

som skal testes og når, samt vurdering av hvordan et analyseresultat bør følges opp i klinisk praksis – ofte for pasienter med et komplekst sykdomsbilde og polyfarmasi. Flere peker på at pasientens genotype bare er en liten del av et komplekst bilde, og at farmakogenetisk analyse i mange tilfeller bare gir liten gevinst sammenliknet med andre verktøy, og dermed ikke kan forsvares ut fra et kost-nytteperspektiv. Spesielt gjelder dette innen allmennmedisin. På den andre siden finnes det enkelte gen-legemiddelpar der kunnskapsgrunnlaget tilsier testing. Analysene kan ha nytteverdi for å forklare manglende respons, bivirkninger, eller for å raskere kunne fastsette dose eller endre til andre legemidler.

På mange områder foreligger det systematisert informasjon som oppsummerer dagens kunnskapsgrunnlag for farmakogenetisk testing. Flere internasjonale databaser har vitenskapelig dokumenterte anbefalinger om hvordan genetisk informasjon kan brukes til å optimalisere legemiddelbehandling. Disse retningslinjene gir imidlertid ingen anbefalinger om hvorvidt en farmakogenetisk test bør implementeres, og det er lang vei fra kunnskapsgrunnlaget for disse anbefalingene til å gi nasjonale anbefalinger om testing. For eksempel foreligger det vitenskapelig dokumentasjon for at farmakogenetiske varianter kan påvirke omsetningen av enkelte antidepressiva. Det er likevel ikke faglig grunnlag for å anbefale testing av alle pasienter som får antidepressiva som del av helsehjelp ved symptomer på lettere depresjon.

Prøvesvar fra farmakogenetiske analyser er gyldige hele livet, og det har i ulike sammenhenger blitt pekt på behov for bedre muligheter for lagring og gjenbruk av farmakogenetiske opplysninger når slike er tatt. Opplysninger om enkelte kritiske farmakogenetiske varianter kan lagres i Kjernejournal (under *Kritisk info*), slik at dette kan tas hensyn til ved fremtidig behandling. Dette er en manuell løsning som forutsetter at prøvesvaret registreres av behandlende lege. Tall fra Kjernejournal viser at det er foretatt omtrent 1 000 registreringer av kritiske farmakogenetiske varianter i perioden det ble innhentet data for (oktober 2024 – mars 2025).

Helsedirektoratet har et pågående parallelt arbeid om farmakogenetiske undersøkelser, hvor problemstillinger blir belyst.

[279] Høringsnotat forskrift om farmakogenetiske tester [Forskrift om farmakogenetiske undersøkelser \(PDF\)](#)

Genetiske masseundersøkelser

Genetiske masseundersøkelser (screening) er undersøkelser som gjøres på hele, eller en del, av en populasjon. Undersøkelsene tilbys for eksempel den befolkningsgruppen som har riktig alder for å starte med behandling av sykdommen, eller i en populasjon hvor det er høy sannsynlighet for å finne konkrete genvarianter som man leter etter. I Norge er Nyfødtscreeningen i dag det eneste screeningprogrammet for alvorlig medfødt (genetisk) sykdom, men i andre land tilbys screening for arvelig sykdom til andre grupper. Screening skiller seg fra analyse av sekundære funn ([kapittel 6.7](#)), som ikke tilbys i Norge, men som tilbys i enkelte andre land. Sistnevnte er et tilbud til den delen av populasjonen som allerede er genom- eller eksomsekvansert for en annen tilstand, og som det derfor er mulig å tilby undersøkelse for flere genetiske sykdomsvarianter. For begge typer undersøkelser letes det bare etter sykdomsvarianter hvor det er etablert forebygging eller behandling av den aktuelle tilstanden.

Dagens regulering

Bioteknologiloven og forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte

Bioteknologilovens § 5-6 lyder: «Kongen kan gi forskrifter om godkjenning av genetiske masseundersøkelser og farmakogenetiske undersøkelser. I forskriften kan det gjøres unntak fra lovens krav om skriftlig samtykke, genetisk veiledning, godkjenning av virksomhet eller rapportering». I 2007 ble det gitt en forskrift om genetisk masseundersøkelser av nyfødte (nyfødtscreeningen).

Formålet med forskrift om genetisk massetesting av nyfødte er å legge til rette for en faglig forsvarlig gjennomføring av genetisk masseundersøkelse av nyfødte for alvorlige medfødte/arvelige sykdommer. Formålet er også å legge til rette for overvåking og kvalitetssikring av helsehjelpen som gis for disse sykdommene.

Forskriften lister opp sykdommene som alle nyfødte skal tilbys undersøkelse for. Det spesifiseres at undersøkelsene kan gjennomføres uten hensyn til bioteknologilovens krav om skriftlig samtykke, jf. § 5-4, genetisk veiledning før, under og etter undersøkelsen, jf. § 5-5 og godkjenning av virksomheten, jf. § 7-1. Forskriften gir også bestemmelser om hvordan blodprøver skal brukes og oppbevares og hvordan helseopplysningene skal behandles m.v.

Dagens praksis

Nyfødtscreeningen

Helsedirektoratet leverte i 2024 en utredning om nyfødtscreeningen, «[Forslag til endringer i prosess for inkludering av nye sykdommer i nyfødtscreeningen](#)» til Helse- og omsorgsdepartementet. Vi viser til omtale av nyfødtscreeningen og behov for endringer slik det fremgår i rapporten.

Formålet med nyfødtscreening er å identifisere alvorlig, medfødt sykdom hos nyfødte. Det er viktig å oppdage sykdommene tidlig, slik at barnet kan få effektiv behandling som kan hindre alvorlig helsetap eller livstruende sykdom. Barna fødes vanligvis uten klare tegn til sykdom [280], og testing av alle nyfødte er derfor eneste mulighet til å oppdage sykdommene og iverksette nødvendige tiltak i tide.

De fleste sykdommene som inngår i screeningen oppdages ved å analysere mønstre av bestemte proteiner i en blodprøve fra den nyfødte. Unormale mønstre (metabolske funn) fra nyfødtscreeningen bekreftes med gjentatt måling og i de fleste tilfeller gjøres det også genetiske undersøkelser for å bekrefte funnet. Undersøkelsene gjøres svært raskt, slik at Nyfødtscreeningen kan melde fra om funn og behov for øyeblikkelig behandling av det nyfødte barnet innen 12-48 timer etter fødsel.

Helsedirektoratet har i sin rapport pekt på behovet for å klargjøre og vurdere om Nyfødtscreeningen kan lagre data om flere relevante biokjemiske markører enn de som i dag inngår i Nyfødtscreeningen. De aktuelle biokjemiske biomarkørene finnes i filterkortene med blodprøver, men lagring av blodprøvene i filterkort fører til at markørene degraderes over tid, og derfor ikke kan brukes på samme måte som lagrede data. Hensikten med lagring av data er å etablere normaldatasett for screeningtilstander som vil bli relevante litt frem i tid. Dette vil i stor grad klassifiseres som metodeutvikling i samsvar med formålet med biobanken, og vil også kunne være nødvendig for helsehjelp i enkelttilfeller, samt forskning.

Etter at Helsedirektoratet leverte sin rapport, er nyfødtscreeningen utvidet. Screeningprogrammet omfatter nå 30 alvorlige medfødte sykdommer og sykdomsgrupper [281]. Screening omfatter to endokrinologiske sykdommer, 25 metabolske sykdommer, alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og andre alvorlige T-celle defekter, spinal muskeltrofie (SMA) og cystisk fibrose.

Utviklingstrekk internasjonalt: Nyfødtscreening

I et tiårsperspektiv kan det bli mulig å screene for flere tilstander gjennom genomundersøkelser. Det finnes program i andre land som har innført, eller studerer nytteverdien av å screene nyfødte ved hjelp av målrettede genpaneler for alvorlige tilstander som det er mulig å behandle [282]. Genpanelene benyttes enten som en integrert del av ordinær nyfødtscreening med biokjemiske analyser eller tilbys som en separat type nyfødtscreening. For en del av de alvorlige progredierende medfødte tilstandene (tilstander som forverres over tid) finnes det ikke biomarkører utover genvariant, og genetiske analyser er derfor nødvendig for å oppdage tilstanden mens den fremdeles er i symptomfri fase [283].

Utviklingstrekk internasjonalt: screening for familiær hyperkolesterolemi

Det finnes enkelte arvelige sykdommer som kan ha store konsekvenser for pasienten og som kan behandles med god effekt, men som ikke debuterer så tidlig at de til nå har vært tatt inn i nyfødtscreeningen. Et eksempel er familiær hyperkolesterolemi, som forekommer hos ca. 1 av 200 i befolkningen.

Ved familiær hyperkolesterolemi får 93 prosent av pasientene hjertesykdom i løpet av livet, og snittalder for første hjerteinfarkt er i 40-årene. Den totale kolesterolbelastningen tidlig i livet er stor siden pasientene har høyt kolesterol fra første leveår. Å oppdage familiær hyperkolesterolemi tidlig har store helsefordeler ettersom risikoen for å utvikle hjertesykdom reduseres betydelig med tidlig behandling.

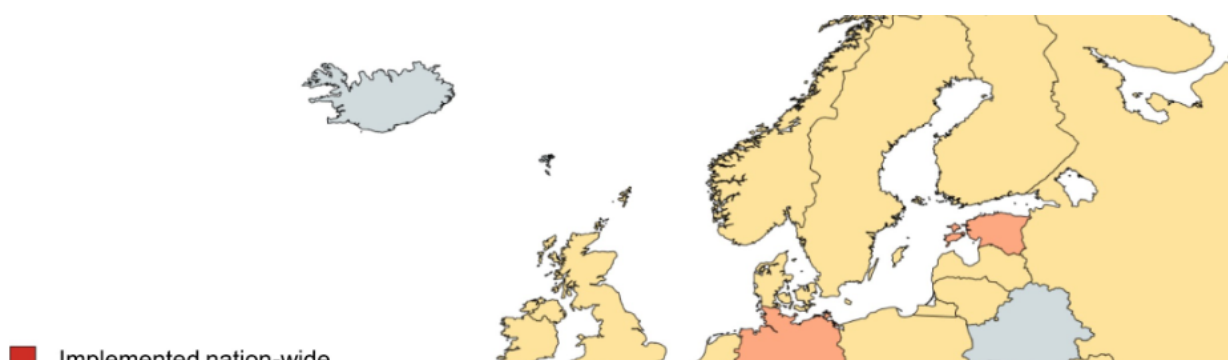
Tilstanden kan påvises ved å måle høyt LDL (eng. *low density lipoproteins*) i blodet hos unge personer. I godt voksen alder stiger også kolesterolet hos normalbefolkningen, og forskjellene i LDL mellom personer med familiær hyperkolesterolemi og andre er da tilsynelatende små. Imidlertid vil kolesterolbelastningen personen har vært utsatt for gjennom hele livet, gjøre personen mer utsatt for hjerteinfarkt.

Opplysninger om familiær hyperkolesterolemi er først av betydning for behandling av barnet fra 6–8 års alder. Påvisning av sykdomsgen hos barna vil være verdifullt både for å være klar over den livslange kolesterolbelastningen, og for å varsle slektninger.

Barnescreening for familiær hyperkolesterolemi ble i 2021 anerkjent av Den europeiske kommisjonens portal for beste praksis innen folkehelse som en av de beste praksisene for forebygging av ikke-smittsomme sykdommer [284]. I Nasjonal strategi for persontilpasset medisin 2023–2030 står det at

«å oppdage familiær hyperkolesterolemi tidlig har store helsefordeler da risikoen for å utvikle hjertesykdom reduseres betydelig med tidlig behandling. Familierettet screening for familiær hyperkolesterolemi anses å være modent for implementering i helsetjenesten (...)».

Verdens hjerteorganisasjon foreslår også screening for familiær hyperkolesterolemi for barn, foreldre av affiserte barn, og første- og andregradsslektninger [285]. I Europa er det Slovenia og Slovakia som er kommet lengst i implementeringen av universell screening for familiær hyperkolesterolemi, mens Tyskland, Tsjekkia, Estland og Hellas er på vei [284].





Figur 6-3 Implementering av screening for familiær hyperkolesterolemi

Forklaring til figuren: Land som har implementert universell screening for familiær hyperkolesterolemi. Figuren er et utsnitt fra Gidding et al. (2022) [284].

Utviklingstrekk internasjonalt: BRCA-hjemmetester i «NHS Jewish BRCA Testing Programme»

De som er født med visse mutasjoner i BRCA1- og BRCA2-genene har en økt livslang risiko for å utvikle bryst-, eggstokk-, prostata- eller bukspyttkjertelkreft. Det har vært diskutert i arbeidsgruppen om man bør forsøke å fange opp personer med disse mutasjonene før de blir syke.

Et eksempel fra utlandet er NHS' arbeid med å forebygge kreft hos personer med jødisk avstamning [286]. Personer med jødisk avstamning har langt større sannsynlighet for å ha arvet sykdomsgivende (patogene) BRCA-varianter enn den generelle befolkningen. For eksempel er 1 av 40 askenasiske jøder og omtrent 1 av 140 sefardiske jøder bærere av et defekt BRCA-gen, sammenlignet med omtrent 1 av 250 i den britiske befolkningen for øvrig.

Forskning viser også at opptil 40 prosent av tilfellene med eggstokkreft, og 10 prosent av tilfellene med brystkreft i det jødiske samfunnet er assosiert med en BRCA-genfeil.

NHS Jewish BRCA Testing Programme ble lansert i januar 2023. Programmet er en del av en omfattende innsats fra NHS for å oppdage kreft tidligere, når den er enklere å behandle, og for å bedre identifisere personer med økt risiko, for å bidra til å forhindre flere krefttilfeller og redde liv. I programmet tilbys BRCA-gentesting for alle som bor i England, er 18 år eller eldre og har minst en jødisk besteforelder. Tester kan bestilles online via NHS og utføres hjemme ved at man tar en spyttprøve som deretter sendes til et laboratorium.

Etter analyse av omtrent 11 000 tester hadde man funnet 235 personer (2,1 prosent) som testet positivt for en BRCA-genmutasjon. Personer som blir funnet å ha endrede BRCA-gener får tidlig tilgang til NHS' kreftdeteksjonstjenester, slik som mammografi eller MR-skanning, og kan også bli tilbudt forebyggende kirurgi eller medikamentell behandling, samt få råd om som reduserer risikoen [287].

Dette er et eksempel på hvordan personer i en folkegruppe med økt risiko kan tilbys testing og oppfølging. Økt forekomst av patogene BRCA-mutasjoner finnes også i andre folkegrupper.

Problemstillinger

Digitalisering av helseopplysninger i nyfødtscreening

En eventuell fremtidig bruk av genomundersøkelser i nyfødtscreeningen vil kunne innebære at genomet til de nyfødte vil være digitaliserte helseopplysninger og ikke lenger kun potensiell informasjon i lagret biologisk materiale.

I utredningen [Juridiske og etiske sider ved etablering av nasjonalt genomsenter med registerløsninger](#) har Helsedirektoratet anbefalt å utrede en rekke problemstillinger som aktualiseres når genomanalyser i forbindelse med utredning av barn blir mer vanlig. Eksempler på problemstillinger er:

- Hvilke regler skal gjelde for bruk av genomdata fra foster/nyfødte/barn i fremtiden?
- Skal foreldres samtykke til at genomdata fra barn kan brukes til kvalitetssikring og forskning gjelde etter at barnet har fylt 16 år?
- Bør det etableres en plikt til å varsle og informere personer som fyller 16 år og som er utredet ved hjelp av genomanalyser (i en eller annen form), slik at de har en reell mulighet til å bestemme om de ev. vil endre et samtykke som foreldre har gitt på deres vegne?

Nyfødtscreeningen har et system for å gi informasjon til 16-åringer om at deres biologiske materiale og data er lagret i forbindelse med nyfødtscreeningen. Det følger av loven om behandlingsbiobanker § 9a femte ledd.

Bør tilbudet om genetiske undersøkelser utvides?

Det finnes flere screeningprogrammer som kan være relevante å vurdere nærmere i arbeidet med en mulig utvidelse av tilbudet om genetiske undersøkelser i Norge. Her nevnes noen kort.

Screening av familiær hyperkolesterolemi hos barn

Nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk for familiær hyperkolesterolemi (tidligere Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi), Enhet for hjertegenetikk ved Oslo Universitetssykehus, og Pasientforeningen for familiær hyperkolesterolemi (FH Norge), har engasjert seg i behovet for screening i Norge, og har blant annet innledet et samarbeid med Nyfødtscreeningen for å arbeide videre med dette. En problemstilling som må undersøkes er hvorvidt slik genetisk screening påvirker barns framtidig muligheter til å tegne helseforsikring.

Systematisk varsling av utilsiktede funn om arvelig kreft

Friske personer som ikke selv har hatt bryst- eller eggstokkreft kan få tilbud om gentesting. Disse personene plukkes ut ved kjent genfeil i familien, eller etter nærmere definerte kriterier basert på familiehistorie som gir grunnlag for mistanke om arvelig kreft. Arbeidsgruppen har diskutert om det i tillegg er behov for å fange opp andre med potensiell risiko mer systematisk enn i dag. Det er flere innfallsvinkler:

Et moderat forslag er å sikre tilbakemelding til pasienter som utredes for genetisk sykdom når slike mutasjoner dukker opp som et utilsiktet funn. Dette omhandles under problemstillinger i kapittelet om utilsiktede funn i evalueringens [del 1](#).

I Norge har det vært kjent at noen BRCA-mutasjoner (founder-mutasjoner) spesielt forekommer i slekter fra noen regionale områder, og det har vært ulike initiativer for å fange opp disse slektene. I dag er man også kjent med nyere mutasjoner. En mulighet er å reanalysere gamle prøver for å finne pasienter hvor det kan være aktuelt å gjennomføre kaskadetesting i familien [288].

En klinisk behandlingsstudie i Norge [289] tester nå ut bruk av polygen risikoscore utviklet i Estland til friske kvinner, for forskning på risikobasert, persontilpasset tilbud om mammografiscreening.

Tilbud om målrettet genetisk hjertescreening for idrettsutøvere

Norsk cardiologisk selskap anbefaler i en artikkel [290] i Tidsskriftet for den norske legeforening gradvis innføring av genetisk hjertescreening for utvalgte grupper av idrettsutøvere. De viser til at en sentral begrunnelse for å innføre hjertescreening i idrett er at personer med underliggende hjertesykdommer, som

genetiske tilstander eller udiagnostiserte rytmeforstyrrelser, har økt risiko for hjertestans under fysisk aktivitet. Et slikt tilbud kan bidra til tidlig identifisering av disse tilstandene, slik at nødvendige risikoreduserende tiltak kan iverksettes.

[280] Hos ca. 20 til 25 prosent av barna som får funn av sykdom gjennom nyfødtscreeningen, er det allerede tegn og symptomer på sykdom når funnet i nyfødtscreeningen svares ut.

[281] [Nyfødtscreening \(oslo-universitetssykehus.no\)](https://www.oslo-universitetssykehus.no)

[282] Lancet T (2023). [Genomic newborn screening: current concerns and challenges](#). Lancet (London, England). 2023 Jul 22;402(10398):265.

[283] Se [Forslag til endringer i prosess for inkludering av nye sykdommer i nyfødtscreeningen](#)

[284] Gidding SS et al. (2022). [Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations](#). European journal of preventive cardiology. 2022 Dec 14;29(18):2301-11.

[285] Se step 3 i [Improving prevention and control of raised cholesterol. A call to action. \(PDF, world-heart-federation.org\)](#)

[286] Hundreds of people at increased cancer risk identified by new NHS BRCA testing programme (england.nhs.uk) og [The NHS Jewish BRCA Testing Programme \(jewishbrca.org\)](https://www.jewishbrca.org)

[287] [Having a BRCA gene fault: Risk Management Options \(jnetics.org\)](https://www.jnetics.org)

[288] Heramb C et al. (2018). [BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum – an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway](#). Hereditary cancer in clinical practice. 2018 Jan 10;16(1):3.

[289] [Prosjekt #2561653 - Clinical pilot for personalized risk-based breast cancer screening \(app.cristin.no\)](#)

[290] [Målrettet hjertescreening av idrettsutøvere \(tidsskriftet.no\)](#)

Sekundære undersøkelser

I enkelte land tilbys pasienter som gjennomgår genetisk testing, utvidede genetiske undersøkelser utover det som er direkte relevant for den aktuelle kliniske problemstillingen. Slike genetiske undersøkelser går under ulike navn [291]. Vi har valgt begrepene «sekundære undersøkelser» og «undersøkelse av sekundære funn». Undersøkelsen er et ekstra genpanel med kjente sykdomsgivende genvarianter som man aktivt søker etter. Panelet som brukes varierer noe. Hensikten er å finne genetiske sykdomsvarianter som kan forebygges eller behandles. Av økonomiske og praktiske grunner gjøres gjerne en slik utvidet undersøkelse når man allerede har gjennomført en genomsekvensering, for eksempel ved utredning i helsetjenesten eller som ledd i større forsknings- og implementeringsprosjekter, slik som *100 000 Genomes Project* [292] i Storbritannia. Eventuelle funn som gjøres i en slik kontekst, kalles «tilleggsfunn» (eng. additionally findings, AF) eller «sekundære funn» (eng. secondary findings, SF).

I dag gjøres ikke undersøkelser av sekundære funn i Norge, men enkelte andre land praktiserer dette. I dette kapittelet gjennomgår vi praksis i flere land hvor det er tatt aktiv stilling til denne typen undersøkelser. Overordnet ser vi at det er spredning i hvordan man forholder seg til undersøkelser av sekundære funn.

Det europeiske selskapet for humangenetikk (ESHG) foreslår en forsiktig tilnærming til analyse av sekundære funn. Også German Society of Human Genetics (2013), Health Council of the Netherlands (2015) og French Agency of Biomedicine (2020) foreslår at dette gjøres med en viss tilbakeholdenhet. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) har en mer liberal holdning til undersøkelser av sekundære funn. Etter anbefalingene fra ACMG har ulike versjoner av denne tilnærmingen blitt foreslått eller tatt i bruk i flere europeiske land, blant annet i Storbritannia (100,000 Genomes Project) og Frankrike [293].

Dagens regulering

Bioteknologiloven

Undersøkelse av sekundære funn, det vil si forebyggende tilleggsundersøkelse uten medisinsk indikasjon, vil være en prediktiv [294] undersøkelse som medfører krav til tilpasset genetisk veiledning, skriftlig samtykke til undersøkelsen, og at undersøkelsen skal rekvireres fra godkjent virksomhet. Prediktive undersøkelser kan bare utføres på barn under 16 år, dersom undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet.

Bestemmelsen om anvendelse av genetiske undersøkelser til medisinske formål med diagnostiske og behandlingsmessige konsekvenser i bioteknologiloven § 5-2 har en ordlyd som tilsynelatende ikke inkluderer forebyggende formål [295]. I I forarbeidene til loven vurderte departementet at i den grad det er medisinsk indikasjon for å iverksette forebyggende tiltak for å bedre prognosen for aktuelle sykdom, vil dette falle under behandlingsmessige tiltak.

«Ved å utvide anvendelsesområdet til også å omfatte forebyggende siktemål, vil det etter departementets syn innebære at det åpnes for generell screening av pasienter hvor det ikke er grunnlag for å anta at det foreligger sykdomsdisposisjon. Departementet har ikke fått tilbakemeldinger om at gjeldende bestemmelse har vært til hinder for å få utført genetisk undersøkelser som har vært vel begrunnet. Departementet foreslår derfor å videreføre denne bestemmelsen i lovforslagets § 5–2.»

Biomedisinkonvensjonen

Biomedisinkonvensjonen artikkel 12 sier at prediktive tester «må bare utføres til helseformål eller til vitenskapelig forskning knyttet til helseformål, og under forutsetning av tilstrekkelig genetisk rådgivning».

Biomedisinkonvensjonen artikkel 10 [296] pkt. 2 sier at «Enhver har krav på å få kjennskap til enhver opplysning som samles inn om hans eller hennes helse. Enkeltpersoners ønsker om ikke å bli gjort kjent med dette, skal imidlertid respekteres ».

Dagens praksis

De medisinsk-genetiske avdelingene utfører i dag ikke undersøkelser av sekundære funn. De bidrar til forebygging ved å tilby presymptomatiske, prediktive og bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser, som regel til familiemedlemmer til pasienter som har fått påvist en genetisk sykdomsvariant. Gjennom genetisk veiledning og videre genetiske undersøkelser av familiemedlemmer blir det i praksis «kaskadetesting», se faktaboks 6-3.

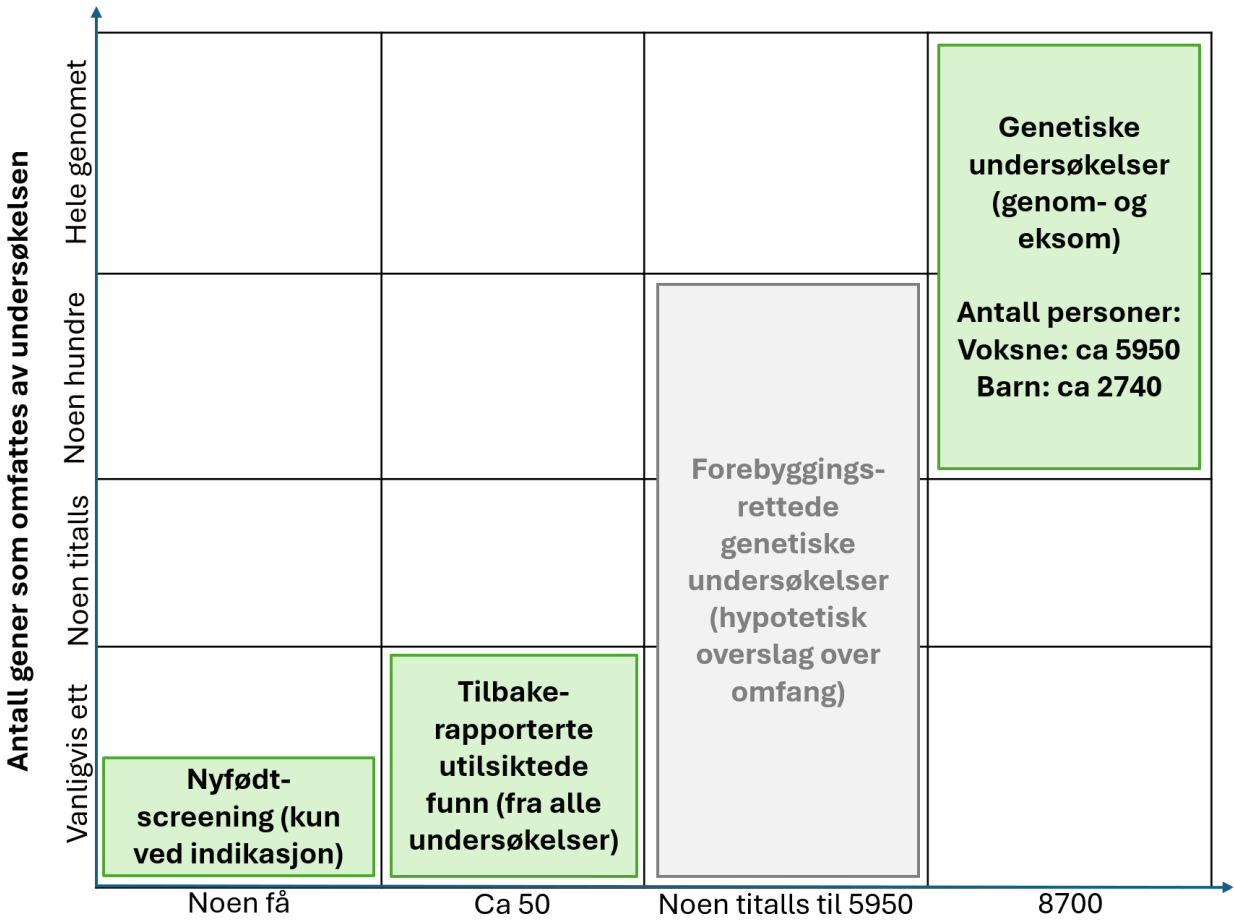
Faktaboks 6-3: Kaskadetesting (familietesting, testing av slektninger)

Kaskadetesting er prosessen der familiemedlemmer informeres om en genetisk tilstand som er oppdaget i familien. Familiemedlemmer som ønsker det, vil deretter få tilbud om å testes for tilstanden.

Helsedirektoratet skrev i vedlegget til Genomutredningen om hensikten med kaskadetesting: Presymptomatisk testing av familiemedlemmer kan fange opp personer som har høy risiko for sykdom uten å vite om det selv. I noen familier er det kjent opphopning av arvelig sykdom uten at man kjenner årsaken. I slike tilfeller blir ofte nære slektninger fulgt opp med jevnlige kontroller for å kunne oppdage sykdom tidlig, eller forebygge alvorlig sykdom. Dersom det blir påvist en sykdomsgivende genetisk variant i slekten, kan de familiemedlemmene som ikke har varianten, fritas fra kontrollregime, siden de ikke har høyere risiko for familiens sykdom enn befolkningen ellers. Foreldre til et barn med en alvorlig tilstand hvor den genetiske årsaken er kjent, kan få tilbud om fosterdiagnostikk eller preimplantasjonsgenetisk diagnostikk (PGD/PGT) dersom de planlegger å få flere barn.

Selv om undersøkelse av sekundære funn skiller seg fra utilsiktede funn i måten man finner dem på [297], så er det i prinsippet ofte de samme genetiske variantene som det er aktuelt å gi tilbakemelding om. Det gjelder genetiske varianter uten betydning for den kliniske tilstanden pasienten undersøkes for, men som det kan være relevant å avdekke for å kunne forebygge framtidig sykdom.

Dagens praksis er i tråd med Helsedirektoratets veileder, som anbefaler at analyser utformes slik at risikoen for funn uten relevans for den aktuelle kliniske problemstillingen reduseres til et minimum. Det europeiske selskapet for humangenetikk (ESHG) anbefalte i 2013 at genomanalyser bør begrenses til å gjelde det opprinnelige helseproblemet, i alle fall foreløpig. Dagens praksis er derfor også i henhold til anbefalingene fra 2013. Imidlertid ga ESHG i 2021 ut en artikkel hvor de åpner mer opp for undersøkelse av sekundære funn, og anbefaler en forsiktig tilnærming til det [298]. Veilederen fra direktoratet vil vurderes i lys av disse endringene.



Antall analyser av funn. Antallet er basert på rapportert antall fra 2024 fra de

medisinsk-genetiske avdelingene

Figur 6-4 Overslag av omfanget av forebyggingsrettede genetiske undersøkelser

Forklaring til figuren: Figuren over viser et tentativt overslag over omfanget av forebyggingsrettede genetiske undersøkelser, sett i forhold til noen typer genetiske undersøkelser som ble gjennomført ved medisinsk-genetiske avdelinger i 2024. Tallene er basert på de medisinsk-genetiske avdelingenes rapportering til Helsedirektoratet om [bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten](#).

Den horisontale akse er antall analyser som er gjort, basert på rapportert antall fra 2024 fra de medisinsk-genetiske avdelingene.

Den vertikale akse er antall gener som omfattes av hver type undersøkelse.

Tre grønne bokser viser undersøkelser i regi av de medisinsk-genetiske avdelingene hvor pasienten eller foresatte får tilbakemeldinger på funn i dag. Dette er nyfødtscreeningen, tilbakemelding av utilsiktede funn, og genetiske undersøkelser (genom- og eksom).

Første grønne boks viser nyfødtscreeningen. I nyfødtscreeningen gjøres det umiddelbart genetiske undersøkelser for å bekrefte unormale funn i biomarkørmønster før det gis tilbakemelding. I noen få tilfeller med høy hastegrad og klare funn fra første screeningtest (1. tier) gis det tilbakemelding om funnet før det er gjort en bekreftende genetisk undersøkelse, men i slike tilfeller blir den genetiske undersøkelsen utført parallelt [299].

Andre grønne boks viser tilbakemelding av utilsiktede funn. Tilbakemeldinger ble gjort i 51 tilfeller i 2024. Slik tilbakemelding gjelder normalt funn av én sykdomsgivende genvariant.

Neste boks er grå og viser et overslag over hvor omfattende bruken av undersøkelser av sekundære funn hypotetisk kunne ha vært i 2024. Bruken kan skaleres i stor grad, både med tanke på antall personer som kan tilbys undersøkelsene og hvilke gener og genvarianter som undersøkes. Ved bruk av piloter kan antallet personer være svært lavt. Det største antall personer som kunne fått tilbudet er alle voksne som får genom- og eksomundersøkelser. I 2024 gjaldt dette 5 954 personer.

Den tredje og siste grønne boksen viser genom- og eksomundersøkelser gjennomført av de medisinsk-genetiske avdelingene i 2024. Dette omfatter 5 954 genom- og eksomundersøkelser av voksne, og 2 742 av barn. I disse undersøkelsene leter man etter sykdomsvarianter som forårsaker pasientens symptomer, og omfanget av undersøkelsen kommer an på pasientens symptomer.

Internasjonale standpunkt og erfaringer

European Society of Human Genetics

Det europeiske selskapet for humangenetikk (ESHG) anbefalte i 2013 at genomanalyser foreløpig bør begrenses til å gjelde det opprinnelige helseproblemet. I 2021 åpnet de noe mer opp i en artikkel [298] og anbefalte der «en forsiktig tilnærming til screening for sekundære funn» [300]. Videre sa de at

«prinsippene om proporsjonalitet og autonomi må ivaretas, og i offentlig finansierte helsevesen må potensielle gevinster veies opp mot kostnader. Når det gjelder genomsekvensering hos barn, mener ESHG at det er for tidlig å undersøke for tilstander med sen debut. Genetisk veiledning bør tilbys, og informert samtykke er – og bør forbli – en grunnleggende etisk norm».

Videre nevnte ESHG at pilotprosjekter kan være nyttige for å samle inn data til sammenlignende analyse av forebyggingsrettede genetiske undersøkelser og viktige alternativer, som for eksempel kaskadetesting.

American College of Medical Genetics and Genomics, USA

I USA har American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) utarbeidet retningslinjer [301] som anbefaler at pasienter bør tilbys screening for medisinsk handlingsutløsende sykdomsfremkallende genvarianter (sekundære funn). De anbefaler at man bevisst bør lete etter og rutinemessig analysere et forhåndsdefinert sett med «handlingsrelevante» genetiske varianter hver gang det gjøres en eksom- eller genomsekvensering – uavhengig av hvorfor testen ble gjort. Dette innebærer at laboratorier bevisst leter etter visse genetiske varianter som ikke er direkte knyttet til den opprinnelige årsaken til den genetiske undersøkelsen.

Faktaboks 6-4: Klinisk handlingsutløsende og handlingsrelevante varianter

Det brukes flere begreper for å beskrive hvordan man plukker ut genetiske varianter for undersøkelse av sekundære funn. Begrepene brukes litt ulikt fra kilde til kilde. I vår rapport vil vi bruke dem som beskrevet i denne faktaboksen.

Klinisk handlingsutløsende genetiske varianter

Klinisk handlingsutløsende (eng. clinically actionable) genetiske varianter refererer til genetiske varianter som kan behandles eller håndteres med medisinske intervensjoner. Dette kan inkludere medisiner, kirurgi, eller andre medisinske behandlinger som kan redusere symptomer, eller hindre eller utsette sykdomsutvikling.

Handlingsrelevante genetiske varianter

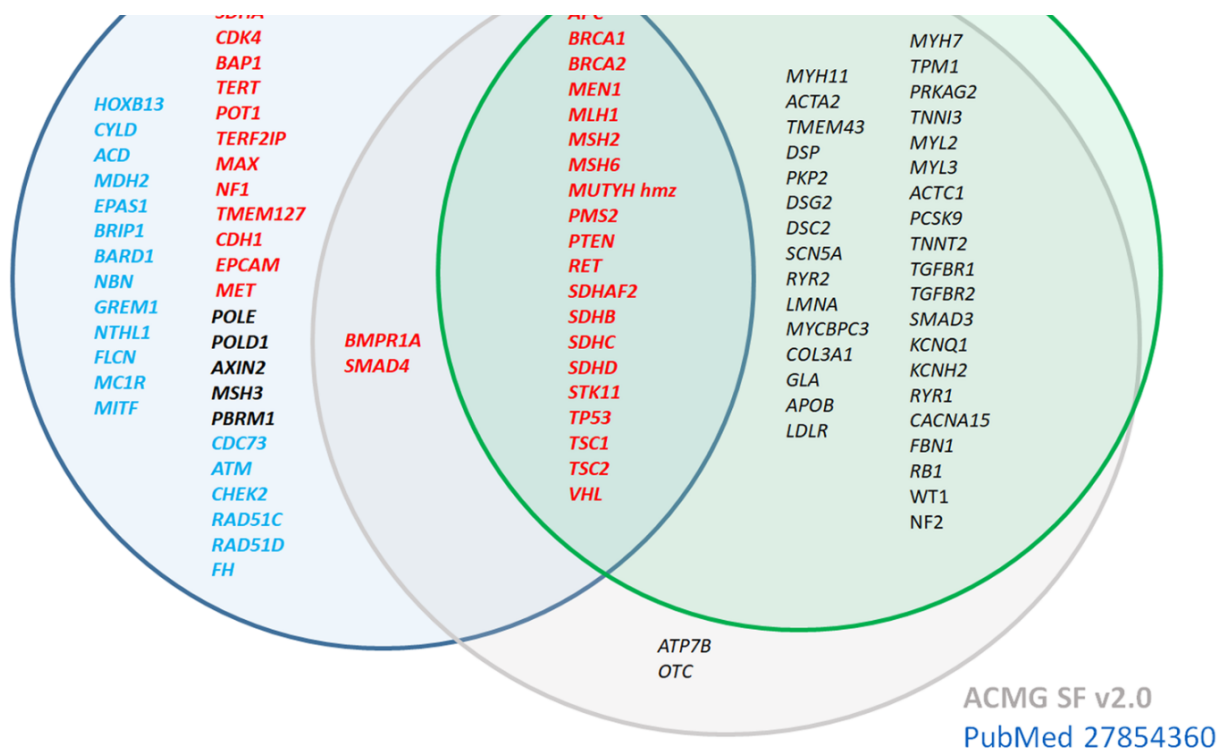
Handlingsrelevante (eng. actionable) genetiske varianter er genetiske varianter som gir informasjon som kan brukes til å ta beslutninger om forebyggende tiltak, livsstilsendringer, eller andre ikke-medisinske intervensjoner. Dette kan inkludere endringer i kosthold, økt overvåking, eller andre tiltak som kan redusere risikoen for sykdom. Hva som man regner som handlingsrelevante varierer. French Society of Predictive and Personalized Medicine definerer handlingsrelevante til at det finnes passende forebygging eller screeningprogrammer.

French Society of Predictive and Personalized Medicine (SFMPP), Frankrike

French Society of Predictive and Personalized Medicine (SFMPP) publiserte i 2018 retningslinjer for multigenpaneler for arvelige tumorsyndromer. Disse panelene inkluderer gener som ikke er relatert til den konkrete pasientens tumor, og er derfor å anse som tilleggsfunn ved genomsekvensering av kreftgener [302]. Retningslinjene omfattet blant annet klassifisering av 60 gener og forslag til prosess for å rapportere disse tilleggsfunnene tilbake til pasienten.

I klassifiseringen var penetrans [303] det viktigste vurderingskriteriet. Andre kriterier var alvorlighet (eng. severity), handlingsrelevans [304] (eng. actionability) og risiko knyttet til eventuelle tiltak. Tilgjengelig evidens på hver av kriteriene ble vurdert. Genene ble delt inn i tre klasser. 36 gener ble plassert i klasse 1 hvor det ble anbefalt å gi pasienten informasjon om tilleggsfunn.





Figur 6-5 Sammenligning av SFMPP og ACMG sin vurdering av kreftgener for sekundære undersøkelser fra Pujol P. et al. (2018) [305].

Forklaring til figuren: Figuren viser en sammenligning av French Society of Predictive and Personalized Medicine sin liste over kreftrelaterte gener (fargekodet etter hvorvidt de bør rapporteres tilbake) og American College of Medical Genetics and Genomics' vurderinger av gener anbefalt for sekundære undersøkelser, som også inkluderer en liste over kreftrelaterte gener. I SFMPP-klassifiseringen er klasse 1, 2 og 3 markert med henholdsvis rød, svart og blå farge. *hmz* står for homozygot.

Figuren viser at følgende handlingsrelevante kreftrelaterte gener er omfattet av både SFMPP SF v1.0 klasse 1, og versjon 1.0 og 2.0 av ACMG: APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH (homozygot), PMS2, PTEN, RET, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, STK11, TP53, TSC1, TSC2 og VHL.

Følgende handlingsrelevante kreftrelaterte gener er omfattet både av SFMPP SF v1.0 klasse 1 og v2.0 av ACMG: BMPR1A og SMAD4.

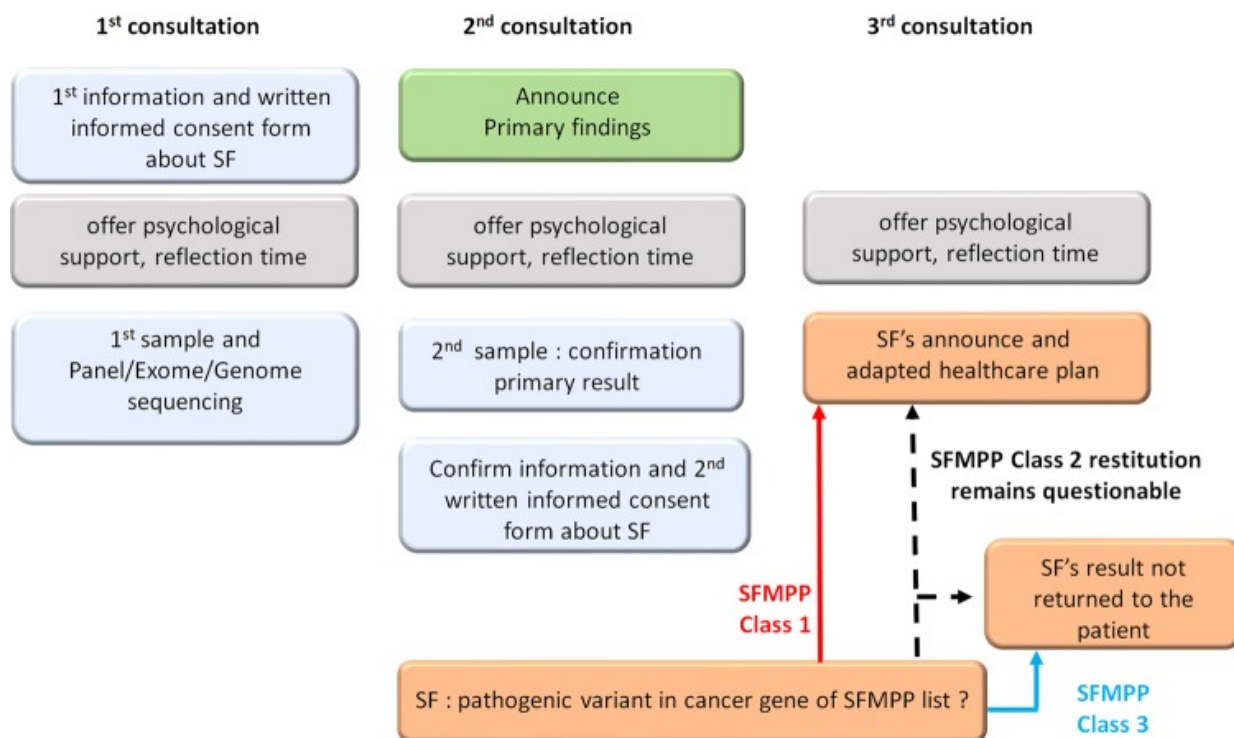
En del kreftrelaterte gener finnes bare i SFMPP SF v1.0. Klasse 1. Dette er CDKN2A, PALB2, SDHA, CDK4, BAP1, TERT, POT1, TERF2IO, MAX, NF1, TMEM127, CDH1, EPCAM og MET. Klasse 2 omfatter genene POLE, POLD1, AXIN2, MSH3 og PBRM1. Klasse 3 omfatter HOXB13, CYLD, ACD, MDH2, EPAS1, BRIP1, BARD1, NBN, GREM1, NTHL1, FLCN, MC1R, MITF, CDC73, ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D og FH.

Videre er det en del gener som bare er i ACMGs lister, siden deres lister også omfatter andre gener enn de som er relatert til kreft. ACMG SF v1.0 omfatter, i tillegg til de som er felles for SFMPP SF v1.0, også MYH11, ACTA2, TMEM43, DSP, PKP2, DSG2, DSC2, SCN5A, RYR2, LMNA, MYCBPC3, COL3A1, GLA, APOB, LDLR, MYH7, TPM1, PRKAG2, TNNI3, MYL2, MYL3, ACTC1, PCSK9, TNNT2, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, KCNQ1, KCNH2, RYR1, CACNA15, FBN1, RB1, WT1 og NF2. ACMG SF v1.0 omfatter også genet MYLK, som ikke ble videreført da v2.0 av listen ble laget. Genene ATP7B og OTC er bare i ACMG SF v2.0.

SFMPPs retningslinjer inneholder også forslag til prosess for å rapportere tilleggsfunn tilbake til pasienten [306]. SFMPP anbefaler å utføre genomsekvensering for kreftdisponerende gener samtidig med diagnostisk krefttesting, og la pasientene velge om de ønsker å motta eller avslå informasjonen om disse

genene på tidspunktet for resultatformidlingen. En fordel med denne metoden er at den er tidsbesparende. En potensiell ulempe er at den kanskje ikke i tilstrekkelig grad ivaretar prinsippene om informert samtykke, siden det kan komme brått på. Retningslinjene presiserer at pasientens autonomi skal respekteres, og pasienter når som helst kan ombestemme seg og slippe å motta denne informasjonen.

SFMPP har laget en standardisert video om å motta tilleggsfunn, som brukes i tillegg til øvrig informasjon som gis.



Figur 6-6 French Society of Predictive and Personalized Medicines anbefalte prosess for rapportering av funn fra sekundære undersøkelser

Forklaring til figuren: Prosessen viser temaer for tre påfølgende konsultasjoner. I første konsultasjon får personen informasjon om mulighet for tilleggsfunn, og skriver under på at et foreløpig ønske om informasjon om dette. Vedkommende får tilbud om psykologisk støtte og tid til refleksjon både i denne og de påfølgende to konsultasjonene. I andre konsultasjon får pasienten resultater knyttet til den primære årsaken til at pasienten fikk gjennomført genetisk undersøkelse. I tillegg får pasienten mulighet til å bekrefte eller avslå at vedkommende ønsker å vite om eventuelle tilleggsfunn. I tredje konsultasjon overbringes resultatene fra de sekundære undersøkelsene. Dersom pasienten har en variant i gen fra SFMPP klasse 1, blir resultatet formidlet til pasienten og oppfølgingstiltak planlegges. Skulle funnet være i gen fra klasse 2 er det mer usikkert hvorvidt funnet bør rapporteres tilbake til pasienten, og besluttes etter en individuell vurdering. Resultater fra klasse 3 fra SFMPP blir ikke returnert til pasienten.

Canadian College of Medical Geneticists, Canada

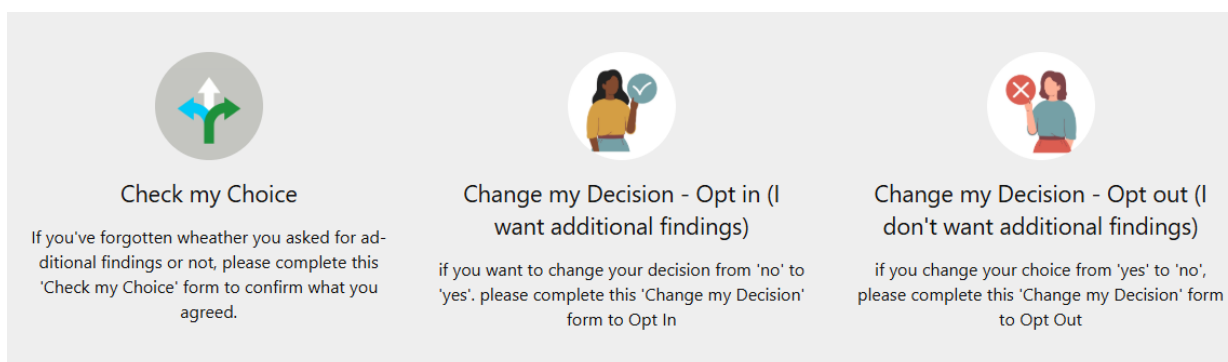
Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) skrev i sine anbefalinger [307] i 2015 at «inntil nytteverdien av å rapportere utilsiktede funn er godt dokumentert, anbefales det ikke å gjennomføre målrettet klinisk analyse av sykdomsrelaterte gener som ikke har tilknytning til den primære problemstillingen». I 2021 anbefalte de at tilleggsfunn ikke rutinemessig bør rapporteres tilbake hos ufødte [308].

Genomics England, Storbritannia

Genomics England tilbød deltakerne i prosjektet 100 000 Genomes tilbakemelding om sekundære funn. Det er gjennomført mye forskning på dette i ettertid. En artikkel konkluderte med at pasientenes erfaringer med å motta sekundære funn var i hovedsak positive, og det er støtte for å tilby slike funn som en rutinemessig del av helsetjenesten. En annen konkluderte med forsiktig tilnærming:

«Fageksperter i Storbritannia mener at det foreløpig mangler tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å utforme politikk knyttet til sekundærfunn, og anbefaler derfor en forsiktig tilnærming» [309].

Vi har ikke funnet artikler som viser at tilbakemelding av tilleggssunn har hatt negative konsekvenser for pasientene [310]. Flere av artiklene gir råd om hvordan forebyggingsrettede genetiske undersøkelser bør gjennomføres, og kan være relevante å gjennomgå dersom undersøkelse av sekundære funn skal vurderes for den norske helsetjenesten. Eksempler på råd er å vie særskilt oppmerksomhet til samtykkeprosessen [311], og styrke oppfølgingen for personer som får tilbakemelding om et sekundært funn [312].



Figur 6-7 Skjerm bilde fra deltakerportal for prosjektet 100 000 Genomes. Her kan deltakerne enkelt samtykke og trekke samtykket. Kilde:

<https://jiraservicedesk.extge.co.uk/plugins/servlet/desk/category/pwafhp>

Blueprint genetics, Finland – eksempel på privat aktør for genetisk testing

Det finske selskapet Blueprint Genetics har kunder i over 70 land. De tilbyr «proaktiv test» for «personer som ønsker mer informasjon om sin risiko for å utvikle visse klinisk handlingsutløsende tilstander med debut i voksen alder, som for eksempel kreft og hjertesykdommer» [313]. Dette er et eksempel på et privat selskap som tilbyr en undersøkelse av sekundære funn hvor man leter etter tilleggssunn. Ifølge informasjonen på deres nettsted dekker den mest omfattende testen 181 gener. Variantene som dekkes av testen er patogene eller sannsynlig patogene, og består av varianter fra ACMGs liste over «medically actionable» sykdommer med enkelte tillegg.

Problemstillinger

Systematisk tilrettelegging for forebyggende genetiske undersøkelser for voksne i Norge?

European Society of Human Genetics anbefaler en forsiktig tilnærming til forebyggingsrettede genetiske undersøkelser hos voksne, men at man ikke skal lete etter sykdommer med sen debut hos barn. Genetisk veiledning bør tilbys, og informert samtykke er og bør forbli en sentral etisk norm. Andre organisasjoner som har argumentert for at «behandlingsrelevante» genetiske varianter bør eller kan rapporteres inkluderer American College of Medical Genetics and Genomics, French Society of Predictive and Personalized Medicine og Genomics England.

Utfordringer ved bruk av undersøkelse av sekundære funn er knyttet til psykologiske, sosiale og medisinske faktorer, ifølge European Society of Human Genetics (2021). Vi går i den følgende teksten gjennom viktige for- og motargumenter.

Nytte vs. kostnader

En undersøkelse av sekundære funn er en type genetisk screening som gjøres uten medisinske indikasjoner for å utføre den aktuelle testen. Dette betyr at det er en mer usikker balanse mellom nytte og risiko.

American College of Medical Genetics and Genomics anbefaler undersøkelse av en rekke sykdomsvarianter i litt over 200 gener [314]. Et så omfattende panel er ikke en forutsetning for et eventuelt tilbud i Norge. Det vil trolig være mer naturlig å starte med en svært restriktiv liste og teste ut bruk av denne listen ved å gi tilbakemelding om disse sykdomsvariantene i pilotprosjekter. Inkludering av genetiske varianter som forårsaker alvorlige bivirkninger av anestesi i tillegg til enkelte farmakogenetiske varianter kan, ifølge European Society of Human Genetics, øke nytten av panelet. Inkludering av genvarianter relevante for reproduksjon er også nevnt som en mulighet.

Helseøkonomiske forhold må tas i betraktning, og det må avklares hvilken del av populasjonen som skal få et eventuelt tilbud. I utlandet gjennomføres undersøkelse av sekundære funn som et ekstra panel for pasienter som allerede har fått en genetisk undersøkelse. Bakgrunnen for å velge denne målgruppen er at det er rimelig – sekvenseringen er da allerede gjort, pasienten er allerede inne i et system med veiledning og oppfølging, og siden mye av tolkningen gjøres maskinelt, blir ekstraavgiftene relativt lave. Dette gjør at man potensielt kan få mye helse for pengene.

Dersom man gir tilbakemeldinger ved funn av høypenetrante sykdomsvarianter knyttet til alvorlige sykdommer som det finnes behandling for, vil de som får tilbakemelding trolig være et utvalg av befolkningen som uansett vil komme til helsetjenesten med denne sykdommen på et senere tidspunkt. Ved undersøkelse av sekundære funn fanges personer med risiko opp tidligere og sykdommen kan bremses eller behandles. Pasientene kan innlemmes i oppfølgingsprogrammer og det blir mulig å gjennomføre kaskadetesting av slektninger.

Et argument mot undersøkelse av sekundære funn er at det uansett er noe manuelt arbeid ved tolkning av disse resultatene. En slik undersøkelse er en prediktiv genetisk test, som etter dagens regelverk medfører ekstra plikter og rettigheter. Pasientene må få veiledning, samtykke til undersøkelsen og kan trenge oppfølging fra helsetjenesten tidligere enn om de hadde kommet inn med sykdom noen år senere.

Forskjellsbehandling?

Et argument mot undersøkelse av sekundære funn er at det å gi en ekstra undersøkelse til de som allerede har fått en genetisk undersøkelse, innebærer forskjellsbehandling. Sannsynligheten for å finne de sykdomsgivende variantene er like stor i den delen av befolkningen som ikke har tatt genetisk test fra før. Skulle et slikt tilbud etableres, vil det derfor være naturlig å vurdere om resten av befolkningen skal tilbys den samme genetiske undersøkelsen på sikt. Dersom undersøkelse av sekundære funn tilbys til flere enn de som allerede har tatt en genetisk undersøkelse, vil tilbudet bli mer rettferdig overfor personer som har de samme genetiske sykdomsvariantene. Et tilbud til en større gruppe vil imidlertid gi større ressursbruk.

Praktiske utfordringer

Det medfører også praktiske utfordringer som må løses. Eksempel på dette er *når* informasjon om mulighet for undersøkelse av sekundære funn skal gis, hvordan samtykket bør være, og når eventuelle funn skal meldes tilbake til pasienten.

Skulle det bli aktuelt å tilby undersøkelse av sekundære funn, er det en rekke faktorer som bør utredes eller undersøkes. Penetransen til sykdomsvariantene kan være lavere og usikker dersom man ikke har familiehistorikk med sykdommen, og variantene som det skal rapporteres på må derfor velges med omhu for å forhindre ubegrunnede bekymringer, unødige behandlinger og tiltak, og langvarig psykisk stress ved overvåking av eventuell sykdomsutvikling. European Society of Human Genetics (2021) [315] uttaler derfor at 1) den positive prediktive verdien av sykdomsvariantene i panelet må være høy, 2) effektiviteten av de forebyggende intervensjonene eller tiltakene som anbefales til de som er funnet å være i risiko bør være vitenskapelig bevist, og 3) tilgang til disse intervensjonene samt relevant rådgivning må være garantert.

Ivaretakelse av pasientens autonomi og retten til ikke å vite

Forskning [316], [317] har vist at de som får vite at de har et sykdomsogen for en behandlingsbar sykdom, på sikt er takknemlige for å ha denne kunnskapen. En liten andel takker nei til denne informasjonen, og retten til ikke å vite må derfor ivaretas dersom det åpnes for undersøkelse av sekundære funn.

[291] Det brukes en rekke andre navn, som «forebyggingsrettet genetisk undersøkelse» eller «mulighetsbasert (eng. opportunistic) undersøkelse».

[292] Disse analysene har ulike navn. Eksempelen «Additional findings analysis» er hentet fra [100.000 Genomes Project \(genomicsengland.co.uk\)](https://100.000genomesproject.genomicsengland.co.uk)

[293] Pujol et al. (2018). [Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations](#) European Journal of Human Genetics. 2018 Dec;26(12):1732-42.

[294] Det er også mulig å legge til panel for bærerdiagnostiske undersøkelser, selv om dette ikke ser ut til å være standard

[295] Se tilråding fra Helsedepartementet av 11. april 2003: [Ot.prp. nr. 64 \(2002-2003\) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. \(bioteknologiloven\). 5.5.4.](#)

[296] [Konvensjon om beskyttelse av menneskerettighetene og menneskets verdighet i forbindelse med anvendelsen av biologi og medisin: Konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin - ETS nr. 164 \(lovdata.no\)](#)

[297] Forskjellen på om funnet kalles sekundært eller utilsiktet funn er om man aktivt har leitet etter funnet (sekundært funn/tilleggsfunn), eller om det oppdages tilfeldig (utilsiktet)

[298] de Wert G et al. (2021). [Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics.](#) European Journal of Human Genetics. 2021 Mar;29(3):365-77.

[299] Beskrevet i [Kapittel 1.2 «Hva skiller screening fra annen helsehjelp» i rapporten «Forslag til endringer i prosess for inkludering av nye sykdommer i nyfødtscreeningen»](#)

[300] «Forebyggingsrettet screening» er begrepet som brukes i denne artikkelen

[301] Miller DT et al. (2023). [ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics \(sciencedirect.com\).](#) Genetics in Medicine. 2023 Aug 1;25(8):100866.

[302] Pujol et al. (2018) [Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations \(nature.com\)](#). European Journal of Human Genetics. 2018 Dec;26(12):1732-42.

[303] «Penetrans» omfatter her debutalder og hvorvidt varianten er medfødt, og de vektet penetrans høyere enn øvrige vurderingskriterier

[304] «Handlingsrelevans» er her definert til at det finnes passende forebygging eller screeningprogrammer

[305] Pujol, P. et al. (2018) [Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations \(nature.com\)](#) European Journal of Human Genetics. 2018 Dec;26(12):1732-42.

[306] «Recommended steps for reporting secondary findings to the patient» fra Pujol, P et al. (2018) [Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations \(nature.com\)](#). European Journal of Human Genetics. 2018 Dec;26(12):1732-42.

[307] Boycott K et al. (2015) [The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists \(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov\)](#) Journal of Medical Genetics. 2015 Jul 1;52(7):431-7.

[308] Joanna Lazier et al. (2021) [Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists \(jmg.bmj.com\)](#) Journal of Medical Genetics. 2022 Oct 1;59(10):931-7.

[309] Elizabeth Ormondroyd et al. (2018) [«Not pathogenic until proven otherwise»: perspectives of UK clinical genomics professionals toward secondary findings in context of a Genomic Medicine Multidisciplinary Team and the 100,000 Genomes Project \(sciencedirect.com\)](#) Genetics in Medicine. 2018 Mar 1;20(3):320-8.

[310] Vi har ikke gjort en systematisk gjennomgang av artiklene, men gått gjennom artikler som ut fra titlene virket relevante for arbeidet med bioteknologiloven

[311] Joshua J. Nolan et al. (2024) [Additional findings from the 100,000 Genomes Project: A qualitative study of recipient perspectives \(sciencedirect.com\)](#) Genetics in Medicine. 2024 Jun 1;26(6):101103

[312] Bethany Stafford-Smith et al. (2025) [Evaluating the return of additional findings from the 100,000 Genomes Project: A mixed methods study exploring participant experiences of receiving secondary findings from genomic sequencing \(sciencedirect.com\)](#) Genetics in Medicine. 2025 Apr 19:101446.

[313] [Proactive Screening \(blueprintgenetics.com\)](#)

[314] [ACMG Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing \(ncbi.nlm.nih.gov\)](#) og [ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics \(ACMG\) \(gimjournal.org\)](#)

[315] de Wert G et al. (2021) [Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics \(nature.com\)](#) European Journal of Human Genetics. 2021 Mar;29(3):365-77.

[316] Hart MR et al. (2019) [Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study \(nature.com\)](#) Genetics in Medicine. 2019 May;21(5):1100-10.

[317] Nolan JJ et al. (2024b) [Additional findings from the 100,000 genomes project: A qualitative study of recipient perspectives \(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov\)](#) Genetics in Medicine. 2024 Jun 1;26(6):101103.

Forbud mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten

Det gjelder et generelt forbud mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten. Vi peker her på noen utfordringer med formuleringene i bestemmelsen, som medfører at det er vanskelig å forstå rekkevidden av forbudet. I tillegg peker vi på situasjoner hvor det kan være nødvendig å kjenne til aktuelle opplysninger.

Dagens regulering

Bioteknologiloven

Bioteknologiloven § 5-8 har en bestemmelse med forbud mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten. Forbudet gjelder både å be om, motta, besitte og bruke genetiske opplysninger. Bestemmelsen gjelder genetiske opplysninger som fremkommer ved (deler av) undersøkelser som er definert og regulert i bioteknologiloven eller ved systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie. I tillegg er det forbudt å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i familie har vært gjort.

Det er imidlertid noen unntak fra dette forbudet. For det første gjelder det ikke for virksomheter som er godkjent etter § 7-1 eller for helsepersonell som trenger tilgang til opplysningene for diagnostisk eller behandlingsmessig formål. For det andre gjelder det ikke for privatpersoner som opptre på vegne av eller etter samtykke fra den som opplysningene gjelder.

Ifølge forarbeidene til bioteknologiloven gjelder forbudet mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helsetjenesten alle opplysninger om en persons arveanlegg, uansett om disse opplysningene er fremkommet ved en genetisk undersøkelse eller det er innhentet informasjon om arvelig sykdom eller sykdomsdisposisjon i familien på annen måte [318].

Videre følger det av forarbeidene at forbudet innebærer at andre enn den personen som har fått utført en genetisk undersøkelse ikke kan få adgang til opplysninger om undersøkelsesresultatet. Dette innebærer et forbud mot bruk av opplysninger om en persons arveanlegg for offentlige myndigheter, nåværende og fremtidige arbeidsgivere, utdanningsinstitusjoner, kredittinstitusjoner, pensjonskasser, forsikringsselskap eller andre institusjoner og lignende som har ønske om å få utlevert helseopplysninger. Formålet med forbudet er å sikre personvernet og hindre diskriminering på grunn av arvelige anlegg for eksempel i arbeidslivet eller ved tegning av forsikring.

Det er også forbudt å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie har vært utført. Med systematisk kartlegging fremgår det i forarbeidene at det ikke spesifikt kan etterspørres om det forekommer konkrete arvelige sykdommer i familien. Det vil imidlertid være anledning

til å spørre om foreldre eller søsken for eksempel har/har hatt kreft, men en kartlegging av familien utover dette vil kunne gi tilsvarende informasjon om arvelig sykdom/sykdomsdisposisjon som en genetisk undersøkelse, og vil dermed omfattes av forbudet i bestemmelsen.

Endringer i definisjonen av diagnostisk genetisk undersøkelse i 2020 medførte at det ble gjort en justering i § 5-8 slik at forbudet mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helsetjenesten også gjelder for genetiske opplysninger om risiko for fremtidig sykdom som er fremkommet under en diagnostisk genetisk undersøkelse. Eksempelvis kan ikke forsikringsselskaper be om å få ut slike opplysninger. Dette kan for eksempel være utilsiktede prediktive funn ved bruk av eksom- eller genomsekvensering under diagnostikk. Det vil også omfatte tilfeller der resultatet av en diagnostisk genetisk undersøkelse også sier noe om risiko for fremtidig sykdom, for eksempel ved undersøkelse av BRCA-gener hos en pasient med brystkreft [319].

Dagens praksis – forsikring

Forbud mot bruk mv. av genetiske opplysninger utenfor helsetjenesten gjelder ikke for diagnostiske opplysninger. Forbudet gjelder imidlertid dersom resultatet av en diagnostisk genetisk undersøkelse sier noe om risiko for fremtidig sykdom, for eksempel ved undersøkelse av BRCA-genene hos en pasient med brystkreft. Endringer i BRCA-genene vil indikere at pasienten også har økt risiko for eggstokkreft. Forsikringsselskaper mv. kan få informasjonen om pasientens diagnose (brystkreft), men ikke informasjonen om endringene i BRCA-genene hos pasienten.

Et forsikringsselskap mv. vil heller ikke kunne be om å få utlevert DNA-sekvensdataene fra en tidligere diagnostisk genom- eller eksomundersøkelse for å gjøre nye tolkninger basert på disse dataene dersom tolkningene fyller definisjonen av prediktive genetiske undersøkelser. Dette vil i tilfelle rammes av forbudet i § 5-8 mot at forsikringsselskaper mottar, besitter eller bruker opplysninger som er fremkommet ved en prediktiv genetisk undersøkelse, jf. spesialmerknaden til § 5-1 [319].

Vi har hatt møte med Finans Norge og Nemnda for helsevurdering om deres praksis på dette området. Praksisen er beskrevet i boksen under.

Merk: Innholdet i denne boksen er praksis i Nemnda for helsevurdering og konklusjonen fra Finans Norges arbeidsgruppe. Helsedirektoratet har ikke tatt stilling til konklusjonen og den kan derfor skille seg fra Helsedirektoratets forståelse av regelverket.

Praksis i Nemnda for helsevurdering (Finans Norge)

Helsedirektoratet har i arbeidet med evalueringen hatt møte med Finans Norge, og medlemmer av Nemnda for helsevurdering, for innspill om dagens praksis.

For å vurdere hvordan helsemessige forhold kan påvirke dødelighet, fremtidig uførhet og sykdomsrisiko hos forsikringssøkere, har forsikringsselskapene gått sammen og dannet Nemnda for helsevurdering [320]. Nemnda for helsevurdering består av fagkyndige fra ti forsikringsselskap tilknyttet Finans Norge. Hensikten med Nemnda er at alle forsikringssøkere skal bli behandlet så likt som mulig ved kjøp av forsikring, samtidig som øvrige forsikringstakere ikke skal bære kostnaden av nye forsikringstakere med uforholdsmessig høy risiko. Nemnda utarbeider og oppdaterer veiledende retningslinjer for helsevurdering [321], gir anbefaling til bedømmelse av søknader om forsikring av spesielt vanskelig karakter og gir anbefaling til bedømmelse av erstatningssaker ved behov.

Det er i regi av Finans Norge opprettet en arbeidsgruppe som har sett på regelverket rundt forsikring og genetiske opplysninger. Finans Norges arbeidsgruppe har konkludert på følgende måte [322]:

1. Bioteknologiloven anvendt på forsikringsavtaler forstås slik at formålet med gentesten har ikke avgjørende betydning for opplysningsplikten etter forsikringsavtaleloven. Det er resultatet av undersøkelsen som er avgjørende.
2. Opplysninger om sykdom som har vist fysiske, ytre symptomer og diagnosen er stilt ved genetiske undersøkelser kan behandles / hensyntas av forsikringsforetakene.
3. Opplysning om sykdom påvist/konstatert ved genetisk undersøkelse kan behandles/hensyntas av forsikringsforetakene, selv om den ikke har vist fysiske, ytre tegn eller symptomer. Slik påvist sykdom/diagnose er dermed omfattet av opplysningsplikten iht. forsikringsavtaleloven.
4. Opplysninger om risiko for fremtidig sykdom som er påvist ved genetiske undersøkelser kan ikke behandles/hensyntas av forsikringsforetakene.
5. Viser en undersøkelse både prediktive og diagnostiske funn, kan forsikringsforetakene behandle/hensynta kun de diagnostiske funn. Opplysningsplikten iht. forsikringsavtaleloven omfatter da ikke de prediktive funn.»

De følgende to eksemplene viser Nemdas praksis:

Eksempel 1, brystkreft hos mor og risiko hos datter

En 50 år gammel kvinne med brystkreft fjerner brystet. Hun tilbys genetisk undersøkelse for å se om hun har genforandringer i BRCA. Når sykdomsgenet påvises er det en diagnostisk test, siden hun allerede har kreft. Kvinnen har en datter på 25 år som tilbys genundersøkelse for å kunne tilby tett oppfølging. Datteren har samme mutasjonen, og følges opp med mammografi/MR som ikke påviser noen tegn til kreft. Siden dette er «overrisiko uten tegn/symptomer» skal datterens genetiske opplysninger ikke brukes. Moren, derimot, faller inn under både punkt 2 og 5. Hun har fått påvist brystkreft, og kan få kreft i det andre brystet. Normalt vil hun tilbys fjerning av dette brystet selv om det er friskt, men dersom hun ikke gjør det, så er kreftrisikoen større. Morens økte risiko for kreft i eggstokk, eggledere og bukspyttkjertel er prediktive opplysninger som ikke skal brukes.

Eksempel 2, hva er sykdom, og når er sykdommen påvist?

Nemnda har ofte problemstillinger knyttet til hva som skal til før en prediktiv tilstand kan regnes for å være en sykdom. Et eksempel er lang QT-tid, en arvelig hjerterytmie som i verste fall kan forårsake hjertestans i barne- eller ung voksenalder. Typisk påvises tilstanden etter at en ung person i familien har fått hjertestans, og slektninger testes for å påvise genfeil og starte forebyggende behandling. Varierende grad av forlenget QT-tid kan måles på EKG også hos personer uten lang QT-tid genfeil. Spørsmålet blir da når målt lang QT-tid ansees som en sykdomsdiagnose, eller når det bare ansees som en del av prediktiv informasjon.

Avtale mellom Finans Norge og Legeforeningen

Ved søknad om forsikring eller erstatningsmessige konsekvenser etter en ulykke eller sykdom kan forsikringsselskapet innhente helseopplysninger fra kundens lege. Finans Norge har inngått avtale [323] med Legeforeningen om dette. Avtalen inkluderer honorarer, og retningslinjer for legeundersøkelse og utlevering av helseopplysninger til forsikringsselskap. Avtalen presiserer blant annet at selskapet og legen skal sørge for at det ikke utleveres opplysninger som har kommet frem ved prediktiv eller presymptomatisk genetisk testing i strid med bioteknologilovens § 5-8.

Problemstillinger

Betydningen av definisjon på sykdom og sammenheng mellom symptomer og sykdom for at forbudet skal gjelde

I forbindelse med genetisk veiledning ved prediktive genetiske undersøkelser informeres pasienten ofte om at helsetjenesten ikke gir videre resultat fra gentesten til bruk i helseattester til for eksempel arbeidsgiver, førerkort eller forsikringsselskap. Videre får pasienten informasjon om at opplysninger om forebyggende oppfølging etter gentesten, for eksempel regelmessige kontroller hos hjertelege eller forebyggende betablokker, heller ikke gis ut. Det gis informasjon til pasienten om at i det øyeblikket sykdom utvikles eller påvises, vil den genetiske opplysningen og informasjon om oppfølging endre seg fra prediktive opplysninger til en sykdomsdiagnose. Slike opplysninger omfattes ikke av forbudet i bioteknologiloven og kan deles videre i tråd med taushetspliktsreglene. Det vil si at det ikke kan opplyses om oppfølging og MR etter påvist BRCA-genfeil, men dersom pasienten på første MR etter påvist BRCA-genfeil får påvist brystkreft, er det en diagnose som ikke omfattes av forbudet i bioteknologiloven.

I en del tilfeller kan det være vanskelig å skille klart mellom prediktiv informasjon og sykdomsdiagnose, fordi det kan avhenge av kliniske symptomer, og hva slags undersøkelser og analyser (ultralyd, proteinanalyse etc.) som utføres og hva slags informasjon de kan gi. Dette kan variere for ulike tilstander/sykdommer. Det kan derfor være viktig at legen er presis i sin omtale, eksempelvis ved å presisere «frisk genbærer» eller «ikke ennå utviklet sykdom» e.l. i journal, der det gjøres genetiske funn som ikke har utviklet seg til sykdom.

I familier med kjent genfeil som gir økt risiko for kreft, for eksempel genfeil i BRCA1 eller BRCA2, gjøres prediktiv testing oftest av unge voksne, siden forebyggende oppfølging og behandling først er aktuelt etter at personen har fylt 16 år. For arvelig (familiær) hyperkolesterolemi derimot, gjennomføres testingen allerede i barneårene, siden behandlingsstart er aktuelt hos barn. I Norge har praksis vært at barn i familier med arvelig hyperkolesterolemi, testes for slektens mutasjon før seks års alder, og at kolesterol måles samtidig. Ved påvist familiær hyperkolesterolemi startes medikamentell behandling fra 8-10 års alder, avhengig av hvor høyt kolesterolet er og andre risikofaktorer. Fagmiljøet har forstått regelverket i Norge og informert pasientene, om at verken resultat av gentesten, kolesterolnivå eller behandling skal oppgis til forsikringsselskaper. Sykdomsdiagnose vil først bli påvist når åreforkalkning eller hjertesykdom oppstår.

Praksis i Danmark

I enkelte land ser man på det høye kolesterolet i seg selv som en sykdomsdiagnose som vil ha betydning for eventuell helseforsikring, selv om den prediktive gentesten i seg selv ikke gjør det.

I dialog med kolleger i Danmark har vi fått informasjon om hvordan dette praktiseres der. Ifølge dansk lov er det ikke tillatt å spørre om genetiske tester eller arvelig disposisjon for hjertesykdommer, for eksempel ved livsforsikring. Det er imidlertid lov å spørre om sykdommer og medisinerbruk, og noen spør om kolesterolverdier.

Den danske gruppen for familiær hyperkolesterolemi (FH-gruppen) har fått muntlig avklaring fra forsikringsselskapenes bransjeforening om at de ser på kolesterolverdier. Pasienter som er godt behandlet, får tilbud om forsikring, noe som bekreftes av pasienter. Det er uklart om praksisen varierer mellom selskapene.

For privat helseforsikring gjennom Sygesikringen Danmark kan det være vanskelig å bli medlem dersom man allerede bruker medisiner. Barn kan medforsikres gratis opp til ca. 16 år dersom en forelder er medlem, og FH-gruppen anbefale derfor foreldre å melde inn barn ved fødsel.

Forsikring til det beste for det kollektive eller den enkelte?

I møte med Finans Norge og medlemmer av Nemnda for helsevurdering ble forholdet mellom hensyn til den enkelte og hensynet til det kollektive diskutert. Hvis en risiko skal være hensiktsmessig å forsikre må et stort antall personer være utsatt for samme risiko. Samtidig må bare et mindretall av disse personene over en gitt tidsperiode rammes av skader som følge av denne risikoen. Likebehandling av kunder

praktiseres ved at pasienter som har fått samme diagnose på ulike måter skal behandles likt i forsikringssammenheng. Dersom personer som er kjent med at de mest sannsynlig kommer til å få en sykdom – for eksempel på grunn av genetisk prediktiv testing, og derfor forsikrer seg med dette i tankene, vil resten av forsikringstakerne måtte ta regningen ved at prisene på forsikring generelt vil stige.

Finans Norge har videre pekt på at de ønsker endringer i bioteknologiloven og klargjøring av innholdet i § 5-8. Forsikringsselskapene ønsker tilgang til samme opplysninger som forsikringstaker når risikoen skal vurderes. De mener at forbudet i dag er vanskelig å forstå, og at det kan være nyttig å hente inspirasjon til endringer fra andre land. De ønsker en tydeliggjøring spesielt om forsikringsselskaper kan motta informasjon som direkte eller indirekte sier noe om pasientens genetikk. Det er også behov for å tydeliggjøre overgangen mellom påvisbare biologiske forhold og sykdom.

En eventuell bruk av prediktiv genetisk informasjon i forbindelse med forsikring må vurderes i lys av bioteknologilovens formålsbestemmelse. Slik bruk av informasjon kan gi ekstra ulemper til personer som får påvist en genfeil som vil gi sykdom senere i livet – for eksempel at det ikke gis tilbud om helseforsikring eller at forsikringspremien kan bli vesentlig høyere (i tillegg til belastningen ved å vite om sin risiko for sykdom). Det kan også fremstå som unødvendig at forsikringsselskap har behov for genetiske opplysninger så lenge det gis adgang til helseopplysninger om diagnose. Utlevering av genetiske opplysninger til forsikringsselskap kan skape bekymringer og føre til at befolkningen vegrer seg for gentesting – av seg selv eller sine barn, selv når det er anbefalt av helsetjenesten. Etter hvert som vi får mer kunnskap kan genetiske opplysninger gi informasjon om sykdomsrisiko som ikke er kjent i dag, det vil si at genetiske opplysninger vil kunne endre karakter fra diagnostiske til prediktive.

Helseattest

Helsedirektoratet beskrev i evalueringen av bioteknologiloven i 2015 behov for bruk av nødrett etter straffeloven § 44 for å tillate utlevering av prediktive genetiske opplysninger i enkelte tilfeller. Bakgrunnen for saken var at personer med en arvelig hjertefeil (LQTS) i alvorlige tilfeller ikke får førerkort for tunge kjøretøyklasser. Sykdommen kan påvises ved en gentest. Dersom personen som testes er symptomfri er testen prediktiv. Direktoratet mente at melding om dette i tråd med helsepersonelloven § 34 ikke kan omfattes av unntaket i § 5-8 om at opplysningene kan utleveres til helsepersonell som trenger dem for diagnostikk og behandling av personen. I utgangspunktet gjelder derfor forbudet i § 5-8. Direktoratet viste imidlertid til straffeloven § 47 om nødrett og skrev:

«Dersom opplysninger om LQTS fra en prediktiv undersøkelse ikke meldes etter helsepersonelloven § 34, kan det medføre at en person utsetter seg selv og andre for fare og skade i trafikken. Fare for liv og helse må i slike tilfeller veies mot personvern hensynet. Her kan det også argumenteres for at hensynet til den enkelte i noen tilfeller er bedre ivarettatt ved at opplysningene gis ut. Vi mener derfor at opplysninger om påvist LQTS kan meldes når det er avgjørende for å vurdere om en person kan få førerkort for 'tungt' motorkjøretøy, eller andre situasjoner som beskrevet, da risikoen for fare og skade her er så stor både for den meldingen gjelder og for omgivelsene, at det må veie tyngre enn den enkeltes personvernbehov.»

Akkurat på dette punktet strekker bioteknologilovens forbud mot bruk av prediktive genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten seg antakelig lengre enn hva som følger av Biomedisinkonvensjonen. Det bør vurderes om prediktive genetiske opplysninger kan formidles i andre tilfeller hvor det bør tas hensyn til andres liv og helse. andres liv og helse.

Uklart omfang av forbudet

Bestemmelsen i bioteknologilovens § 5-8 første ledd gjelder forbud mot å be om, motta, besitte og bruke enkelte typer genetiske opplysninger. Definisjonen av genetiske undersøkelser i § 5-1 følger undersøkelsens formål. Forbudet i bestemmelsen gjelder genetiske opplysninger om en annen person som er fremkommet ved:

- «genetiske undersøkelser som omfattes av § 5-1 annet ledd bokstav b» (prediktive mv. undersøkelser)
- «systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie»
- «genetiske opplysninger om risiko for fremtidig sykdom som er fremkommet ved genetiske undersøkelser som omfattes av § 5-1 annet ledd bokstav a» (undersøkelser med diagnostisk formål)

I tillegg er det «forbudt å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie har vært utført».

Ordlyden er komplisert, og Helsedirektoratet har mottatt flere henvendelser som illustrerer at det i praksis er vanskelig å forstå hvilke opplysninger det er tillatt å dele.

Biomedisinkonvensjonen bruker en litt annen formulering for å definere prediktive mv. tekster:

«Artikkel 12 Prediktive genetiske tester

Tester som kan benyttes for å forutsi genetiske sykdommer, eller som tjener enten til å identifisere den testede som bærer av et gen som er ansvarlig for en sykdom, eller til å påvise en genetisk disposisjon eller mottakelighet for en sykdom, må bare utføres til helseformål eller til vitenskapelig forskning knyttet til helseformål, og under forutsetning av tilstrekkelig genetisk rådgivning».

Genetiske undersøkelser med diagnostisk formål kan også gi opplysninger av prediktiv karakter, altså som kan si noe om risiko for fremtidig sykdom. Når kreftceller undersøkes for å vurdere behandlingsmuligheter, gjøres det ofte en genomsekvensering av normale celler som sammenligning for å finne det som i er nye mutasjoner i kreftcellene. Sekvenser fra normale celler i kroppen (blod eller omliggende vev) kan inneholde informasjon om arvelige genetiske varianter som vil kunne ha diagnostisk og/eller behandlingsmessig betydning, og prediktiv informasjon om annen framtidig sykdomsrisiko. Det er ikke ønskelig å filtrere bort all informasjon om arvelig risiko (for kreft eller annen sykdom) fordi dette kan ha betydning for behandling og oppfølging. Spørsmål er om informasjon om arvelig risiko (prediktiv informasjon) som oppstår på denne måten er beskyttet mot bruk utenfor helsetjenesten.

Det er også uklart om § 5-8 gjelder opplysninger uavhengig av hvordan og i hvilken sammenheng de genereres. I noen tilfeller kan genetiske opplysninger genereres ved undersøkelser som ikke er regulert av bioteknologiloven, som i forskning som ikke omfattes av bioteknologiloven, genetisk selvtesting eller obduksjon. Bioteknologiloven gjelder heller ikke for obduksjon, jf. § 1-2 tredje ledd. Forarbeidene sier at forbudet gjelder uansett om disse opplysningene er fremkommet ved en genetisk undersøkelse eller det er innhentet informasjon om arvelig sykdom eller sykdomsdisposisjon i familien på annen måte [324]. Det fremstår rimelig at bestemmelsen gjelder for opplysninger som er fremkommet fra undersøkelser som er omfattet av bioteknologiloven, men formuleringen er generell slik at det kan forstås som et generelt forbud. Rekkevidden av forbudet i § 5-8 bør derfor avklares.

[318] [Ot.prp. nr. 64 \(2002-2003\) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. \(bioteknologiloven\) \(regjeringen.no\)](#) kap. 5.11.5

[319] [Prop. 34 L \(2019–2020\) Endringer i bioteknologiloven mv. \(regjeringen.no\)](#) kap. 11.5.1.

Tilleggsprotokollen om biomedisinsk forskning CETS nr. 195 gjelder for alle forskningsaktiviteter på helseområdet som medfører inngrep på mennesker. Med inngrep menes et fysisk inngrep og alle andre inngrep i den grad de medfører en risiko for vedkommendes psykiske helse.

Dagens praksis – forskning

Forskning utføres på mange måter og av mange aktører.

Vi har derfor spurt enkelte personer og aktører hvordan endringene som ble gjort i 2020 har fungert i praksis. Spørsmålene dreier seg om regelverket virker hensiktsmessig, om det virker godt sammen med andre lovverk på området, og om det er gråsoner eller andre ulemper med regelverket slik det er i dag. Vi har ikke undersøkt området systematisk eller kartlagt dagens praksis utover dette.

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) har meddelt oss et ønske om at genetiske analyser som gjennomføres i medisinsk og helsefaglig forskning, i sin helhet bør være regulert i helseforskningsloven. NEM mener at det er hensiktsmessig at bioteknologiloven fortsatt regulerer forskning på befruktede egg og kloning. Ved vurdering av søknad om forhåndsgodkjenning vurderer regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) hva slags informasjon det er planlagt å gi forskningsdeltakerne, innhenting av samtykke, forsvarligheten ved prosjektet og eventuelt behov for beredskap. REK har også mulighet til å sette vilkår for godkjenning av prosjektet.

Vi har ikke fått innspill på at endringene i bioteknologiloven i 2020 har gitt utfordringer for forskningsprosjektene eller andre, men vi har fått innspill om at det er noe veiledningsbehov rundt hvordan regelverket skal forstås.

Internasjonalt arbeid: Sekundærbruk i europeisk infrastruktur for deling av genomdata

[1+ Million Genomes \(1+MG\)](#) er et europeisk initiativ som skal lage et sammenligningsgrunnlag for genomer til forskning og persontilpasset medisin gjennom et samarbeid mellom 27 land i EU/EØS. Norge signerte 1+ Million Genomes-deklarasjonen i 2019. Målet er å dele data og kunnskap om arvestoffet i den europeiske befolkningen. Informasjonen skal legge grunnlaget for bedre helsehjelp og for å forske på sykdommer. Arbeidet går ut på å bygge et felles europeisk system for å dele genomdata mellom de samarbeidende landene. Når initiativet er ferdig, skal genomdata fra minst én million personer være tilgjengelig. Halvparten av dette, 500 000, kalt Genome of Europe (GoE), er tenkt å bestå av opplysninger fra vanlige europeiske borgere uten spesifikk relasjon til sykdom. Den andre halvdelen av 1+MG er tenkt å bestå av kohorter fra sykdomsgruppene kreft, sjeldne monogene sykdommer, komplekse polygene sykdommer og infeksjonssykdommer.

For å utvikle persontilpasset medisin trenger vi mye kunnskap om hva som er vanlig genetisk variasjon og hvilke genvarianter som kan føre til sykdom. En variant som er sjelden i noen deler av verden, kan være vanlig i en annen del av verden. Norge har en liten befolkning, og vi trenger derfor et større sammenligningsgrunnlag enn kun fra norske pasienter. Vi er avhengige av tilgang til store genomdatabaser fra utlandet. Dette er spesielt viktig for å forstå den genetiske årsaken til sjeldne diagnoser.

De europeiske landene har satt i gang flere samarbeid om deling av helsedata som vil være til hjelp i arbeidet med persontilpasset medisin.

EU støtter 1+ Million Genomes-initiativet ved å gi økonomiske midler til tilknyttede prosjekter, som deretter planlegger og gjennomfører arbeidet. Eksempler på denne typen prosjekter er arbeidet med å etablere et system for deling som gjøres i prosjektet Genomic Data Infrastructure. Her arbeides det blant annet med teknisk infrastruktur som skal gjøre det mulig å søke opp genomdata og be om å få tilgang fra de ulike deltakerlandene. I prosjektet vurderes juridiske, etiske, økonomiske og tekniske løsninger for å gjøre dette mulig. Arbeidet med å samle inn data som til sammen skal bli et sammenligningsgrunnlag er delt i flere faser. Prosjektet Genome of Europe skal lage sammenligningsgrunnlag fra personer uten spesifikk relasjon til sykdom. Senere vil sammenligningsgrunnlag fra pasienter med ulike sykdommer lages.

Det vil være behov for at deltakerne, enten de er friske frivillige eller pasienter, samtykker til bruk av egne genetiske data til bruk for helsehjelp for andre, forskning og 'policymaking'. Utstrakt bruk av data av klinikere og forskere vil kunne gi funn av mulig diagnostisk og behandlingsmessig betydning for dem som deltar. I [Genomutredningen kapittel 4.8](#) anbefalte Helsedirektoratet at det bør gis en særregulering for bredt samtykke for bruk av genomdata til sekundærbruk for å sikre selvbestemmelse for den enkelte.

Problemstillinger

Hvilke forskningsprosjekter omfattes av lovens virkeområde?

Det er påpekt noe usikkerhet rundt tolkning av hvilke forskningsprosjekter som omfattes av bioteknologilovens virkeområde. Bioteknologiloven § 1-2 fastsetter at: «Loven gjelder bare for forskning dersom forskningsdeltakerne skal få helsehjelp eller individuell tilbakemelding om resultater fra genetiske undersøkelser etter [§ 5-1 \(lovdata.no\)](#) annet ledd bokstav b (...)», se punkt 6.9.1 over. Vi har fått spørsmål knyttet til hvorvidt et forskningsprosjekt der bare en eller et par av deltakerne ønsker tilbakemeldinger, vil omfattes av bioteknologiloven. Dette er et tema som det kan være aktuelt å gi veiledning om fra Helsedirektoratets side.

Bioteknologiloven forstås å gjelde for forskning dersom

- et forskningsprosjekt innebærer at det gis helsehjelp til deltakerne, *eller*
- dersom det skal gis systematisk og individuell tilbakemelding til alle deltakerne om resultater av prediktive og presymptomatiske genetiske undersøkelser, eller undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstander, jf. § 5-1 andre ledd bokstav b. Dette gjelder når forskningsprosjektet selv planlegger å gi slik individuell tilbakemelding om resultatet av slike undersøkelser, eller dersom regional komite for medisinsk og helsefaglig forskning (REK) stiller krav om at det skal gis slik systematisk tilbakemelding.

Genetisk veiledning i forskningsprosjekter kan gis på ulike måter. Det kan gjøres internt i prosjektet eller ved henvisning til de medisinsk-genetiske avdelingene.

Faktaboks 6-5: Tilbakemelding om funn til forskningsdeltakere

I hvilken grad det skal gis tilbakemelding om resultater av genetiske undersøkelser til deltakerne i et forskningsprosjekt, kan variere fra prosjekt til prosjekt. I forarbeidene [325] skriver departementet at det må gjøres en konkret vurdering av hvilken informasjon som skal gis for hvert enkelt prosjekt, både av forskerne selv og av de regionale forskningsetiske komiteene i forbindelse med behandling av søknad om godkjenning av prosjektet.

Ifølge spesialmerknaden i forarbeidene [326] til bestemmelsen er det ikke tilstrekkelig at det i et forskningsprosjekt opplyses at det ikke kan utelukkes at det kan bli aktuelt å gi individuell tilbakemelding om utilsiktede funn for å omfattes av bioteknologiloven.

Selv om det i prosjektet er en beredskap for hvordan en skal håndtere eventuelle slike funn, vil dette ikke innebære at «deltakerne skal få individuell tilbakemelding». Beredskap for tilbakemelding av utilsiktede funn i enkelte tilfeller, enten dette er bestemt av forskningsprosjektet selv eller pålagt av REK, vil ikke innebære at prosjektet faller innenfor lovens virkeområde. Dersom forskningsprosjekter ikke omfattes av § 1-2 andre ledd, vil bestemmelsene i bioteknologiloven ikke få anvendelse for forskningen i prosjektet.

Kan forbudet i § 5-2 vanskeliggjøre enkelte typer forskning?

Bioteknologiloven § 5-2 fastsetter at genetiske undersøkelser bare skal «anvendes til medisinske formål med diagnostiske eller behandlingsmessige siktemål». Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) har stilt spørsmål om hvorvidt dette i enkelte tilfeller kan vanskeliggjøre viktig forskning.

Hvor langt forbudet mot å benytte genetiske undersøkelser strekker seg utover disse formålene er noe uklart og bør sees nærmere på, også i lys av formåls- og virkeområdebestemmelsen.

Prediktive genetiske undersøkelser reguleres i biomedisinkonvensjonen artikkel 12 og gjelder genetiske tester som kan benyttes for å forutsi genetiske sykdommer, eller som tjener enten til å identifisere den testede som bærer av et gen som er ansvarlig for en sykdom, eller til å påvise en genetisk disposisjon eller mottakelighet for en sykdom. Disse undersøkelsene skal bare utføres til helseformål eller til vitenskapelig forskning knyttet til helseformål, og under forutsetning av tilstrekkelig genetisk rådgivning. Det kan synes som om artikkel 12 er reflektert i bioteknologiloven § 5-2, men § 5-2 gjelder alle genetiske undersøkelser slik de er definert i § 5-1. Dermed gjelder § 5-2 for flere typer undersøkelser enn Biomedisinkonvensjonen artikkel 12. Bestemmelsen ble denne våren endret til å gjelde «[g]enetiske undersøkelser som nevnt i § 5-1 annet ledd bokstav a til c». Bestemmelsen vil dermed ikke gjelde ny bokstav d, som gjelder genetiske undersøkelser for å få informasjon om en persons fysiske eller mentale egenskaper eller anlegg, personlighetstrekk o.l. Det bør undersøkes om rekkevidden for bestemmelsen i § 5-2 bør endres.

Fungerer bestemmelsene i de ulike regelverkene i forhold til hverandre?

Forskning reguleres i ulike regelverk. Det kan være behov for å se nærmere på sammenhengen i regelverkene og om genetiske undersøkelser innen forskning er godt nok ivaretatt etter gjeldende bioteknologilov, særlig for forskning som faller utenfor helseforskningslovens virkeområde.

Biomedisinkonvensjonen artikkel 12 fastsetter krav om at genetiske undersøkelser som benyttes for å forutsi genetiske sykdommer, eller som tjener enten til å identifisere den testede som bærer av et gen som er ansvarlig for en sykdom, eller til å påvise en genetisk disposisjon eller mottakelighet for en sykdom, bare må utføres til helseformål eller til vitenskapelig forskning knyttet til helseformål, og under forutsetning av tilstrekkelig genetisk rådgivning.

Helseforskningsloven er begrenset til å gjelde medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger, som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom. Forskningsprosjekter som faller utenfor helseforskningslovens virkeområde, er for eksempel ikke underlagt krav til forhåndsgodkjenning fra regional etisk komité. Eksempler på slik forskning kan være der formålet hvor det forstås slik at man ikke skaffer til veie ny kunnskap om helse og sykdom. Dette kan være i innenfor eksempelvis helsetjenesteforskning, rettsmedisinsk forskning eller idrettsforskning.

Endringen i 2020 av bioteknologilovens virkeområde for forskning er regnet som en presisering av etablert fortolkning og praksis etter bioteknologiloven. Som følge av dette vil enkelte typer forskningsprosjekter falle utenfor lovens virkeområde. Det kan synes uklart om biomedisinkonvensjonens krav i artikkel 12 er tilstrekkelig ivare tatt for forskning som omfatter prediktive, presymptomatiske eller bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser hvis forskningen er unntatt kravene både i bioteknologiloven og helseforskningsloven.

En annen problemstilling er knyttet til bioteknologilovens virkeområde og kravet til samtykke til forskning i bioteknologiloven § 5-8 tredje ledd. Det er for det første et spørsmål om kravet om samtykke gjelder for forskning som faller utenfor bioteknologilovens virkeområde. Videre kan ordlyden i seg selv gi inntrykk av at samtykkekravet omfatter alle genetiske opplysninger, men dersom den leses i lys av bestemmelsens første ledd har regelen et snevrere omfang, slik at diagnostiske genetiske opplysninger ikke er omfattet av samtykkekravet. Det er videre et spørsmål om dette samtykkekravet skal vike for reglene om tilgang til opplysninger i helsepersonelloven og helseregisterloven. Samtykkekravet er diskutert i [Genomutredningen kapittel 4.8](#).

Behov for tydelig regulering av tilgang til og bruk av genomdata

I [Genomutredningen](#) omtaler Helsedirektoratet nåværende og framtidig behov for bruk av genomdata innen persontilpasset, genombasert medisin, for å legge til rette for en effektiv og sikker bruk, analyse, deling og lagring av storskala helsedata som inngår i persontilpasset medisin for helsehjelp, kvalitetssikring og forskning (sekundærbruk). Vi legger der til grunn at bruk, analyse og lagring mv. av genomdata vil kunne utgjøre en nødvendig del av helsehjelpen, og peker på behovet for tydelig regulering av bruk av genetiske rådata og helseopplysninger til helsehjelp for andre og kvalitetssikring, i tillegg til for forskning. For å sikre den enkeltes selvbestemmelse over egne genetiske opplysninger foreslås bredt samtykke for å dekke bruk til aktuelle formål.

Genomutredningen beskriver også behov for etablering av organisatorisk og teknisk infrastruktur for deling av genomdata i et nasjonalt genomsenter. Det pekes også på behovet for regelverksutvikling for å kunne dele data både nasjonalt og internasjonalt.

Helse Sør-Øst RHF har på oppdrag fra departementet satt i gang utredning av etablering av et genomsenter. Det er fastsatt i strategien for persontilpasset medisin og handlingsplan for kliniske studier [327] at regjeringen vil etablere et nasjonalt genomsenter med tilhørende registerløsninger. I strategien fremgår det at hovedmålsetningen med genomsenteret skal være å bidra til en felles nasjonal løsning for helsehjelp, kvalitetssikring og forskning på tvers av helseregionene innenfor persontilpasset medisin. Løsningen skal sikre rask og sikker dataoverføring med felles kommunikasjonsløsninger og dynamisk samtykkeløsning. Løsningen må være skalerbar, og ta opp i seg behovene fra nye fagfelt etter hvert som de blir modne. Løsningen må også ivareta grenseflater mot aktører utenfor spesialisthelsetjenesten, slik som blant annet universitetsmiljøene og Folkehelseinstituttet, samt ta høyde for internasjonalt samarbeid.

I 1+ Million Genomes-initiativet er som nevnt målet blant annet å bygge en infrastruktur for å støtte implementering av persontilpasset medisin i Europa ved tilgang til et sammenligningsgrunnlag for genomer til forskning, helsehjelp (til andre) og 'policymaking'. Dette vil kunne bidra til at forskning og helsehjelp i Europa har høyere kvalitet. Det har denne våren vært utredning på europeisk nivå av alternative rettslige grunnlag for å kunne dele genomdata og tilhørende helseopplysninger i 1+MG. I mangel av et felles europeisk juridisk grunnlag utover informert samtykke etter GDPR, ble det besluttet å basere dette på nasjonale rettslige grunnlag for 1+MG-formål inntil videre. Fra 2031 vil forordningen om et europeisk helsedataområde (EHDS) også gjelde deling av genetiske opplysninger og dette vil antakelig medføre behov for endringer i bioteknologiloven.

- [325] [Prop. 34 L \(2019–2020\) Endringer i bioteknologiloven mv., kapittel 13.5 \(regjeringen.no\)](#)
- [326] [Prop. 34 L \(2019–2020\) Endringer i bioteknologiloven mv., kapittel 16.1 \(regjeringen.no\)](#)
- [327] [Nasjonal handlingsplan for kliniske studier 2021-2025 \(regjeringen.no\)](#)

Genterapi

Genterapi er å påvirke en genetisk funksjon, ofte ved å regulere, reparere, erstatte, tilsette eller fjerne genetisk materiale. Behandling med genterapi har gått fra å være eksperimentell eller utprøvende, til å være en del av et ordinært behandlingstilbud i helsetjenesten. Bioteknologilovens bestemmelser om genterapi ble endret fra 1. juli 2020. Definisjonen av genterapi er nå lik i bioteknologiloven og legemiddellovgivningen/regelverk om avanserte terapier. Det innebærer blant annet at noen typer legemidler som tidligere ble ansett som genterapi etter bioteknologiloven, ikke er det lenger er det. Hva er konsekvensen av disse endringene?

Introduksjon til kapittelet

Genterapi er å påvirke en genetisk funksjon ved hjelp av et legemiddel som inneholder DNA eller RNA og der hensikten er å behandle eller forebygge sykdom hos et menneske. Genterapi går ut på å regulere, reparere, erstatte, tilsette eller fjerne en del av DNA-et i pasientens celler. Dette kan en oppnå ved å tilføre legemiddelet til kroppen eller ved å ta ut enkelte celler og behandle dem i et laboratorium [328].

EMA (European Medicines Agency) godkjente markedsføring av det første legemiddelet med genterapi i 2012; Glybera (alipogene tiparvovec) for behandling av lipoproteinlipase-mangel. Dette er omtalt i rapporten fra 2015.

Behandling med genterapi har gått fra å være eksperimentell eller utprøvende, til å være en del av et ordinært behandlingstilbud i helsetjenesten. Etter 2015 har flere legemidler med genterapi fått markedsføringstillatelse fra EMA for ordinær bruk i klinikken. Flere av disse terapiene er også tatt i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten i Norge, etter vurdering og beslutning gjennom Nye metoder. Rapporten [Evaluerings av bioteknologiloven 2015 \(PDF\)](#) omtaler prinsipper for genterapi, og vi viser til denne for generell informasjon om ulike typer genterapi. Beskrivelsen av genterapier som var godkjent på aktuelle tidspunkt, gir også en kort forklaring på virkemekanismer.

Bioteknologilovens bestemmelser om genterapi ble endret fra 1. juli 2020. Definisjonen av genterapi er nå lik i bioteknologiloven og legemiddellovgivningen/regelverk om avanserte terapier. Det innebærer blant annet at noen typer legemidler som tidligere ble ansett som genterapi etter bioteknologiloven, ikke er det lenger. Dette er nærmere omtalt nedenfor. En annen endring var at vilkår om at genterapi bare kan brukes i behandling av alvorlig sykdom ble fjernet. I evalueringen drøfter vi kort konsekvenser av noen av endringene.

Vi beskriver status for genterapiområdet gjennom en oversikt over genterapier som er tatt i bruk i kliniske studier eller ordinær klinisk bruk i Norge, og genterapier som er til vurdering eller har fått markedsføringstillatelse i EMA [329].

Helsedirektoratet har ikke data om hvor mange pasienter som er behandlet med genterapi i de kliniske studiene som er listet nedenfor, og heller ikke data om hvor mange som har fått behandling med genterapiene som er godkjent i Nye metoder. Vi er heller ikke kjent med at det finnes noen nasjonale oversikter med slike data.

[328] [Genterapi \(sml.snl.no\)](#)

Regulering av genterapi og modifisering av menneskets arveanlegg

Regulering av genterapi i bioteknologiloven, legemiddelovgivningen og genteknologiloven

Genterapi er særskilt regulert i bioteknologiloven kapittel 6, og gjennom legemiddelovgivningen, inkludert forordningen om avanserte terapier (ATMP-forordningen) [330]. Lovendringene i 2020 innebar flere endringer i bestemmelsene om genterapi:

- **Endring av definisjonen av genterapi i § 6-1:**

Før lovendringen i 2020 var definisjonen av genterapi i § 6-1: «Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.»

Etter denne definisjonen i bioteknologiloven omfattet genterapi all tilsiktet overføring av nukleinsyrer (DNA, RNA mv.) til celler i menneskekroppen eller til humane celler som skal overføres til menneskekroppen.

Etter lovendringen ble definisjonen av genterapi i bioteknologiloven harmonisert med definisjonen i legemiddelovgivningen, og i § 6-1 i bioteknologiloven er genterapi nå definert som «legemidler som er omfattet av definisjonen i forordning om avanserte terapier (EU) nr. 1394/2007 artikkel 2, jf. direktiv 2001/83 (legemiddeldirektivet) bilag 1 del IV pkt. 2.1».

Endringen innebærer bl.a. at vaksiner basert på DNA eller mRNA ikke lenger anses som genterapi etter definisjonen i bioteknologiloven. Det er i samsvar med praksis før lovendringen, og med direktoratets tidligere anbefalinger. Mer om dette nedenfor.

- **Endring i vilkår for bruk av genterapi i § 6-2:**

Før lovendringene i 2020 kunne genterapi bare benyttes i forbindelse med alvorlig sykdom. I 2020 ble § 6-2 endret til:

«Genterapi kan bare benyttes for behandling av sykdom eller for å hindre at sykdom oppstår. Genterapi og annen overføring av genetisk materiale til humane celler, foster og befruktede egg som medfører genetiske endringer som går i arv i kjønnsceller er forbudt.»

- **Bioteknologiloven § 6-3 ble opphevet.**

Denne bestemmelsen stilte krav om at behandlingsformer som innebar bruk av genterapi skulle godkjennes av departementet (delegert til Helsedirektoratet) og krav om at nye behandlingsformer skulle legges fram for Bioteknologirådet før det ble fattet vedtak.

Krav om skriftlig samtykke i bioteknologiloven § 6-4 ble videreført. Kravet gjelder uavhengig av om genterapi er en del av en klinisk studie eller gis som ordinær behandling.

Klinisk utprøving av legemidler med genterapi omfatter ofte bruk av genmodifiserte celler, derfor faller slike utprøvinger også inn under genteknologiloven. Etter 2015 er det gjort endringer i forvaltningen og vurdering av klinisk utprøving av legemidler med GMO. Ansvarer ligger hos Direktoratet for medisinske

produkter (DMP) [331]. Vi går ikke nærmere inn på dette temaet i vår evaluering av bioteknologiloven, men viser til omtale av Helsedirektoratets høringsvar til NOU 2023: 18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid [332], se punkt 7.4.

Biomedisinkonvensjonens bestemmelser om modifisering av menneskets arveanlegg

Norge har ratifisert Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin – ETS nr. 164 (heretter Biomedisinkonvensjonen). Biomedisinkonvensjonens artikkel 13 sier at «En inngripen som søker å modifisere menneskets arveanlegg, kan bare foretas til preventive, diagnostiske eller terapeutiske formål, og bare dersom den ikke har som siktemål å skape en modifikasjon i eventuelle etterkommeres arveanlegg».

Artikkel 13 har en formålsavgrensning for modifisering av menneskers arveanlegg – det kan bare gjøres når formålet er forebygging, diagnostikk eller terapi. Biomedisinkonvensjonen definerer ikke nærmere hva som regnes som en «modifisering av menneskets arveanlegg», men det fram går av forklaringsdokumentet (explanatory report [333]) at artikkel 13 gjelder alle typer modifisering

«(...) I alle tilfeller må enhver intervensjon som har som mål å modifisere det menneskelige genomet, utføres for forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske formål. Intervensjoner som har som mål å modifisere genetiske egenskaper som ikke er relatert til en sykdom eller en lidelse, er forbudt (...)» [334].

Europarådets styringskomite for menneskerettigheter i biomedisin og helse (CDBIO), som har et spesielt ansvar for Oviedokonvensjonen og tilleggsprotokollene, hadde registrert at det var usikkerhet om hvordan formålsbegrensningen skal forstås, og gjorde i perioden 2021 og 2022 et arbeid for å klargjøre. Ministerkomiteen i Europarådet vedtok avklaringen i september 2022.

Avklaringen sier dette om hvordan begrensningen til forebyggende, diagnostiske og terapeutiske formål skal forstås:[335]

- Artikkelen begrenser formålene for enhver intervensjon som har som mål å modifisere det menneskelige genomet, til forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske formål.
- En intervensjon som har som mål å modifisere det menneskelige genomet for forebyggende formål, vil ha som mål å unngå forekomsten av en sykdom eller lidelse. Sykdom og lidelse (også referert til som «lidelse» i paragraf 90 i forklaringsdokumentet), er definert i samsvar med internasjonalt aksepterte medisinske standarder. Et eksempel på slike medisinske standarder er WHOs internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og relaterte helseproblemer (ICD).
- En intervensjon som har som mål å modifisere det menneskelige genomet for diagnostiske formål, vil ha som mål å identifisere en sykdom eller lidelse, eller en genetisk variant/faktor assosiert med utviklingen av en sykdom eller lidelse som definert ovenfor.
- En intervensjon som har som mål å modifisere det menneskelige genomet for terapeutiske formål, vil ha som mål å kontrollere symptomer på en sykdom eller lidelse, bremse eller reversere dens progresjon, eller behandle sykdommen eller lidelsen, for eksempel ved å fjerne dens underliggende årsak.
- I forskningssammenheng er det tillatt å gjøre intervensjoner som har som mål å modifisere det menneskelige genomet for å få kunnskap som er relevant for disse tillatte formålene. Slik kunnskap kan være relevant for forståelsen av de biologiske faktorene assosiert med sykdommer eller lidelser eller deres virkningsmekanisme, og for å utvikle metoder for å behandle, diagnostisere eller forhindre forekomsten av slike sykdommer eller lidelser.

Kort om anbefalinger i Helsedirektoratets rapport om evaluering av bioteknologiloven fra 2015

Rapporten [Evaluering av bioteknologiloven 2015 \(PDF\)](#) gir eksempler på bruk av genterapi i kliniske studier og diskuterer regulering av genterapi. Helsedirektoratet pekte bl.a. på at det er uheldig at genterapi reguleres ulikt i bioteknologiloven og legemiddellovgivningen, og foreslo derfor en harmonisering av regelverket.

Direktoratet pekte i rapporten på utfordring med definisjonen av genterapi i bioteknologiloven «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner»:

«(...) En utfordring er at slik definisjonen i § 6-1 lyder i dag, omfatter den også visse vaksiner som brukes – og har blitt brukt lenge – i den norske helsetjenesten. Det vanligste eksemplet er MMR-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet. Definisjonen av et genterapeutikum slik denne fremkommer av legemiddelforskriften unntar spesifikt vaksiner mot smittsomme sykdommer fra definisjonen som genterapeutikum (...)»

Direktoratet pekte videre på forskjeller i definisjonen av genterapi i legemiddelregelverket og bioteknologiloven:

«(...) Videre begrenser legemiddelregelverket et genterapeutikum til bare å omfatte rekombinante nukleinsyrer, dvs. genetisk materiale som er laget ved genteknologiske metoder og ikke forekommer naturlig (...)»

Og videre:

«(...) En annen forskjell mellom definisjonene, er at mens bioteknologiloven definerer genteknologi som en overføring av genetisk materiale "til humane celler" er det i direktivet om avansert terapi tilstrekkelig at overføringen av genbaserte medisinske produkter skjer «til mennesker». Det vil derfor også finnes behandlinger som anses som genterapi etter legemiddellovgivningen, men ikke etter bioteknologiloven (...)»

Direktoratet påpekte også at definisjonen av genterapi i legemiddelforskriften unntar spesifikt vaksiner mot smittsomme sykdommer fra definisjonen, og at det neppe var lovgivers intensjon at vanlige vaksiner etter norsk regelverk skal anses som genterapi. Direktoratet påpekte det burde vurderes endring i bioteknologiloven på dette punktet. Direktoratet uttalte videre at definisjonene av hva som regnes som genterapi bør være likt i regelverket.

Direktoratet diskuterte også kravet om at genterapi bare kunne tilbys for behandling av alvorlig sykdom. Vi pekte blant annet på at vurderingen av kvalitet, risiko, usikkerhet og nytte som gjøres for legemidler som omfattes av EUs forordning om avanserte terapier vil ivareta de hensynene som lå bak kravet om alvorlig sykdom. Direktoratet pekte også på at krav om alvorlig sykdom kan slå uheldig ut for tilgang til ev. genterapi med lav risiko og stor nytte, for eksempel for kroniske tilstander.

[330] [Advanced therapy medicinal products: Overview \(ema.europa.eu\)](#)

[331] [Søknad om klinisk utprøving av GMO i legemidler til mennesker \(dmp.no\)](#)

[332] Offentlig høring av NOU 2023:18 [Høringssvar fra Helsedirektoratet \(regjeringen.no\)](#)

[333] [CETS 164 - Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine \(rm.coe.int\)](#)

[334] Se artikkel 90 i [CETS 164 - Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine \(rm.coe.int\)](#) Oversettelsen er utført ved hjelp av microsoft copilot.

[335] Se [Intervention on the human genome. Re-examination process of article 13 of the Oviedo Convention. Conclusions and clarifications \(rm.coe.int\)](#) på [Genome editing Technologies \(Human Rights and Biomedicine, coe.int\)](#)

Status og utvikling: Bruk av genterapi i Norge

Før endring av bioteknologiloven i 2020 var definisjonen av genterapi i § 6-1 som følger: Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner. Denne definisjonen var videre enn definisjonen av genterapi i legemiddellovgivningen.

Det var krav om godkjenning av genterapi etter bioteknologiloven § 6-3: Behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd, skal godkjennes av departementet. Det var også krav om virksomhetsgodkjenning etter bioteknologiloven § 7-1 for virksomheter som benytter genterapi i behandling av pasienter, både genterapi i kliniske studier og genterapi med markedsføringstillatelse og/eller vedtak om bruk i nye metoder. Myndighet til å gi godkjenning for behandling og virksomhetsgodkjenning var delegert til Helsedirektoratet.

Godkjenningskravene gjaldt både for kliniske studier med genterapi og for bruk av genterapi godkjent av EMA og med markedsføringstillatelse i Norge.

Direktoratet praktiserte godkjenningsbestemmelsene slik at vaksiner mot smittsomme sykdommer var unntatt, selv om vaksiner basert på overføring av genetisk materiale til humane celler (inkl. DNA-, mRNA- og virus-baserte vaksiner) i utgangspunktet var omfattet av bioteknologilovens definisjon av genterapi.

Muligheten for å inkludere profylaktiske virusbaserte vaksiner ble ikke diskutert i forarbeidene fra 2002 og 2003 [336]. Meld. St. 39 (2016-2017) om evalueringen av bioteknologiloven (kapittel 9) støttet direktoratets praksis. Her har departementet anbefalt at vaksiner brukt i det nasjonale vaksineprogrammet ikke skal trenge noen godkjenning i henhold til bioteknologiloven. Det er uttalt at årsakene til denne anbefalingen er at disse vaksinene anses som sikre og derfor ikke skal trenge en grundig evaluering i henhold til bioteknologiloven. Det ble også understreket at de allerede har vært brukt i flere år. Det samme kan gjelde for profylaktiske vaksiner mot mikrobielle agenter. Terapeutiske vaksiner skal fortsatt betraktes som genterapi. Stortinget støttet denne anbefalingen.

Oversikt over klinisk utprøving av genterapi vurdert etter bioteknologiloven fra 2015 til og med juni 2020

Søknader som ble behandlet etter bioteknologiloven, ble også vurdert og godkjent av REK (jf. helseforskningsloven) og Statens legemiddelverk (etter regelverk om klinisk utprøving av legemidler).

I rapportene om evaluering av bioteknologiloven fra 2011 og 2015 har vi omtalt tidligere studier med genterapi som Helsedirektoratet har vurdert.

Klinisk utprøving av genterapi skulle vurderes etter bioteknologiloven fram til lovendringene om genterapi trådte i kraft 1. juli 2020. Bioteknologirådet fikk alle nye typer genterapi til uttalelse, og fikk også mulighet til å uttale seg om nye indikasjoner for bruk av genterapi som Helsedirektoratet tidligere hadde godkjent for bruk i kliniske studier.

Nedenfor viser vi en oversikt over kliniske studier med genterapi som Helsedirektoratet har vurdert etter tidligere § 6-3 om godkjenning av genterapi bioteknologiloven. Disse studiene er også vurdert av Legemiddelverket [337] (etter forskrift om kliniskutprøving av legemidler) og REK.

Tabell 7-1 viser tittelen på studien, hva slags type genterapi det er snakk om, hvilken/hvilke indikasjon(er) behandlingene prøves ut på. Alle utenom én studie (utprøving av V937, et naturlig forekommende onkolytisk virus i 2020) er utprøving av legemidler som inneholder GMO. De aller fleste studiene er legemidler mot kreft.

Vi har ingen i eksempler på at studier med bruk av genterapi fikk godkjenning av REK og Legemiddelverket [338], men at bruken av genterapi i studien ikke ble godkjent av Helsedirektoratet etter tidligere § 6-3 i bioteknologiloven. Vi har heller ingen eksempler på det motsatte. I praksis var det ofte en dialog mellom direktoratet og Legemiddelverket om studien.

Vi har heller ingen eksempler på at Bioteknologirådet uttalte seg negativt til bruk av genterapi i noen av studiene som ble vurdert i perioden. I praksis ble mange av søknadene som ble sendt til rådet behandlet administrativt.

Tabell 7-1 Genterapi vurdert og godkjent av Helsedirektoratet etter tidligere § 6-3 i forbindelse med klinisk utprøving av Helsedirektoratet [339]. Gjelder perioden 2015 til og med 1. juli 2020.

Årstall	Indikasjon/sykdom	Tittel på studie	Beskrivelse av genterapi
2015	Behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos barn og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne.	En studie av effekt og sikkerhet av CTL019 hos barn, ungdommer og unge voksne med akutt lymfatisk leukemi (ALL) (CTL019B2202) og En studie av effekt og sikkerhet av CTL019 hos pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) (CTL019C2201)	Behandlingen skal benytte autologe T-celler som er genmodifisert ved bruk av en lentiviral vektor til stabil overføring av et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR). Den kimære antigenreseptoren vil uttrykkes på T-cellenes overflate og målstyre dem til B-cellene. T-cellene binder til CD19 og destruerer de maligne B-cellene.
		A phase II, single arm, multicentre open label trial to	

2018	Behandling moden B-celle non-Hogkins lymfom hos barn til pasienter med tilbakefall og pasienter som ikke har respondert på annen behandling (refraktær sykdom).	determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in paediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA).	CTL019, en autolog immuncelleterapi basert på reprogrammering av pasientens egen T-celler med en transgen kimær antigen-reseptor (CAR), slik at T-cellene kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19- antigenet (i hovedsak kreftcellene). CAR-reseptoren introduseres til cellene ved hjelp av en replikasjonsdefekt lentivirusvektor.
2018	Behandling for aggressivt B-celle non -Hodgins lymfom til pasienter med tilbakefall og pasienter som ikke har respondert på annen behandling (refraktær sykdom).	Tisagenlecleucel versus standard care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA).	CTL019, en autolog immuncelleterapi basert på reprogrammering av pasientens egen T-celler med en transgen kimær antigen-reseptor (CAR), slik at T-cellene kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19- antigenet (i hovedsak kreftcellene). CAR-reseptoren introduseres til cellene ved hjelp av en replikasjonsdefekt lentivirusvektor.
2018	Voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som ikke har respondert på minst to foregående systemiske behandlinger, inkludert behandling med anti-CD20 antistoff (som feks rituximab) og alkyliserende stoffer. Pasienter som hadde fått tilbakefall etter stamcelletransplantasjon kunne også inkluderes.	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.	CTL019, en autolog immuncelleterapi basert på reprogrammering av pasientens egen T-celler med en transgen kimær antigen-reseptor (CAR), slik at T-cellene kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19- antigenet (i hovedsak kreftcellene). CAR-reseptoren introduseres til cellene ved hjelp av en replikasjonsdefekt lentivirusvektor.
2019	Behandling for Fabrys sykdom, en medfødt, arvelig prodigerende sykdom som skyldes mangel på alfa-galaktosidase. Mangel på dette enzymer fører til opphoping av glykosfingolipider i kroppen, og kan gi livstruende symptomer (bl.a. manglende hjerte – eller nyrefunksjon).	A Phase 1/2 Baseline-controlled, Non-randomised, Open-label, Singleascending Dose Study of a Novel Adeno-associated Viral Vector /FLT190 in Patients with Fabry disease (MARVEL).	FLT190 er basert på genmodifisering av replikasjonsdefekt adenovirus, slik at det kan uttrykke og produsere funksjonell alfa-galaktosidase i leverceller.
	Behandling for langt kommet eller	ONCOS C824: En studie av ONCOS-102, et genmodifisert adenovirus, etterfulgt av pembrolizumab	ONCOS-102 er et genmodifisert, replikasjonskompetent adenovirus med onkolytisk effekt. Virus er genmodifisert slik at det bare skal kunne replikere i kreftceller med defekter i Rb-p16 reaksjonsveien. Infeksjon med ONCOS-102 fører til lysing av

2019	inoperabel føflekkreft som ikke responderer på behandling med PD-1 hemmer.	for behandling av pasienter med melanom (føflekkreft) med sykdomsutvikling etter tidligere behandling med PD-1 hemmer.	kreftcellene (celledød), dermed frigjøres ONCOS-102 viruspartikler som kan infisere nye kreftceller. ONCOS102 har med seg genet for GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). GMCSF uttrykkes i infiserte celler, og stimulerer til økt immunologisk respons mot kreftcellene.
2019	Behandling for multipel myelom hos pasienter med tilbakefall og pasienter som ikke har respondert på annen behandling (refraktær sykdom).	A Phase 3, Multicenter, Randomised, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)(KarMMa-3).	bb2121 er autolog immuncelleterapi basert på reprogrammering av pasientens egen T-celler med en transgen kimær antigen-reseptor (CAR), slik at T-cellene kan identifisere og eliminere celler som uttrykker B-cell modningsantigen antigen (BCMA). CAR-reseptoren introduseres til cellene ved hjelp av en replikasjonsdefekt lentivirusvektor.
2020	Ondartet føflekkreft (malignt melanom) med spredning (metastaser) i stadium III eller IV.	A Phase 2, Randomized Clinical Study of intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab alone in Participants with Advances/Metastatic Melanoma.	V937 er et naturlig forekommende, levende onkolytisk virus av typen enterovirus. Viruset infiserer celler som uttrykker et spesielt overflatemolekyl – ICAM-1/CD54 Dette molekylet er oppregulert i metastatiske melanomceller. Kreftcellene infiseres lettere med V937 enn andre celler, og infeksjonen fører til at kreftcellene lyseres (drepes). Kroppens immunforsvar stimuleres dermed til å spesifikt angripe kreftcellene. V937 er klassifisert som genterapi etter ATMP-direktivet.
2020	Behandling for HPV 16-positiv livmorhalskreft, med svulst som ikke kan fjernes, til pasienter som ikke er kvalifisert for standard behandling, eller der standard behandling ikke har lyktes.	A multi-Centre, Open-label Phase 2a Trial of the Combination of VB10.16 and Atezolizumab in Patients with Advanced or Recurrent, Non-resectable HPV16-Positive Cervical Cancer.	VB10.16 er en terapeutisk DNA-basert vaksine, som gis i kombinasjon med atezolizumab. VB10.16 koder for et rekombinant protein som inneholder inaktivert protein E6 og E7 fra HPV16-virus koblet til et humant protein som skilles ut fra spesifikke celler i immunforsvaret (makrofager). Vaksine med VB10.16 gir en sterk immunrespons mot HPV16-antigenene E6 og E7, og dermed mot celler som er infisert med HPV16.

I tillegg vurderte Helsedirektoratet at en klinisk studie med utprøving av legemiddel som inneholdt GMO falt utenfor bioteknologilovens bestemmelser om genterapi. Dette var en studie av en genmodifisert virusvektor (cytomegalovirus, CMV) som skulle gis som profylaktisk vaksine til pasienter som ventet på

nyretransplantasjon [340]. Legemiddelet, HB-101 er en vaksine til pasienter som venter på nyre-transplantasjon fra donorer som er positive for dette viruset. Pasientene har ikke antistoffer mot dette viruset i blodet, som er basert på. Vaksinen består av to modifiserte lymfocytiske CMV-vektorer som genmodifisert slik at de ikke kan formere seg (replikere). Virus-vektorene er videre modifisert slik at de uttrykker ulike deler av humant CMV. Genmodifisert virus vil indusere en immunrespons hos pasientene, slik at pasientene blir immune overfor CMV.

Helsedirektoratet begrunnet vurderingen slik: Dette er en profylaktisk vaksine basert på genmodifisert virusvektor. Vaksinen er designet for å stimulere immunreaksjon, og integreres ikke i målcellenes genom. Vaksinen er ikke designet for å gjøre endringer i gener eller påvirke funksjonen til spesifikke gener i pasienten. Virkemekanismen er dermed mer lik andre virus-baserte vaksiner mot ulike mikrober. Regelverket for genterapi har vært praktisert slik at denne typen profylaktiske vaksiner ikke regnes som genterapi etter bioteknologiloven.

Genterapi med markedsføringstillatelse som er vurdert og godkjent etter bioteknologiloven

Genterapi skulle vurderes etter bioteknologiloven fram lovendringer om genterapi trådte i kraft 1. juli 2020.

Før lovendring i 2020 var det tre godkjenningsprosesser for genterapi som tas i bruk gi den offentlige spesialisthelsetjenesten.

1. Markedsføringstillatelse (MT) i Norge -> ansvarlig myndighet: Legemiddelverket [341]
2. Godkjenning etter bioteknologiloven -> ansvarlig myndighet: Helsedirektoratet
3. Beslutning om bruk i offentlig spesialisthelsetjeneste - Beslutningsforum for nye metoder

I praksis kunne ikke Helsedirektoratet avslå søknader om godkjenning etter § 6-3 for genterapier med markedsføringstillatelse fordi det ville hindret at genterapien kunne brukes i Norge. Godkjenningskravet ga derfor merarbeid uten å ha noen reell effekt, utover det at direktoratet kunne stille vilkår for bruk og krav til informasjon mv.

Legemiddelverket, Helsedirektoratet og Nye Metoder utarbeidet rutiner for best mulig samkjøring av prosessene.

Oppsummert [342]:

- Nye metoder startet prosess for metodevurdering på bakgrunn av metodevarsel utarbeidet av Legemiddelverket eller forslag fra produsent, virksomhet eller andre.
- Når metodevurdering var bestilt, fikk Helsedirektoratet en henvendelse fra sekretariatet Nye metoder om å vurdere legemiddelet etter bioteknologiloven. Helsedirektoratet kontaktet firmaet for å få tilsendt nødvendig dokumentasjon.
- Helsedirektoratet innhentet nødvendig dokumentasjon, og sendte saken til uttalelse til Bioteknologirådet. Helsedirektoratet startet vurdering, men tok ikke stilling til om det kunne gis godkjenning etter bioteknologiloven før det forelå en metodevurdering.

Metodevurderingen setter ny genterapi inn i den norske behandlingskonteksten. Metodevurderingen vurderer det nye legemiddelet mot den eksisterende behandlingen i Norge og om effekt av det nye legemiddelet er akseptabelt i forhold til prisen på produktet og allerede eksisterende behandling. Metodevurderingen kan gi nye opplysninger som har betydning for hva slags informasjon som gis til

personer som skal få behandlingen, og hvilke krav som stilles til virksomhetene som ønsker å bruke metoden.

- Sekretariatet Nye metoder sendte metodevurderingen til beslutning i RHF-ene når det forelå godkjenning etter bioteknologiloven. Beslutningsforum for nye metoder beslutter om metoden kan tas i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten.

Godkjenning etter bioteknologiloven forutsatte at legemiddelet hadde markedsføringstillatelse (MT) i Norge. Legemiddelverket [343] kunne utstede nasjonal MT for genterapier når MT var gitt gjennom sentral prosedyre ved Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Genterapier som hadde MT og var godkjent etter bioteknologiloven kunne brukes i private sykehus med godkjenning etter bioteknologiloven § 7-1 selv om de ikke ble tatt i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten.

Vi har ingen eksempler på at genterapi med markedsføringstillatelse fra Legemiddelverket ikke fikk godkjenning etter bioteknologiloven. Vi har heller ingen eksempler på at Bioteknologirådet uttalte seg negativt om bruk av disse genterapiene.

Tabell 7-2 nedenfor viser en oversikt over genterapier med markedsføringstillatelse som Helsedirektoratet har godkjent etter tidligere bestemmelse om godkjenning av genterapi i bioteknologiloven § 6-3. Disse legemidlene/genterapiene er også vurdert av Legemiddelverket (markedsføringstillatelse) og Nye Metoder. Tabellen viser hva slags type genterapi det er snakk om, hvilken/hvilke indikasjon(er) den ble godkjent for, og utfall av behandling i Nye Metoder.

Tabell 7-2 Genterapi med MT vurdert og godkjent av Helsedirektoratet etter bestemmelsene i bioteknologiloven. Gjelder perioden 2015 til og med 1. juli 2020.

Årstall	Type genterapi	Indikasjon	Nye Metoder
2017	Imlygic (talimogenlaherparepvec) er en okonkolytisk immunterapi basert på genmodifisering av herpes simplex-virus (HSV-1). Viruset er modifisert slik at det replikerer i kreftcellene og uttrykke det immunstimulerende proteinet GM-CSF. Det fører til at kreftcellene angripes og dør gjennom T-cellemediert immunrespons.	Behandling kan tilbys voksne med ikke-opererbart melanom med lokal eller distale metastaser (Stage IIIB, IIIC og IVM1a) uten sykdom i bein, hjerne, lunger eller andre indre organer (no bone, brain, lung or other visceral disease).	Beslutning juni 2018 [344]: Innføres ikke.
2018	Spinraza (nusinersen) er et syntetisk antisense oligonukleotid som gjør det mulig å produsere et full-lengde SMN-protein fra SMN2 genet. Spinraza binder seg til en spesifikk del av SMN2-RNA, og blokkerer mekanismer som «kutter» vekk en del av koden for proteinet (resultatet er at exon 7 ikke spleises ut). Dermed inneholder RNA-molekylet den koden som trengs for å produseres et full-lengde protein.	Behandling for spinal muskelatrofi (SMA) tilbys barn under 18 år, under nærmere bestemte forutsetninger. Indikasjonen ble senere oppdatert i samsvar med beslutninger i Nye metoder.	Beslutning oktober 2018 [345]: tas i bruk på nærmere bestemte indikasjoner.
	Kymriah (tisagenlecleucel) lages fra pasientens egne T-celler høstet fra perifert blod. T-cellene modifiseres ved hjelp av en virusvektor (basert på	Refraktær (responderer ikke på behandling) eller	

2018	HIV-virus) til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD-19. CD-19-proteinet uttrykkes på overflaten av de ondartede B-cellene som forårsaker kreft (og på andre B-celler). Når genmodifiserte T-celler føres tilbake til pasienten, kan de gjenkjenne og angripe B-celler som uttrykker CD-19.	tilbakevendende - akutt lymfoblastisk B-celle leukemi (B-ALL) hos barn og unge voksne opp til 25 år - diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne over 18 år.	Beslutning desember 2018 [346]: Tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.
2019	Yescarta (aksikabtagenciciloleucel) lages fra pasientens egne T-celler høstet fra perifert blod. T-cellene modifiseres ved hjelp av en ikke-selvaktiverende retrovirusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD-19. CD-19-proteinet uttrykkes på overflaten av de ondartede B-cellene som forårsaker kreft (og på andre B-celler). Når genmodifiserte T-celler føres tilbake til pasienten, kan de gjenkjenne og angripe B-celler som uttrykker CD-19.	Behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær (responderer ikke på behandling) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.	Beslutning oktober 2022 [347]: Tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.
2020	Den aktive substansen i Luxturna (voretigen neparvovek) er en genmodifisert adenoassosiert virusvektor som kan overføre friske kopier av RPE65 genet til cellene i retina, slik at disse cellene kan produsere et funksjonelt enzym. Viruset er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdom i mennesker.	VN/Luxturna kan gis til barn og voksne med synstap på grunn av arvelig retinadystrofi, der det er bekreftet at pasienten har mutasjon i begge RPE65 allelene. Behandling med VN/Luxturna forutsetter at pasienten har et tilstrekkelig antall levedyktige retinaceller.	Beslutning april 2023 [348]: Tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.

Helsedirektoratet mottok varsel om metodevurdering for ny genterapi til behandling av spinal muskelatrofi, Zolgensma (onasemnogenabeparvovec), i april 2019 og for Zyntelgo (Lentiviral genterapi for behandling av beta-talassemi) i mai 2019. Basert på rutinene beskrevet over, skulle Helsedirektoratet ferdigbehandle saken når metodevurderingene forelå. Bioteknologiloven ble endret fra 1. juli 2020, og på det tidspunktet var ikke de aktuelle metodevurderingene ferdige. Derfor ble ikke Zolgensma og Zyntelgo vurdert og godkjent etter bioteknologiloven. Krav om godkjenning av virksomheter som ønsker å tilby behandlingene falt også bort.

Tabell 7-3 nedenfor viser en oversikt over genterapier med markedsføringstillatelse som ble ferdigvurdert etter at bioteknologilovens bestemmelser om genterapi ble endret fra 1. juli 2020. Disse er vurdert av Legemiddelverket/Direktoratet for medisinske produkter og Nye Metoder. Tabellen viser hva slags type genterapi det er snakk om, hvilken/hvilke indikasjon(er) den ble godkjent for, og utfall av behandling i Nye Metoder. Årstall indikerer årstall for oppstart for metodevurdering. Vi har ikke inkludert genterapier hvor markedsføringstillatelse ble trukket før det ble tatt en beslutning i Nye Metoder [349]. Vi har heller ikke tatt med legemidler som ikke lenger er klassifisert som genterapi [350].

Tabell 7-3 Genterapi [351] vurdert av Legemiddelverket/Direktoratet for medisinske produkter og Nye Metoder

Metode-vurdering	Type genterapi	Indikasjon	Beslutning Nye Metoder

2019	Zynteglo (Lentiviral genterapi for behandling av beta-talassemi) er basert på modifisering av pasientens egne stamceller. Personer med beta-talassemi har mutasjoner i genet for betaglobin som reduserer syntesen av normale betakjeder og produserer hemoglobin som ikke fungerer normalt. De trenger derfor jevnlig blodoverføringer. Zynteglo er basert på overføring av normale kopier av genet for betaglobin til cellene. Genterapien består av autolog (pasientegen) cellepopulasjon beriket med CD34+ hematopoietiske stamceller genmodifiseres med lentiviral vektor som koder for genet for betaA-T87Q-globin. Den lentivirale vektoren er modifisert så den ikke forårsaker sykdom. Pasientene kan dermed unngå blodtransfusjoner.	Zynteglo er indisert for behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig beta-talassemi (TDT) som ikke har en β^0/β^0 genotype og som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon, men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig.	Beslutning november 2020 [352]: tas ikke i bruk.
2020	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) er en genterapi for behandling av SMA, rettet mot genfeilen som forårsaker SMA. Metoden omfatter bruk av et ikke replikerende virus til å levere en funksjonell kopi av genet som koder for SMN proteinet til pasientens motornevroner. Genterapien fører til uttrykk av SMN proteiner i barnets motornevroner, og kan ifølge FDA gi bedre muskelbevegelse og -funksjon hos barn, og bedre overlevelse. Zolgensma er en erstatning for SMN1-genet og gis en gang. Tilførsel av genet kan	Zolgensma kan tilbys som behandling av SMA hos spebarn og barn opp til 2 års alder som har 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet.	Beslutning oktober 2021 [353]: tas i bruk på nærmere bestemte kriterier.

	stoppe ytterligere tap av motornevroner, men behandlingen kan ikke gjenopplive døde nevroner,		
2020	Translarna (ataluren) er en genterapi for behandling av Duchenne muskeldystrofi. Sykdommen skyldes en mutasjon i DMD-genet på X-kromosomet. Hos 10-15 prosent av gutter med DMD er mutasjonen en såkalt nonsense-mutasjon som fører til et prematurt stopp-kodon. Dette gjør at translasjonen (omsetting fra mRNA til protein) i ribosomene blir avbrutt før det er dannet et funksjonelt protein. Ataluren virker spesifikt på nonsense-mutasjoner, og gjøre det mulig for proteinsyntese-apparatet å komme forbi stoppkodon, slik at det lages et funksjonelt protein [354].	Behandling av Duchenne muskeldystrofi som er resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre. Nonsense-mutasjonen i dystrofingenet bør fastsettes ved hjelp av genetiske tester. Vurderes på indikasjon ikke-ambulatoriske og ambulatoriske pasienter.	Beslutning august 2022 [355]: tas ikke i bruk for ambulatoriske pasienter. I oktober 2024 bestemte EMA at den betingede markeds-førings-tillatelsen for legemiddelet ikke skulle forlenges [356]. Per 26. mai 2025 foreligger det ikke ny beslutning på indikasjon ikke-ambulatoriske pasienter.
2021	Libmeldy (atidarsagene autotemcel) er en genterapi, som er laget spesielt for barnet fra barnets egne celler. Stamceller samles inn fra barnets benmarg eller blod, og i et laboratorium blir det satt inn en fungerende kopi av ARSA-genet i cellene. Når barnet får Libmeldy, som er laget av disse endrede cellene, vil cellene begynne å lage ARSA (arylsulfatase A) som kan bryte ned sulfatidene i	Behandlingen må helst gis før barnet har utviklet tegn eller symptomer på sykdommen, men kan også gis til barn med tidlige symptomer hvis symptomene ikke utvikler seg raskt. Libmeldy brukes til behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes med bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A-genet (ARSA) som leder til redusert ARSA-enzymaktivitet hos: • barn med sen-infantil form som ikke har begynt å utvikle symptomer • barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt	Beslutning juni 2023 [357] : tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.

	nervecellene og andre celler i barnets kropp. Dette kan bremse utviklingen av sykdommen. Libmeldy er en engangsbehandling.	å utvikle symptomer • barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt. Screening for MLD er en del av nyfødtscreeningen fra januar 2025.	
2021	Lenadogene nolparvovec er en genterapi til behandling av Lebers hereditære optikusnevropati (LHON). Legemiddelet er basert på genmodifisert adenovirusvektor (AAV2) som introduserer en frisk kopi av ND4-genet til cellekjernen. Siden produkt av ND4-genet er et mitokondieprotein, må mRNA fra det friske ND4-proteinet fraktes fra cellekjernen til mitokondriemembranen, hvor det friske ND4-proteinet produseres.	Behandling av LHON, som er en arvelig sykdom som gir sterkt nedsatt syn og blindhet. Den kjennetegnes ved relativt plutselig dobbeltsidig synstap, og de fleste med LHON blir funksjonelt blinde. Mer enn 95 prosent av tilfellene med LHON er primært forårsaket av tre forskjellige mitokondrielle DNA (mtDNA) punktmutasjoner, i 60 prosent er det en G11778A mutasjon i ND4-genet. Søknad om markedsføringstillatelse ble trukket av firma hosten 2023.	Beslutning oktober 2023 [358]: tas ikke i bruk.
2023	Risdiplam (Evrysdi) [359] er en mRNA spleisemodifikator som øker produksjonen av fullengde SMN2-protein. Det er designet slik at det kan krysse blod-hjernebarrieren, og kan dermed nå organer og vev som trenger SMA-proteiner, som for eksempel sentralnervesystemet, hjerte og muskler. Behandlingen gis oralt en gang om dagen.	Risdiplam kan gis som behandling av av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2.	Beslutning januar 2024 [360]: tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.
	Tecartus (brexucabtagene autoleucel) er en genterapi		

2023	basert på genetisk modifisering av pasientens ene T-celler. Disse cellene modifiseres til CAR-T-celler ved å sette inn et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som er laget for å kjenne igjen CD19. CD19 er et protein som er uttrykt på overflaten til B-celler. Når CAR-T-cellene kjenner igjen CD19 på B-cellene vil de aktiveres, proliferere og drepe B-cellene ved T-cellemediert cytotoxicitet og sekresjon av inflammatoriske cytokiner.	Tecartus kan brukes for behandling av voksne med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer).	Beslutning september 2024 [361]: tas i bruk på nærmere bestemte vilkår.
------	---	--	---

Nye Metoder har også vurdert legemiddelet **Givlaari (givosiran)** som er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre. Dette legemiddelet er laget av det genetiske materialet siRNA (small interfering RNA), og påvirker produksjon av et enzym som er involvert tidlig i produksjonen av hem. Ved å blokkere dette tidlige trinnet av hemproduksjon hos pasienter med akutt intermitterende porfyri (AIP), vil givosiran hindre de neste trinnene som produserer substanser som hopper seg opp i kroppen og forårsaker symptomer ved AIP.

Dette legemiddelet var å anse som genterapi etter tidligere definisjon i bioteknologiloven, men er ikke å anse som genterapi etter at definisjonen i bioteknologiloven § 6-1 ble endret.

Vurdering i Nye metoder: Beslutning september 2021 [362] om at legemiddelet ikke tas i bruk. Etter dette ble det gitt et nytt oppdrag om en metode-vurdering av en sub-populasjon. Status per april 2025 er at leverandøren har ikke levert dokumentasjon og Nye Metoder har avbestilt oppdraget.

[336] [Ot.prp. nr. 64 \(2002-2003\) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. \(bioteknologiloven\) \(regjeringen.no\)](#)

[337] Nå Direktoratet for medisinske produkter (fra 1. januar 2024).

[338] Nå Direktoratet for medisinske produkter

[339] Basert på saker som Helsedirektoratet har hatt til vurdering etter § 6-3.

[340] Studie vurdert i 2018: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of HB-101, a Bivalent Cytomegalovirus (CMV) Vaccine, in CMV-Seronegative recipient (R-) Patients Awaiting Kidney Transplantation from Living CMV-Seropositive Donors (D+). [A Study of CMV Vaccine \(HB-101\) in Kidney Transplant Patients | \(clinicaltrials.gov\)](#)

[341] Nå Direktoratet for medisinske produkter (fra 1. januar 2024).

[342] Sak 18/11016 hos Helsedirektoratet: [Genterapi - Godkjenningssprosess for legemidler med markedsføringstillatelse – 2018/11016 – Helsedirektoratet \(einnsyn.no\)](#)

- [343] Fra 1.01.2024: Direktoratet for medisinske produkter.
- [344] [Talimogene laherparepvec \(Imlygic/T-Vec\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [345] [Nusinersen \(Spinraza\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [346] [Tisagenlecleucel \(Kymriah\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [347] [Axicabtagene ciloleucel \(Yescarta\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [348] [Voretigene Neparvovec \(Luxturna\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [349] Gjelder Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-mutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi.
[Elivaldogene autotemcel \(nyemetoder.no\)](#)
- [350] Gjelder [Givosiran \(Givlaari\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [351] Oversikten er laget ved å søke ordet «genterapi» på nettsiden nyemetoder.no. Siste søk 26. mai 2025. Helsedirektoratet kan ikke garantere at oversikten er fullstendig.
- [352] [Betibeglogene autotmcel \(Zynteglo\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [353] [Onasemnogene abeparvovec \(Zolgensma\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [354] [Translarna \(ema.europa.eu\)](#)
- [355] [Ataluren \(Translarna\) - Indikasjon II \(nyemetoder.no\)](#)
- [356] [Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine \(ema.europa.eu\)](#)
- [357] [Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A \(Libmeldy\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [358] [Lenadogene nolpharvovec \(nyemetoder.no\)](#)
- [359] [How Evrysdi® \(risdiplam\) Works To Treat SMA \(evrysdi-hcp.com\)](#)
- [360] [Risdiplam \(Evrysdi\) - Indikasjon III \(nyemetoder.no\)](#)
- [361] [Brexucabtagene autoleucel \(Tecartus\) \(nyemetoder.no\)](#)
- [362] [Givosiran \(Givlaari\) \(nyemetoder.no\)](#)

Utvikling – data fra det Europeiske legemiddelbyrået EMA

Legemidler basert på CRISPR

CRISPR (forkortelse for «clustered regularly interspaced short palindromic repeats») er en teknologi som gjør det mulig å gjøre spesifikke endringer i DNA i levende organismer. Verktøyet for genredigering gjør det mulig å klippe hvor som helst i genene til planter, dyr og mennesker. Slik kan man endre på DNA, «reparere» mutasjoner, slå ut gener og så videre [363].

De senere årene er det utviklet en del avanserte terapier basert på CRISPR/Cas9 (eller andre CRISPR-systemer) for å korrigere mutasjoner som forårsaker sykdom. Tabellen nedenfor gir en oversikt over legemidler med CRISPR som er vurdert av EMA. I de fleste tilfeller har legemidlene fått tildelt «Orphan designation» [364], en status som tildeles legemidler til bruk i behandling av sjeldne tilstander. For å få status som «orphan drug» må legemiddelet oppfylle nærmere gitte kriterier. «Orphan drugs»-klassifisering kan dra nytte av insentiver som beskytter mot konkurranse når det først er på markedet.

Tabell 7-4 Oversikt over legemidler med CRISPR [365] – med markedsføringstillatelse eller «Orphan drug» status. Omfatter ikke legemidler som er under utprøving, der EMA ennå ikke har gitt «orphan» status.

Årstall	Sykdom	Beskrivelse av legemiddelet	Bruk av CRISPR	Godkjent for bruk
2019	Beta-thalassemi er en arvelig sykdom der pasienter ikke klarer å produsere nok hemoglobin, proteinet som finnes i røde blodceller og frakter oksygen rundt i kroppen. Beta-thalassemi major er en alvorlig form av sykdommen der pasienter trenger hyppige blodtransfusjoner, mens beta-thalassemi intermedia er en mindre alvorlig form som kan forverres med alderen. Begge typer beta-thalassemi skyldes defekter i genet som er ansvarlig for produksjonen av beta-globin.	Casgevy består av umodne beinmargsceller (hematopoietiske celler) som tas fra pasienten. Cellene modifiseres for å få dem til å produsere gamma-globin, en av komponentene i føtalt hemoglobin. Når cellene gis tilbake til pasienten, forventes de modifiserte cellene å produsere gamma-globin, som igjen vil føre til produksjon av føtalt hemoglobin. Dette forventes å øke dannelsen av nye røde blodceller og redusere anemi.	Modifikasjonen av cellene gjøres ved hjelp av CRISPR-cas9, et enzym kombinert med et lite stykke genetisk materiale (RNA) som er i stand til å redigere et spesifikt gen. I dette legemidlet skaper CRISPR-cas9 defekter i et gen for et protein kalt BCL11A, som normalt stopper produksjonen av gamma-globin. Disse defektene hindrer produksjonen av BCL11A og tillater gamma-globin å bli produsert.	Ja [366], i 2024 Foreløpig ikke vurdert i Nye metode
	Sigdcellesykdom/anemi er en alvorlig genetisk sykdom der de røde blodcellene endrer form fra å være skiveformede til å bli halvmåneformede (som en sigd). Formendringen skyldes en unormal form for hemoglobin.			

2020	Hos pasienter med sigdcellesykdom fester de unormale røde blodcellene seg til veggene i blodårene og blokkerer dem, noe som begrenser strømmen av oksygenrikt blod til indre organer som hjerte, lunger og milt. Sykdommen forårsaker sterke smerter og skade på disse organene, samt gjentatte infeksjoner og anemi (lavt antall røde blodceller).	Casgevy, se over	Se over	Ja, i 2024, se over
------	---	------------------	---------	---------------------

Orphan drug-status, men ikke autorisert for bruk utenfor kliniske studier

Årstall	Sykdom	Beskrivelse av legemiddelet	Bruk av CRISPR	Status
2020	Epidermolysis bullosa [367] er en gruppe arvelige sykdommer der huden er svært skjør og danner blemmer etter selv mindre friksjon (gnidning) eller skade. I de fleste tilfeller vises symptomer på epidermolysis bullosa fra fødselen, men for noen former oppstår ikke symptomene før i voksen alder. Sykdommene skyldes mutasjoner (endringer) i genene som er ansvarlige for produksjonen av visse proteiner som gjør huden sterk og elastisk, som kollagen eller keratiner.	Legemidlet er et hudtransplantat som inneholder pasientens egne celler med et gen som er «redigert» slik at cellene kan produsere et hudprotein (kalt kollagen 7) som tidligere ikke ble produsert riktig. Hudtransplantatet forventes å oppføre seg som sunn hud og ikke lenger danne blemmer eller forårsake andre symptomer på tilstanden.	Modifikasjonen av cellene gjøres ved hjelp av CRISPR-Cas9, en metode for genredigering som bruker et enzym kombinert med et lite stykke genetisk materiale (RNA), som tillater presis modifikasjon av det unormale genet (COL7A1).	Da søknaden ble sendt, var det ikke startet noen kliniske studier på pasienter med epidermolysis bullosa. Legemiddelet var ikke godkjent for bruk i behandling. COMP ga en positiv uttalelse den 22. januar 2020, og anbefalte å gi status som «orphan drug».
	Pyruvatkinasemangel er en sjelden, arvelig metabolsk sykdom som påvirker enzymet pyruvatkinase. Tilstanden skyldes mutasjon i PKLR-genet. Klinisk lider pasienter med PK-mangel av en svært variabel grad av kronisk hemolyse, som spenner fra	Legemidlet består av et virus som inneholder en fungerende kopi av PKLR-genet, som er ansvarlig for å lage pyruvatkinase-enzymet og mangler hos pasienter med pyruvatkinasemangel. Umodne benmargsceller med evne til å utvikle seg	Autologe CD34+ celler redigert med	

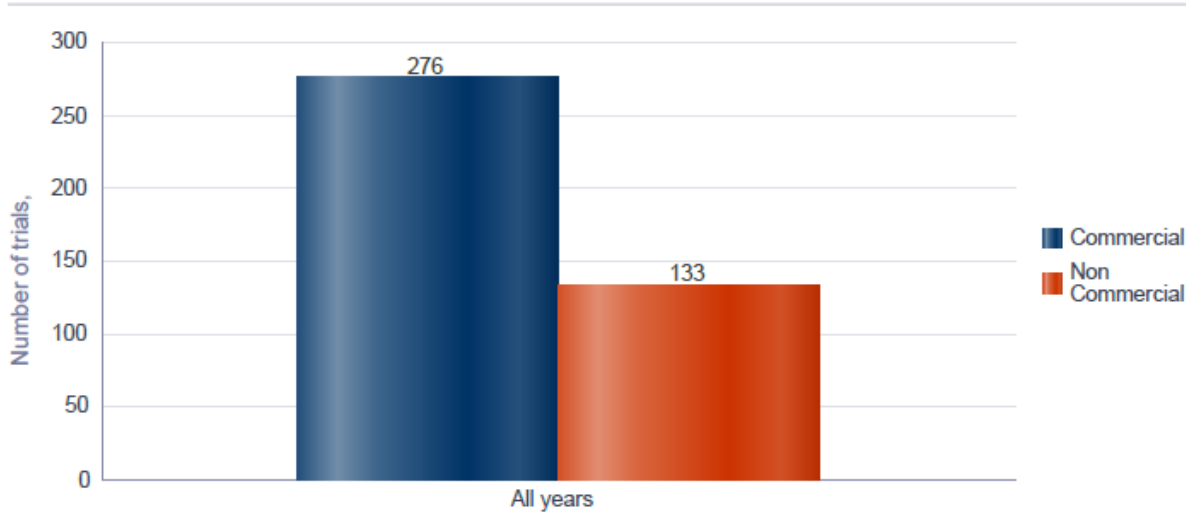
2022	alvorlig neonatal gulsott og fatal anemi ved fødselen, alvorlig transfusjonsavhengig kronisk hemolyse, moderat hemolyse med forverring under infeksjon, til fullt kompensert hemolyse uten tilsynelatende anemi. Symptomer er vanligvis til stede ved fødselen, men på grunn av den varierende alvorlighetsgraden kan det ta tid før symptomene gjenkjennes [368].	til røde blodceller tas fra pasienten, og viruset brukes til å levere genet inn i disse cellene. En permanent modifikasjon av cellene gjøres ved hjelp av den andre komponenten av legemidlet, som kalles CRISPR-Cas9. Når de modifiserte cellene transplanteres tilbake til pasienten, forventes de å produsere røde blodceller som kan produsere det manglende enzymet.	CRISPR/Cas9 og transdusert med en adeno-assosiert virusvektor serotype 6 som inneholder den kodon-optimaliserte versjonen av PKLR-genet.	Status som «orphan drug» februar 2022 [369]. Kan tas i bruk i kliniske studier.
2022	Hyper IgM-syndromer [370] er en gruppe sjeldne lidelser der immunsystemet ikke fungerer som det skal. De klassifiseres som sjeldne primære immunsviktsykdommer, som er en gruppe lidelser preget av uregelmessigheter i celleutviklingen og/eller cellemodningsprosessen i immunsystemet.	Legemiddelet Telethon_018, består av CD4 T-celler (en type hvite blodceller) tatt fra pasienten, som er modifisert for å bruke CD40LG-genet. Når cellene injiseres tilbake i pasienten, forventes de å samhandle riktig med B-celler (en annen type hvite blodceller). Dette forventes å forbedre antistoffnivåene.	Modifikasjonen av cellene gjøres ved hjelp av CRISPR-Cas9. CD4 T-cellene genredigeres i CD40KLG-lokusset.	Status som «orphan drug» mai 2022 [371]. Kan tas i bruk i kliniske studier.
2024	MRCP2 duplikasjonssyndrom [372] er en sjelden genetisk nevrodevelopmental sykdom som skyldes en ekstra kopi (duplikasjon) av MECP2-genet. Tilstanden kan gi en rekke symptomer med varierende alvorlighetsgrad, inkludert lav muskeltonus (hypotoni), utviklingsforsinkelser, epilepsi, og nevrodevelopmental svekkelse som påvirker kognitive, motoriske og talefunksjoner.	Behandling for MRCP2 duplikasjonssyndrom.	Adeno-assosiert virus serotype 9 som inneholder CRISPR/Cas13Y og guide-RNA mot det menneskelige MECP2-genet.	Status som "orphan drug" mai 2024.
	Wiskott-Aldrich syndrom [373] er en sjelden X-bundet recessiv sykdom som påvirker immunsystemets funksjon.			

2024	Tilstanden kan gi symptomer som eksem, trombocytopeni (lavt antall blodplater), immunsvikt og blodig diaré. Pasienter med Wiskott-Aldrich syndrom har økt risiko for blødninger, hyppige infeksjoner og autoimmune lidelser. Sykdommen kan også føre til livstruende komplikasjoner og redusert forventet levealder.	Behandling for Wiskott-Aldrich syndrom.	Autologe CD34+ celler redigert med et CRISPR/Cas9-system og transduert med en adeno-assosiert vektor som inneholder en kodon-optimalisert versjon av WAS-genet.	Status som «orphan drug» mai 2024 [374]. Kan tas i bruk i kliniske studier.
------	--	---	---	---

Om kliniske studier med genterapi [375]

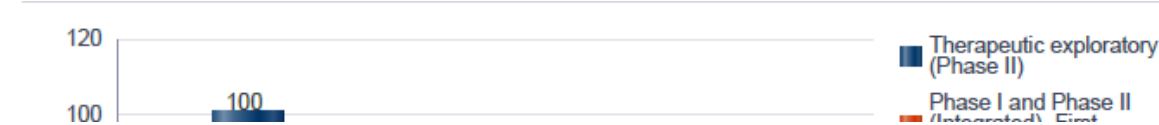
I 2022 ble det innført en ny forordning for kliniske legemiddelutprøvinger i EU/EØS (forordning (EU) nr. 536/2014). I den forbindelse ble det opprettet en ny database hvor utprøvinger skal registreres og søkes godkjent. Tallene i figurene under er hentet fra denne databasen. Det er dessverre ikke mulig å skille på hvilken type avanserte terapier (ATMP) dette er, eller hvilken indikasjon utprøvingen er for. DMP sin erfaring er imidlertid at de fleste ATMPene er for behandling innen kreftområdet.

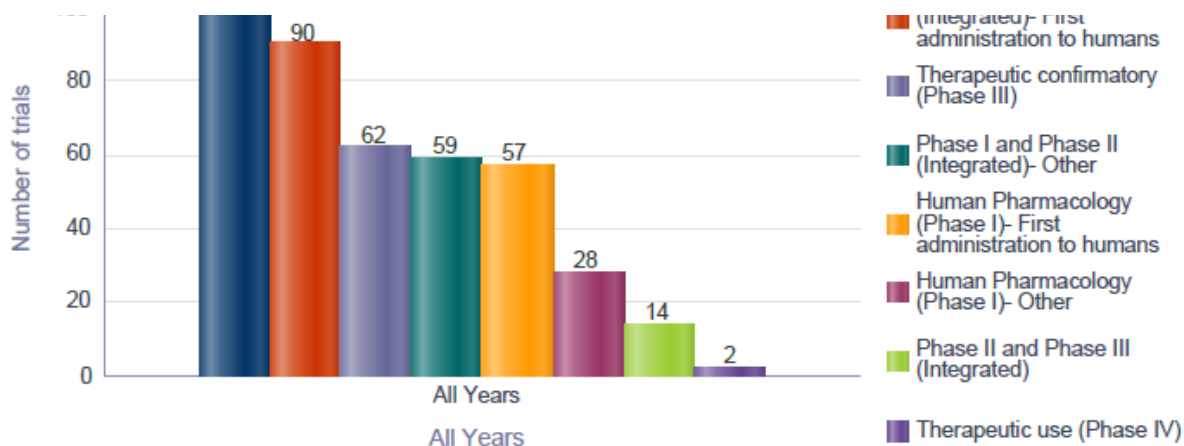
Figur 7-1 Godkjente kliniske utprøvinger i EU/EØS der utprøvningslegemidlet er avansert terapi (ATMP) i perioden 1. januar 2022 til og med 7. mars 2025 fordelt på kommersielle og ikke-kommersielle søkere.



Forklaring til figuren: Figuren viser at det i perioden 1. januar 2022 til og med 7. mars 2025 var til sammen 409 kliniske studier med avanserte terapier – ATMP – som var godkjent i EU/EØS. Av disse var 276 kommersielle studier.

Figur 7-2 Figuren under viser antallet godkjente kliniske studier i EU/EØS fordelt på faser der utprøvningslegemidlet er avansert terapi (ATMP) i perioden 1. januar 2022 til og med 7. mars 2025





Forklaring til figuren: Figuren viser hvor mange studier som var hvilken fase av utprøving. Det var for eksempel 100 studier i fase to, der legemiddelet prøves ut terapeutisk på mennesker, 90 studier i integrert fase en og to, der legemiddelet ble prøvd ut på mennesker for første gang og 62 studier i fase tre, der legemiddelet prøves ut terapeutisk til en større gruppe pasienter.

[363] Se for eksempel [Et tiår med gensaksen CRISPR. – Det har vært en kjempeutvikling \(forskning.no\)](#)

[364] [Orphan designation \(ema.europa.eu\)](#)

[365] Informasjon fra [www.ema.europa.eu](#), med søk på CRISPR. Beskrivelse av sykdommer kan være hentet fra andre nettsider. Vi kan ikke garantere at vi har fått med alle aktuelle legemidler.

[366] [Casgevy \(ema.europa.eu\)](#)

[367] [Public summary of opinion on orphan designation Autologous skin equivalent graft composed of keratinocytes and fibroblasts genetically corrected by CRISPR/Cas9-mediated excision of mutation-carrying COL7A1 exon 80 for the treatment of epidermolysis bullosa \(ema.europa.eu\)](#)

[368] [Orphanet: Hemolytic anemia due to red cell pyruvate kinase deficiency \(orpha.net\)](#)

[369] [EU/3/22/2580 - orphan designation for treatment of pyruvate kinase deficiency \(ema.europa.eu\)](#)

[370] [Hyper IgM Syndromes \(rarediseases.org\)](#)

[371] [EU/3/22/2617 - orphan designation for treatment of hyper IgM syndromes \(ema.europa.eu\)](#)

[372] [MECP2 duplication syndrome \(chop.edu\)](#)

[373] [Wiskott-Aldrich Syndrome: Symptoms, Genetics & Treatment \(my.clevelandclinic.org\)](#)

[374] [EU/3/24/2964 - orphan designation for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome \(ema.europa.eu\)](#)

[375] Innspill fra spesialrådgiver Ingvild Aaløkken i Direktoratet for medisinske produkter.

Direktoratets innspill til omtale av GMO-legemidler i NOU 2023:18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid[376]

Klima- og miljødepartementet foreslo i november 2020 å oppnevne et offentlig utvalg for å utrede genteknologi, nye teknikker og regulering av genmodifiserte organismer [377]. Det gikk frem av mandatet at

«(...) Utvalet skal oppdatere kunnskapsgrunnlaget i Noreg. Utvalet sitt arbeid skal gjere befolkninga, næringslivet og det offentlege meir medvetne om teknologien, potensial til å bidra til ei positiv samfunnsutvikling, etiske dilemma, utfordringar og vegval. Det er viktig før styresmaktene stakar ut den vidare kursen innanfor helse- og miljøteknologi, industri- og matproduksjon.» [378]

Utredningen dreide seg i hovedsak om tema som er mest relevante for utsetting av GMO. Utredningen hadde også et kapittel om legemidler som inneholder GMO, som er relevant i forbindelse med genterapi.

I november 2023 sendte Klima- og miljødepartementet Genteknologiutvalgets utredning, NOU 2023: 18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid, på offentlig høring.

Direktoratet ga høringsinnspill, og støttet i hovedsak anbefalingene fra utvalget, men hadde noen kommentarer og innspill.

Direktoratet pekte på at dagens EU-regelverket og etablert praksis gir EU/EØS-landene en viss fleksibilitet i å vurdere om klinisk utprøving av GMO-legemidler til mennesker omfattes av reglene om utsetting, innesluttet bruk eller begge deler. EU-kommisjonen la i april 2023 frem et forslag til ny lovgivning på legemiddelområdet som innebærer at direktivet om utsetting av GMO ikke lenger skal gjelde utprøving av GMO-legemidler til mennesker. Klinisk utprøving av GMO-legemidler til mennesker foreslås i stedet regulert av forordning om klinisk utprøving. Forslaget omfatter også krav til fasiliteter ved produksjon av slike legemidler.

I Norge er myndigheten til å behandle søknader om klinisk utprøving av legemidler som inneholder GMO, delegert til Direktoratet for medisinske produkter. I saker som gjelder utprøving av GMO-legemidler til mennesker, har Helsedirektoratet tidligere, i samråd med Miljødirektoratet og/eller Direktoratet for medisinske produkter vurdert at genteknologilovens regler om innesluttet bruk av GMO kan være relevante frem til legemidlet administreres til pasienten. Når pasienten har mottatt legemiddelet, er det bestemmelser om utsetting som gjelder. Med en slik praksis har virksomheter som håndterer GMO-legemidler i forbindelse med klinisk utprøving, måttet innhente godkjenning fra Helsedirektoratet for innesluttet bruk av GMO i de delene av utprøvingen som ikke er godkjent som utsetting.

Direktoratet kommenterte at biologisk inneslutning av GMO i pasientens kropp ikke kan anses som inneslutning etter kapittel 2 i genteknologiloven, og at bruk av GMO som ikke er innesluttet etter genteknologiloven § 5, må regnes som utsetting, jf. genteknologiloven § 9 første ledd.

Direktoratet kommenterte også GMO-legemidler som inneholder humane celler som er genmodifisert med virus utenfor kroppen, og pekte på at de genmodifiserte cellene som gis til pasienten ikke inneholder viruspartikler. Slike legemidler er omfattet av reglene for avanserte celle- og vevsterapier (ATMP) og/eller forskrift om håndtering av humane celler og vev (celleforskriften). Etter vår vurdering ivaretar kvalitets- og sikkerhetskravene i disse regelverkene de fleste tilfeller helse- og miljøhensyn knyttet til håndtering av cellene, og dermed er tilleggskrav om godkjenning for innesluttet bruk av GMO i disse tilfellene overflødig.

Direktoratet kommenterte også GMO-legemidler som kan også inneholde inaktiverte eller svekkede mikroorganismer, og pekte på at det i de fleste tilfeller er snakk om mikroorganismer som ikke er i stand til å reprodusere seg i menneskekroppen. Helsedirektoratets vurdering har vært at slike legemidler kan håndteres på inneslutningsnivå 1. Håndtering av legemidler til mennesker må følge regler for god medisinsk praksis og krever GMP-sertifikat. Dette, sammen med øvrig regelverk om håndtering av legemidler, vil kunne ivareta helse- og miljøhensyn for GMO-legemidler på tilsvarende måte som inneslutningstiltakene som kreves for nivå 1. Dette taler for at det ikke er nødvendig å anvende regler for innesluttet bruk av GMO for å sikre forsvarlig håndtering med hensyn til helse og miljø.

Helsedirektoratet støttet flertallets anbefaling om at klinisk utprøving av GMO-legemidler reguleres i legemiddellovgivningen og at Direktoratet for medisinske produkter er vedtaksmyndighet for slik utprøving. Dette er også i tråd med EUs forslag til ny forordning om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (forordning (EU) nr. 536/2014). Lovgivningen bør utformes slik at krav til inneslutning kan ivaretas når risikoen ved bruk av GMO tilsier det, for eksempel ved tilvirkning av legemidler med replikasjonskompetent virusvektor.

Helsedirektoratet mente at det ikke vil være behov for en særskilt etisk vurdering ved utprøving av GMO-legemidler til mennesker ettersom dette er ivaretatt gjennom krav om etisk vurdering etter helseforskningsloven og forordning (EU) nr. 536/2014. Direktoratet støttet forslaget om forenklet utsetting av bestemte GMO-legemidler som oppfyller kriteriene til forhåndsbestemte risikovurderinger.

[376] Se [Offentlig høring av NOU 2023: 18 \(regjeringen.no\)](#) og [Helsedirektoratet sitt høringssvar til offentlig høring av NOU 2023: 18 \(einnsyn.no\)](#) Helsedirektoratets saknr 23/49603-2

[377] [Oppnemning av eit offentlig utval som skal greie ut om genteknologi, nye teknikkar og reguleringa av genmodifiserte organismar \(regjeringen.no\)](#)

[378] [NOU 2023: 18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid \(regjeringen.no\)](#)

Kommentarer til endringene i bioteknologiloven kapittel 6

Endring i definisjonen av genterapi i § 6-1

Før lovendringen i 2020 var genterapi definert slik: «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner».

Lovendringen som ble vedtatt i 2020 (se punkt 7.2.1) er i samsvar med direktoratets anbefalinger om å harmonisere regelverket. Profylaktiske vaksiner er ikke lenger definert som genterapi etter bioteknologiloven, og både regelverk for legemidler og bioteknologiloven omfatter overføring av genbaserte medisinske produkter til mennesker.

I kapittel 7.3 har vi vist hvordan endring i definisjon av genterapi i bioteknologiloven har påvirket hva som anses som genterapi i Norge. Oversiktene er basert på saker som er sendt til Helsedirektoratet for vurdering, oversikter fra Nye Metoder og informasjon fra Statens legemiddelverk/Direktoratet for medisinske produkter.

Endring i definisjonen fører til at en del legemidler som innebærer overføring av genetisk materiale (inkludert nukleotider, siRNA etc.) til humane celler eller til mennesker, ikke lenger regnes som genterapi i Norge. Blant legemidlene som er listet opp i oversiktene i kapittel 7.3, har vi bare identifisert noen få som ikke lenger anses som genterapi i Norge. Alle var tidligere ansett som genterapi etter bioteknologiloven, men ikke etter direktivet om avanserte terapier (ATMP). De aktuelle legemidlene er:

- **Onkolytiske virus:** ONCOS-102 genmodifisert, replikasjonskompetent adenovirus med onkolytisk effekt til behandling av ondartet føflekkreft.
- **DNA-basert vaksine:** VB.10-16 en terapeutisk DNA-basert vaksine mot HPV-16 positiv livmorhalskreft.
- **Spinraza eller nusinersen** (Spinal muskelatrofi) - et syntetisk antisense mRNA-molekyl.
- **Legemiddel basert på siRNA:** Givlaari (givosiran) som er basert på overføring av si RNA (small interfering RNA) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP).

Alle disse eksemplene er legemidler som skal vurderes av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) før de kan markedsføres eller tas i bruk i Norge.

Direktoratet har ikke vurdert noen saker med bruk av legemidler basert på siRNA eller annen overføring av nukleotider verken før eller etter lovendringen. Vi kjenner ikke til om noen slike legemidler har fått markedsføringstillatelse i Norge, men flere er vurdert av det Europeiske legemiddelbyrået (EMA).

Vilkår for genterapi jf. bioteknologiloven § 6-2

Ved lovendringen i 2020, fjernet lovgiver vilkår om at sykdom som behandles med genterapi skal være alvorlig. Helsedirektoratet støttet dette.

Vilkår for genterapi mv. i § 6-2 er nå:

«Genterapi kan bare benyttes for behandling av sykdom eller for å hindre at sykdom oppstår.

Genterapi og annen overføring av genetisk materiale til humane celler, foster og befruktede egg som medfører genetiske endringer som går i arv i kjønnsceller er forbudt.»

Kravet om «alvorlig sykdom» er fjernet

I rapporten [Evaluerings av bioteknologiloven 2015 \(PDF\)](#) stilte direktoratet spørsmål ved kravet om alvorlig sykdom, blant annet ut fra de vurderingene som alltid gjøres ved bruk av legemidler

«(...) Legemiddelverket [379] vurderer kvalitet, risiko og nytte mv. av legemidler som omfattes av EUs forordning om avansert terapi, som for eksempel genterapi. I det ligger en vurdering av risiko mot nytte for de aktuelle pasientgruppene. Når risiko og effekt ved genterapi vurderes, er det naturlig å sammenligne med risiko og effekt ved alternative, etablerte behandlingsmetoder.

Vurdering av risiko og usikkerhet mot forventet nytte vil med dagens kunnskap tilfredsstillende kravet om alvorlig sykdom – slik innholdet i dette begrepet er beskrevet i Ot.prp. nr. 64 (2002–2003). Det kan være andre situasjoner der genterapi fremstår som det beste behandlingsalternativet mht. risiko, usikkerhet og nytte, selv om sykdommen i seg selv ikke anes som alvorlig, i bioteknologilovens forstand. Usikkerhets-/nyttevurderinger vil også for denne kategorien sykdommer være til hinder for at genterapi tas i bruk – med mindre mulige fordeler ved behandlinger er større enn antatt risiko og usikkerhet.

På denne bakgrunn kan det stilles spørsmål ved om kravet om at genterapi bare kan brukes ved 'alvorlig sykdom' skal videreføres (...)».

Ut fra informasjonen vi har innhentet fra Nye Metoder og Direktoratet for medisinske produkter, har vi ikke grunnlag for å si at det å fjerne vilkår om at sykdommen skal være alvorlig har ført til en «utglidning» i bruk av genterapi. Vi ser ingen store forskjeller i indikasjoner for bruk av genterapi før og etter at dette vilkåret ble tatt ut av loven.

Formålsbegrensningen i § 6-2 første ledd

Vilkår eller formålsbegrensning for bruk av genterapi ble ikke endret i 2020. Det står fremdeles i § 6-2 at «Genterapi kan bare benyttes for behandling av sykdom eller for å hindre at sykdom oppstår».

Definisjonen av genterapi i § 6-1 er imidlertid endret, fra «Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner» til «Med genterapi menes i denne loven legemidler som er omfattet av definisjonen i forordning om avanserte terapier (EU) [nr. 1394/2007 \(lovdata.no\)](https://lovdata.no/ur/1394/2007) artikkel 2, jf. direktiv [2001/83 \(lovdata.no\)](https://lovdata.no/ur/2001/83) (legemiddeldirektivet) bilag 1 del IV pkt. 2.1».

Endringen i definisjonen § 6-1 har betydning for hva som nå anses som genterapi etter bioteknologiloven, og kan derfor endre regulering av hva slags terapier formålsbegrensningen i bestemmelsens første ledd vil omfatte.

Som nevnt i punkt 1.3, har artikkel 13 i biomedisinkonvensjonen en formålsbegrensning som ikke bare gjelder legemidler som er å anse som genterapi etter forordningen om avanserte terapier, men som gjelder alle typer modifisering av menneskers arveanlegg [380].

Det kan stilles spørsmål om nåværende vilkår/formålsbegrensning for genterapi i bioteknologiloven § 6-2 første ledd er i samsvar med formålsbegrensningen i biomedisinkonvensjonens artikkel 13 [381]. Med andre ord, om nåværende § 6-2 første ledd omfatter modifisering av menneskers arveanlegg ved hjelp av metoder som ikke er genterapi etter definisjonen i bioteknologiloven eller legemiddellovgivningen.

Vi er også i tvil om vårt regelverk har en tydelig formålsavgrensning overføring av genetisk materiale som omfattes av artikkel 13, og som etter artikkel 13 kun tillater modifisering av menneskers genmateriale for diagnostiske, terapeutiske eller forebyggingsformål. Og videre, om vårt regelverk har en skranke mot bruk av genterapi og annen overføring av genetisk materiale (jf. artikkel 13) for rene forbedringsformål (enhancement). Dette bør avklares.

Vi har ikke vurdert noen studier der genterapi eller annen overføring av genetisk materiale (for legemidler med siRNA) som faller utenfor regelverk om avanserte produkter/genterapi eller andre deler av legemiddellovgivningen. Det finnes informasjon som indikerer at bruk av genterapi eller overføring av genetisk materiale for prestasjonsfremmende formål kan være aktuelt i idrettssammenheng [382], og det er også mulig å se for seg andre formål. Vårt regelverk bør ta høyde for dette.

Forbudet mot genterapi som fører til genetiske endringer som går i arv, jf. § 6-2 andre ledd

I proposisjonen til Stortinget framgår det at departementet ønsket å videreføre forbudet mot genterapi på fostre [383]:

«Forbud mot genterapi på befruktede egg og kjønnseller

Departementet foreslår også å videreføre forbudet mot å skape genetiske endringer som går i arv til kommende generasjoner. Forbudet støttes i all hovedsak av høringsinstansene. Genterapi er fortsatt forbundet med stor usikkerhet. Det er derfor nødvendig med en føre-var-tilnærming så lenge en ikke kan forsikre seg om at behandlingen ikke kan ha utilsiktede alvorlige bieffekter. En syk pasient bør kunne samtykke til en behandling av seg selv med usikkert utfall, men ikke til genetiske endringer på vegne av fremtidige generasjoner. Behandling med genterapi på befruktede egg og behandling som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, bør derfor fortsatt være forbudt. Det samme gjelder genterapi på fostre.

Dette betyr blant annet at den nye metoden for redigering av gener (CRISPR/Cas9-metoden) ikke kan brukes til å behandle arvelige defekter i befruktede egg og kjønnsceller. Forbudet omfatter ikke bruk av CRISPR/Cas9 til behandling av somatiske celler hos for eksempel kreftpasienter (...)»

Flertallet på Stortinget ønsket endringer i bestemmelsen. I innstillingen fra komiteen på Stortinget [384] er det nærmere forklart hvordan flertallet har ønsket å regulere genterapi på fostre og befruktede egg:

«(...) Flertallet viser til at det allerede gjøres en rekke medisinske intervensjoner på fosterstadiet, inkludert kirurgi og medikamentell behandling. Flertallet mener at det ikke er noen prinsipielle grunner til ikke å åpne for genterapi som medisinsk behandling også i fosterstadiet. En rekke celle- og genterapi for bruk i siste trimester er under utvikling, og for enkelte sjeldne tilstander vil det å intervenere før fødsel være det eneste reelle alternativ. Flertallet vil at også våre "minste pasienter" skal ha tilgang til de beste behandlingsmetodene, og vil derfor ikke ha et forbud mot genterapi for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.

Videre mener flertallet at ordlyden "kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller" er en uheldig formulering. Man tillater i dag en rekke behandlingsformer som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller (eks. stråling og cellegift). Man kan aldri fullt ut garantere at en medisinsk behandling ikke har utilsiktede virkninger. Flertallet mener derfor at genterapi og annen overføring av genetisk materiale til humane celler, foster og befruktede egg bør være tillatt for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner, men at det bør være forbudt hvis det er overveiende sannsynlig at det medfører genetiske endringer som går i arv i kjønnsceller.»

Flertallet foreslår derfor følgende som § 6-2 annet ledd:

«Genterapi og annen overføring av genetisk materiale til humane celler, foster og befruktede egg som medfører genetiske endringer som går i arv i kjønnsceller, er forbudt.»

Vi oppfatter at forbudet i § 6-2 andre ledd fremdeles omfatter mer enn det som defineres som genterapi etter § 6-1 og forordningen om avanserte terapier. Forbudet, slik vi forstår det, er ment å gjelde all overføring av genetisk materiale som medfører genetiske endringer som kan gå i arv i kjønnsceller, tilsvarende som Artikkel 13 i biomedisinkonvensjonen. Vi oppfatter at forbudet ikke skal forstås som et generelt forbud mot genterapi på for eksempel fostre.

Hvis dette er riktig, vil forbudet også være til hinder for å bruke for eksempel behandlinger med siRNA eller CRISPR på fostre eller befruktede egg gitt at det fører til endringer som kan gå i arv i kjønnsceller (dvs. at behandlingen for eksempel fører til genetiske endringer i fosterets kjønnsceller). I så fall vil forbudet ivareta begrensningen i muligheter for å modifisere menneskers arveanlegg som følger av artikkel 13 i Biomedisinkonvensjonen [385]: «(...) dersom den ikke har som siktemål å skape en modifikasjon i eventuelle etterkommeres arveanlegg». Vi ser at det kan være behov for å tydeliggjøre dette.

Kravet om skriftlig samtykke jf. § 6-4

Krav om skriftlig samtykke for genterapi ble videreført da bioteknologiloven ble endret i 2020. Kravet gjelder både for genterapi i kliniske studier, og for genterapi med legemidler som er godkjent av EMA og som har fått markedsføringstillatelse i Norge. Kravet gjelder uavhengig av om genterapien er tatt i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten eller ikke.

Begrunnelsen for at samtykke til genterapi bør være skriftlig ble begrunnet slik i forarbeidene fra 2003 [386] :

«(...) Departementet mener at det er viktig at pasienten avgir skriftlig samtykke til å delta i behandling med genterapi, fordi en slik behandling fortsatt er forbundet med usikkerhet og risiko. Departementet vil understreke viktigheten av at pasienten særlig informeres om at dette ikke er etablert behandling, og at det gis et realistisk bilde av hvilken effekt behandlingen vil kunne ha. Det er videre viktig å informere om den risiko som er forbundet med forsøket og at man på ethvert tidspunkt kan trekke sitt samtykke tilbake. Etter departementets vurdering bør bestemmelsen om skriftlig samtykke videreføres for å sikre at vedkommende ønsker å gjennomgå behandlingen (...)»

I innstilling fra Helse- og omsorgskomiteen fra 2020 uttalte flertallet dette:

«Skriftlig samtykke

Departementet foreslår også å videreføre kravet om at samtykke til genterapi skal være skriftlig. Genterapi er fortsatt en type behandling der det er grunn til å ha særskilt dokumentasjon på samtykket til behandlingen. Kravet om skriftlighet vil også kunne bidra til gode prosesser rundt innhenting av samtykke til behandlingen (...)»

Krav om skriftlig samtykke til genterapi i kliniske studier framgår av helseforskningsloven og forskriften om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (som hovedregel). Genterapi i bioteknologiloven og legemiddellovgivningen er definert likt, dermed vil kravet gjelde de samme tilfellene når behandling med genterapi gis i kliniske studier.

Behandling med genterapi som har markedsføringstillatelse i Norge vil, på samme måte om all annen behandling i helsetjenesten, kreve samtykke fra pasienten jf. pasient- og brukerrettighetsloven. Bioteknologiloven stiller et tilleggskrav om at samtykket skal være skriftlig.

Vi stiller spørsmål om dette tilleggskravet om skriftlighet er hensiktsmessig. Skriftlig samtykke er ikke en garanti for at pasienten forstår informasjonen bedre. Pasienten skal uansett få informasjonen som er relevant for å kunne gi et informert samtykke til behandlingen.

Er det nødvendig å ha bestemmelser om genterapi i bioteknologiloven?

I høringsvar til forslag om endringer i kapittel 6 bioteknologiloven fra 2019, uttalte Helsedirektoratet bl.a. dette om kapittel 6 - genterapi:

«Etter vår mening gir ikke regulering etter bioteknologiloven noen merverdi. Det gjør etter vår mening godkjenningsordningene for genterapi unødvendig komplisert og byråkratisk. Vi mener at krav om godkjenning etter bioteknologiloven ikke bør gjelde for genterapi med markedsføringstillatelse (MT) i EU/EØS/Norge og genterapi som omfattes av

helseforskningsloven. Vi mener også at legemiddellovgivningen er bedre egnet for regulering av genterapi som ev. faller utenfor de nevnte kategoriene. Vi mener derimot at forbud mot bruk av genterapi etter § 6-2 andre ledd hører hjemme i bioteknologiloven.»

Vi fastholder dette. Usikkerheten som har oppstått om hva formålsbegrensningen omfatter (annet enn genterapi slik det nå er definert i § 6-1) og forholdet til artikkel 13 i Biomedisinkonvensjonen viser at det er en del ulemper med å knytte formålsbegrensningen og forbudet i § 6-2 til genterapi og definisjonen av hva som anses for genterapi.

Vi mener fremdeles at reguleringen i § 6-2, med forbud om overføring av genetisk materiale som medfører genetiske endringer som kan gå i arv i kjønnsceller, hører hjemme i bioteknologiloven.

Når evalueringen av loven følges opp, bør det vurderes om regulering av formålsbegrensning for modifisering av menneskers arvemateriale som følger av artikkel 13 i Biomedisinkonvensjonen og forbudet i § 6-2 andre ledd kan tydeliggjøres, slik at bestemmelsen helt sikkert ivaretar artikkel 13 i biomedisinkonvensjonen. Formålsbegrensningen i artikkel 13 gjelder også for forskning, som omtalt i kapittel 4.4.

Annen regulering av genterapi kan ivaretas gjennom legemiddellovgivningen. Så lenge genterapi brukes til helsehjelp, vil det alltid være krav om samtykke etter pasient- og brukerrettighetsloven.

[379] Nå heter det «Direktoratet for medisinske produkter»

[380] Se [CETS 164 - Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine \(rm.coe.int\)](#).

[381] Se informasjon på [Genome editing Technologies - Human Rights and Biomedicine](#)

[382] Et eksempel som indikerer slik bruk finnes her [Enhanced Games \(enhanced.com\)](#)

[383] [Prop. 34 L \(2019–2020\) Endringer i bioteknologiloven mv. \(regjeringen.no\)](#)

[384] [Innstilling 296 L \(2019–2020\) Innstilling fra helse- og omsorgskomiteen om Endringer i bioteknologiloven mv. - kapittel 10. Genterapi \(stortinget.no\)](#) se pkt. 10.2.

[385] [Konvensjon om beskyttelse av menneskerettighetene og menneskets verdighet i forbindelse med anvendelsen av biologi og medisin: Konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin – ETS nr. 164 \(lovdata.no\)](#)

[386] [Ot.prp. nr. 64 \(2002-2003\) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. \(bioteknologiloven\) pkt 6.6.4 \(regjeringen.no\)](#)

Vedlegg

Vedlegg 1 – Om arbeidet

Oppdraget har vært forankret i avdeling for legemidler og biomedisin, i tett samarbeid med avdeling for helserett. Avdeling for fagutvikling i spesialisthelsetjenesten og avdeling for kodeverk har bidratt. Hvem som har deltatt framgår i oversikten over arbeidsgruppene.

Anne Forus og Ingrid Stavenes Andersen fra Avdeling for legemidler og biomedisin har hatt ansvar for å koordinere arbeidet.

Tove Ringerike, Avdeling for legemidler og biomedisin, har hatt et spesielt ansvar for brukermedvirkning.

En redaksjonsgruppe som besto av Anne Forus, Ingrid Stavenes Andersen, Jonas Bergan, Ragnhild Holst og Siv Fjellkårstad har hatt ansvar for å ferdigstille rapporten.

Oversikt over deltakere og bidragsytere

Bioreferansegruppa

[Bioreferansegruppa](#) gir Helsedirektoratet råd og innspill i saker som berører fagområdene regulert av bioteknologiloven. Bioreferansegruppa skal bidra til at Helsedirektoratets vurderinger, veiledning og informasjon er faglig godt forankret.

Assistert befruktning og PGD

- Anette Bergh, Sykehuset i Telemark
- Aleksej Stevanovic, St. Olavs hospital
- Ingrid Einarsveen Stål, Oslo universitetssykehus
- Kjersti Westvik-Johari, St. Olavs hospital
- Maria Biba, Oslo universitetssykehus
- Mona Nystad, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Nan Oldereid, Livio-klinikken IVF

Fosterdiagnostikk

- Anne Birthe Lømo, Sykehuset Innlandet
- Bodil Hvingel, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Cecilie Nordklev, Oslo universitetssykehus
- Elin Nymo, Nordlandssykehuset
- Henriette Odland Karlsen, Haukeland universitetssjukehus
- Karin Deibele, St. Olavs hospital
- Ragnar Kvie Sande, Stavanger
- Ragnhild Glad, Universitetssykehuset Nord-Norge

Medisinsk genetikk og genetisk veiledning

- Abby Lynne Grant, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Charlotte von der Lippe, Sykehuset Telemark
- Elin Tønne, Oslo universitetssykehus
- Inger Lise Mero, Oslo universitetssykehus
- Kristian Tveten, Sykehuset Telemark
- Maren Fridtjofsen Olsen, St. Olavs hospital
- Vidar M. Steen, Haukeland universitetssykehus
- Yngve Sejersted, Oslo universitetssykehus
- Åshild Lunde, Universitetet i Bergen

Andre fagområder

- Heidi Beate Bentzen (jus/etikk), Universitetet i Oslo
- Janicke Syltern (pediatri), St. Olavs hospital

Andre representanter fra fagmiljøet

- Andreas Benneche, Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssykehus
- Asgeir Lande, Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus
- Camilla Rørslett Kleveland, Fertilitetsseksjonen, St. Olavs hospital
- Tove Anita Fagerli, Avdeling for fostermedisin St. Olavs hospital og NTNU (jordmorutdanningen)

Flerregional behandlingstjeneste for preimplantasjonsdiagnostikk (PGD)

- Aleksej Stevanovic, (leder) Fertilitetsseksjonen, St. Olavs hospital
- Elin Tønne, Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus
- Hanna Julia Schilling, Avdeling for gynekologi og obstetrikk, St. Olavs hospital
- Ingrid Einarsveen Ståhl (leder), Seksjon for barnløshet og assistert befruktning, Oslo universitetssykehus
- Julie Paulsen, Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs hospital
- Peter Fedorcsak, Seksjon for barnløshet og assistert befruktning, Oslo universitetssykehus
- Rune Østern, Medisinsk genetikk, St. Olavs hospital
- Sigrun Kjærtrød, Fertilitetsseksjonen, St. Olavs hospital

Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser

- Mari Bakken
- Rebecca Tvedt Skarberg

Medisinsk fødselsregister, FHI

- Guri Sundgot Halvorsen
- Liv Cecilie Vestrheim Thomsen

Interesseorganisasjoner (inkludert pasient, bruker og pårørendeorganisasjoner)

- *Downs syndrom Norge*: Ingrid Marvin og Randi Ødegaard
- *DUIN – foreningen for donorunntfangede i Norge*: Raymond A.K. Egge
- *Kreftforeningen*: Ida Caroline Schrøder og Sigrid Bratlie
- *Ønskebarn*: Lise Boeck Jakobsen og Margrete Raugstad
- *Foreningen Fri*: Elsa Skjong-Arnestad
- *Interesseorganisasjonen for bedre abortomsorg*: Anette Garpestad og Lina Kristine Tennefoss Vatshelle

- *Samarbeidsforumet for funksjonshemmedes organisasjoner - SAFO*: Lars Ødegård og Svein Rune Johannesen
- *Landsforeningen for Huntingtons sykdom (under FFO)*: Marit Håkonsen

Arbeidsgrupper

Helsedirektoratet etablerte arbeidsgrupper på fagområdene assistert befruktning, fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser og preimplantasjonsdiagnostikk/genetisk undersøkelse av befruktede egg (PGD). Arbeidsgruppene har i hovedsak hatt digitale møter, men arbeidsgruppemøtene i forbindelse med de to fagmøtene har vært hybridmøter (fysisk og digital deltakelse).

Deltakere i arbeidsgruppene har hatt mulighet til å gi innspill til begge delrapportene.

Assistert befruktning:

- *Helsedirektoratet*: Anne Forus, Eva Elander Solli, Ingeborg Hagerup-Jenssen, Ingrid Stavenes Andersen og Jonas Bergan
- *Fagmiljøet*: alle som representerer fagområdet i Bioreferansegruppa og i tillegg Camilla Rørslett Kleveland
- *Interesseorganisasjoner*: Lise Boeck Jakobsen og Raymond Egge.
- Elsa Skjong-Arnestad har gitt innspill til arbeidet, og særlig til delrapport 2.

Fosterdiagnostikk:

- *Helsedirektoratet*: Anne Forus, Camilla Closs Walmann, Helene Normann og Ingrid Stavenes Andersen
- *Fagmiljøet*: alle som representerer fagområdet i Bioreferansegruppa og i tillegg Andreas Benneche, Mari Bakken, Anita Fagerli
- *Interesseorganisasjoner*: Lars Ødegård, Lina Kristine Tennefoss Vatsheller, Ingrid Marvin, Randi Ødegaard, Svein Rune Johannesen

Genetiske undersøkelser:

- *Helsedirektoratet*: Jonas Bergan, Siv Fjellkårstad, Ragnhild Holst, Evita Lindholm, Grethe Foss og Kathrine Olsgard
- *Fagmiljøet*: Heidi B. Bentzen og alle som representerer fagområdet i Bioreferansegruppa, inkludert foreningsrepresentanter innenfor medisinsk genetisk og representanter på fagområdet etikk.
- *Interesseorganisasjoner*: Ida Caroline Schrøder, Sigrid Bratlie, Marit Håkonsen, Rebecca Tvedt Skarberg, Anette Garpestad, Mari Bakken
- Bioteknologirådet var observatør til arbeidet. Det ble avholdt møte mellom Helsedirektoratet og Sametinget.

PGD (genetiske undersøkelser av befruktede egg):

- Helsedirektoratet: Anne Forus, Eva Elander Solli og Ingrid Stavenes Andersen
- *Fagmiljøet*: alle fra den flerregionale behandlingstjenesten for PGD og i tillegg Rebecca Tvedt Skarberg
- *Interesseorganisasjoner*: Ida Caroline Schrøder og Sigrid Bratlie

Forskning på befruktede egg

- Anne Forus, Ingrid Stavenes Andersen og Ragnhild Holst.

- Heidi Beate Bentzen (Bioreferansegruppa) og Prof. Stefan Krauss (Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo) har gitt innspill til teksten.

Genterapi

- Anne Forus, Grethe Foss, Ingrid Stavenes Andersen og Ragnhild Holst.
- Ingvild Aaløkken, Direktoratet for medisinske produkter, har gitt innspill til teksten.

Fagmøter med alle deltakere

Vi har hatt to fagmøter hvor alle som har deltatt i arbeidsgruppene, sekretariatet i Bioteknologirådet og fagpersoner fra Direktoratet for medisinske produkter og Medisinsk fødselsregister var invitert til å delta fysisk eller digitalt. Begge møtene ble organisert med plenumsforedrag og diskusjoner, i tillegg til møter i arbeidsgruppene.

Fagmøte 2. desember 2024 hadde to overordnede tema som ble diskutert i plenum: Begrepet alvorlig arvelig sykdom og håndtering av utilsiktede funn.

Fagmøtet 13. og 14. mars 2025 hadde følgende overordnede tema i plenum: Bærertesting/bærerscreening og oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet. I tillegg var det diskusjon i plenum som var relevant for oppdraget om personer som er født etter assistert befruktning med samme donor bør ha mulighet til å få informasjon om hverandre.

Bruk av kunstig intelligens i rapporten

Kunstig intelligens, og da spesielt språkmotoren Microsoft Copilot, er brukt for språklig forbedring av rapporten. Copilot er brukt for å foreslå enklere setninger og forbedret ordvalg, i de tilfellene hvor setningene har vært tunge og med byråkratisk ordvalg. Tekstene er gjennomgått av saksbehandlere etterpå, for å sikre at meningsinnholdet er ivaretatt. For språklig forbedring er også ChatGPT brukt i enkelte tilfeller, spesielt i kapitlene om genetiske undersøkelser.

Språkmodeller, særlig Copilot, er brukt til å foreslå sammendrag, som deretter er gjennomgått, bearbeidet, kvalitetssjekket og supplert av saksbehandlere.

Språkmotorer er også brukt for oversettelse av tekster og artikler på engelsk til norsk. Oversettelsen er gjennomgått av saksbehandlere og justert ved behov. Et eksempel er sitatet i kapittel 7.2.2. Referanser foreslått av språkmodeller er alltid sjekket.

I enkelte tilfeller er Copilot brukt til oversette fra språk vi ikke selv har kompetanse på. Det er da vanskeligere å være sikker på at oversettelsen er god. Dette gjelder der vi siterer finske kilder, under "Finland" i kapittel 2.8.4. Her en finskspråklig kollega funnet fram kildene og oppsummert innholdet, slik at vi er sikre på at kilden er relevant. Oversettelsen er vurdert opp mot oppsummeringen.

Introduksjon til vedlegg 2 og 3 – forskning på humane stamcellebaserte embryomodeller og oppsummering av relevant rettspraksis fra EMD

Introduksjon til vedlegg 2 og 3

Vedlegg 2 til rapporten er en juridisk analyse av problemstillinger knyttet til forskning på humane stamcellebaserte embryomodeller. Vedlegg 3 er en oppsummering av relevant rettspraksis fra den Europeiske menneskerettighetsdomstolen (EMD/ECtHR).

Dokumentene er skrevet av Juulia A.Z. Zhou, som er doktorgradsstipendiat ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo. Hennes bidrag er knyttet til arbeid på prosjektet TOP-GUT [387], som har finansiering fra EU.

Helsedirektoratet har støttet søknaden til EU [388], og har vært avtalepartner for et til sammen tre måneder langt arbeidsopphold (deltid) i direktoratet i perioden november 2024 til og med mai 2025, hvor det var avtalt følgende leveranse, som også er svært relevant for hennes doktorgradsarbeid.

En analyse av forbud mot kloning og forskning på embryo-modeller

Denne studien er svært relevant for vårt arbeid med evalueringen av Bioteknologiloven, hvor en av våre oppgaver er å kartlegge regulering og utvikling innen områdene regulert av loven. Kapittel 3 i loven fastsetter et forbud mot å skape embryoer ved kloning, spesifikke reguleringer for bruk av overtallige befruktede egg/embryoer til forskningsformål (begrensning av formål), og fastsetter at embryoer kun kan brukes til forskning innen 14 dager etter befruktningen. Norge har ratifisert Konvensjonen om biomedisin og menneskerettigheter, og har dermed et forbud mot å skape humane embryoer til forskningsformål.

Bidraget fra dette arbeidet til vår evaluering vil være:

- En oppsummering av reguleringer i nordiske og utvalgte europeiske land om regulering av forskning på embryoer og embryo-modeller.
- I tillegg til en oppsummering av lovgivningen, ønsker vi også en kort beskrivelse av hvilken type forskning på embryoer og embryo-modeller som er tillatt (og ikke tillatt) i de forskjellige landene, gitt deres reguleringer.
- En oppsummering av relevant rettspraksis fra Den europeiske menneskerettighetsdomstolen (ECtHR) om dette emnet.
- Hvis relevant, kan rettspraksis fra EU inkluderes.

Denne analysen presenteres i vedlegg 2.

Forfatteren har erklært at synspunktene og meningene som uttrykkes i dette dokumentet er forfatterens egne, og reflekterer ikke nødvendigvis Den europeiske union eller European Health and Digital Executive Agency (HADEA). Verken Den europeiske union eller myndigheten som finansierer prosjektet kan holdes ansvarlig for dem.

En oppsummering av relevant rettspraksis fra Den europeiske menneskerettighetsdomstolen (EMD/ECtHR) fra november 2015 til mars 2025.

Dette dokumentet finnes som vedlegg 3 til rapporten.

Vedlegg 2 og 3 til delrapport 2 om evalueringen av bioteknologiloven finnes i separate dokumenter, som vi publiseres på helsedirektoratets nettsted på et senere tidspunkt.

[387] [Training for Organoids modelling Physiology and Pathology in the human gastrointestinal tract \(Doctoral Network, topgut.eu\)](#)

[388] Avtaler og nærmere beskrivelse ligger i Helsedirektoratets sak 24/20080: [Senter for medisinsk etikk, UiO - samarbeid knyttet til EU-prosjekt TOP GUT. Oppfølging av sak 22/52306. – 2024/20080 \(einnsyn.no\)](#)

Nguyen, E., Poli, M., Durrant, M. G., Kang, B., Katrekar, D., Li, D. B., . . . Hie, B. L. (2024). Sequence modeling and design from molecular to genome scale with Evo. *Science*, 386(6723), eado9336.

