

**Revisjon av bioteknologiloven:
Innspill til Helse- og omsorgsdepartementet fra REK/ NEM**

Innledning

De regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) har tidligere overfor Helse- og omsorgsdepartementet redegjort for praksis og lovanvendelse ved godkjenning av forskningsprosjekter som skal vurderes opp mot dagens bioteknologilov (brev datert 24.06.12 vedrørende REK og NEMs forvaltningspraksis for medisinsk genetisk forskning).

Komiteene ønsker nå med dette notatet å gi innspill til den planlagte revisjonen av bioteknologiloven basert på våre erfaringer i arbeidet med vurderinger av forskningsprosjekter der genetiske analyser inngår. Hensikten med innspillet er å bidra til endringer og presiseringer i lovverket på bakgrunn av den utvikling som har funnet sted og de nye utfordringene dette innebærer. Innspillet gjelder forskning som omfattes både av helseforskningsloven og bioteknologilovens kapittel 5 (genetiske undersøkelser av fødte m.m.).

Flere forskningsprosjekter vil bli omfattet av bioteknologiloven i fremtiden

Hovedvekten av genetisk forskning som vurderes av de forskningsetiske komiteene i dag omfattes ikke av bioteknologiloven. I btl. § 1-2 heter det at *”Loven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende”*. Genetiske undersøkelser som benytter anonymt materiale faller for eksempel utenfor bioteknologiloven.

Selv om bioteknologiloven ikke kommer til anvendelse for mange genetiske forskningsprosjekter, ser vi likevel at et økende antall prosjekter blir omfattet av loven. Man kan tenke seg at stadig ny kunnskap om genenes betydning vil føre til at flere prosjekter i fremtiden blir omfattet av bioteknologiloven, fordi undersøkelsene kan ha diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakerne.

Bioteknologilovens virkeområde, genomsekvensering og utilsiktede funn

I diskusjonene om bioteknologilovens virkeområde har mye oppmerksomhet knyttet seg til teknikken genomsekvensering (helgenomsekvensering, dypsekvensering, eksomsekvensering mv.) som kan gi genetisk informasjon meget raskt og i langt større omfang enn andre teknikker. Om kort tid vil genomsekvensering kunne overta for andre teknikker, også i diagnostikk av kjente genfeil. Genomsekvensering representerer en ny type genetisk undersøkelse, og forskning som tar i bruk slik teknikk vil i utgangspunktet betraktes som prediktiv ettersom analysen kan avdekke informasjon om deltakernes fremtidige sykdomsrisiko (jf. brev fra Helsedirektoratet av 17.10.12 til Bioteknologinemnda). Dette gjelder selv om formålet med analysen ikke er å skaffe slik informasjon. Slike prosjekter er omfattet av dagens bioteknologilov. Det er likevel ikke slik at alle forskningsprosjekter som gjør bruk av genomsekvensering, omfattes av bioteknologiloven. Filtrering av analysedata og sletting av overskuddsinformasjon, er tiltak som *kan* føre til at undersøkelsen ikke blir omfattet av bioteknologiloven. Dersom kun et konkret og filtrert uttrekk av genomsekvensen skal analyseres, kan slik filtrering fjerne mulige utilsiktede funn om fremtidig sykdom.

Bioteknologiloven vil dermed ikke komme til anvendelse - forutsatt at prosjektet også ellers faller utenfor lovens virkeområde, jf. btl. § 1-2. I mange prosjekter som benytter genomsekvensering er det imidlertid ikke mulig å filtrere overskuddsinformasjon i forkant av analysen. Forskning der det foretas åpne, brede søk, vil ikke kunne filtrere overskuddsinformasjon i forkant. Filtrering kan i andre tilfeller ikke være ønskelig fordi det begrenser muligheten for gjenbruk av analysedata. Dermed vil en stor andel av forskningsprosjektene som benytter genomsekvensering likevel bli omfattet av dagens bioteknologilov. I de fleste av disse prosjektene er ikke formålet å skaffe til veie kunnskap som vil få diagnostisk eller behandlingsmessig konsekvenser for deltaker og det legges ikke opp til tilbakeføring av resultater til den enkelte deltaker. Prosjektene omfattes altså av bioteknologiloven fordi teknikken kan gi *mulige* utilsiktede funn om fremtidig sykdom eller bærertilstand i overskuddsinformasjonen.

Overskuddsinformasjon og tilfeldige funn er imidlertid ikke noe nytt fenomen i medisinsk virksomhet. Til alle tider har slik informasjon oppstått i forbindelse med ordinære undersøkelser som blodprøver, bildeundersøkelser og annet som har rettet seg mot påvisning av antatt sykdom. I forkant av et forskningsprosjekt vil REK kunne sette krav om at det etableres beredskap for å håndtere innsyn og eventuelle utilsiktede funn som kan ha betydning for den enkelte. At et prosjekt *i utgangspunktet* omfattes av bioteknologiloven fordi en bestemt teknisk metode benyttes, er etter vår oppfatning uhensiktsmessig og hemmende for god og etisk forsvarlig forskning. Håndtering av overskuddsinformasjon er etter vår mening tilfredsstillende ivaretatt av prinsippene for § 5-9 som regulerer oppsøkende genetisk virksomhet.

Vi vil se nærmere på konsekvensene av dagens bioteknologilov for; 1) forskning på barn og 2) forskning der det er vanskelig å innhente samtykke. Vårt ønske er at loven endres og presiseres på disse områdene.

1. Genetisk forskning på barn

Hovedregelen i bioteknologiloven er at prediktive genetiske undersøkelser av barn er forbudt før barnet fyller 16 år (btl. § 5-7). Som tidligere nevnt, betraktes genomsekvensering i utgangspunktet som prediktiv, og forskning som benytter teknikken vil omfattes av dagens bioteknologilov. Dette gjør det vanskelig å benytte genomsekvensering i forskning på barn ettersom btl. 5-7 som hovedregel forbyr prediktive undersøkelser.

Bioteknologiloven ivaretar et viktig prinsipp om at barn selv skal kunne velge om hun eller han ønsker informasjon om egen sykdomsrisiko ved fylte 16 år. Vi har forståelse for at mange ønsker å legge seg på en forsiktig linje ved innføring av ny teknikk som kan gi informasjon om barns fremtidige sykdomsrisiko. Prinsippet om at barnet selv skal kunne velge er spesielt viktig når den genetiske informasjonen har høy prediktiv verdi eller handler om alvorlig sykdom. Overskuddsinformasjon fra sekvenseringsteknikker gir derimot ikke sikker informasjon, men *mulig* utilsiktet informasjon som risiko for sykdom, der informasjon ofte verken har høy prediktiv verdi eller gjelder alvorlig sykdom.

Siden bioteknologiloven trådte i kraft i 2004 har det skjedd et paradigmeskifte i synet på forskning på barn. Tidligere har det vært en uhensiktsmessig høy terskel for å inkludere barn i forskning. Mye av dagens behandling av barn baseres derfor på simpel ekstrapolering av data fra voksne, ofte basert på kroppsvekt. Dette er uheldig ettersom barns fysiologi er i utvikling. Medikamentomsetning kan dermed være ulik hos barn sammenliknet med voksne. Genetiske undersøkelser vil kunne gi viktig tilleggsinformasjon for eksempel i utprøvinger av legemidler

og vaksiner på barn. Barn har naturligvis også krav på evidensbasert diagnostikk, forebygging og behandling. Vårt inntrykk er at en del viktig medisinsk grunnforskning, som primært ikke har et behandlingsmessig siktemål, blir hemmet av dagens forbud i btl. § 5-7 med den følge at en del befolkningsstudier og grunnforskning på barnehelse ikke blir gjort. Vi kan se flere problemstillinger der forskning på barn er viktig: når i utviklingsløpet blir genene aktivert og hva er det som styrer disse prosessene; når i livsfasene oppstår mutasjoner og andre genfeil; når aktiveres kroppens genetiske reparasjonssystemer; kan påvirkning fra det ytre miljø stille seg ulikt hos barn, voksne og eldre mennesker. Slike spørsmål kan man tenke seg kan føre til ny og viktig kunnskap.

Komiteene finner det vanskelig å opprettholde en så streng lovgivning at det innebærer at barn ikke får ta tilstrekkelig del i kunnskapstilfanget som moderne forskning kan gi. Videre er det ikke opplagt at grunnforskningsprosjekter bør reguleres på samme måte som klinikknære genetiske undersøkelser der formålet både er diagnostikk og forskning.

Vi mener en revidert bioteknologilov derfor bør ha et smalere virkeområde slik at det er *formålet* med den genetiske undersøkelsen, i hvilken sammenheng undersøkelsen gjøres i og om resultatene tilbakeføres som er avgjørende. Hvilken teknisk analysemetode eller type filtrering som benyttes, må ikke være utslagsgivende for lovens virkeområde. Et smalere virkeområde vil muliggjøre mer forskning på barn som innebærer genetiske undersøkelser og vil særlig være aktuelt i store befolkningsundersøkelser der foreldrene kan gi stedfortredende samtykke og barn gis alderstilpasset informasjon om studien. Vilkår for å tillate slik forskning vil være at prosjektet ellers oppfyller aktsomhetskravene i hfl. § 18, nemlig at tilsvarende forskning ikke kan gjennomføres på voksne, at risikoen og ulempen for barnet er ubetydelig, at barnet ikke motsetter seg det, og at det er grunn til å anta at forskningen kan være til nytte for barnet selv eller andre barn. Vi forutsetter at individuelle resultater ikke tilbakeføres til deltakerne, med unntak av det som må kalles ”hjelp- eller redningsplikt”. Dersom det eventuelt blir gjort viktige utilsiktede funn underveis i forskningsprosjektet som utløser slik ”hjelp- eller redningsplikt”, må dette regnes som en prosjektendring som må vurderes av REK på vanlig måte.

I tillegg til at lovens virkeområde må strammes inn og at loven definerer hvilke undersøkelser som er å anse som prediktive, ser vi behov for oppmyking av § 5-7, der unntakene fra hovedregelen om forbud må tydeliggjøres. I følge dagens lov kan ikke slikt unntak gis med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet. For prosjekter som omfattes av bioteknologiloven, kan en streng forståelse av unntakene hindre viktige undersøkelser på barn. Vi mener det i utgangspunktet må være tillatt å teste syke barn for å lete etter nye ukjente genfeil for å sette en mer presis diagnose. Et eksempel; i et forskningsprosjekt vurdert av Helsedirektoratet 17.03.11 skal det foretas eksomsekvensering av to barn med Sensenbrenner syndrom for å undersøke den molekylærbiologiske årsaken til sykdommen. Prosjektet omfattes av bioteknologiloven. Fordi teknikken samtidig kan gi mulige utilsiktede funn, er undersøkelsen å anse som prediktiv. Direktoratet konkluderer med at undersøkelsen dermed er forbudt fordi barna er under 16 år. Riktignok finnes det ikke behandlingsmuligheter for disse barna, men vi vil peke på at en genetisk undersøkelse likevel kan gi viktig kunnskap om genvarianter som har betydning for syndromet og vil være nyttig både for barna som får en mer presis diagnose, for familien og for pasientgruppen.

Bioteknologiloven angir en aldersgrense på 16 år for at prediktive genetiske undersøkelser kan utføres. Helseforskningsloven § 17 har en tilsvarende grense, men denne bestemmelsen

inneholder et skjerpet aktsomhetskrav for visse typer forskning ved at foreldre eller andre med foreldreansvar må samtykke til forskning med mindreårige mellom 16 og 18 år når det gjelder legemsinngrep eller legemiddelutprøving. Departementet bør vurdere om et tilsvarende aktsomhetskrav bør gjøres gjeldende også for vårt forslag om en unntaksbestemmelse i bioteknologiloven som under nærmere forutsetninger kan tillate genetiske undersøkelser av barn/ungdommer for forskningsformål.

2. Genetisk forskning uten samtykke

Mens helseforskningsloven har unntaksbestemmelser fra samtykkekravet, gir bioteknologiloven ikke slik hjemmel. For forskningsprosjekter som omfattes av bioteknologiloven, kan opplysninger om genetisk risiko for fremtidig sykdom *ikke* benyttes til forskning uten samtykke. Btl. § 5-4 fastslår at før det foretas genetiske prediktive, presymptomatiske eller bærerdiagnostiske undersøkelser, skal det foreligge skriftlig samtykke fra personen som skal undersøkes. I btl. § 5-8 heter det at dersom genetiske opplysninger skal benyttes til forskningsformål, må den opplysningene gjelder ha gitt samtykke til dette. Dette gjelder også genetiske opplysninger som fremkommer gjennom systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie.

Bestemmelsene i bioteknologiloven om samtykke vil gå foran unntaksbestemmelsene i helseforskningsloven, jf. Veilederen til helseforskningsloven: *”Om det skulle oppstå motstrid mellom helseforskningsloven og bioteknologiloven, vil bestemmelsene i bioteknologiloven gå foran ettersom denne loven er særlov på feltet.”*

Vi ser i dag at genetiske analyser, inkludert genomsekvensering, inngår i stadig større grad både i grunnforskning, klinikknær forskning og i ordinær diagnostikk og behandling. Medikamentbehandling er for eksempel i ferd med å ”skreddersys” for den enkelte pasient i den forstand at genetiske egenskaper hos pasienten gjør medikamentet virksomt, mens andre egenskaper gjør det uvirksomt hos en annen pasient - selv om sykdomstilstanden ellers er lik. Vi ser et stort og viktig utviklingspotensial langs disse linjer, og kartlegging av slike genetiske egenskaper er derfor svært relevant for den medisinske forskningen i tiden fremover.

Komiteene mener det er viktig at lovverket åpner for forskning som kan avdekke mulige sammenhenger mellom sykdom, behandling og genetiske faktorer - også der det er vanskelig å innhente samtykke. Krav om nytt samtykke og genetisk veiledning etter btl. 5-5 vil for eksempel gjøre det vanskelig å gjennomføre store befolkningsundersøkelser der det gjøres bruk av genomsekvensering. Det vil være hemmende for grunnforskning dersom det er analysemetoden, og ikke *formålet* med forskningen som er avgjørende for om forskningen omfattes av bioteknologiloven. Unntak fra samtykke er særlig aktuelt i store befolkningsundersøkelser der det er vanskelig å innhente nytt samtykke til ny eller endret bruk av innsamlet materiale og den forskningsansvarlige (jf. hfl. § 6) ikke har behandlingsansvar overfor deltakerne.

Vi mener at biobankforskning og befolkningsstudier der formålet ikke er å opparbeide kunnskap som har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltaker, kun skal vurderes etter helseforskningsloven – uavhengig av analysemetode. Dette forutsetter at individuelle resultater ikke tilbakeføres til deltakerne, med unntak av det som må kalles ”hjelpe- eller redningsplikt”, som tidligere nevnt i omtalen av genetiske undersøkelser og barn. Helseforskningsloven stiller strenge krav til unntak: det skal være vanskelig å innhente samtykke, prosjektet må være av vesentlig interesse for samfunnet, og hensynet til deltakernes velferd og integritet skal være ivaretatt (hfl. §§ 15, 28, 35). Den som har avgitt biologisk

materiale skal på forhånd ha blitt informert om at slikt materiale kan benyttes til forskning og skal ha fått adgang til å reservere seg. Et unntak forutsetter presumert samtykke fra deltakerne og trygg håndtering av den genetiske informasjonen. REK kan videre sette vilkår om at deltakerne skal informeres om vesentlige prosjektendringer.

Hvilke genetiske undersøkelser omfattes både av helseforskningsloven og bioteknologiloven?

REK avgjør om et prosjekt omfattes av helseforskningsloven og eventuelt om det i tillegg omfattes av bioteknologiloven. I dagens bioteknologilov er REK kun omtalt i § 3-3 vedr. bruk av overtallige befruktete egg, men ikke i Kap. 5 der det meste av den aktuelle forskningen inngår. Når det gjelder genetiske undersøkelser er det ofte en uklar grensegang mellom diagnostisk utredning og forskning der utredningen gjerne dreier seg om sjeldne tilstander som har ukjent årsak. Det har derfor rådet usikkerhet både i fagmiljøene som driver medisinsk genetisk diagnostikk, veiledning og forskning, og i komiteene om hvilke prosjekter som skal vurderes av REK. Vi ser behovet for at lovverket tydeliggjør hvilke genetiske undersøkelser som skal defineres som forskning som skal vurderes både etter helseforskningsloven og bioteknologiloven.

Genetiske undersøkelser av fødte, defineres i btl. § 5-1 som:

- a) *genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose*
- b) *genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer som først viser seg i senere generasjoner*
- c) *genetiske laboratorieundersøkelser for å bestemme kjønnsstilhørighet, unntatt genetiske laboratorieundersøkelser for identifikasjonsformål*

Det er åpenbart at undersøkelser som kun har diagnostiske formål – dvs. leting/påvisning av kjente genfeil – er ordinær klinisk virksomhet som ikke trenger REK-godkjenning. Annerledes stiller det seg dersom undersøkelsen innebærer leting/påvisning av en ny og hittil ikke beskrevet genfeil. Slike undersøkelser vil ofte både ha som formål å sette en mer presis diagnose for pasienten(e) som undersøkes og samtidig søke etter ny generaliserbar kunnskap om ukjente genfeil. Vi mener slike prosjekter er å betrakte som forskning der virksomheten ”*utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom*” (hfl. § 4a). Lovverket må derfor gjøre det klart at undersøkelser som innebærer leting etter nye og ukjente genfeil er omfattet både av helseforskningsloven og bioteknologiloven.

Videre er det ikke bare genene *per se* som er interessante i et forskningsperspektiv, men snarere de proteiner som genene koder for og deres biologiske funksjon eller malfunksjon. Dette gjelder både de normale biokjemiske prosessene, sykdomsprosessene og medfødte syndromer. Genetiske undersøkelser av genfeil, kjente og nye, for å klarlegge feilens biologiske betydning vil være opparbeiding av ny kunnskap og slike prosjekter skal vurderes av REK.

3. Genetisk forskning uten medisinsk siktemål.

Genetiske undersøkelser inkludert genomsekvensering er en viktig forskningsmetode også i forskning som ikke har et medisinsk siktemål. For eksempel gjøres det forskning for å finne ulike folkegrupper opphav og kartlegge tidligere tiders folkevandringer hvor man nyttiggjør seg slike metoder. I henhold til bioteknologilovens §5-2 er genetiske undersøkelser kun tillatt når de har medisinske siktemål. Med en lov som sier at genomsekvensering *per se* er å betrakte som genetisk prediktiv undersøkelse omfattet av bioteknologiloven, vil man hindre at ikke-medisinske problemstillinger kan bli belyst ved denne metodikken som er i ferd med å

bli en viktig forskningsmetode innen mange ikke-medisinske felt. Komiteene mener at dette vil kunne hindre mye viktig grunnforskning innen mange ulike fag og at dette vil være uheldig. En bioteknologilov som legger vekt på hva som er formålet med undersøkelsen vil kunne løse dette problemet.

Konklusjon

1. REK/NEM ber om at bioteknologilovens virkeområde blir presisert når det gjelder genetisk forskning. Det må være *formålet* med den genetiske analysen som er avgjørende for om et prosjekt blir omfattet av bioteknologiloven, og ikke muligheten for utilsiktede funn i den tekniske analysemetoden (og evt. hvordan og når i analyseprosessen gensekvensen filtreres).
2. REK/NEM ber om at bioteknologiloven åpner for unntak fra hovedregelen om forbud mot prediktive/presymptomatiske genetiske undersøkelser av barn
3. REK/NEM ber om at lovverket tydeliggjør hvilke genetiske undersøkelser som omfattes både av helseforskningsloven og bioteknologiloven.