

Tilbakemeldingsskjema

Ekstern høring - Laboratorieveileder for genetiske analyser av fødte

Høringsinnspill:

- Vennligst benytt skjema under (både til generelle kommentarer og kommentarer knyttet til bestemte områder)
- **Frist:** 1. oktober 2018

Navn høringsinstans: Norsk Selskap for Humangenetikk (NSHG)

Generelle kommentarer

- Det må komme klart frem hvem som har sittet i arbeidsgruppen som har utarbeidet høringsutkastet, hva som var deres mandat, hvorfor veilederen er skrevet og hva er dens hensikt? Det må foreligge en lengre/mer omfattende introduksjon til dokumentet slik at leseren forstår hvordan det skal leses/forstås.
- Flere steder er det vanskelig å følge hvordan informasjonsflyten er tenkt å være og hvem som skal utføre/være ansvarlig for hvilke oppgaver. Det bør komme fram en klarere rollefordeling om hvem som skal ha informasjon og hvem som skal gi den.
- Vi mener det bør defineres et klarere skille mellom diagnostisk og prediktiv testing og at det bør komme klarere fram hvordan varianter av usikker klinisk betydning (VUS) behandles i disse to ulike situasjonene. Direktoratet foreslår i Stortingsmelding 39 (2016-2017): Hvis hensikten er å finne årsaken til symptomer på og funn om sykdom som pasienten allerede har, skal testen være diagnostisk. Hvis hensikten med undersøkelsen er å vurdere risiko for sykdom hos en (hittil) symptomfri person, skal undersøkelsen anses som prediktiv. Om formålet med undersøkelsen er å stille en diagnose og behandle mennesker som er syke eller om undersøkelsen gjøres for å finne ut om en frisk person har økt sannsynlighet for å få en sykdom eller er bærer av arveanlegg for sykdom, bør avgjøre hvordan undersøkelsen skal reguleres. Det bør være ulike krav til samtykke og genetisk veiledning avhengig av formålet med undersøkelsen.

- Vi anbefaler å endre «sikker variant» og «usikker variant» til henholdsvis «sykdomsgivende/patogen variant» og «variant av usikker klinisk betydning». Det er ikke den påviste varianten i seg selv som er sikker/usikker, men derimot det kliniske betydningen av den.
- Årstallet i referansen «European Society of Human Genetics Guidelines for diagnostic next-generation sequencing European Journal of Human Genetics 2015 24 Tilgjengelig fra <https://www.nature.com/articles/ejhg2015226>” er feil, den er fra 2016.
- Det refereres i høringsutkastet til retningslinjer for NGS, men vi mener det også burde refereres til de mer generelle retningslinjer fra 2014, Claustres et al., Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic), Eur J Hum Genet. 2014 Feb;22(2):160-70.
- Vi synes det er rart at helsedirektoratet kommer med en laboratorieveileder for genetiske analyser uten at de nevner CE-IVD/ISO 15189. Veilederen gjelder tilsynelatende også for den delen som skjer teknisk på laboratoriet? (Det er jo satt krav til systematisk kvalitetssikring kap. 2)

Kapittel 1 – Generelle anbefalinger for bruk av genetiske analyser	Kommentarer til anbefalingene
1) En genetisk test skal ikke tas i bruk i klinisk praksis uten tilstrekkelig klinisk validering	
2) Før en genetisk test tas i bruk, skal den kliniske nytteverdien av testen dokumenteres	Det bør presiseres hvordan nytteverdien kan dokumenteres, og det må tas i betraktning at beregning av nytteverdi blir svært ulik for frekvente og sjeldne tilstander. Ved opprettelse av små paneler for enkeltprøver vil det også være svært vanskelig å gjøre en evaluering på forhånd.
3) Før en test tas i bruk bør diagnostisk utbytte vurderes	
4) Det analytiske oppsettet bør innrettes mot den kliniske problemstillingen slik at sjansen for tilfeldige funn minimeres	
5) Laboratoriet skal ha rutiner for tilbakemelding av tilfeldige funn	
6) Klassifisering av varianter bør gjøres basert på retningslinjer fra The American College of Medical Genetics (ACMG)	<p>Det bør presiseres hvordan uoverensstemmelser i variantklassifisering mellom laboratorier skal håndteres, og det bør også legges inn hva som må gjøres ved reklassifiseringer.</p> <p>Ifølge veilederen er ACMG-systemet implementert ved alle eksisterende medisinske genetiske laboratoriene i Norge, men dette stemmer ikke med vår</p>

	erfaring. Kriterier tilsvarende de i ACMG vurderes, men klasse fastsettes ikke alltid systematisk ut fra dette. Ved enkelte diagnosegrupper er det kanskje også andre retningslinjer (f.eks. ENIGMA og InSIGHT) som må tas i betraktning ved vurdering av varianter, så det er kanskje ikke fordelaktig å låse klassifisering av varianter opp mot kun ett sett med retningslinjer.
7) De genetiske testene som tilbys av et laboratorium bør publiseres på Genetikkportalen.no	
8) Laboratoriet bør gi tilstrekkelige opplysninger om hva en test kan påvise og hva resultatet av en test medfører	Vi savner en klarere rollefordeling i forhold til informasjonsflyten om hvem som skal ha informasjon om hva. Det må presiseres hva slags opplysninger som skal gis og i hvilken form. Det kommer heller ikke helt fram hva som menes at laboratoriet skal gjøre i praksis i forhold til hvilke opplysninger som skal gis. Ved store genpaneler er det nesten en umulig oppgave å gi en oversikt over alle mulige konsekvenser, og det må også defineres hvor denne informasjonen i så fall skal være tilgjengelig.
9) Ny analyse av lagrede sekvensdata krever vanligvis ny rekvisisjon	
10) Når en variant påvises hos ny pasient bør klassifiseringen revurderes hvis varianten ikke er revurdert i løpet av de siste 6 månedene	Vi foreslår å øke intervallene for revurdering av klasse 2 og 5.
11) Laboratoriet må ha et system som kobler variant og pasient	
Kapittel 2 – Krav til systematisk kvalitetssikring	Kommentarer til anbefalingene
1) Virksomheter som utfører genetiske analyser skal kunne dokumentere systemer for kontinuerlig kvalitetssikring av de genetiske testene og metodene som brukes	
Kapittel 3 – Rapportering	Kommentarer til anbefalingene
1) Svarrapporten bør være enkel å forstå, også for ikke-eksperter	Vi mener at laboratoriets rapporteringsansvar blir trukket litt langt slik det står nå. Det må fremgå i hvilken grad laboratorier skal gi anbefalinger i forhold til behandling/kontrollopplegg.

2) Rapportering av sikre varianter	Bruk av HGVS-nomenklatur gjelder generelt, ikke bare ved rapportering av sykdomsgivende varianter.
3) Rapportering av usikre varianter	<p>Vedrørende «Informasjon om usikre varianter bør rapporteres i tilfeller hvor laboratoriet ønsker å foreslå videre diagnostikk som kan avklare variantens betydning, eller hvis laboratoriet ønsker å foreslå tiltak vedrørende klinisk kontrollprogram»:</p> <p>Vi savner generelt et skille på diagnostisk og prediktiv testing. Krav til utsvaring av VUS i prediktiv setting kan ikke være de samme som i diagnostisk setting.</p> <p><u>Vedrørende diagnostisk testing:</u></p> <p>Vedrørende utvidet diagnostikk som kan avklare variantens betydning: Under oppfølgende diagnostikk mangler det funksjonelle analyser (nå står det «biokjemiske», men det finnes jo flere enn det). Videre bør det presiseres at utvidet diagnostikk (utover funksjonelle analyser) bør foreslås med varsomhet, spesielt hvis det krever invasive tester på pasienter. Utsvaring av VUS bør kun gjelde for varianter som er vurdert til å ha reell mulig betydning (VUS+), og ved utvidet diagnostikk må nytteverdi i så fall evalueres på forhånd slik at testene som skal utføres er egnet til å kunne avklare betydning/endre klassifisering.</p> <p>Veilederen presiserer at varianter av usikker klinisk betydning ikke bør benyttes i kliniske beslutningsprosesser, men statuerer samtidig at laboratoriet kan foreslå tiltak vedrørende klinisk kontrollprogram. Vi mener at et klinisk kontrollprogram er en klinisk beslutning, og at dette ikke er noe som en laboratorieveileder bør ta stilling til.</p>

4) Laboratoriet eller rekvirent bør ikke foreslå behandling basert på funn av variant(er) med usikker betydning (klasse 3 varianter)	En del overlapp med punkt 3.3 i forhold til om behandling bør foreslås på bakgrunn av en påvist VUS.
Kapittel 4 – Informasjon til pasienten før og etter en diagnostisk genetisk undersøkelse	Kommentarer til anbefalingene
1) Ved bruk av diagnostiske genetiske undersøkelser skal pasienten motta tilstrekkelig informasjon	Det bør presiseres hva som menes med tilstrekkelig informasjon, og det må defineres hvem som skal være giver og mottaker av denne informasjonen.
Kapittel 5 – Tilleggskrav ved prediktiv gentesting	Kommentarer til anbefalingene
1) Prediktive genetiske undersøkelser skal bare tilbys ved virksomheter som er godkjent av Helsedirektoratet	
2) Krav om årlig rapportering om bruk av prediktive gentester	
3) Krav til genetisk veiledning ved prediktive gentester	<p>Setningen «Ved alvorlige tilstander/høy penetrans bør spesialister i medisinsk genetikk, eller genetiske veiledere knyttet til medisinskgenetiske avdelinger, gi veiledningen» er ikke i tråd med Bioteknologiloven, jmfør også punkt 5.1 i denne Laboratorieveilederen: «Prediktive genetiske undersøkelser skal bare tilbys ved <u>virksomheter som er godkjent av Helsedirektoratet</u>».</p> <p>Godkjenning til genetisk virksomhet (her under genetisk veiledning) gis til virksomheten/det enkelte helseforetak, ikke til den enkelte avdeling. Genetikere og genetiske veiledere må derfor være knyttet til et helseforetak med godkjenning, ikke en medisinskgenetisk avdeling, for å gi genetisk veiledning.</p> <p>Genetiske veiledere vil eksempelvis kunne flytte fra medisinsk genetiske avdelinger til for eksempel onkologiske avdelinger hvor de jobber i team med onkolog, sykepleier, etc., og i slike tilfeller bør det være en selvfølge at de vil holde seg oppdatert og ha et faglig nettverk innen sitt spesialfelt. De må ikke være tilknyttet medisinsk-genetiske avdelinger, men de må jobbe ved et helseforetak med konsesjon til å drive genetisk virksomhet.</p> <p><u>For øvrig:</u></p>

	<p>Svært mye av genetikken er prediktiv i sin natur. Diagnostiske paneltester (ad arvelig kreft) vil kunne være prediktive også (funn i gen som er i panelet, men som ikke egentlig er relevant for pasientens sykdom). Samme test (analyse av større genpanel) kan være både diagnostisk og prediktiv hos samme person og dessuten kunne påvise sekundærfunn ikke relatert til indikasjon for testingen (incidental findings). Det kan også trekkes frem at sannsynlighet for å gjøre et sekundærfunn kan være større ved de store panelene ved testing av kun en person enn ved en trio på eksomsekvensering pga filtreringene som gjøres mot familietilknytning. Genetisk veiledning om sekundærfunn er med andre ord viktigere der hvor den ikke er påkrevet.</p>
4) Krav til skriftlig samtykke før undersøkelsen	<p>Det bør presiseres hvordan informasjonsflyten skal være i forhold til samtykker og hvem som har ansvaret for å hente inn/fremvise/lagre disse.</p>
Kapittel 6 – Bruk av eksom- og genomanalyser	Kommentarer til anbefalingene
2) Før eksom- eller genomanalyse skal pasienten få genetisk veiledning om metoden og de funn man kan gjøre	
Kapittel 7 – Særskilte tilleggskrav ved gentesting av barn	Kommentarer til anbefalingene
1) Prediktiv gentesting av barn er bare tillatt når slik testing kan påvise forhold som ved behandling forhindrer eller reduserer helseskade hos barnet	
2) Foreldre må gi skriftlig samtykke til prediktiv genetisk undersøkelse av et barn	
3) Analyse av materiale fra friske søsken skal begrenses til å omfatte den aktuelle varianten eller variantene som kan være sykdomsgivende	
4) Analyse av materiale fra friske søsken skal begrenses til å omfatte den aktuelle varianten eller variantene som kan være sykdomsgivende	
Kapittel 8 – Skillet mellom genetisk utredning og forskning	Kommentarer til anbefalingene

1) Diagnostiske tester er rettet inn mot å besvare et klinisk spørsmål relatert til pasientens symptomer	
--	--