

Referat fra 9. møde i Forsknings- og Infrastrukturudvalget

Under bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin 2017-2020

Dato og sted

Mandag d. 25. november, 2019 kl. 13.30 – 16.30

Sted: Jernesalen, Statens Serum Institut, Ørestads Blv. 5, København

Dagsorden

<u>Punkt</u>	<u>Ca. tid</u>	<u>Aktivitet</u>
Pkt. 23/19	13.30-13.40	Velkomst og korte orienteringer Godkendelse af referat v. Søren Brunak, formand for udvalget
Pkt. 24/19	13.40-14.10	Status for pilotprojekt akut syge børn samt internationale erfaringer Afrapportering/kommentering v. Elsebet Østergaard, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
Pkt. 25/19	14.10-14.30	Fremdrift og strategi i WGS-centrene Orientering/kommentering v. Kasper Thorsen, chief of WGS centers
	14.30-14.50	Pause
Pkt. 26/19	14.50-15.50	Udvikling af beslutningsstøtte i Nationalt Genom Center Kortlægning/diskussion Oplæg v. Elsebet Østergaard, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
Pkt. 27/19	15.50-16.20	Status og forberedelse vedr. proces for udvælgelse af nye patientgrupper til genomsekventering via Nationalt Genom Center v. Bettina Lundgren, administrerende direktør i Nationalt Genom Center

Pkt. 28/19 16.20-16.30 **Eventuelt**

v. Søren Brunak, formand for udvalget

Deltagere

Søren Brunak, Formand, Professor, Center for Protein Research, Københavns Universitet
Ole Skøtt, Næstformand, Dekan, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
Peter Løngreen, direktør, Nationalt Genom Center
Bettina Lundgren, kommende direktør, Nationalt Genom Center
Lisa Bredgaard, Chefkonsulent, Sundheds- og Ældreministeriet
Maj-Britt Juhl Poulsen, Chefrådgiver, Danske Regioner
Jesper Grarup, Forsknings- og Innovationschef, Region Sjælland
Ulrik Lassen, Klinikchef, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
Anders Jakobsen, Professor og overlæge, Onkologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt
Karen Dybkær Sørensen, Aalborg Universitetshospital
Kirsten Grønæk, Department of Hematology/ The Epi-/Genome lab, Rigshospitalet
Mette Hartlev, Formand, National Videnskabsetisk Komité
Henrik Ullum, Formand, Lægevidenskabelige Selskaber
Troels Rasmussen, Uddannelses- og Forskningsministeriet
Anders Børghlum, Professor og leder, Genomcenter ved Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital
Marianne Lisby, Aarhus Universitetshospital
Torben Kruse, professor, Odense Universitetshospital
Martin Bøgsted, Professor, Klinisk Institut, Aalborg Universitet
Torben Hansen, Professor, Section for Metabolic Genetics, Københavns Universitet
Ole Lund, Professor, Danmarks Tekniske Universitet
Gunnar Gislason, Forskningschef, Hjerteforeningen
Jens Wehl, Sundhedsstyrelsen
Jens Lundgren, Professor, Rigshospitalet og Klinisk Institut, Københavns Universitet
Mads Melbye, Administrerende direktør, Statens Serum Institut
Jørgen Schøller, Institut for Sundhedsteknologi, DTU
Klaus H. Gravholt, Professor og overlæge, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Observatører

Jan Poulsen, Afdelingschef, Sundhedsdatastyrelsen
Allan Skårup Kristensen, Chefkonsulent, Lægemedelindustriforeningen
Philip Hougaard, Vice President, Biometrics, Lundbeck

Gæster

Mette Nordahl Svendsen, MelnWe, Københavns Universitet
Iben Mundbjerg Gjødsbøl, MelnWe, Københavns Universitet (afbud)
Tyge Arnold Larsen, Sundheds- og Ældreministeriet

Afbud:

Peter Aadal Nielsen
Lars Christensen
Torben Hansen
Jens Wehl
Anders Jacobsen

Forsinket:

Mette Hartlev (deltog fra kl 14.15)

Suppleanter:

Marianne Nielsen, Danske Bioanalytikere, på vegne af Marianne Lisby
Mads Thomassen, OUH, på vegne af Torben Kruse
Laura Navne på vegne af Iben Mundbjerg Gjødsbøl

Fra Nationalt Genom Center

Kasper Thorsen
Mads Bager Hoffmann
Morten Andreasen (udvalgssekretær)

Referat

Ad 23/19: Velkomst og korte orienteringer

Godkendelse af referat

REFERAT:

Formanden bød velkommen og orienterede om et nyligt OECD-møde om brug af sundhedsdata med deltagelse af mange ministre, hvilket understreger den fortsatte høje politiske bevågenhed.

Næste møde afholdes 10. januar her i Jernesalen, hvor udvalget bl.a. skal kommentere på indstilling fra arbejdsgruppen vedr. klinisk anvendelse af genomsekventering.

Godkendelse af referat fra udvalgets møde 28/8 2019:

Jens Lundgren bemærkede, at han ikke fandt de kommentarer, han fremsatte ved mødet tilstrækkeligt afspejlet i referatet, og at NGC stadigvæk mangler at besvare spørgsmålene, der gik på NGCs planer om opbygning af en generisk datasø - som har stoppet udviklingen af datastøttecenter øst og vest - herunder hvilken teknologi NGC planlægger at bruge. Bettina Lundgren bemærkede, at der alene skal ske indberetning til NGC af genetiske data, at NGC aktuelt ikke kan etablere en datasø med andre data, og at man bør se på lovgivningen. Formanden bemærkede at referatet allerede indeholdt tekst om samordning med andre initiativer og eventuelle hindringer, men bad Jens Lundgren om at sende forslag til uddybende ordlyd.

Korte orienteringer:

Formanden orienterede om,

- At oplysningsseddel til forskningsdeltagere på vej. NGC er ved at færdiggøre en oplysningsseddel vedr. opbevaring af genetiske data i NGC til udlevering til forskningsdeltagere, så forskerne understøttes i at leve op til GDPR. Sedlen vil kunne hentes fra NGCs og NVKs hjemmesider, og den vil blive nævnt i den huskeliste, NVK og de regionale komiteer udleverer til forskerne. Den rundsendes til orientering – udbred gerne kendskabet
- At der pågår revision af samtykke/information/vejledning ifm. omfattende genetiske analyse i gang. NGC har igangsat en revision af materiale vedr. omfattende genetisk analyse. Der er sendt et spørgeskema bredt ud mhp. at indsamle forbedringsforslag. En version 2 forventes klar primo 2020
- At et nyhedsbrev fra NGC er lanceret rettet imod især klinikere (link rundsendt med dagsorden). Man kan tilmelde sig på NGCs hjemmeside
- At Peder Hvelplund i regi af Folketingets sundhedsudvalg har fremsat en række spørgsmål om bl.a. datasikkerhed i NGC, der nu foreligger besvaret på Folketingets hjemmeside. Link er rundsendt.

Ad 24/19: Status for pilotprojekt akut syge børn samt internationale erfaringer

Afrapportering/kommentering

v. Elsebet Østergaard, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

REFERAT:

Elsebet Østergaard fremlagde de foreløbige resultater fra pilotundersøgelsen af brug af WGS på akut syge børn. Undersøgelsen startede før NGC påbegyndte sin pilot, men er samtidig blevet brugt som NGCs pilotundersøgelse.

Det er første eksempel på brug af WGS til diagnostisk formål i Danmark. Erfaringer fra Sverige viser bedre og hurtigere diagnostik.

I undersøgelsen har man undersøgt ca. 4.000 ud af samlet 5.-6.000 genvarianter med kendt association til de relevante diagnoser. Man har opnået median svartid på 14 dage + 2 dage til tilbagemelding. Ved at bruge trio kan svartiden forkortes med 1/3, fordi tolkningen forenkles.

Elsebet Østergaard gennemgik flere cases, der illustrerede forskellige former for klinisk merværdi:

- Hurtigere specifik diagnose
- Bedre grundlag for virksom intervention
- Begrænsning af behov for andre og evt. mere invasive og ressourcekrævende undersøgelser

23-30 % af patienterne fik en bedre behandling end ellers, og der forventes at komme flere. Det er på linje med internationale erfaringer. Tallene afhænger af patientselektionen og af hvad man måler, fx er afvisning af en mistanke vigtig selvom det ikke tæller som forbedret behandling. I en amerikansk undersøgelse

førte WGS på børn med sjældne sygdomme til, at 30 % fik ændret behandling og 65 % en eller anden form for ændret forløb.

Sandsynligheden for sekundære fund er lille pga. targetteret analyse, men der blev gjort et enkelt fund (bærer, cystisk fibrose).

Se vedlagte slides

Der blev spurgt til,

- om man går videre med data, hvis de oplagte genvarianter ikke findes – de resterende data kan rumme vigtig viden, fx om translokationer.

Elsebet Østergaard erklærede sig enig og forklarede, at man i nogle tilfælde ser på de resterende data, men der er begrænsede ressourcer.

- Om hvad NGCs rolle har været

Kasper Thorsen, leder af WGS-centrene, forklarede, at man sideløbende har kørt de samme analyser for at undersøge, om NGC gør det lige så godt som MOMA og Genomisk Medicin. Evalueringen er ikke klar, men de foreløbige resultater er lovende.

- Hvor flaskehalsene er ift. at tilbyde endnu kortere svartid

Elsebet Østergaard svarede, at der kun køres en sekventering pr. uge; svartiderne i det viste bærer desuden præg af, at der har været kødannelse på Computerome1.

Ad 25/19: Fremdrift og strategi i WGS-centrene

Orientering/kommentering

v. Kasper Thorsen, chief of WGS centers

REFERAT:

Kasper Thorsen orienterede om status og planer for WGS-laboratorierne, herunder organisering og overvejelser vedrørende sekventeringsudstyr. Illumina har de facto monopol, men kinesiske maskiner vinder frem, hvilket måske kan billiggøre kommende indkøb. Der arbejdes på at samordne aktiviteten i de to laboratorier ved MOMA i Århus og Genomisk Medicin i København. Turnaround-tid (dvs. tilbagemelding af et valideret svar til klinikken, hvorefter tolkning sker) er aktuelt 7-17 dage, i løbet af 2020 vil det være muligt at gennemføre en express-analyse på ned til 4 dage.

Se vedlagte slides

Der blev spurgt til,

- Om analysen foregår decentralt

Kasper Thorsen svarede, at laboratoriearbejdet foregår centralt, mens der vil ske et samarbejde omkring bioinformatikken.

- Om hvad det er for analyser, der hidtil er foretaget

Kasper Thorsen svarede, at MOMA helt overvejende gennemfører genpaneler og exomer, mens Genomisk Medicin har gennemført en del helgenomer. Ud af de ca. 900 helgenomer, der er lavet, udgør piloten (akut syge børn) en beskedent del.

- Hvordan de genomer, NGC ikke laver, afregnes, og om de vil indgå i NGCs database

Kasper Thorsen forklarede, at regionerne bestiller og betaler dem. Ikke al sekventering vil foregå via NGC, idet flere hospitaler har eget udstyr. Alle omfattende genetiske analyser udført efter 1/7 er samtykkede med NGCs samtykkeblanket og indberettes til NGC.

- Hvordan data bliver tilgængelige for forskere, og hvordan systemet virker ift. adgang til forskeres egne data

Peter Løngreen forklarede, at forskere vil have deres egen tilgang. Priser vil blive offentliggjort i december. Forskeren vil som dataansvarlig have kontrol over adgang, indtil data kan frigives til andre forskere med de rette godkendelser. Udvalget bemærkede, at dette er vigtigt at formidle videre – også til forskere i det private erhvervsliv – fx i form af en FAQ.

- Om NGC vil stå for at sikre, at forskerne ikke bruger data til overlappende formål.

Søren Brunak svarede, at han regner med, at NGC, ligesom andre dataansvarlige i de danske registre, ikke blander sig i, hvilke forskningsprojekter, der igangsættes. Jens Lundgren bemærkede, at sådanne overlap til gengæld kan give problemer med dobbeltpublikation. Bettina Lundgren bemærkede, at NGC er opsat på at sikre alle lige adgang og er ved at beskrive et udkast til rammerne for adgang. Det vil være hensigtsmæssigt at få udvalgets kommentarer hertil.

Ad 26/19: Udvikling af beslutningsstøtte i Nationalt Genom Center

Kortlægning/diskussion

Oplæg v. Elsebet Østergaard, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Baggrunden for oplægget var, at det ved det foregående møde kom frem, at NGC ikke må søge i andre patientdata som grundlag for at støtte lægens diagnosticering eller behandling af sin patient.

REFERAT:

Elsebet Østergaard fortalte om, hvorfor muligheden for at søge i andre patienters data er vigtigt mhp. tilfredsstillende diagnostik og behandling.

Hun beskrev under sit oplæg, at genetikerne ofte ved afslutningen af analysen står med et uafklaret resultat. Hun tog udgangspunkt i patienter med sjældne sygdomme, men situationen er almen. Manglende viden om andre patienter betyder for de patienter, der undersøges, at de ikke kan få be- eller afkræftet, om de (eller deres foster/barn) har en alvorlig arvelig sygdom og dermed:

- Utryghed pga. usikkerhed om, hvorvidt de er i risiko for alvorlig sygdom
- Dårligt eller upræcist grundlag for behandling
- Igangsættelse af nye og evt. invasive undersøgelser, der kan være unødvendige og ressourcekrævende
- Manglende grundlag for forældres beslutning vedr. ny graviditet, herunder unødvendige aborter
- Fravær af mulighed for at undersøge og dermed evt. afkræfte eller forebygge sygdom hos slægtninge
- Manglende mulighed for at finde mulige virksomme behandlinger (i et af Elsebet Østergaards eksempler viste en genetisk analyse en fejl i et gen, der også findes i en anden patientgruppe, hvor der er udviklet en behandling, som viste sig også at virke på patienten)

Elsebet Østergaard fortalte i et af eksemplerne, at det meget heldigt var lykkedes en mor at finde en familie i USA med et barn med de samme fysiske træk, hvilket fik lægerne på sporet af, hvad deres barn fejlede.

Hvis patienter skal kunne hjælpes, er der behov for data om:

- Hyppighed af sygdomsdisponerende genvarianter i relevante subgrupper (fx etnisk dansk, grønlandsk, tyrkisk, etc. – især grønlandere er aktuelt svagt repræsenterede i referencematerialet og dermed svære at diagnosticere)
- Kobling mellem genvarianter og kliniske kendetegn
- Kvalitetsdata
- Ensartet klassifikation

De eksisterende databaser døjer med betydelige kvalitetsproblemer. Desuden er mange genvarianter ophobet lokalt, hvorfor det kan være fordelagtigt med en national database med danske patienter. Databaserne i NGC ville løse disse problemer.

Bemærkninger:

- Søren Brunak bemærkede, at det er overraskende, at der er politisk kritik af, at lægen, der undersøger patienten, kan opsøge erfaring fra tidligere patienter. En sådan søgning i andre patienters data er minimalt belastende
- Bettina Lundgren bemærkede, at flere nordiske lande aktuelt arbejder med disse udfordringer, og der synes at ske en opblødning på europæisk plan
- Mette Hartlev pointerede, at der er tale om en "selvpålagt plage", idet europæisk lovgivning i form af GDPR ikke står i vejen for, at data kan

bruges til de pågældende formål. Der kræves "blot" en Folketingsbeslutning, men sundhedsloven ændres allerede flere gange årligt. Mette Hartlev vurderede, at det kan være svært for politikerne at overskue konsekvenserne af et lovforslag, men at hvis de fik præsenteret de eksempler, Elsebet Østergaard gav, ville de være uforstående over, at det ikke kan lade sig gøre. Flere medlemmer bemærkede, at det er vigtigt at få politikernes øjne op for problemet.

Det blev desuden bemærket,

- at hvis succesraten skal øges, kræver det ikke blot søgning i danske data, men også samarbejde med fx de nordiske lande
- at det er uheldigt, hvis muligheden for at finde en diagnose beror på folks held med at selv at finde lignende patienter
- at søgning i dag kun sker med den enkelte patients samtykke eller efter reglerne om værdispring. Mulighederne herfor er dog begrænset af systemerne (en læge fra RIH kan alene slå op i RIHs patienter) og af, hvad den enkelte læge kan huske. Aktuelt går megen viden tabt pga. varierende indrapportering om nye genvarianter, der mange steder foregår manuelt som følge af manglende ressourcer. Med NGC vil det ske automatisk
- Lisa Bredgaard fra Sundheds- og ældreministeriet forklarede, at der arbejdes aktivt på den bekendtgørelse, der skal gøre pseudonymiserede opslag muligt i sammenhæng med beslutningsstøtte, men som ikke vil gælde NGC. Hun spurgte til, om den anvendelse der er brug for kræver opslag i journaldata/på individniveau eller alene på aggregeret niveau. Begge dele, lød svaret fra udvalget.

Flere medlemmer slog til lyd for, at udvalget retter henvendelse til politikerne. Det blev afslutningsvis bemærket, at diskussionen også minder om, at NGC generelt skal være mere klare ift. politikerne.

Ad 27/19: Status og forberedelse vedr. proces for udvælgelse af nye patientgrupper til WGS via Nationalt Genom Center

v. Bettina Lundgren, administrerende direktør i Nationalt Genom Center

REFERAT:

Baggrunden for gennemgangen var, at udvalget den 10. januar skal kvalificere den indstilling om inklusion af nye patienter, arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af genomsekventering fremkommer med.

Bettina Lundgren præsenterede sammensætningen af den nye arbejdsgruppe for klinisk anvendelse af helgenomsekventering og de styrende principper, gruppen er blevet enige om.

De styrende principper henter inspiration i den nationale strategi, den politiske aftale om NGC og i ansøgningen til fonden, men også i generelle værdier i sundhedsvæsenet. Bl.a. skal analyserne gøres tilgængelige nationalt, og der skal sikres bredde; NGC må altså ikke bruge alle analyserne på én eller ganske få patientgrupper. Selvom man måske kan sikre høj værdi ved at tilbyde analyse til få

patientgrupper, skal NGC også bidrage til at skubbe en udvikling i gang inden for områder, hvor man ikke er så langt i dag. Når regionerne overtager finansieringen af analyserne, vil de dermed have et grundlag for at vurdere, hvor analyserne giver eller kan komme til at give tilstrækkelig værdi. Her kan genomsekventering blive tilbudt som standardbehandling.

Der er udsendt invitation til at indsende forslag med deadline den 11. december. Flere har udtrykt utilfredshed med den korte deadline, men omvendt er der forventning om at NGC kommer hurtigt i gang. Det vil kun være starten, og der vil flere gange henover det næste år skulle inkluderes nye patientgrupper. NGC håber på en bruttoliste med god bredde.

Det blev bemærket,

- At man ikke alene vil beslutte sygdomsområder, hvor genetik allerede er veletableret, men også hvor der er et mere langsigtet potentiale
- At processen er transparent og retfærdig. Der skal formidles effektivt, herunder via LVS
- At FI-udvalget kan bidrage med et mere helhedsorienteret perspektiv og herunder bidrage med udenlandske erfaringer
- At der udvikles retningslinjer, etc., så alle patienter inden for et givent område, der inkluderes, kan få et ensartet tilbud af tilfredsstillende kvalitet
- At merværdien af at genomundersøge ved monogene tilstande kan være beskeden. Hertil blev det pointeret, at der kan være betydelige individuelle forskelle pga. fx beskyttende varianter
- At behandlingsmotiveret sekventering også er vigtigt, og ikke alene diagnostik, og herunder stratifikation pba. risk scores. Der bør gives penge til polygene undersøgelser for at skubbe denne del i gang også. Mange lande satser nu bredere end blot på sjældne sygdomme og cancer i forhold til WGS
- At FI-udvalget ved kvalificeringen af indstilling om nye patientgrupper 10. januar kan medvirke til at sikre en god kobling mellem de kliniske tiltag og den grundlagsskabende forskning
- At ikke alle har hørt om stormødet 16/12. Det blev besluttet at drøfte med Danske Regioner om, hvordan NGCs meddelelser til klinikerne kan komme tilstrækkelig effektivt ud.

Det blev aftalt, at der efter mødet udsendes oversigt over medlemmer af arbejdsgruppen inklusive suppleanter og specialistnetværk for sjældne sygdomme samt en invitation til stormødet 16/12, der nemt kan deles.

Ad 28/19: Eventuelt

REFERAT:

Henrik Ullum orienterede om, at man fornylig havde kontaktet mere end 100.000 deltagere i Det Danske Bloddonorstudie og givet dem yderligere oplysninger, herunder at man kan trække sig ud ved at framelde sig i Vævnsanvendelsesregistret. Da kun få deltagere efterfølgende har fremeldt sig, er det et godt tegn på opslutningen bag studiet.

Formandskabet bemærkede, at udvalget meget gerne må bidrage med forslag til udvalgets dagsorden. Flere nævnte nogle oplæg i bestyrelsen fra det internationale rådgivende panel, der skal hjælpe NGC i den rigtige retning. Det afklares, om oplæggene kan videresendes.

Bettina Lundgren bemærkede, at ved det kommende møde vil to hovedpunkter handle om udvælgelse af patienter og forskningsgovernance (jf. punkt 27). Hun sluttede af med at fortælle, at NGC arbejder på en kortlægning af andre landes organisering.