

**Tilbakemeldingsskjema****Ekstern høring - Laborativeveileder for genetiske analyser av fødte****Høringsinnspill:**

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

<b>Navn høringsinstans:</b> Avdeling for medisinsk genetik, Haukeland Universitetssjukehus	
<b>Generelle kommentarer</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Det er ikke anført om analysene gjelder analysene kun gjelder for analyse av kimbanevarianter, eller også gjelder undersøkelse for somatiske varianter, for eksempel i leukemidiagnostikk.</li><li>• Gjelder ikke veilederen for genetiske analyser av fødte som utføres av andre laboratorier? Har de egen veileder?</li><li>• Vi savner anbefaling om bruk av nomenklatur. Det er referert til «HGVS» enkelte steder, men aldri til ICSN nomenklatur. Vi anbefaler at man har et eget punkt om dette, og eventuelt også tilstreber å informere om alternativt benevnelse på en kjent variant dersom denne i eldre litteratur kan være omtalt med en-bokstavs nomenklatur eller med annen referansesekvens</li></ul>	
<b>Kapittel 1 – Generelle anbefalinger for bruk av genetiske analyser</b>	<b>Kommentarer til anbefalingene</b>

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 hvor nytteverdien kan eller bør dokumenteres, for eksempel i Genetikkportalen?
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	Overskriften er bedre enn teksten. Vi oppfatter at bioinformatisk ekstrahering av data fra WES (genpanel) er et oppsett som tilfredsstillende krav i overskrift, men at dette er mer uklart i selve teksten, hvor det er brukt «genetisk analyse» og ikke «analytisk oppsett».
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)	Ifølge veilederen er ACMG-systemet implementert ved alle eksisterende medisinske genetiske laboratoriene i Norge, men dette stemmer ikke helt. 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, men dersom Helsedirektoratet mener at ordet «bør» ikke utelukker bruk av andre klassifiseringssystemer mener vi overskriften kan stå som anført.
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	Ønske om presisering/tillegg: «fortrinnsvis bør denne informasjonen legges ut på genetikkportalen.no.
9) Ny analyse av lagrede sekvensdata krever vanligvis ny rekvisisjon	Ønske om ny overskrift: «Ny analyse av lagrede sekvensdata BØR FORUTGÅS AV ny rekvisisjon». Vi oppfatter den eksisterende overskriften til å være for svak. I teksten bør «avgrenset tidsrom»

	<p>presiseres, for eksempel antall måneder (12?) etter svarrapport. Avdelingen har tidligere spurt tidligere Sosial og Helsedirektoratet om det samme spørsmålet i brev av 05.01.07, som ble grundig behandlet, se bla 07-235, datert 11.12.07. Vi oppfatter det slik at en ny diagnostisk analyse kan initieres på lagret materiale forutsatt at rekvirent har kontakt med og har informert pasienten (ved diagnostisk test må pasienten samtykke til helsehjelp, pasientrettighetsloven kap 4 jfr §4-1), og rekvirent sender ny rekvisisjon med oppdaterte kliniske opplysninger. Laboratoriet eller andre som ikke er i direkte kontakt med pasienten/gjenlevende pårørende kan ikke på eget initiativ igangsette nye analyser på lagret materiale etter at det har gått 12 mnd etter svarrapport, selv ikke med begrunnelse av bedre analysemetode, utvidet analyserepertoar etc. Unntak fra dette må være når det pågår analyser i familien som er av avgjørende betydning (for eksempel segregasjonsanalyse), dersom det fremkommer på svarrapport at ytterligere analyser er planlagt, eller at pasienten eksplisitt er veiledet om og har samtykket til at nye analyser er planlagt utført ila fastsatt antall år i framtiden.</p>
<p>10) Når en variant påvises hos ny pasient bør klassifiseringen revurderes hvis varianten ikke er revurdert i løpet av de siste 6 månedene</p>	<p>Dersom ACMG kriteriene benyttes, så vil svært få varianter klassifiseres som kl 5, da kravene for dette er svært høye. Det ansees unødvendig med mer enn 24 mnd intervaller på revurdering av kl 5 varianter, mens kl 2-4 bør revurderes etter 6 mnd.</p>
<p>11) Laboratoriet må ha et system som kobler variant og pasient</p>	
<p><b>Kapittel 2 – Krav til systematisk kvalitetssikring</b></p>	<p><b>Kommentarer til anbefalingene</b></p>
<p>1) Virksomheter som utfører genetiske analyser skal kunne dokumentere systemer for kontinuerlig kvalitetssikring av de genetiske testene og metodene som brukes</p>	<p>Vi ønsker å legge til «...utfører MEDISINSK genetiske analyser...» i overskrift.</p>

Kapittel 3 – Rapportering	Kommentarer til anbefalingene
1) Svarrapporten bør være enkel å forstå, også for ikke-eksperter	
2) Rapportering av sikre varianter	Overskrift bør endres til «Rapportering av varianter av sikker patogen betydning»
3) Rapportering av usikre varianter	Overskrift bør endres til «Rapportering av varianter av usikker betydning»
4) Laboratoriet eller rekvirent bør ikke foreslå behandling basert på funn av variant(er) med usikker betydning (klasse 3 varianter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dette trenger ikke nødvendigvis gjelde ved somatiske mutasjoner/leukemidiagnostikk, men det er uklart om denne veilederen omhandler dette (se kommentar under pkt. «Generelle kommentarer» innledningsvis).</li> <li>• I sjeldne tilfeller ved en såkalt sterk kl 3 (VUS+) hvor det foreligger ufarlig og enkel behandlingsmulighet og potensiell betydelig helsemessig gevinst, kan det dog tenkes at behandlingsmuligheter bør anføres i svarrapport. Dette kan også være til hjelp for å påpeke for rekvirent behov for utvidede analyser som for eksempel funksjonelle analyser, segregasjonsstudier.</li> </ul>
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	I teksten (vedr hvilken informasjon som skal gis) bør det presiseres at laboratoriet har anledning til å foreta reanalyse av data eller supplerende analyser i diagnostisk øyemed inntil 12 mnd etter svarrapport (se punkt 1.9). Analyser utover dette krever at pasienten på forhånd gis ny informasjon av rekvirent, og at det sendes ny rekvisisjon med oppdaterte kliniske opplysninger til laboratoriet.

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>I 2. setning i supplerende tekst foreslår vi et tillegg: ...bestemmes ut fra pasientens behov OG TILSTANDENS ALVORLIGHETSGRAD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Setningen «<b>Ved alvorlige tilstander/høy penetrans bør spesialister i medisinsk genetikk, eller genetiske veiledere knyttet til medisinskgenetiske avdelinger, gi veiledningen</b>» er ikke i tråd med Bioteknologiloven, jamfør også punkt 5.1 i denne Laboratorieveilederen: «Prediktive genetiske undersøkelser skal bare tilbys ved <u>virksomheter som er godkjent av Helsedirektoratet</u>». 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.</li> <li>• Genetiske veiledere vil eksempelvis kunne flytte fra medisinsk genetiske avdelinger til for eksempel gynekologiske eller onkologiske avdelinger, eller Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer.</li> <li>• Den genetiske veiledningen kan også gis av leger i spesialisering i medisinsk genetikk (såfremt de er knyttet til et foretak med konsesjon), men den kan altså ikke gis av en spesialist i medisinsk genetikk dersom vedkommende ikke lenger er tilknyttet foretaket med konsesjon, for eksempel er privat praktiserende.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>I tillegg kan også andre legespesialister (knyttet til et foretak med konsesjon) tilegne seg tilstrekkelig kunnskap til å kunne gi en slik veiledning, eksempelvis kardiologer som jobber ved arvelig hjertesykdom og er tett tilknyttet en genetisk avdeling.</li> </ul>
4) Krav til skriftlig samtykke før undersøkelsen	
<b>Kapittel 6 – Bruk av eksom- og genomanalyser</b>	<b>Kommentarer til anbefalingene</b>
2) Før eksom- eller genomanalyse skal pasienten få genetisk veiledning om metoden og de funn man kan gjøre	Tillegg: Informere om muligheten for utilsiktede funn, <u>som for eksempel non-paternitet</u>
<b>Kapittel 7 – Særskilte tilleggskrav ved gentesting av barn</b>	<b>Kommentarer til anbefalingene</b>
1) Prediktiv gentesting av barn er bare tillatt når slik testing kan påvise forhold som ved behandling forhindrer eller reduserer helseskade hos barnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foreslår å endre overskrift til: Prediktiv gentesting av barn er bare tillatt når slik testing kan påvise forhold som ved behandling <u>ELLER FOREBYGGING</u> forhindrer eller reduserer helseskade hos barnet.</li> <li>I tekst: Tillegg: ...utfallet blir bedre <u>HVIS FOREBYGGENDE TILTAK IVERKSETTES ELLER</u> behandling starter tidlig</li> </ul>
2) Foreldre må gi skriftlig samtykke til prediktiv genetisk undersøkelse av et barn	
3) Ved genetisk utredning som involverer analyse av hele eksomet eller genomet anbefales bruk av trioundersøkelser når dette er mulig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foreslås endret til: Ved genetisk utredning som involverer analyse av <u>STORE GENPANEL</u>, hele eksomet eller genomet anbefales bruk av trioundersøkelser når dette er mulig.</li> <li>I tekst kan det med fordel presiseres at store genpanel er panel som inneholder &gt;1000 gener.</li> </ul>
4) Analyse av materiale fra friske søsken skal begrenses til å omfatte den aktuelle varianten eller variantene som kan være sykdomsgivende	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foreslås endret til: Analyse av materiale fra friske søsken <b><u>BØR</u></b> begrenses til å omfatte den aktuelle varianten eller variantene som kan være sykdomsgivende</li> </ul>

	<p>Forklaring: Det er ikke alltid man klarer å legge begrensning på analysen av friske søsken, for eksempel når man vil snevne inn relevante homozygositetsområder vha utelukkelse, hvor en SNP-matrise utføres på frisk søsken i teorien kan påvise insidente funn i form av kopitallsvarianter (svært sjelden). Et annet alternativt hvis man ønsker å bioinformatisk filtrere bort varianter i eksomet (påvist ved NGS) som er funnet hos frisk søsken (for eksempel ved avdøde foreldre), vil man ut det analytiske oppsettet ikke rutinemessig finne insidente funn, og denne risikoen er minimal, men kan i teorien kunne oppdages. Da slike søskenprøver i noen tilfeller er uvurderlige, vil vi fraråde mulighetene for slike analyser ved å la overskriften være så bastant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Det bør også kommenteres i teksten at dersom utvidete analyser av søsken (som kommentert over) krever genetisk veiledning OG signert samtykke av foreldre.</li> </ul>
<p><b>Kapittel 8 – Skillet mellom genetisk utredning og forskning</b></p>	<p><b>Kommentarer til anbefalingene</b></p>
<p>1) Diagnostiske tester er rettet inn mot å besvare et klinisk spørsmål relatert til pasientens symptomer</p>	