom det skjer må det være i hht. bioteknologilovens krav, og vil kreve mye ressurser hvis man da må undersøke hele datasettet. En slik konsultasjon vil ikke være en helsetjeneste og kan neppe prioriteres av sykehuset. REK avgjør i hht. lovens regler hva som skal utleveres. Uansett er dette en unntakssituasjon, vi har ennå ikke hatt slike saker, men må anta at de kommer. Men at dette skulle gjøre at hele prosjektet faller inn under loven synes også svært uhensiktsmessig og i praksis ugjennomførbart.

Jeg håper med dette å ha belyst noen forhold som bør tas med i vurderingen av lovens bestemmelser, og bidrar gjerne i en videre dialog om ønskelig.

Vennlig hilsen,



Ola Myklebost
Professor Dr philos
Leder NCGC

1. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ *et al.* Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (acmg sf v2.0): A policy statement of the american college of medical genetics and genomics. *Genet Med*, (2016).