



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen
Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine
Commissione di esperti per gli esami genetici sull'essere umano
Expert Commission for Human Genetic Testing

CH-3003 Bern, BAG **A-Priority**

Bundesamt für Gesundheit
Sektion Biologische Sicherheit
und Humangenetik
Herr Dr. Thomas Binz
Postfach
3003 Bern

Referenz/Aktenzeichen: 609.0008-3
Ihr Zeichen: RSC, KEN
Unser Zeichen: BCR
Bern, 18. April 2016

**Empfehlung 16/2016 der GUMEK
als Ergänzung der Empfehlung 9/2011 zur Regelung der Durchführung von externen Qualitätskontrollen**

Sehr geehrter Herr Dr. Binz
Sehr geehrte Damen und Herren

Für Ihr Schreiben vom 25. November 2015, in welchem Sie die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) um eine Ergänzung ihrer Empfehlung 9/2011 vom 28. Februar 2011 zur Regelung der Durchführung von externen Qualitätskontrollen bitten, bedanken wir uns.

In Ihrem Schreiben erinnern Sie daran, dass die Sicherstellung der Qualität einer genetischen Untersuchung und der Interpretation ihrer Ergebnisse ein hauptsächliches Anliegen des Gesetzes über genetische Untersuchungen (GUMG) darstellt und dass gemäss Art. 15 Abs. 2 der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV) ein Laboratorium sich regelmässig der externen Qualitätskontrolle (EQK) unterziehen muss.

Die EQK gilt als wichtige Massnahme zur Überprüfung der Qualität, zur Planung und Einleitung von Korrekturen und somit zur Qualitätssicherung.

Seit der Verabschiedung der Empfehlung der GUMEK zur Regelung der Durchführung von externen Qualitätskontrollen (2011), hat sich die medizinisch-genetische Diagnostik enorm weiterentwickelt und zahlreiche medizinisch-genetische Laboratorien haben ihr Angebot um die Hochdurchsatzsequenzierung (HDS) und/oder um die nicht invasiven Pränataltests (NIPT) erweitert. Aus diesem Grund erachten

Bundesamt für Gesundheit BAG
Cristina Benedetti
Wissenschaftliche Sekretärin der Kommission
Schwarzenburgstrasse 157, CH-3003 Bern
Tel. +41 58 465 30 34, Fax +41 58 462 62 33
Cristina.Benedetti@bag.admin.ch
www.bag.admin.ch/gumek

Sie es als notwendig, die geltenden Anforderungen an die EQK zu überdenken und zu präzisieren und bitten deshalb die GUMEK um eine Ergänzung Ihrer Stellungnahme 9/2011.

Wir haben Ihre Fragen und Ihre Vorschläge zur Anpassung der geltenden Praxis geprüft und übermitteln Ihnen hiermit unsere Empfehlung.

Einleitend halten wir fest, dass sich bei der Regelung der Anforderungen an die EQK für die zwei neuen Techniken (HDS und NIPT) grundsätzlich die gleichen Fragen stellen, wie in der übrigen medizinischen bzw. medizinisch-genetischen Diagnostik. Im Spannungsfeld zwischen finanzieller Tragbarkeit der EQK und ihrem Nutzen zur Sicherung der Qualität ist nach dem Grundsatz der Verhältnismässigkeit namentlich zu klären, welche Art EQK am besten die Qualität einer genetischen Untersuchung in ihrer Gesamtheit überprüft, welche Kadenz angemessen ist und welche praktikablen Alternativmassnahmen bestehen und verlangt werden können, falls es für die angebotenen Untersuchungen (noch) keine entsprechenden kommerziellen EQK-Angebote gibt.

Anwendung der Hochdurchsatzsequenzierung für die Routinediagnostik

A Vorgehen bei angebotenen (fallspezifischen) Ringversuchen

Frage 1A HDS: Sind Sie mit der vorgeschlagenen Vollzugspraxis einverstanden, insbesondere mit der Überprüfung der EQK in einem alternierenden Verfahren bei Laboratorien, die mehr als 10 Untersuchungen durchführen, für welche fallspezifische EQK-Angebote vorhanden sind?

Frage 2A HDS: Wenn Sie mit der vorgeschlagenen Vollzugspraxis nicht einverstanden sind: Wie würden Sie diese gestalten?

Die geltenden Anforderungen des BAG an die Qualitätskontrolle halten fest, dass für alle in einem Laboratorium durchgeführten bzw. angebotenen Untersuchungen jährlich eine EQK durchzuführen ist. Dabei sind wenn immer möglich fallbezogene Ringversuche mit Prüfung der Interpretation zu wählen. Dies bedeutet, dass auch Untersuchungen, die mittels HDS durchgeführt werden, jährlich fallbezogenen Qualitätskontrollen unterzogen werden müssen, falls diese vorhanden sind.

Sie schlagen vor, dass abhängig von der Anzahl der in einem genetischen Laboratorium mittels HDS angebotenen resp. durchgeführten Untersuchungen die Kadenz der Teilnahme an Ringversuchen zu variieren sei und Laboratorien, die mehr als zehn unterschiedliche genetische Untersuchungen mittels HDS anbieten resp. durchführen für jede einzelne Untersuchung nur alle zwei Jahre an fallbezogenen EQK teilzunehmen haben. Zusätzlich wäre die jährliche Teilnahme an einer methodisch-technischen externen Qualitätskontrolle obligatorisch.

Die mittels HDS durchgeführten Untersuchungen, stellen eine wesentliche Änderung bzgl. EQK dar. Falls die HDS für Einzelgenuntersuchungen eingesetzt wird, dann eignen sich unabhängig von der eingesetzten Methode weiterhin die herkömmlichen genspezifischen Ringversuche. Die Gen-Panel- und Exom-Analytik brauchen hingegen den Aufbau neuer EQK-Angebote.

Wir unterstützen die von Ihnen vorgeschlagene Pflicht zur jährlichen Teilnahme an der methodisch-technischen EQK, erachten hingegen eine Lockerung der Anforderungen bzgl. fallbezogenen Ringversuchen als nicht angebracht und raten aus folgenden Gründen davon ab:

- Die genetische Diagnostik befindet sich in einer Umbruchphase mit einer Zunahme an Laboratorien, welche die HDS anbieten, einer Zunahme an untersuchten Erkrankungen und Genen, an Befunden unbekannter Bedeutung und als Folge davon an Komplexität der Auswertung und Interpretation. Umbruchphase bedeutet zwingend auch Lernphase für die Laboratorien, die veranlassende Ärzteschaft, die Qualitätskontrollzentren und die Aufsichtsbehörde. Erfahrungswerte zeigen, dass die Laboratorien in 3-8% der Fälle in der EQK nicht erfolgreich sind, weil sie bei der Interpretation scheitern. Mit der zunehmenden Komplexität der Aufgaben könnte der Anteil der Misserfolge sogar steigen. Korrekturmassnahmen sollten möglichst rasch eingeleitet werden. Eine zweijährige Kadenz

würde hingegen den Lernprozess verlangsamen.

- Der Lerneffekt einer fallbezogenen EQK kann nur begrenzt auf eine andere Untersuchung übertragen werden. Für jede einzelne Erkrankung stellen die Wahl des zu untersuchenden Genpanels, der bioinformatischen Einstellungen und der Referenzdatenbank, sowie die Interpretation des Befundes die grösste Herausforderung dar. Diese sind fallbezogen.
- Im Zusammenhang mit der HDS-Technologie ist auch die Gefahr einer übertriebenen und unangemessenen Anwendung nicht auszuschliessen. Da neu unter bestimmten Bedingungen von der OKP die HDS übernommen wird, veranlassen Ärztinnen und Ärzte vermehrt diese Untersuchungen und Laboratorien könnten versucht sein, von der wachsenden Nachfrage zu profitieren und ihr Angebot zu schnell und ohne eine fundierte Vorbereitung zu erweitern. Eine engmaschige EQK würde dieser potentiellen unerwünschten Entwicklung entgegenwirken.
- Obwohl die EQK eine bedeutende Kostenposition im Budget eines Labors bildet (Teilnahmegebühren, Reagenzien, Geräte, Zeitaufwand), stellt auch die Kostenfrage kein überzeugendes Argument dar für eine besondere Behandlung der Laboratorien mit mehr als 10 HDS-Untersuchungen im Angebot. Tatsächlich steigen die Kosten mit zunehmender Anzahl durchzuführender EQK. Parallel dazu steigt aber auch die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und somit der Gewinn. Es ist sogar davon auszugehen, dass gerade grössere Laboratorien mit einer breiteren Angebotspalette pro einzelne Untersuchung bei gleichbleibenden fixen Kosten höhere Fallzahlen erreichen. Die Kosten der EQK sind im Übrigen bei der Festlegung des Tarifs mitberücksichtigt.
- Für selten durchgeführte Untersuchungen wird die Kostenfrage im Zusammenhang mit Ringversuchen der Qualitätskontrollzentren mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht zum Tragen kommen, denn für sie werden mangels Nachfrage auch künftig keine organisierten Ringversuche auf den Markt kommen. Wie es bereits heute mit den selteneren Untersuchungen der Fall ist, werden die Laboratorien auf Alternativmethoden zurückgreifen müssen (siehe unter Punkt B).
- Die vorgeschlagene Differenzierung bis 10 sowie mehr als 10 verschiedene Untersuchungen würde zur paradoxen Situation führen, dass ein Labor mit zehn Untersuchungen im Angebot jährlich zehn fallbezogene EQK durchzuführen hätte, wohingegen ein anderes Labor, das zwölf Untersuchungen anbietet nur an sechs obligatorischen EQK teilnehmen müsste.

Frage 3A HDS: Braucht es zusätzliche Massnahmen der Qualitätssicherung für die Hochdurchsatzsequenzierung?

Im Rahmen der Inspektionen der Schweizerischen Akkreditierungsstelle (SAS) erfolgt die Überprüfung der EQK-Berichte erfahrungsgemäss je nach Region (bzw. nach Experten oder Expertin) unterschiedlich sorgfältig. Wir empfehlen dem BAG, die SAS, bzw. Swissmedic für die nicht-akkreditierten Laboratorien, aufzufordern, ihre Expertinnen und Experten zu instruieren, dass bei jeder Inspektion die EQK-Berichte zu prüfen sind.

B Vorgehen bei fehlenden fallspezifischen Angeboten

Frage 1B HDS: Sind Sie mit der vorgeschlagenen Vollzugspraxis einverstanden?

Frage 2B HDS: Wenn Sie mit der vorgeschlagenen Vollzugspraxis nicht einverstanden sind: Wie würden Sie diese gestalten?

In Ihrem zweiten Fragenblock sprechen Sie das Problem der EQK von Untersuchungen an, für welche die Qualitätskontrollzentren kein Angebot einer fallbezogenen EQK haben.

Zurzeit fehlt es tatsächlich grösstenteils an krankheitsspezifischen Ringversuchen für HDS-Untersuchungen. Es bestehen aber europaweit mehrere EQK-Pilotprojekte und entsprechende kommerzielle Angebote sind im Aufbau, die den neuen diagnostischen Angeboten gerecht werden (HDS, NIPT, Micro-Arrays, Panel-Analytik) und zunehmend auch die Interpretation prüfen. Es ist somit davon auszugehen, dass in den kommenden Jahren zunehmend kommerzielle EQK zur Verfügung stehen werden.

Wir begrüssen an dieser Stelle ausdrücklich, dass das BAG auf seiner Internetseite zu den genetischen Untersuchungen eine regelmässig aktualisierte Liste der kommerziell verfügbaren fallbezogenen Ringversuche veröffentlicht. Diese Massnahme hilft den Laboratorien, möglichst schnell vorhandene Angebote wahrzunehmen.

Auch für diese Gruppe von Untersuchungen sieht die geltende Vollzugspraxis vor, dass jährlich eine externe Qualitätskontrolle durchzuführen ist. Falls kein fallbezogenes Angebot besteht, sind alternative Methoden zur Überprüfung der Qualität oder methodenorientierte Ringversuche zu wählen.

In Anlehnung an Ihren Vorschlag unter Punkt A, schlagen Sie vor, dass bei fehlenden kommerziellen fallbezogenen Ringversuchen, abhängig von der Anzahl der in einem genetischen Laboratorium mittels HDS angebotenen resp. durchgeführten Untersuchungen, die Kadenz der Durchführung einer alternativen Methode variieren soll. Laboratorien, die mehr als zehn unterschiedliche genetische Untersuchungen mittels HDS anbieten resp. durchführen, sollen für jede Untersuchung nur alle zwei Jahre die Überprüfung mittels einer alternativen Methode vornehmen. Zusätzlich wäre die jährliche Teilnahme an einer methodisch-technischen EQK obligatorisch.

Analog zu unserer Empfehlung unter Punkt A, unterstützen wir die von Ihnen vorgeschlagene Pflicht zur jährlichen Teilnahme an einer methodisch-technischen EQK, wir erachten hingegen eine Abweichung von der jährlichen Kadenz bzgl. Alternativmethode für Laboratorien mit einem Angebot ab zehn unterschiedlichen HDS-Untersuchungen als nicht angebracht und raten davon ab. Die Gründe sind dieselben wie unter A aufgeführt.

Bis die Qualitätskontrollzentren für die häufigeren Untersuchungen fallbezogene EQK anbieten werden und auch später für die seltenen Untersuchungen sind deshalb die Laboratorien zu verpflichten, jährlich über eine fallbezogene Alternativmethode die Qualität ihrer Leistung zu überprüfen.

Bei fehlenden krankheitsspezifischen Ringversuchen in der Panel-Analytik empfehlen wir, dass das Labor neben der obligatorischen Teilnahme an einem methodischen Ringversuch (siehe Punkt A) zwingend auch an einem Interpretationsringversuch teilnimmt.

Frage 3B HDS: Braucht es zusätzliche Massnahmen der Qualitätssicherung für die Hochdurchsatzsequenzierung?

Nein.

Frage 4B HDS: Braucht es eine analoge Regelung für Untersuchungen, die mittels Micro Array durchgeführt werden?

Für die Micro-Array-Analytik (CGH) gibt es schon seit einigen Jahren Ringversuche, an welchen ebenfalls obligatorisch teilzunehmen ist. Da eine Micro-Array-Analyse bei unspezifischem Verdacht auf eine strukturelle Chromosomenaberration (Mikrodeletion / Mikroduplikation) indiziert ist, gibt es hierzu nur eine Form der EQK. Es braucht bezüglich Micro-Array-Analytik also keine spezielle Regelung, es ist an diesen EQK ebenfalls obligatorisch und jährlich teilzunehmen.

Externe Qualitätskontrolle bei nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT)

Auf Grund der geltenden Anforderungen des BAG an die Qualitätskontrolle müssen sich auch Laboratorien, die NIPT durchführen, jährlich einer entsprechenden EQK unterziehen und, wie wir bereits unter Punkt 1A aufgeführt haben, ist dies in der Phase der Einführung einer neuen Technik umso wichtiger.

Als 2012 die NIPT in der Schweiz eingeführt wurde, verschickten die Laboratorien alle Proben ins Ausland. Inzwischen gibt es mehrere Schweizer Labors, welche die NIPT selbst durchführen und weitere werden hinzukommen, da diese eine Voraussetzung ist, um zu Lasten der OKP den Test verrechnen zu dürfen.

Weil die Entwicklung von geeigneten kommerziellen Ringversuchen der Verbreitung einer Technik oder einer Untersuchung immer hinten nachhinkt, ist zurzeit das Angebot an EQK für die NIPT begrenzt und

ungenügend. Analog zur Situation im HDS-Bereich, bestehen aber europaweit entsprechende EQK-Pilotprojekte und kommerzielle Angebote sind innerhalb 1-2 Jahren zu erwarten. Sie fragen uns, was bis zu diesem Zeitpunkt von den Laboratorien verlangt werden darf.

Frage 1 NIPT: Erachten Sie die externe Qualitätskontrolle, bei der die Geschlechtschromosomen überprüft werden, als geeignet?

Frage 2 NIPT: Sieht die Kommission Bedarf an weiteren alternativen Methoden der Qualitätssicherung für die NIPT, wie beispielsweise ein Proben austausch zwischen den verschiedenen Anbietern von NIPT?

Frage 3 NIPT: Neben den Aneuploidien der Chromosomen 21, 18 und 13 werden je nach Produkt auch weitere strukturelle Chromosomen-Aberrationen wie beispielsweise Deletionen nachgewiesen. Braucht es für diese weiterführenden Untersuchungen eine zusätzliche Überprüfung durch eine externe Qualitätskontrolle? Welche Art der externen Qualitätskontrolle ist angezeigt (Proben austausch, Überprüfung durch eine alternative Methode, etc.)?

Die EQK zur Geschlechtsbestimmung sind geeignet für Laboratorien, die das Geschlecht bestimmen und mitteilen. Die Teilnahme am entsprechenden Ringversuch soll für die betroffenen Laboratorien zwingend sein. Die EQK zur Geschlechtsbestimmung ersetzt aber auf keinem Fall eine externe Qualitätskontrolle, welche alle Merkmale prüft, die das Labor mittels NIPT untersucht.

Solange es keine geeigneten organisierten Ringversuche gibt, sind alle untersuchten Eigenschaften des fötalen Erbguts jährlich mit einer alternativen Methode zu überprüfen.

Im Zusammenhang mit der Erweiterung der Palette an Merkmalen, die im NIPT untersucht und mitgeteilt werden, erinnern wir daran, dass die Abklärung eines bestimmten Merkmals nicht angeboten werden darf, solange sie nicht validiert ist. Mikrodeletionen beispielweise sind noch nicht validiert und es sollte somit verboten werden, darüber Aussagen zu machen.

Weiter ist sicherzustellen, dass die Laboratorien im Bericht die fötale Fraktion angeben und dass diese sich in einem bestimmten Bereich befinden muss (*State of the Art* > 4%), weil unter diesem Wert keine zuverlässige Aussage gemacht werden kann. Die Angabe der fötalen Fraktion ist zwar auch eine Vorgabe der Analysenliste (Position 2950.10), leider ohne Angabe der Sollwerte.

Weitere Empfehlung der GUMEK:

Korrekturmaßnahmenplan

Da die Durchführung von EQK nur dann der Qualität dient, wenn sie bei schlechten Ergebnissen von Korrekturmaßnahmen gefolgt wird, empfehlen wir, von den Laboratorien bei schlechten Ergebnissen (**zwei oder mehr in der Folge**) einen Korrekturmaßnahmenplan zu fordern und deren Umsetzung zu überprüfen.

Freundliche Grüsse

Die Präsidentin

Prof. Dr. phil. nat. Sabina Gallati