

Referat

Dato: 13-01-2025
Sagsbeh.: IVB.NGC
Sagsnr.: 2402782
Dok.nr.: 3006557

Møde i rådgivende gruppe for brugen af referencekohorte

Dato: 24 oktober
Sted: Teams

Mødeleder: Malene B. Rasmussen
Sekretær: Astrid M. Pedersen

Dagsorden

Punkt	Ca. tid	Aktivitet
1/5	13.00	Velkommen og præsentationsrunde (O) v/ Malene B. Rasmussen
2/5	13.15	Præsentation af projektet (O) v/ Ivana Bogicevic
3/5	13.45	Gennemgang af kommissorie og rolle for NGC's rådgivende gruppe for brugen af referencekohorte (O) v/ Ivana Bogicevic <i>Bilag 1: Kommissorium</i> <i>Bilag 2: Medlemsliste</i>
4/5	14:00	Præsentation af teknisk og metodisk protokol og drøftelse med fokus på lighed, metode, anvendelighed og privathed (D) v/ Malene B. Rasmussen Til drøftelse: <ol style="list-style-type: none">1. Er der patientgrupper eller formål I skønner vil have særligt gavn af den foreslåede referencekohorte? Hvis ja: Hvilke og hvorfor?2. Er der patientgrupper eller formål I skønner vil have begrænset gavn af den foreslåede referencekohorte? Hvis ja: hvilke og hvorfor?3. Skønner I, at størrelse og sammensætning af referencekohorten som skitseret i protokollen, er hensigtsmæssig til det beskrevne formål (styrke fortolkning af genetiske data)?4. Skønner I, at metoden, som skitseret i protokollen, er relevant til det beskrevne formål (styrke fortolkning af genetiske data)?5. Skønner I, at den beskrevne opdeling i hhv. aggregerede intervalopdelte data med tærskelværdi

på 5 observationer og pseudonymiserede individuelle data er meningsfuld?

6. Skønner I, at den beskrevne intervalopdeling med cut-off på 5 observationer rummer en potentiel risiko for personidentifikation?

Bilag 3: Teknisk og metodisk protokol

5/5	14.45	Input til videre proces og afrunding v/ Malene B. Rasmussen
-----	-------	--

(D) – drøftelse; (O) – orientering.

Deltagere

Gruppemedlemmer:

Jesper Bonde (udpeget af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere)
Søren Færgemann (udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik)
Elsebeth Østergaard (udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik)
Frederik Bagger (udpeget af Genomisk Medicin, Rigshospitalet)
Thomas Damm Als (udpeget af MOMA, Aarhus Universitetshospital)
Ole Vestager Pedersen (udpeget af NGC med ekspertise i forskning inden for personlig medicin)
Karin Wadt (udpeget af NGC med ekspertise i forskning inden for personlig medicin)

Genome of Europe projektgruppe:

Ivana Bogicevic (NGC)
Malene B. Rasmussen (NGC)
Maria Asplund (NGC)
Astrid M. Pedersen (NGC)
Kristoffer S. Burgdorf (SSI)

Afbud:

Inge Søkilde Pedersen (udpeget af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere)
Irene Kibæk (udpeget af NGC med ekspertise i forskning inden for personlig medicin)

Referat

1/5 Velkommen og præsentationsrunde (O)
v/ Malene B. Rasmussen

2/5 Præsentation af projektet (O)
v/ Ivana Bogicevic

Oplæg ved Ivana Bogicevic

Ivana præsenterede formålet med Genome of Europe projektet og målsætningen for det danske bidrag. Projektdesignet blev præsenteret samt de vigtigste leverancer her i første fase af projektet.

Spørgsmål fra den rådgivende gruppe:

Vil styregruppen deltage i møderne?

- Som udgangspunkt ikke. Projektgruppen sikrer overlevering mellem de rådgivende grupper og styregruppen. Hvis det bliver relevant, kan styregruppen inviteres til at deltage.

Er det nødvendigt med 1 års forberedelse inden rekruttering og sekventeringen igangsættes?

- Projektgruppens erfaring er, at det tager tid at få både de tekniske og juridiske forhold på plads. Men hvis vi er klar før, går vi selvfølgelig i gang med at rekruttere før.

Hvordan er man kommet frem til antal deltagere (1414)?

- Det er ud fra en fordelingsnøgle mellem de deltagende lande indenfor GoE projektet.

Hvor mange midler har Danmark fået tildelt?

- Danmark har fået ca. 4 mio. kr. De kommer primært til at gå til rekruttering af deltagere og opbevaring og procesering af data. Resten af udgifterne til projektet er finansieret af in-kind midler af NGC og SSI.

Hvorfor sekventeres der hos SSI?

- NGC og SSI samarbejder om GoE, da begge styrelser har relevante kompetencer at bidrage med og arbejdet er relateret til styrelsernes myndighedsarbejde. Samarbejdet skal sikre en national forankring af projektet og outcome. Inddragelsen af interessenter i governancen skal sikre, at outcome bliver anvendeligt for både klinik og forskning. SSI har sekventeringsfaciliteter, derfor bliver sekventeringen formentlig foretaget hos SSI.

Diskussion vedrørende "etnicitet" som inklusionskriterie

Input fra den rådgivende gruppe:

- S sammensætning af referencekohorten blev drøftet i forhold til anvendelighed, herunder at der vil være fordele og ulemper ved forskellige sammensætninger – fx en referencekohorte bestående af et repræsentativt udsnit af den danske befolkning eller af "etniske" danskere. I den forbindelse blev det drøftet, at det kan være svært at definere, hvornår man er "etnisk dansk".

Det blev fremført at man kunne overveje, om man i stedet for at fokusere på bred befolkningsrepræsentation bør fokusere på minoriteter i Danmark (fx Grønland og Færøerne), da det primært er derfra man mangler gode referencedata. Kommentarer fra projektgruppen:

- Udgangspunktet for referencekohorten er at opnå spredning i fødested svarende til den danske demografi baseret på et ønske om at opnå en bred anvendelighed af projektet overordnet set.
 - Via GoE vil der kunne opnås adgang til tværeuropæiske genomiske referencedata, hvilket forventes at kunne bidrage til, at der er bedre data for i hvert fald visse minoritetsgrupper i Danmark. NGC er bevidst om, at der eksisterer begrænset referencemateriale for især den grønlandske befolkning, og
-

arbejder på at få etableret et samarbejde med Grønland.

-
- 3/5 Gennemgang af kommissorie og rolle for NGC's rådgivende gruppe for brugen af referencekohorte (O)
v/ Ivana Bogicevic

Bilag 1: Kommissorium

Bilag 2: Medlemsliste

Oplæg ved Ivana Bogicevic

Ivana præsenterede formålet med den rådgivende gruppe, og hvad de skal rådgive NGC om. Fokus på de kommende møder blev også præsenteret.

Ivana orienterede om, at der pågår en juridisk afklaring, der skal afdække, hvordan data kan gøres tilgængelige for klinikere og forskere, samt hvordan data kan deles internationalt via Genomic Data Infrastructure.

Der var ingen kommentarer til kommissoriet eller den rådgivende gruppes rolle.

-
- 4/5 Præsentation af teknisk og metodisk protokol og drøftelse med fokus på lighed, metode, anvendelighed og privathed (D)
v/ Malene B. Rasmussen

Bilag 3: Teknisk og metodisk protokol.

Oplæg ved Malene B. Rasmussen:

Malene præsenterede kort det udkast til en teknisk og metodisk protokol, som var sendt rundt med dagsordenen, herunder; Valg af befolkningskohorte, inklusions- eksklusionskriterier, hvilke data der forventes indsamlet, samt principper for udstilling af data.

Input fra den rådgivende gruppe vedr. størrelse og sammensætning af referencekohorten:

- Gruppen vurderede overordnet set, at en referencekohorte med 1400 deltagere vil have anvendelighed, selv om der – alt andet lige – vil være større anvendelighed af en større referencekohorte. Der var derfor enighed om værdien i at kunne udvide kohorten på sigt, såfremt der findes midler til det.
 - Gruppen drøftede, hvordan enhver selektion vil introducere en form for bias. For eksempel vil inklusion fra en befolkningskohorte medføre bias afhængigt af kohortens oprindelige inklusionskriterier og formål, ligesom personer, der vælger at indgå i en befolkningsundersøgelse (og i et opfølgende projekt som GoE), vil udgøre en selekteret gruppe.
 - Gruppen drøftede, hvordan den ideelle referencekohorte kunne sammensættes, og om det ville være en fordel at lave en tilfældig stikprøve af den danske befolkning.
 - Gruppen anbefalede, at projektgruppen er bevidste om forskellige kilder til bias og søger at minimere dem, således at referencekohorten repræsenterer den generelle danske befolkning i det omfang, det er muligt. I den for-
-

bindelse anbefalede de, at projektgruppen får beskrevet bias, både for det danske bidrag og for hele EU-projektet, herunder hvem der får gavn af projektet, og hvem der ikke gør.

- Med ovenstående forbehold blev Glostrupundersøgelserne vurderet at udgøre en relevant baggrundskohorte at gå videre med.
- Gruppen understregede samtidig vigtigheden af at sikre en bred geografisk repræsentation i referencekohorten, svarende til den danske demografi.
- Det blev pointeret at opvækststed kan have en betydning for hvordan genotype påvirker fænotype, så dette bør belyses yderligere på næste møde.

Der var opbakning til den foreslåede kønsfordeling på 50/50, men gruppen anbefalede generel opmærksomhed på sprogbrug omkring begrundelsen for kønsfordelingen.

Input fra den rådgivende gruppe vedr. inklusions- og eksklusionskriterier, herunder alder og helbredstilstand:

- Der var en generel diskussion om, hvad den optimale alder for inklusion til referencekohorten kunne være.
 - Nogle argumenterede for inklusion i ung alder (fx 18 år eller evt. nyfødt), hvilket kan give mulighed for længere opfølgning på sigt (fx til forskningsprojekter).
 - Andre argumenterede for, at en aldersgrænse på 50 år vil rumme flere helbredsoplysninger på deltagerne på inklusionstidspunktet, hvilket især blev vurderet relevant ift. fortolkning i klinikken.
 - En række sjældne arvelige sygdomme inden for fx kræft og visse neurologiske sygdomme har debut efter barndommen, hvilket også taler for at kohorten bør have en aldersgrænse på over 50 år
 - Et flertal i gruppen syntes at hælde mod en aldersgrænse omkring 50 år.
 - Da der var holdninger for og imod aldersgrænse på 50 år samt diskussion af valg af eksklusions- og inklusionskriterier, vil dette emne blive taget op igen til næste møde.
 - Gruppen vurderede, at det er relevant at beholde eksklusionskriteriet med alvorlig medfødt/tidligt indsættende sygdom. I den forbindelse blev det bemærket, at en aldersgrænse på 50 år øger sandsynligheden for, at personer, som bærer højpenetrante sygdomsdisponerende varianter, vil have udviklet symptomer og derved potentielt vil blive ekskluderet pga. kriteriet om tidligt indsættende sygdom.
 - Der var enighed om at fjerne kræft og hjertekarsygdom som eksklusionskriterier.
 - Det blev kort vendt, om der overhovedet skulle selekteres på sygdomsfænotype, hvorfor dette vil blive diskuteret videre på næste møde.
-

Input fra den rådgivende gruppe vedr. kliniske data:

- Der var generel enighed om, at adgang til omfattende kliniske data vil øge anvendeligheden af det samlede produkt, både til klinisk brug og forskning.
- Der var forslag om at supplere de kliniske data, der er beskrevet i protokollen, med yderligere data.

Input fra den rådgivende gruppe vedr. bioinformatiske metoder:

- Der var forslag om at tilføje variantkald for repeats fx med værktøjet ExpansionHunter
- Ellers ingen bemærkninger til de foreslåede metoder.
 - Det skal i den forbindelse gøres opmærksom på, at den rådgivende gruppe sammen med referatet vil få tilsendt supplerende spørgsmål om de bioinformatiske metoder til skriftlig kommentering.

Input fra den rådgivende gruppe vedr. privathed samt behov for juridisk afklaring:

- Gruppen understregede vigtigheden af, at der sikres juridisk afklaring omkring projektet og deling af data inden dataindsamling igangsættes, således at data kan gøres anvendeligt til både klinik og forskning.
- Der blev peget på behov for afklaring af administrativ praksis specifikt vedr. genetiske data og GDPR, herunder om alle genetiske data – inkl. aggregerede data – vurderes at være personhenførbare.
 - I denne forbindelse blev den foreslåede tærskelværdi på 5 vurderet at være et "juridisk problem" snarere end et problem der skal eller kan besvares ud fra et genetisk/bruger-perspektiv.
- Gruppen pointerede, at der er et stort ønske om og relevans af at klinikere kan få adgang til aggregerede variantkaldsdata uden intervalopdeling af <5 observationer, da det i væsentlig grad vil øge anvendeligheden af data til fortolkning i klinikken.

Kommentarer fra projektgruppen

- Tærskelværdi på 5 er valgt baseret på tidligere praksis – også fra andre styrelser.
- NGC bevidste om, at det for genomiske data er mere kompliceret at definere, hvornår det ikke er personhenførbart.

NGC undersøger mulighederne for at få lov at stille data til rådighed på individniveau. Det norske folketing har stemt en lov igennem, der gør det muligt at dele information om enkelte varianter på tværs af klinikker og regioner. NGC undersøger muligheden for at etablere en lignende lovgivning i Danmark.

Samlede konklusioner fra den rådgivende gruppe om anvendeligheden af referencekohorten:

- Der var bred enighed om, at den foreslåede referencekohorte er anvendelig og vil skabe værdi i både klinik og forskning f.s.v.a baggrundskohorten og de beskrevne metoder dog med forbehold for de anførte ændringsforslag (fx til eksklusionskriterier), samt de begrænsninger
-

størrelsen på kohorten medfører. Gruppen anbefalede generel opmærksomhed på bias.

- Størrelsen på kohorten (1414 deltagere) gør det vanskeligt at lave en repræsentativ kohorte for den danske befolkning, hvorfor det anbefales at udvide kohorten og lave et mere tilfældigt udsnit af den danske befolkning, hvis der kan skaffes midler hertil.
- Adgang til omfattende kliniske data vurderes at være vigtigt og vil øge anvendeligheden for både klinik og forskning.
- Det er vigtigt, at der sikres juridisk afklaring af projektet, så data kan gøres tilgængelig for klinik og forskning.

5/5 Input til videre proces og afrunding
v/ Malene B. Rasmussen

Input fra den rådgivende gruppe:

- Der var forslag om et fysisk møde, hvilket projektgruppen vil undersøge muligheden for.
 - Gruppen understregede vigtigheden af, at samtykket rummer mulighed for, at man kan genkontakte deltagerne, fx ifm. et forskningsprojekt.
 - Det blev anbefalet at der bruges et andet ord end "udstilling" af data.
-