

Helse- og omsorgsdepartementet
Helserettsavdelingen
v/Geir Helgeland
Postboks 8111 DepKlinikk for laboratoriemedisin
Stab klinikk for laboratoriemedisin

0030 Oslo

Vår ref.: 2016/865

Deres ref.:

Saksbeh.: Lars Eikvar Dato: 18.04.2016

Oppgis ved all henvendelse

Høring – Forslag til Forskrift om unntak fra bioteknologiloven for farmakogenetiske undersøkelser

OUS støtter formålet med forskriften og mener at det foreslåtte unntaket fra bioteknologiloven er både viktig og nødvendig. Definisjonen av farmakogenetiske undersøkelser som prediktive tester er uheldig og at dette kan bidra til å motvirke effektiv og hensiktsmessig bruk av farmakogenetiske undersøkelser. OUS støtter derfor forslaget om å endre reguleringen av farmakogenetiske undersøkelser for i større grad å legge til rette for denne typen undersøkelser slik at pasientene kan få bedre behandling.

Vi har likevel noen kommentarer/spørsmål til høringen og til forslaget til forskriftstekst.

- **Til Bakgrunn:**
Tallene som refereres når det gjelder dagens omfang av farmakogenetiske undersøkelser (2650 unike pasienter i 2014), er ganske nær det som ble rapportert inn fra Avdeling for farmakologi og Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, OUS. Enten er det altså hovedsakelig her disse undersøkelsene utføres eller så er det manglende rapportering fra andre laboratorier. Dette er ikke avgjørende for utforming av forskriften, men man burde jo ha korrekte tall, siden dette også blir stående for ettertiden.
Videre er det nevnt at telling av antall CYP2D6-kopier er den hyppigste farmakogenetiske undersøkelsen per idag. Dette er heller ikke riktig, siden tallene for TPMT er høyere. Dette har også betydning fordi bruken av TPMT sammen med konsentrasjonsmålingene (tioguanin-metabolitter) er det aller beste eksempel på hvorfor forskriften bør endres, siden denne informasjonen gir en vesentlig del av beslutningsgrunnlaget for terapivalg for en rekke sykdommer.
- Fagfeltet farmakogenetikk er i rask utvikling og fremstår i dag mer komplekst enn det som fremkommer i høringsnotatet. Det er derfor en risiko for at definisjonen av farmakogenetikk i §2 og unntakene beskrevet i §3 i forslaget til forskrift ikke er tilstrekkelig omfattende til å definere hvilke analyser som bør omfattes av forskriften i tiden framover.
- De foreslåtte unntakene fra bioteknologilovens krav om skriftlig samtykke, jf. § 5-4, genetisk veiledning, jf. § 5-5, godkjenning av virksomheten, jf. §7-1, og rapportering, jf. § 7-2, for farmakogenetiske undersøkelser må veies opp mot konsekvenser med hensyn til kvalitet, kompetanse og økonomiske forhold.

- Nederst på side 5 står det at departementet ikke kan se at det er relevant å foreta en like dyptgående kvalitetssikring av virksomheter som ønsker å utøve farmakogenetisk testing. Vi ønsker å presisere at å utføre og fortolke farmakogenetisk testing krever spesialkompetanse og tverrfaglig samarbeid. Vi vil understreke at farmakogenetiske tester og analysesvar i farmakogenetikk ofte bør vurderes i sammenheng med blod-/serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler, pasientens medikamentbruk og tilstand for øvrig, og at spesialkompetanse i blant annet farmakologi derfor er nødvendig for å utøve slik virksomhet. Resultatene fra farmakogenetiske undersøkelser kan ha like alvorlige konsekvenser for pasienten som resultatene fra andre genanalyser. Det må derfor stilles like strenge krav til kvalitet og kompetanse for virksomheter som utfører farmakogenetiske undersøkelser, som for virksomheter som utfører andre humangenetiske analyser.

Kommentarer til de enkelte paragrafer:

For å kunne ivareta forskriftens formål, jf. §1, «å legge til rette for bruk av de farmakogenetiske undersøkelser», er det helt essensielt å forstå kompleksiteten av farmakogenetikk og farmakogenetiske analyser. MBK, OUS vil peke på at definisjonen av farmakogenetiske undersøkelser, jf. §2, er upresis og ikke egnet for å skille mellom det som generelt kan oppfattes som farmakogenetiske undersøkelser og de undersøkelsene som forskriften trolig er ment å omfatte.

En generell definisjon på farmakogenetikk er vitenskapen om hvordan genetiske faktorer påvirker legemiddelrespons (*E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories*, 2008). De genetiske faktorene kan både omfatte nedarvede genvarianter og somatiske genvarianter som har oppstått f.eks. i kreftceller. Genvariantene kan videre være enkeltnukleotidvariasjoner (SNVer også kjent som SNPer), kopitallsvariasjoner (CNVer), delesjoner eller insersjoner i gener som koder for metaboliserende enzymer eller legemiddeltransportører som kan påvirke farmakokinetikken til legemidler, eller reseptorer, enzymer, ionekanaler eller transportproteiner som legemidlet virker via, og som dermed kan påvirke legemidlers farmakodynamikk.

Farmakogenetiske undersøkelser brukes i dag i stor grad både for å predikere legemiddelrespons før oppstart av behandling, samt for å identifisere årsaker til manglende respons eller bivirkninger i forbindelse med behandling. I forslaget til forskrift defineres farmakogenetiske undersøkelser som «*genetiske tester som foretas for å undersøke forventet respons på et gitt legemiddel*». Dette kan imidlertid tolkes som om forskriften ikke gjelder farmakogenetiske undersøkelser som utføres for å kartlegge årsaken til manglende respons eller bivirkninger under eller etter legemiddelbehandling.

Under Pkt. 2 «Bakgrunn» i høringsnotatet defineres farmakogenetikk som «*studiet av variasjon i medikamentrespons på bakgrunn av arv*». Det kommer imidlertid ikke tydelig frem at farmakogenetikk også kan omfatte variasjon i legemiddelrespons som følge av somatiske genvarianter som ikke er arvet. I mange av tilfellene hvor FDA/EMA krever, eller anbefaler, genanalyser før oppstart av legemiddelbehandlingen dreier det seg om analyser av somatiske genvarianter med betydning for legemiddelrespons. Dette gjelder for eksempel *BCR-ABL*, *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *EGFR*, *KRAS* og/eller *ALK* genanalyser før oppstart med ulike kreftlegemidler (for mer informasjon, se: <https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>).

Eksemplene på farmakogenetiske undersøkelser gitt under pkt. 2 «Bakgrunn» er ikke fullt ut representative for å beskrive kompleksiteten eller virksomheten innenfor farmakogenetikk i dag. Under pkt. 2 i høringsnotatet

beskrives det at den vanligste farmakogenetiske analysen er «*telling av antall funksjonelle CYP2D6 kopier*». CYP2D6-genanalyse, som for øvrig omfatter både kvantitativ og kvalitativ analyse, er ikke nødvendigvis den undersøkelsen som utføres oftest. Den vanligste farmakogenetiske analysen blant pasientene som ble undersøkt ved OUS i 2015 var analyse av TPMT-genet (betydning for respons av tiopurinlegemidler). TPMT var også den vanligste farmakogenetiske undersøkelsen utført i Nederland (tall fra 2013), mens den vanligste farmakogenetiske analysen i Frankrike var analyse av DPYD-genet (tall fra 2011). Andre hyppig rekvirerte farmakogenetiske undersøkelser ved europeiske laboratorier er blant annet analyse av HLA-B*5701, IL28/IFNL3, UGT1A1 og ulike CYP-gener (van Schaik, 2011). Det utføres trolig også et betydelig antall analyser av somatiske genvarianter før oppstart med kreftbehandling.

Kommentar til ordlyd i paragraf 2: "...for å undersøke forventet respons hos pasienter på et gitt legemiddel". Dette bør formuleres bredere, siden hver farmakogenetisk variant vil ha innvirkninger på flere enn ett legemiddel, og siden også genetiske undersøkelser etter påstartet legemiddelbehandling bør inkluderes. Setningen kan for eksempel reformuleres til: "... for å undersøke forventet respons eller for å forklare respons hos pasienter på relevante legemidler".

Kommentar til ordlyd i siste setning i paragraf 3: "...eller tas i bruk i klinisk praksis i den hensikt å predikere fremtidig sykdom". Innholdet blir mer korrekt hvis det omformuleres slik: "...eller tas i bruk i klinisk praksis og samtidig predikerer fremtidig sykdom".

Under pkt. 4 «Vurderinger og forslag» kommenteres det: «*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 er imidlertid ikke tilfelle for farmakogenetiske tester generelt.

Mange av de best dokumenterte og relevante genvariantene innen farmakogenetikk er også assosiert med risiko for andre tilstander, sykdomsutvikling og/eller prognose ved sykdom. Dette gjelder f.eks.:

DPYD-genotype:

Assosiert med risiko for livstruende toksisitet ved behandling med fluoropyrimidinlegemidler.
Assosiert med neurologisk sykdom (OMIM: #274270).

UGT1A1-genotype:

Assosiert med livstruende toksisitet ved irinotekanbehandling.
Assosiert med Gilberts syndrom (OMIM: #143500).

HLA-B-genotyper:

Assosiert med alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av legemidler som abakavir, allopurinol, fenytoin og karbamazepin.
Assosiert med flere immunologiske tilstander (OMIM: +142830).

En rekke genvarianter med betydning for respons ved kreftbehandling er også assosiert med utvikling og prognose av sykdommen.

Andre eksempler:

APOE-genotype:

Assosiert med respons av statinbehandling.

Assosiert med risiko for hyperlipidemi, kardiovaskulær sykdom og Alzheimers sykdom.

MTHFR-genotype:

Assosiert med respons- og toksisitet av en rekke cytostatika (blant annet fluoropyrimidiner, platinaforbindelser, syklofosamid og metotreksat).

Assosiert med hyperhomocysteinemi og risiko for kardiovaskulær sykdom.

Med vennlig hilsen



Lars Eikvar
Klinikkleder