

Norsk Forening for Assistert Befruktning (NOFAB)
c/o Professor Arne Sunde
Fertilitetsseksjonen
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Trondheim 4.12.2007

Angående forslag til ny forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev

Vedlagt følger NOFABs høringsuttalelse til forskriftsforslaget.

§ 3. Definisjoner (HD Art. 3, TD1 Art. 1, TD2 Art. 2)

Punkt c) alvorlig bivirkning: en utilsiktet reaksjon, herunder en smittsom sykdom, i forbindelse med uttak eller anvendelse av celler og vev på mennesker, som er dødelig, livstruende, invalidiserende eller medfører uførhet eller som medfører eller forlenger sykehusopphold eller sykdom hos donor eller mottaker.

Dette bør defineres nærmere slik at bivirkninger som er vanlig forekommende ved et gitt inngrep eller prosedyre, i Forskriftens forstand ikke blir definert som "alvorlig bivirkning". Ved assistert befruktning bør "alvorlig bivirkning" forstås som forbytting av gameter eller embryo og/eller overføring av smittsomme sykdommer mellom pasienter. Andre bivirkninger som følge av medisiner og invasive inngrep bør rapporteres slik som andre alvorlige hendelser i helsevesenet. (§ 3-3. Meldeplikt til Helsetilsynet i fylket)

Punkt g) direkte bruk: en prosedyre der celler eller vev doneres og brukes uten mellomliggende lagring.

Det bør klargjøres hva som menes med lagring i denne sammenheng. For eksempel i den danske forskriften vil begrepet direkte bruk også kunne brukes i tilfeller der sædprøven er behandlet i henhold til anbefalte retningslinjer. Direkte bruk forstått slik at man oppfordrer til inseminering med sædprøven slik den foreligger vil sterkt frarådes av NOFAB. Hvis uprosessert sæd deponeres i uterus, kan dette medføre anafylaktiske reaksjoner og infeksjonsfare. Intravaginal og intracervical deponering av uprosesert sæd gir så lave graviditetsrater at det ikke ansees som god behandling.

§ 4. Godkjenning og vilkår

Siste ledd: ***Virksomheten kan ikke foreta vesentlige endringer i sine aktiviteter uten skriftlig godkjenning fra Sosial- og helsedirektoratet. Sosial- og helsedirektoratet kan knytte vilkår til godkjenningen.***

Det må utarbeides en felles forståelse av hva "en vesentlig endring" er i forskriftens forstand. Dette for å unngå unødige byråkratiske ordninger. Ingen er tjent med at klinikkene fortløpende skal rapportere alle endringer i prosedyrer, utstyr og stillinger. Det bør klart defineres hva som skal fortløpende rapporteres.

§ 7. Krav til personalet

Tredje ledd: *Virksomheten skal ha tilstrekkelig personale for å kunne utføre sine aktiviteter forsvarlig. (TD 2 V 1 B 1).*

Vi forutsetter at dette blir skjønnsmessig vurdert og at man ikke utarbeider rigide regler for bemanning.

§ 8. Internkontroll (TD2 Art. 2 c, d, e og f)(TD 2 V 1 A 4)

Punkt j) for alle kritiske aktiviteter skal materialet, utstyret og personalet identifiseres og dokumenteres

Klinikkene har tidligere utarbeidet et system for sporbarhet i denne sammenheng som myndighetene hatt godtatt. Vi forutsetter at man nå ikke har til hensikt å endre forståelsen av begrepet sporbarhet i den nye forskriften og at de rutineene som tidligere har blitt godtatt av Sosial og Helsedirektoratet også bli godtatt i henhold til den nye forskriften

§ 9. Avtaler med tredjepart (HD Art. 24)

Punkt b) tredjepart leverer varer og tjenester som påvirker cellers og vevs kvalitet og sikkerhet, herunder distribusjonen av disse

Dette er et praktisk vanskelig punkt. Klinikkene har det formelle ansvar for kvalitet og sikkerhet av celler og vev som skal sendes til en annen klinikk. Den mottaende klinikk har det formelle ansvaret når celler/vev mottas i klinikken. Under transport vil det være ulike transportører som har et begrenset ansvar. Det er ikke mulig å få en avtale med for eksempel, NSB, SAS, Posten eller kurerselskaper om at de tar ansvar for celler/vev i forskriftens forstand. Vi kan få en avtale om transport, ikke om at spesifikke krav til sikkerhet/kvalitet oppfylles.

§ 9. Avtaler med tredjepart (HD Art. 24)

Siste ledd: Virksomheter som oppbevarer celler og vev skal inngå avtaler og lage prosedyrer som ved opphør av driften, uansett begrunnelse, sikrer at oppbevarte celler og vev kan overdras til annen godkjent virksomhet. (HD Art. 21. nr. 5)

De fleste norske Fertilitetsklinikkene har frosset ned embryo, noen har tilbud om nedfrysning av sæd/ovarialvev/egg før behandling av for eksempel malign sykdom og to klinikker har sædbanker for donorsæd.

Det er kostbart å drive disse biobankene. De offentlige sykehusene har for eksempel ingen spesifikk takster for dette. En fertilitetsklinikk som blir pålagt å overta ansvaret for en biobank vil da få uforutsette utgifter som det ikke finnes inndekning for. Det er tvilsomt om det rent formelt kan inngås avtaler om dette direkte mellom de offentlige klinikkene. Avtalene bør for

disse klinikkene inngås på Helseforetaksnivå og det bør avklares hvordan man tenker seg dette finansiert.

Et prinsipielt viktig spørsmål er at eksisterende klinikker i framtiden kan hindre at nye klinikker etableres ved å nekte å ta på seg den belastning/utgift det er å overta ansvaret for en biobank. Dette vil kunne bli svært uheldig ordning som vil forhindre at nye offentlige eller private kliniker blir etablert.

§ 12. Anlegg og lokaler (TD2 Art. 3, jf. vedlegg 1 D 1, 2, 3, 4, 5 og 9)

Tredje ledd: Mindre strenge krav til luftkvalitet kan godtas dersom det
a) anvendes en validert prosess for mikrobiell inaktivering eller endelig sterilisering

c) påvises at den tilførselsmåte eller tilførselsvei som benyttes (på mottakeren) medfører en vesentlig lavere risiko for bakterie- eller soppinfeksjon (hos mottaker) enn transplantasjon, eller

NOFAB vil hevde at assistert befruktning faller innefor punkt d) og til dels under punktene a) og c)

Det er enda ingen som har vist at det er mulig å gjennomføre for eksempel ICSI med god klinisk kvalitet samtidig med at prosedyrene gjennomføres i dokumentert luftkvalitet A. Eksisterende teknologi gjør dette ikke mulig uten at man arbeider i spesialbygde fasiliteter der det finne hele rom som holder luftkvalitet A. Det siste vil bli så kostbart og så upraktisk at det i realiteten betyr nedleggelse av de offentlige Fertilitetsklinikkene. Det er heller ingen som har kunnet påvise at en senking av partikkeltetthet eller kimtall i den omgiende luft vil føre til økende sikkerhet og kvalitet. Det er ingen indikasjoner på at dårlig luftkvalitet har hatt noen som helst innflytelse i de ytterst få tilfellene av smitteoverføring mellom partnere eller mellom pasienter som har skjedd innenfor assistert befruktning.

Serologisk testing i forbindelse med assistert befruktning:

Referanse til:

§ 17. Obligatoriske laboratorieundersøkelser for donorer (TD1 V2, punkt 1)

§ 22. Donasjon av sædceller til andre enn partner

§ 23. Tidspunkter for testing ved sæddonasjon

NOFABs generelle kommentarer:

Parterdonasjon

Forskriften omfatter også ordinær assistert befruktning der samboende par blir behandlet for sin ufrivillige barnløshet. Dette fordi sædceller og eggceller, zygoter og embryo blir prosessert og oppbevart (§ 17). Assistert befruktning foregår vanligvis som en serie av behandlinger med uttak av egg og sæd og tilbakesetting av ferske eller frosne embryo. Kvinnen blir forbehandlet med hormoner for å modne flere egg samtidig. I gjennomsnitt taes det ut 10-12 egg per eggutak, i gjennomsnitt lar ca 60 % av disse eggene seg befrukte og i gjennomsnitt 50-60 % av de befruktede eggene utvikler seg til embryo som blir vurdert til å ha utviklingspotensiale. 1-2 embryo blir satt tilbake 2-5 dager etter befruktning, de resterende befruktede eggene som er vurdert til å ha et utviklingspotensiale blir frosset ned. Blir kvinnen

ikke gravid etter tilbakesetting av ferske embryo, blir normalt de frosne embryoene tint og satt tilbake i en eller flere behandlinger med frosne embryo. Etter at alle de frosne embryoene er tint og satt tilbake, kan man eventuelt starte en ny behandlingssyklus med hormonstimulering og egguttak. Et par kan gå gjennom fra 1 til 4 -5 eggutak i løpet av en 12 måneders periode avhengig av utfallet av behandlingene.

Både egg og sperm blir prosessert i forskriftens forstand og bestemmelsene om serologisk testing gjelder. Man må dessuten alltid være forberedt på at det vil være aktuelt å fryse ned eventuell overskytende embryo. Ved fryselagring av embryo skal også paret (donorene) være serologisk testet.

I utkastet til forskrift (§ 17) står det at man ved partnerdonasjon skal teste for HIV 1 og 2 (Anti-hiv 1, 2), Hepatitt B (HBsAg og Anti-HBc), Hepatitt C (Anti-HCV-Ab), Syfilis (*Treponema pallidum*). Samtidig står det i utkastet til forskrift at disse prøvene skal tas ved uttak av vev (donasjon) (§ 23). Hvis dette skal tolkes bokstavelig, skal vi teste par som kommer til assistert befruktning med tanke på HIV, Hepatitt B/C og Syfilis hver gang vi tar ut eggceller og sædceller. Vi kan ikke påregne og få svar på de serologiske prøvene samme dag. I praksis vil dette bety at man må behandle egg, sæd, zygoter og embryo som potensielt smitteførende og holde hvert enkelt par sine celler i karantene inntil svar foreligger. Dette vil i praksis si at hver enkelt fertilitetsklinikk må foreta store investeringer i nytt utstyr, eller behandle vesentlig færre pasienter per år. En snever fortolkning av forskriftens tekst vil derved bli en alvorlig trussel for de offentlige fertilitetsklinikkene som på forhånd sliter med dårlig økonomi.

Den eneste grunnen til at man skal serologisk teste par som kommer til assistert befruktning er at man skal beskytte par som er til behandling samtidig mot en eventuell vertikal smitteoverføring. Det har aldri vært påvist overføring av HIV, Hepatitt B/C eller Syfilis i mellom par i IVF-laboratoriet. Bare i Europa utføres det over 350 000 behandlinger med assistert befruktning årlig. Når det ikke enda er rapportert vertikale smitteoverføringer eller flere millioner behandlinger, man må anta at sannsynligheten for en vertikal smitteoverføring av svært lav. Det vil være ytterst uheldig om man til tross for dette iverksetter tiltak som vil være til alvorlig hinder for hele virksomheten. Danske myndigheter har allerede implementert Celle og vevsdirektivet og gjennomført de første inspeksjoner. De danske myndighetene og Dansk fertilitetssekskab har i felleskap utarbeidet retningslinjer for serologisk testing i forbindelse med partnerdonasjon. Disse retningslinjene er fornuftige etter NOFABs vurdering. I Danmark serologisk testes par som skal til IVF/ICSI behandling med regulære tidsintervall (24 måneder) uavhengig av de aktuelle tidspunkt for de ulikeuttakene av egg/sæd. Vi vil sterkt oppfordre de norske myndighetene til å innføre lignende retningslinjer slik at det ikke blir store forskjeller mellom naboland i vilkårene for å drive assistert befruktning. Hvis de norske reglene blir strengere og mer kostbare for klinikkene, vil dette føre til en konkurransevridning og økt pasientturisme.

Vev som ikke er eksplisitt nevnt i forslaget til ny forskrift

Celler og vev som fryses ned for eget bruk

Vi foreslår at det man tar inn i forskriften tilfeller der man fryser ned sæd, egg og ovarialvev i forbindelse med alvorlig sykdom der sykdommen, eller behandlingen mot sykdommen, kan føre til varig nedsatt forplantningsevne.

Vi foreslår at man tester for HIV og Hepatitt B og Hepatitt C i forbindelse med uttak av celler/vev. Hvis nytt uttak skjer senere enn 6 måneder fra første uttak skal ny testing foretas.

Testisvev og epididymisaspirat ved IVF/ICSI

Uttak av testisvev og vev/aspirat fra epididymis bør vel også eksplisitt nevnes i forskriften.

§ 33. Prosedyrer ved prosessering (TD2 V2 B)

Virksomhet som prosesserer celler og vev skal ha prosedyrer som oppfyller følgende kriterier

Punkt a) kritiske prosedyrer skal valideres

Vi forutsetter at validering kan skje som såkalt retrovalidering, dvs. at prosedyrer kan valideres ved at de har vært i bruk lenge og har vist seg å fungere etter hensikten. Når det gjelder prospektiv validering bør dette skje i forhold til forskriftens anliggende om sikkerhet og kvalitet. Med andre ord bør valideringen primært dreie seg om å ivareta hensynet til biologisk sporbarhet og overføring av smittsomme sykdommer mellom pasienter.

Punkt d) all prosessering skal gjennomføres i samsvar med godkjente standardiserte operasjonsprosedyrene

Vi er enige i dette punktets intensjon, men det er uklart hvem som skal godkjenne prosedyrer. Det kan ikke være slik at Fertilitetsklinikkene til enhver tid skal få prosedyreendringer eller nye prosedyrer godkjent av en ekstern instans. Det bør være vårt ansvar at vi anvender prosedyrer som vi kan dokumentere er i henhold til etablert standard for Fertilitetsklinikkene eller at vi selv har validert prosedyrene.

Vurdering av økonomiske konsekvenser

Departementet etterlyser og en vurdering av de økonomiske konsekvenser av innføringen av den nye forskriften får for de norske fertilitetsklinikkene

Den reelle kostnad vil variere fra klinikk til klinikk avhengig av størrelse på virksomheten, av bygningsmessige og utstyrmessige forhold og av det administrative støtteapparat som klinikken har. Et estimat for en gjennomsnittsklinikk (500 behandlinger i året) er:

Før godkjenning

Personell/tjenester

Etablering av et kvalitetssystem (ca 2 årsverk)	900 000
Eksterne konsulenter (kvalitetssystem)	100 000
Ekstra formalisert opplæring av personell	50 000
Totalt personell	ca 1 050 000

Utstyr

Karantenetank for lagring av celler	150 000
Utstyr for datalogging og overvåkning	250 000
Nytt datasystem	50 000
Totalt utstyr	450 000

Utgifter for bygningsmessige endringer vil variere svært mye fra klinikk til klinikk avhengig av den bygningsmessige standard klinikken generelt har og hvordan eventuelle bygningsmessige endringer blir regnskapsført. De informasjonene vi har fått antyder at dette dreier seg fra mindre enn 100 000 til over 1 million

Totalt utgifter for en gjennomsnittsklinikk før godkjenning vil derfor variere fra ca 1,5 million til mer enn 2,5 million. Totalt for de norske offentlige klinikkene vil de totale utgiftene for kunne bli godkjent i henhold til direktivet beløpe seg til over 10 millioner kroner

Etter godkjenning

Personell/tjenester årlig

Kvalitetskoordinator (0,5 stilling)	250 000
Eksterne konsulenter (kvalitetssystem)	50 000
Ekstra bemanning (en hel stilling)*	450 000
Løpende opplæring	30 000
Totalt personell	730 000

* Hver enkelt ansatt vil bruke mer tid per behandling på grunn av det økte dokumentasjonskravet og på grunn av mer omstendelige prosedyrer

Årlige utgifter til utstyr

Utstyr for datalogging og overvåkning	100 000
Tidligere utskifting av eldre utstyr	100 000
Nytt datasystem**	300 000

**Uklart enda hva dette vil bli. Kostnadsestimater vil til nå har fått, antyder en utvikningskostnad på 6-7 millioner kroner for et nytt datasystem. Hva dette betyr i årlig øket utgift for klinikkene er avhengig av hvordan det nye systemet finansieres og hvor mange klinikker som får anledning til å gå sammen om finansieringen. Vi har ført opp 300 000 som årlige utgifter som et estimat.

Årlige ekstra driftsutgifter

Merutgifter til forbruksvarer på grunn av sporbarhetskravet***	200 000
--	---------

***For å kunne tilfredsstillte vårt sporbarhetssystem, må skifte av ulike produksjonsbatcher for dyrkningsmedier og utensiler skje koordinert. Systemet basert seg på at man i løpet en gitt dag ikke skifter mellom ulike batcher. I praksis betyr dette at hvis man av en gitt produksjonsbatch ikke har nok igjen til en hel dags drift, må resten av produksjonsbatchen kasseres. Dette betyr økte driftsutgifter

Årlige ekstrautgifter for de norske offentlige klinikker

For å kunne tilfredsstillе den nye forskriftens krav, estimeres den totale årlige ekstrautgift for en mellomstor klinikk til å bli ca 1,5 million kroner. For de offentlige norske klinikkene kan de årlige merutgiftene totalt sett bli mellom 5 og 7 million kroner.

Vennlig hilsen

Arne Sunde
Leder av NOFAB

