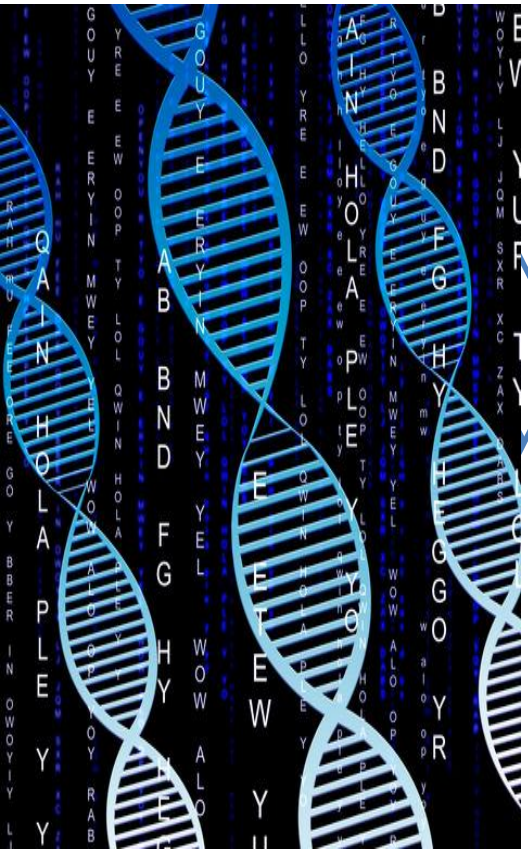
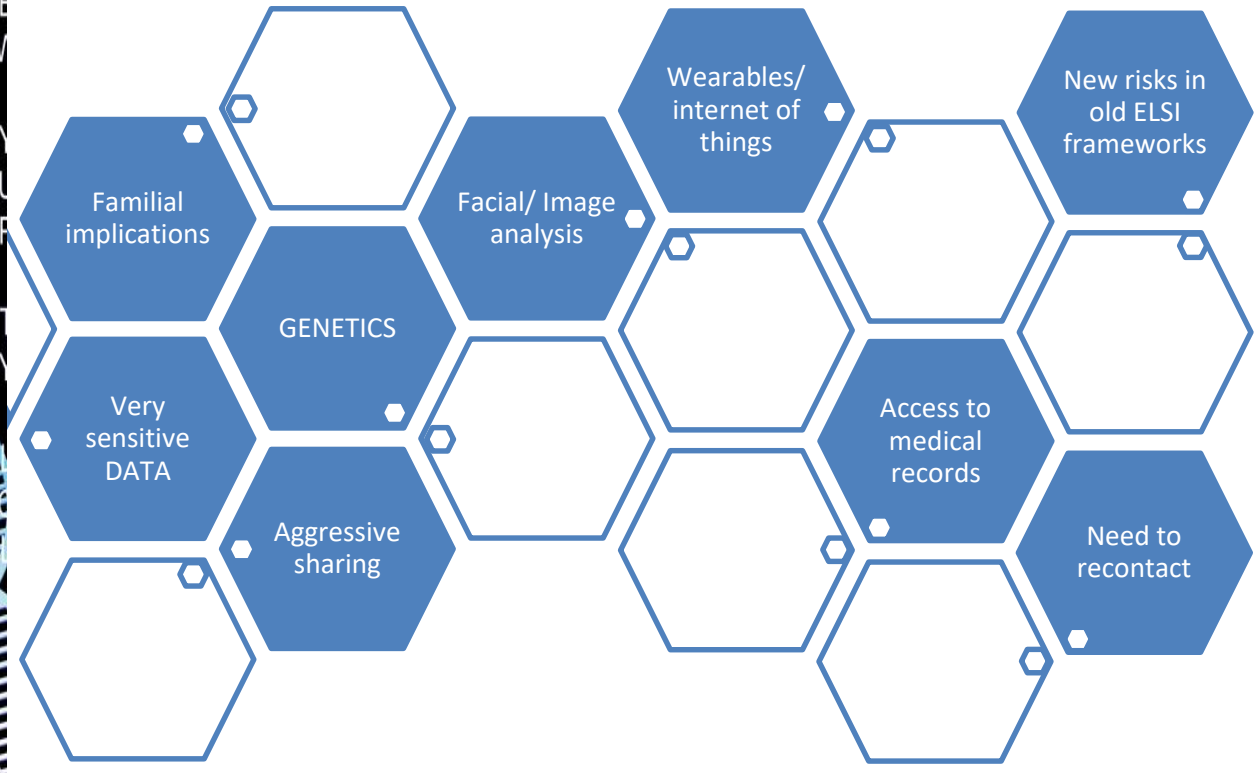
UPSIDE DOWN
How new approaches to consent could help science in being more efficient

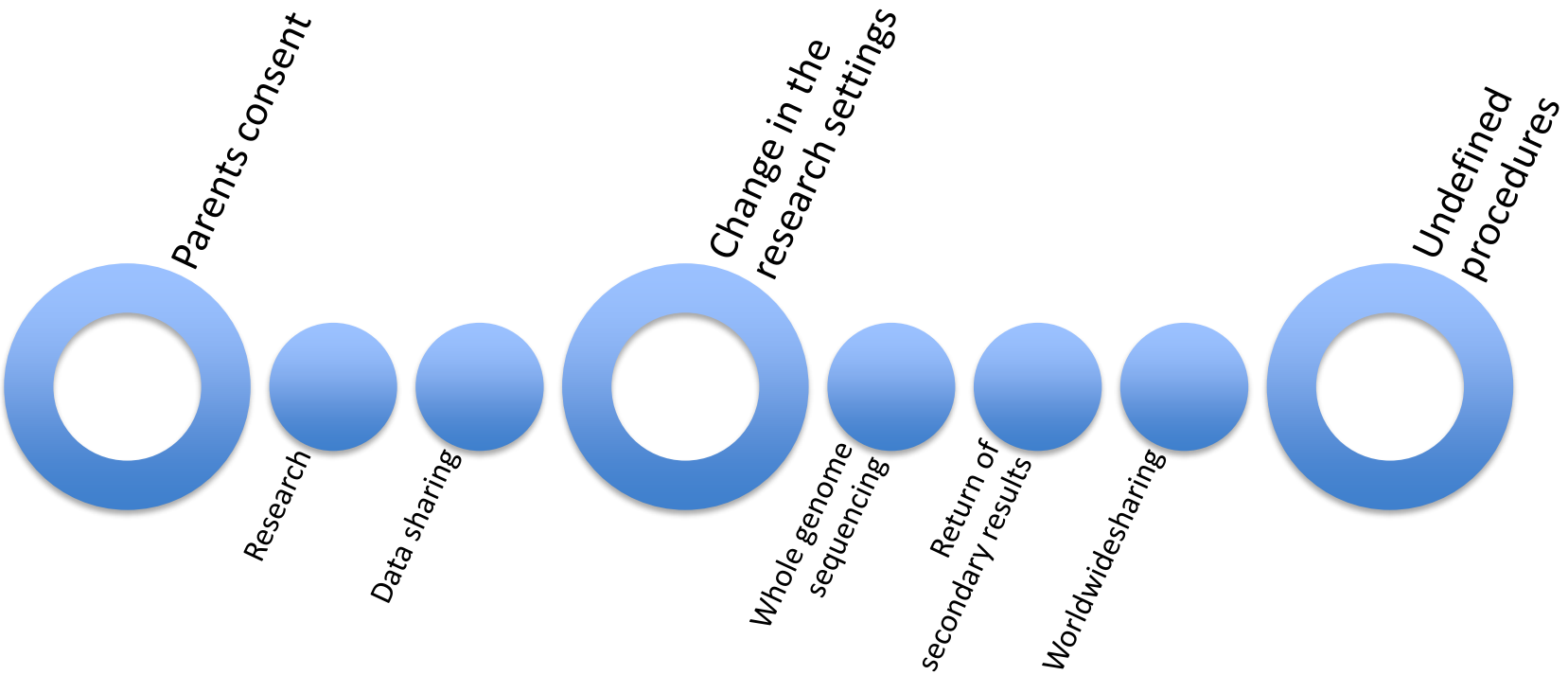
Deborah Mascalzoni
Senior Researcher in Bioethics
EURAC Research, Bolzano
Uppsala CRB, Uppsala

Health longitudinal studies within the BIG Data and Open Science Agenda





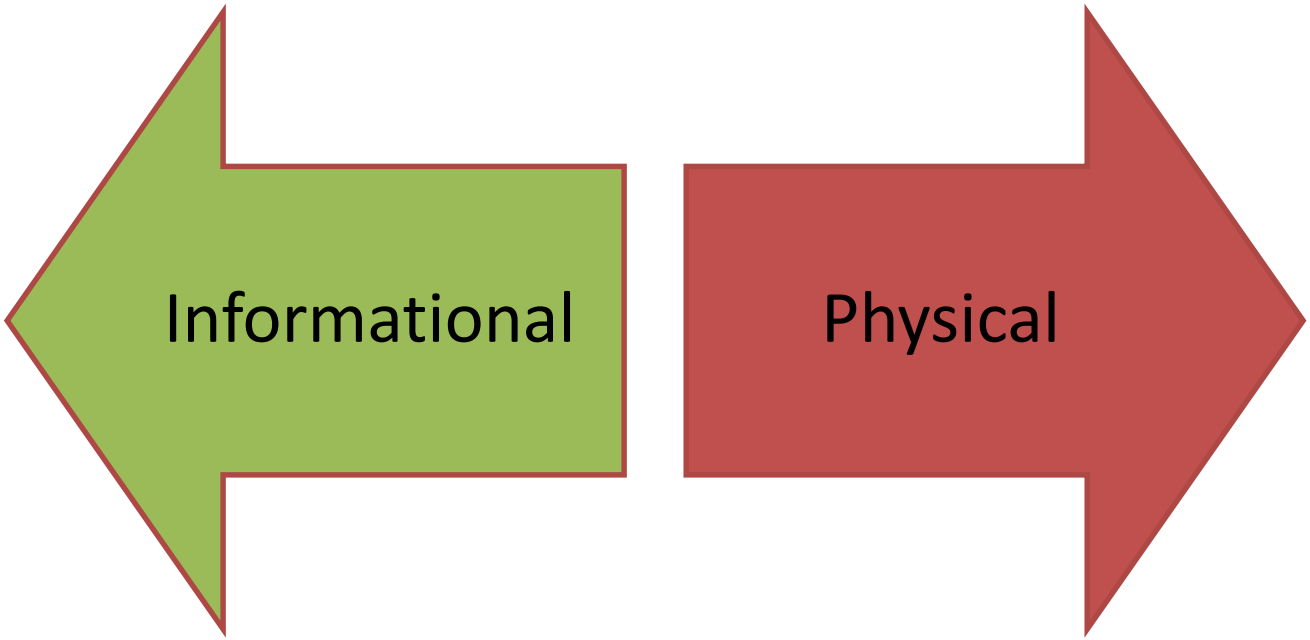
Possible ongoing developments



Longitudinal Research in Rare Diseases

- Long term research (over a period of time);
- Information is collected directly or through the collection of data from registries data
- The enrollment of children into longitudinal research may last a lifetime (data and biosamples)

How are we assessing risk in research today in the 3.0 world and what rules do apply?



What is patient's data and are those protected under the GDPR?

- What is patient's data and how can be handled for research under the GDPR?
- How does the theoretical enforcement of individuals integrity lead to a "permanent exception to ethical rules"
- Ethical safeguards in research:
  - Ethical review
  - Access rules and further use assessment
  - Informed Consent
- Proactive patient's empowerment
- An example of dynamic consent + data governance as example of empirical fixing

Convention on Human Rights and Biomedicine (OVIEDO)

Chapter III - Private life and right to information
Article 10 - Private life and right to information
1. Everyone has the right to respect for private life in relation to information about his or her health.
2. Everyone is entitled to know any information collected about his or her health. However, the wishes of individuals not to be so informed shall be observed.
3. In exceptional cases, restrictions may be placed by law on the exercise of the rights contained in paragraph 2 in the interests of the patient.

Vulnerable categories, guidelines and regulation

Helsinki

- 20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group
- 29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

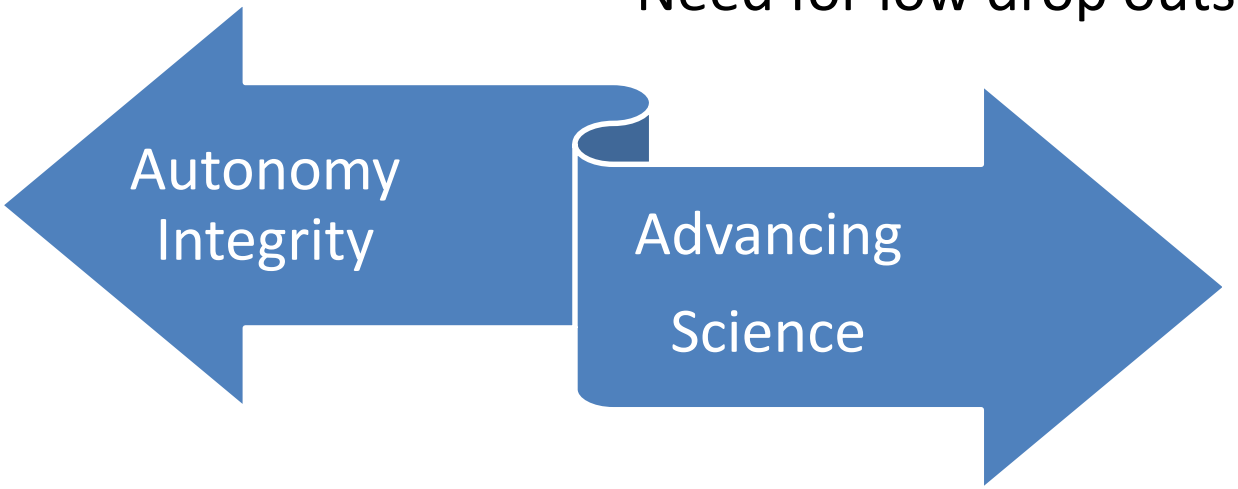
Competing needs?

Good informed consent

- Good information
- Over time
- If major changes arise
- Legally valid

Effective data management

- Longitudinal information gathering
- Information about consent available for international sharing
- Need for low drop outs



Is assent a requirement for research dealing with biospecimens and data?

- A child who has the maturity to understand relevant information has the right to make an independent choice regarding research participation
  - (Ries 2007)

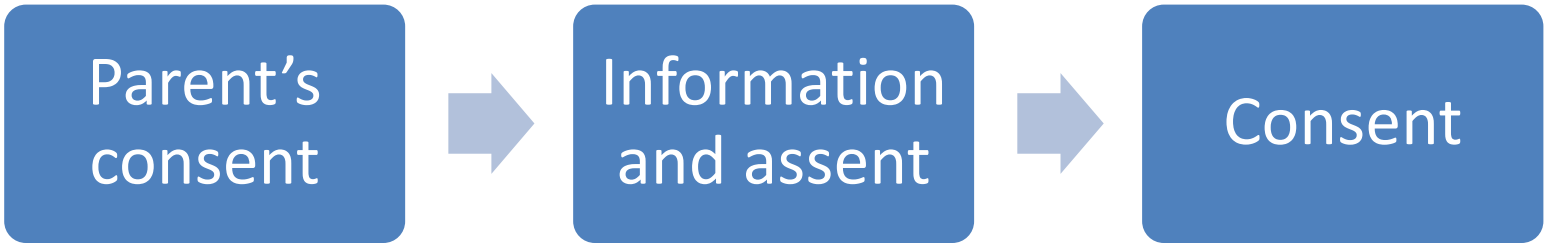
- Over protectionism resulted in a lack of inclusion of children as research subject, impeding the development of relevant therapies for them
- If children refuse to participate and parents wish them to do so what should be done?
  - (Knoppers 2005)

If assent is a requirement how, at what age /to what extent? should it be given

- Oviedo Convention art 6.2
- Where, according to law, a minor does not have the capacity to consent to an intervention, the intervention may only be carried out with the authorisation of his or her representative or an authority or a person or body provided for by law.
- The opinion of the minor shall be taken into consideration as an increasingly determining factor in proportion to his or her age and degree of maturity

Individual consent vs. relational nature of children involvement

Children involvement



Age Categories to guide researchers in the assent process proposes by the EU commission

From birth to age 3

- Assent is imposible

Age 3 to 5/6

- Understanding of some notions of altruism
- Some notions of risk

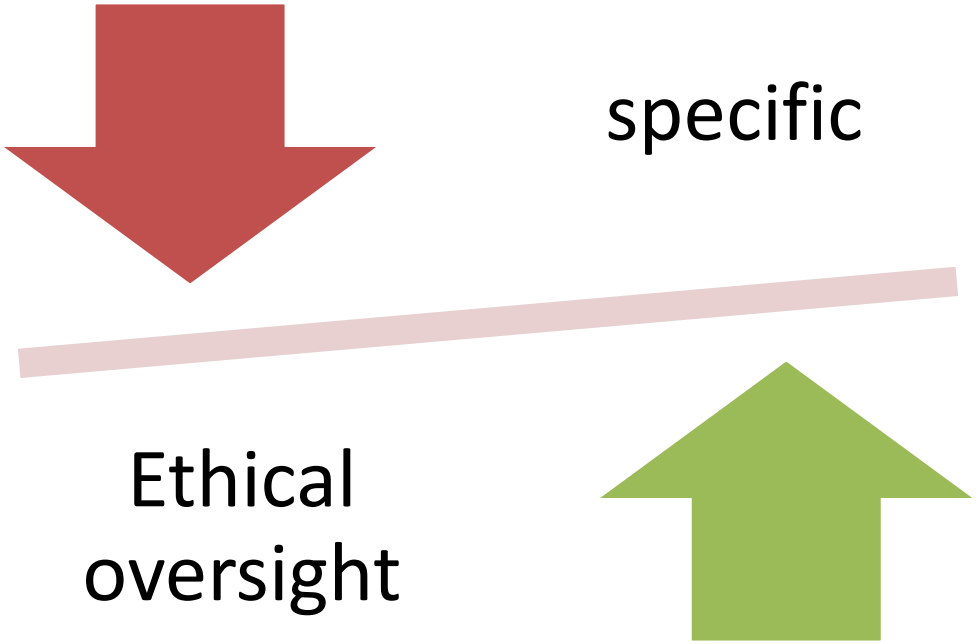
Age six to adolescence

- Emerging capacity for independent decision

Young adults either reached majority

Legally emancipated (also partially see abortion cases)

How does so far ethical review/other safeguards relate to consent?



If approaching for consent how should we approach

Opt in active consent

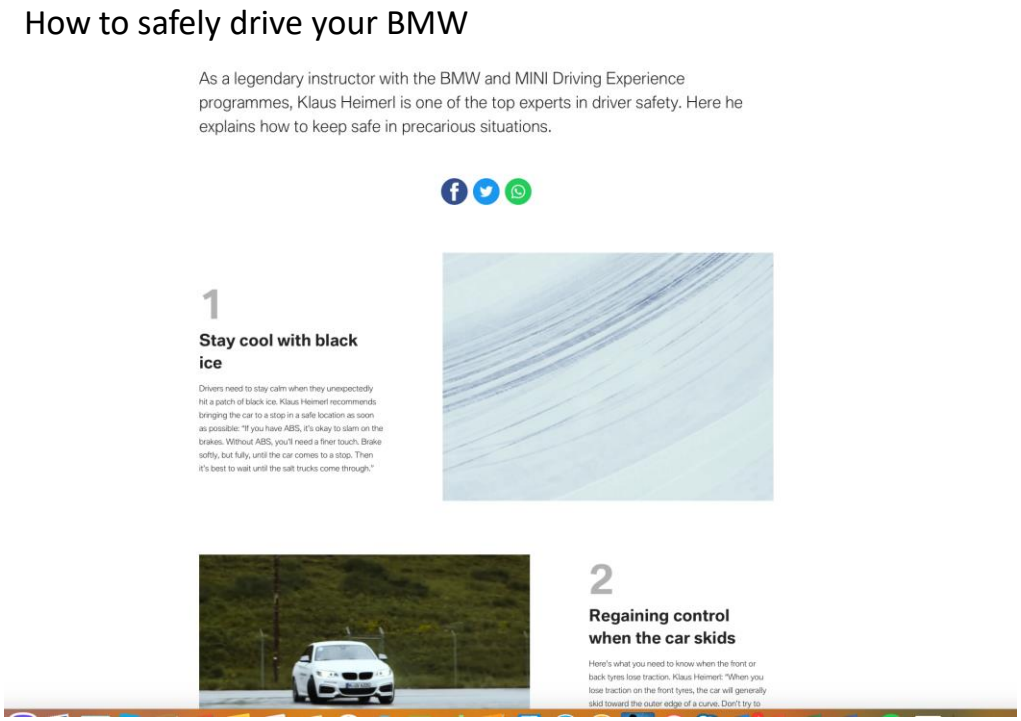
- Opt in contact may help better understanding and addressing doubts and concerns
- Active consent ensures someone took into consideration the option to be in research and agrees to be in

Thick opt out option

- Still ensures proper information is given
- Participants that need/wish more information could contact the study
- It ensures that drop outs due to practicalities are not occurring

Consent does not work! Is a 35 page “only text” consent.
Is this the only way?

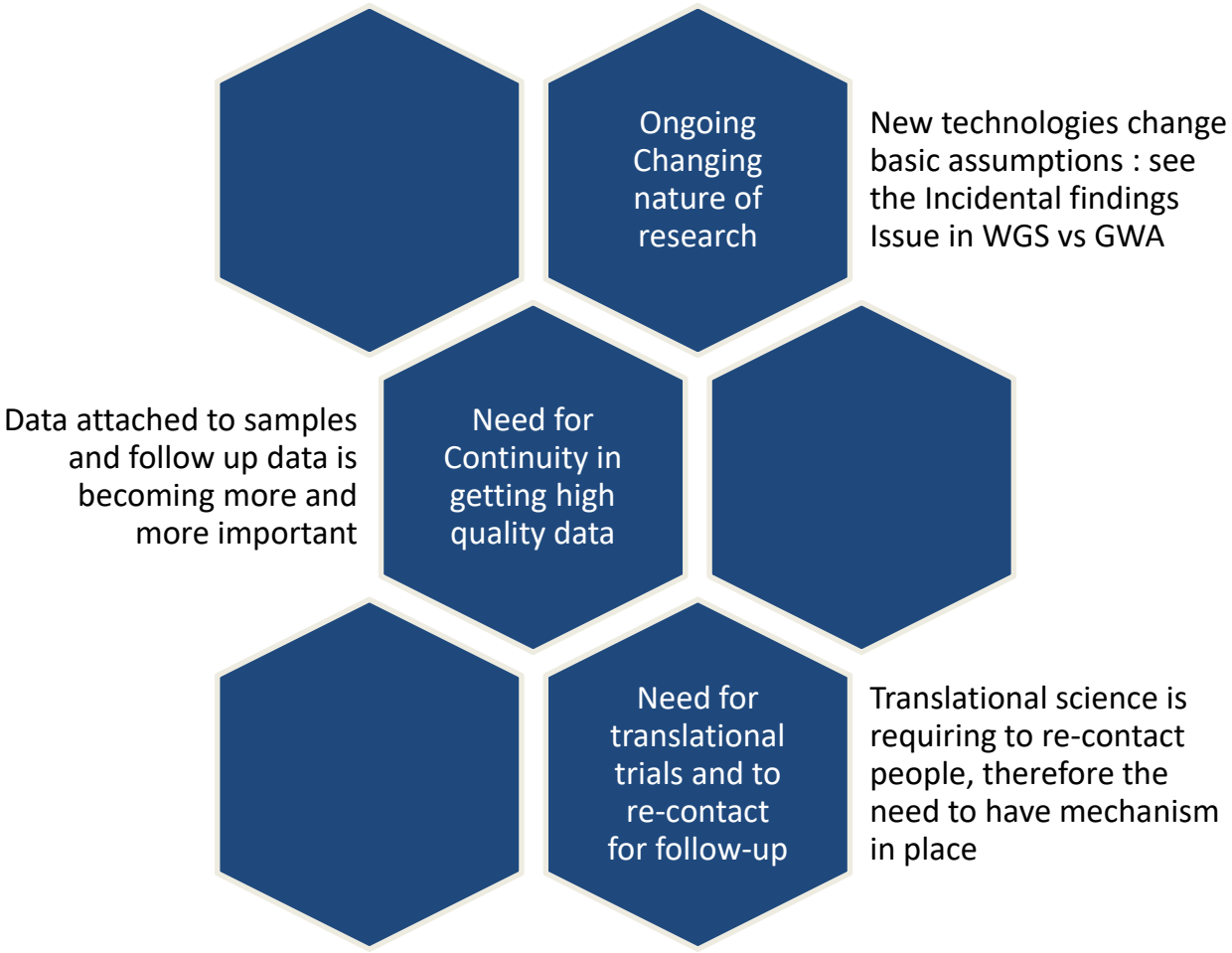
- Complex explanations exist in user friendly formats
- The technology used to improve science and communication can be used to improve consent/ informing strategies



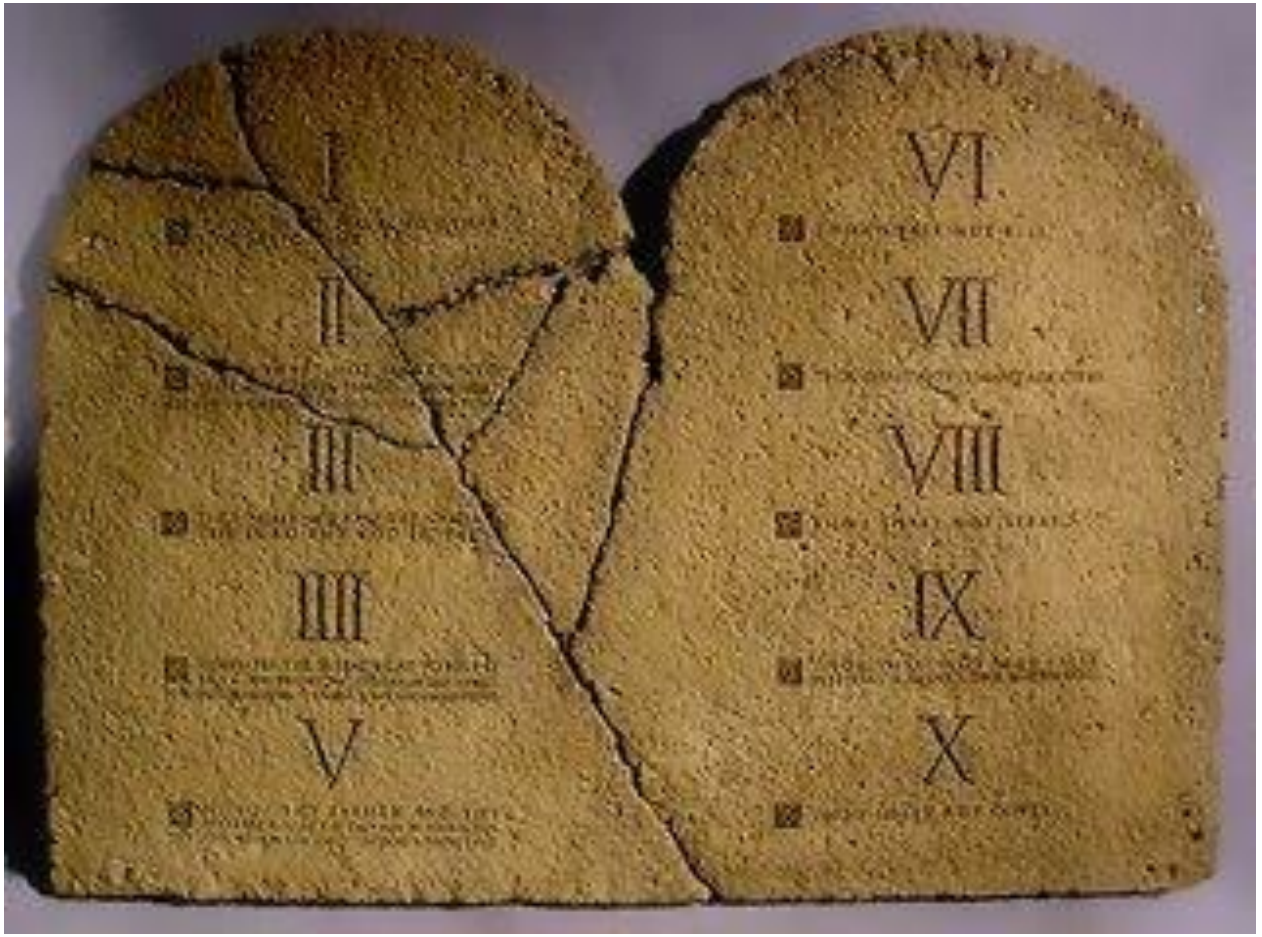
Legal landscape is changing, health research is changing

- Law requirements are changing over time
- Increased need to integrate data in research sets over time
- Need to re-contact patients
- Increased need for accountability systems
- Increased need to integrate patients in the game
- Goal: increase integration of research and healthcare

Charachteristics of the new scientific paradigm



Should informed consent be set in stone?



Why Dynamic Consent?

- Compliance with exiting and upcoming regulations
- Addressing ethical concerns about consent and re-consent in research :
  - Ongoing information
  - Possibility to change idea if conditions change (next gen seq, IPS)
  - Possibility to consent to new research and re-consent easily
  - Allow remote phenotyping and follow ups
  - Ongoing issues that require ongoing information (i. e. EHR access)

Built around research needs

CHRIS

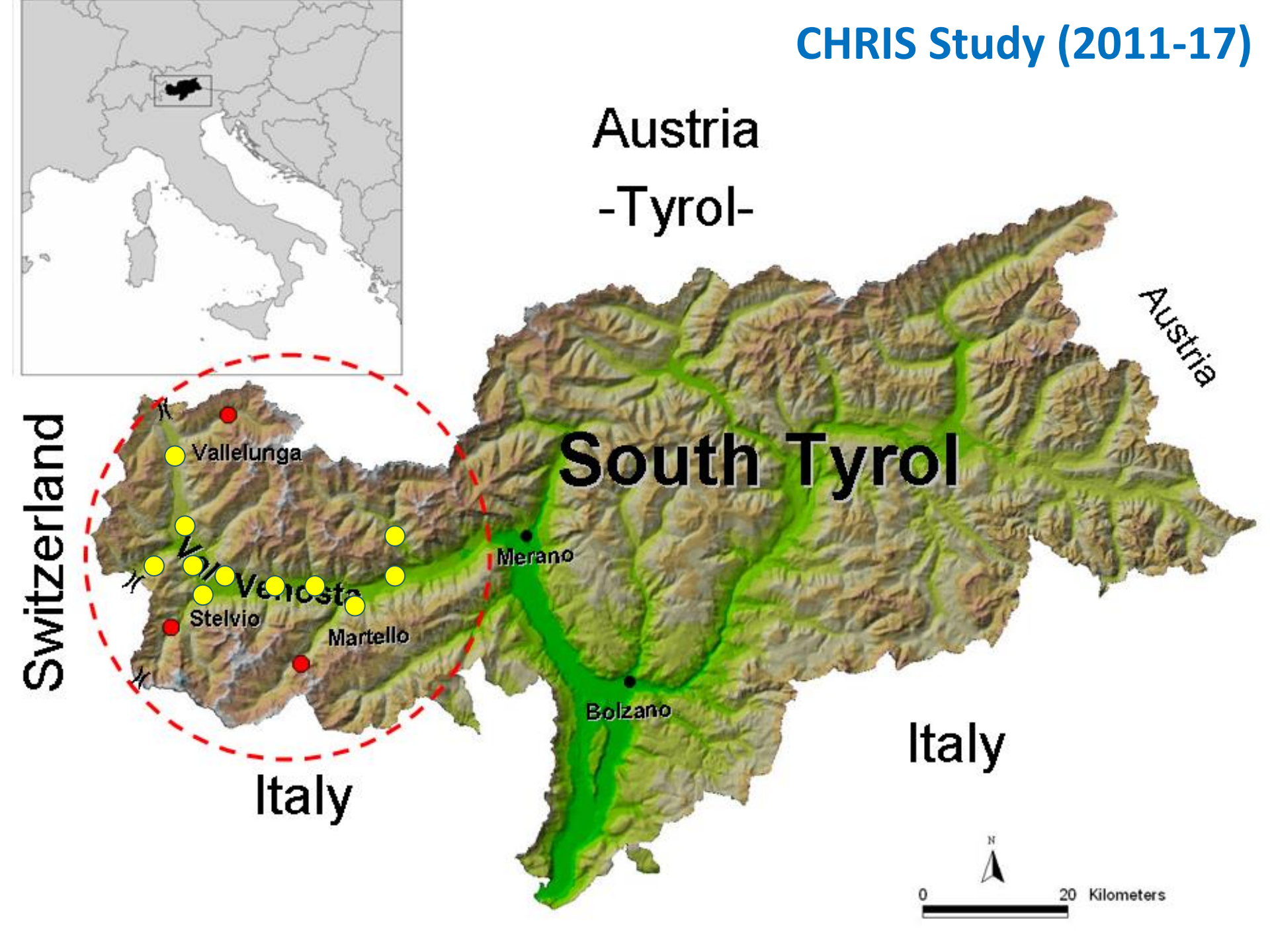
eurac research

Cooperative Health Research In South Tyrol

Cooperative health study in South-tyrol

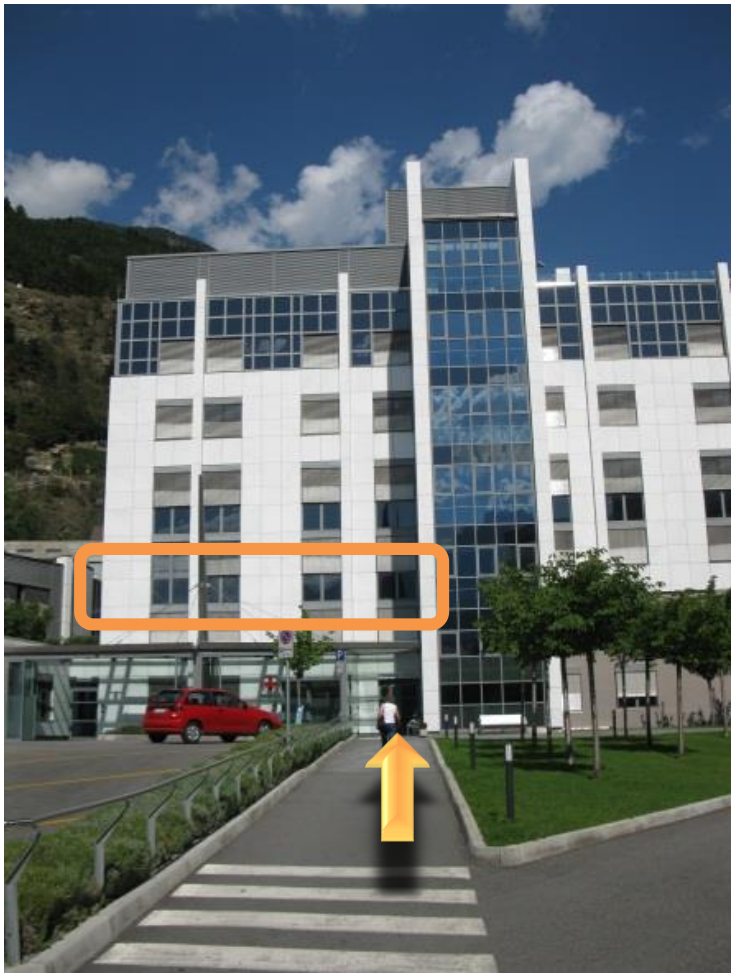
- Longitudinal, population-based study to assess the etiological role of genetic and environmental risk factors, and their interactions, on cardiovascular, neurological, and metabolic conditions
- Collection of extensive data an bio-samples on healthy-population level in an Alpine valley in South Tyrol
- 13.000 individuals involved
- Hospital and primary care phisicians involved
- 25 years with follow up every 5 years

CHRIS Study (2011-17)



CHRIS
Südtiroler Gesundheitsstudie
Studio sulla salute in Alto Adige

Hospital of Schlanders/Silandro



13 municipalities

- Target: all **26,700** 18+ yr old inhabitants
- Expected: **10,000** participants (2011-17), *10 p/day*
- **Village-by-village** recruitment to maximize family participation
- To date: **13.300** enrolled
- 5 year follow-up

Participant‘s workflow in dynamic consent in CHRIS

Months before
- General info to the public through media

4/2 weeks before
- Invitation letter
- Brochure at home via e-mail if possible

Day before
- SMS reminder (drugs, info, time)

9’
- Information movie
- Web based dynamic Informed consent
- Questions
- App installed on the mobile

Coming Days

Coming Months
- Updates on the personal WEB page
- Questionnaire
- Access to pesonal data
- Follow up
- Newsletter…..

To the future

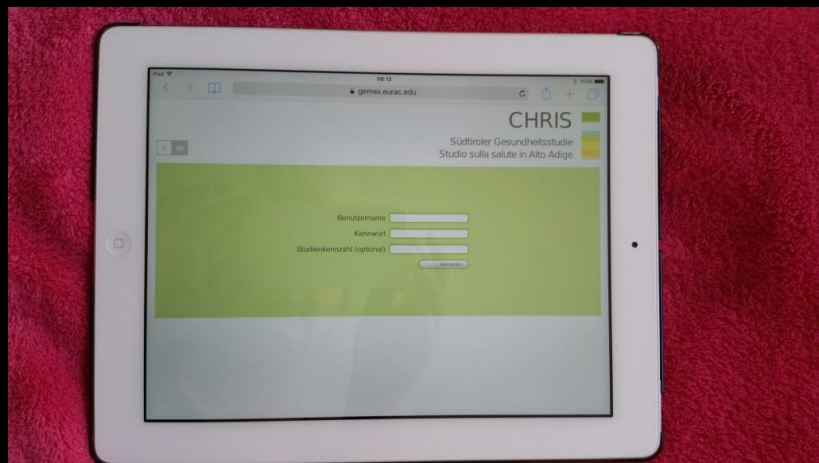
CHRIS
Südtiroler Gesundheitsstudie
Studio sulla salute in Alto Adige

Personal WEB Access for Dynamic Consent (Web and APP)

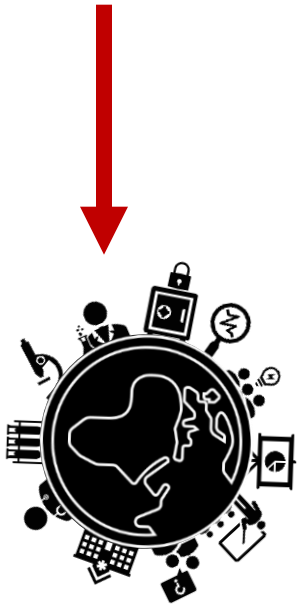
- Provides access to the personal clinical results (blood tests etc)
- Provides a personal webpage to access the informed consent manager
- Is directly connected with the databases and will be updated in case of changes by participants
- Is usable and is tested for remote phenotyping

Personal WEB Access for Dynamic Consent

- Is directly connected with the databases and will be updated in case of changes by participants
- Pop up help options
- Is possible to reconsent and fill in questionnaires online
- Is possible to change options
- Is possible to withdraw or opt out



Authorization to use the Dynamic Consent platform



MyCHRIS

- Dynamic consent portal (to manage your permissions and the consent)
- To access your medical results
- To access information about the use of your data
- To legally change your options in the consents
- To consent to furhter studies
- To remotely participate to new data collections

www.chrisstudy.it

- Computer/ tablet
- App e smartphone
- Telephone
- Letter

With the aid of a tailored communication strategy

Caring about contextual communication (time/needs)

Use different media/ tools to reach different users more efficiently

Continuos communication over time

Invitation letter followed by BROCHURE/email

V at the research center

https://www.youtube.com/watch?v=USkkenKPqBQ

Voice over presentation/movie

- reinforces messages
- standardizes information communicated
- ensures that all the information needed is provided in a friendly format
- uses diffrent media to reach different people
- can illustrate with images complex concepts
- could be used in theory for online consent

ONE page summary

organisiert die Studie?

Zentrum für Biomedizin der EURAC und südtiroler Sanitätsbetrieb sind die Träger CHRIS-Studie.

kann teilnehmen?

Teilnehmer müssen volljährig und in Gemeinde der Bezirksgemeinschaft hgau ansässig sein. Die Teilnahme ist llig.

sind die Ziele der Studie?

esseres Verständnis von Entstehung und lauf verbreiteter Volkskrankheiten wie z-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Blu- chdruck), Stoffwechselstörungen (z.B. abetes), neurologische und psychiatri- he Erkrankungen (z.B. Schlafstörungen, pression): Welche Rolle spielen geneti- hen Faktoren, welche Umwelteinflüsse? e wirken beide zusammen? ntibilisierung der Südtiroler Bevölkerung Bereich Gesundheitsvorsorge

finden die Untersuchungen t?

erden im CHRIS-Zentrum im Kranken- Schlanders durchgeführt.

Wie ist der Ablauf?

- Die Teilnehmer erhalten vorab per Post einen Fragebogen zum Thema Ernährung.
- Im CHRIS-Zentrum unterzeichnen sie eine Einverständniserklärung, die so genannte informierte Einwilligung.
- Zu den Untersuchungen gehören: Blutabnahme und Urinprobe, Untersuchungen zu Bewegungsstörungen, Riechtest, anthropometrische Messung (Gewicht, Größe, Body-Mass-Index, Körperfettanteil), Blutdruckmessung und Elektrokardiogramm.
- In einem ausführlichen Gespräch geben die Teilnehmer Auskunft über Lebensgewohnheiten, Gesundheitszustand, Krankengeschichte, Einnahme von Arzneimitteln und genealogische Daten, die über das Verwandtschaftsverhältnis von Teilnehmern Aufschluss geben.
- Außerdem werden sie gebeten mehrere Fragebögen zu verschiedenen Gesundheitsthemen auszufüllen.

Was passiert mit den Proben?

Die Blut- und Urinproben werden im Krankenhaus Meran untersucht. Die biologischen Proben werden in der CHRIS-Biobank in den Krankenhäusern in Meran und Bozen für eine Dauer von bis zu 30 Jahren zu Forschungszwecken konserviert.

Werden den Teilnehmern die Untersuchungsergebnisse mitgeteilt?

- Sie erhalten die klinischen Befunde der Blut- und Urinprobe und des EKGs sowie die Ergebnisse der Blutdruck- und der anthropometrischen Messungen.
- Forschungsergebnisse werden dem einzelnen Teilnehmer nicht mitgeteilt, da sie keinen klinisch-diagnostischen Wert haben. Sollte sich dies in Zukunft ändern und sich heute noch nicht existente Vorsorge- und Therapiemöglichkeiten ergeben, werden die Teilnehmer darüber persönlich verständigt, sofern sie dies in ihrer Einverständniserklärung so vorgesehen haben.

Wie wird der Schutz von Daten und Privatsphäre garantiert?

- Alle Daten und Proben werden codiert und unter strikter Einhaltung des italienischen Datenschutzgesetzes aufbewahrt. Nur befugte Mitarbeiter haben Zugriffsrecht.
- Die Daten und Proben werden in codierter Form mit nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Partnern geteilt, sofern der Teilnehmer dies genehmigt hat. Die Verwendung ist dabei durch rechtliche Abkommen geregelt.
- Die Forschungsergebnisse werden in wissenschaftlichen Zeitschriften in einer

Weise publiziert, die die Identifizierung Teilnehmern oder die Stigmatisierung Gemeinschaft ausschließt.

Welche Rechte haben die Teilnehmer?

Die Teilnehmer haben jederzeit das Rech ihre Entscheidungen bezüglich der Teilna mebedingungen zu ändern, und können dazu einer geschützte Internetseite bedie Benutzernamen und Passwort erhalten si CHRIS-Zentrum. Sie können auch jederze ihre Zustimmung zur Teilnahme an der St widerrufen und bestimmen, dass ihre Dat und die von ihnen abgegebenen Proben nichtet werden.

Wie wird die Studie finanziert?

Die CHRIS-Studie wird im Rahmen der G finanziert der EURAC durch die Abteil Innovation, Forschung, Entwicklung und Genossenschaften der Autonomen Provin Bozen-Südtirol finanziert.

CHRIS WEBPAGE

chris.eurac.edu

EURAC research

Südtiroler Sanitätsbetrieb | Azienda Sanitaria dell'Alto Adige | Azienda Sanitera de Sudtirol

English | Italiano

CHRIS

Südtiroler Gesundheitsstudie
Studio sulla salute in Alto Adige

- **Willkommen**
- Was ist CHRIS?
- Wer sind wir?
- Informationen zur Teilnahme
- my CHRIS
- Rechte der Teilnehmer
- News und Downloads

Herzlich willkommen!

Auf den nächsten Seiten können Sie Wissenswertes über die CHRIS-Studie erfahren!

Südtiroler Gesundheitsstudie

Was ist die Ursache für chronische Krankheiten wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems wie Parkinson? Welche Rolle spielen unser Lebensstil und unsere Umwelt? Und welchen Ausschlag geben unsere genetischen Veranlagungen?

Um Antworten auf diese und andere komplexe Fragen zu finden, arbeiten das Zentrum für Biomedizin der Europäischen Akademie Bozen (EURAC) und der Südtiroler Sanitätsbetrieb an der Bevölkerungsstudie CHRIS (Cooperative Health Research in South Tyrol - Kooperative Gesundheitsforschung in Südtirol) zusammen.

EURAC research

Südtiroler Sanitätsbetrieb · Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Azienda Sanitera de Sudtirol

CHRIS
Südtiroler Gesundheitsstudie
Studio sulla salute in Alto Adige

Newsletter

SÜDTIROLER GESUNDHEITSSTUDIE – CHRIS

Die Gesundheitsstudie CHRIS untersucht, wie unser Erbgut die Entwicklung von verbreiteten chronischen Krankheiten beeinflusst. Das sind Krankheiten wie Diabetes oder viele neurologische Erkrankungen, die nach ihrem Auftreten zwar oft nur langsam voranschreiten; doch ist keine Besserung zu erwarten, bevor nicht eine Heilungsmöglichkeit gefunden ist. In der Bevölkerung weit verbreitet, stellen diese Krankheiten eine große Belastung dar, sowohl für die betroffene Person als auch für das gesamte Gesundheitssystem.

In den vergangenen 50 Jahren haben Forscher eine ganze Reihe von Gewohnheiten im Lebensstil als „Risikoverhaltensweisen" identifiziert, das heißt, sie können der Gesundheit schaden. So haben Studien bestätigt, dass Rauchen die Wahrscheinlichkeit erhöht an Herz- und Gefäßerkrankungen, sowie Krebs- oder Atemwegserkrankungen zu sterben. Doch ist bislang unklar, warum von zwei Menschen, die gleichviel rauchen, der eine einen Schlaganfall erleidet und der andere nicht. Ist es das Zusammenspiel mit anderen Lebensgewohnheiten? Oder weil sie verschiedenen Luftschadstoffen ausgesetzt sind? Oder sind Unterschiede im Erbgut dafür verantwortlich? Wir wissen es nicht, aber auf Fragen wie diese versucht die CHRIS-Studie Antworten zu geben.

Die CHRIS-Studie ist im vergangenen Sommer gestartet. Ziel ist es, in den kommenden Jahren mindestens 10.000 Teilnehmer aus dem Vinschgau zu untersuchen, um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können. Die medizinischen Untersuchungen an all jenen, die jetzt an der Studie teilnehmen, werden außerdem in den folgenden Jahren wiederholt, um das Auftreten von neuen Erkrankungen bzw. die Verschlechterung (oder Besserung) von bereits bestehenden Beschwerden zu überwachen.

Die Südtiroler Gesundheitsstudie CHRIS ist eine Langzeitstudie. Dieser Newsletter dient dazu, den Kontakt mit den Teilnehmern aufrecht zu erhalten und sie über die Studie auf dem Laufenden zu halten. Er wird alle sechs Monate verschickt und ist im Internet unter **www.chrisstudy.it** zu finden.

Neuigkeiten, Nachrichten und Informationen zur CHRIS-Studie gibt es außerdem:
im Internet unter **www.christudy.it**,
per E-Mail an **info.chris@eurac.edu**,
telefonisch unter **0471 055 502**,
direkt im CHRIS-Zentrum im **Krankenhaus Schlanders**, MO-FR von 9-12 Uhr

Die CHRIS-Mitarbeiter vom Zentrum für Biomedizin an der EURAC in Bozen (v.l.): Alessandro De Grandi, Andrea Vieider, Clemens Egger, Cristian Pattaro, Martin Gögele, Marlene Obkircher, Stefanie Wieser, Lisa Kofink, Deborah Mascalzoni

Studienassistentinnen und Krankenschwestern im CHRIS-Zentrum im Krankenhaus Schlanders (v.l.):
Brunhilde Grasser, Lea Moriggl, Benedikta Linter, Tamara Oberhofer, Marilena Koch, Roselinde Gunsch

WAS WAR DER AUSGANGSPUNKT DER STUDIE?

Mehr als drei Jahre lang wurde die Südtiroler Gesundheitsstudie CHRIS im Vorfeld sorgfältig geplant und vorbereitet: Geeignete Fragebögen wurden entwickelt, um verbreitete chronische Krankheiten sowie die unterschiedlichen Lebensstile erfassen zu können und inwieweit Teilnehmer verschiedenen Schadstoffen ausgesetzt sind. Die medizinischen Untersuchungen wurden geplant wie z.B. das EKG, und es wurde definiert, welche Blut- und Urinparameter gemessen werden sollen.
Die Erfahrungen aus der GenNova/MICROS-Studie, die 2002/03 in Stilfs, Langtaufers und Martell durchgeführt worden ist, waren für die Planung der CHRIS-Studie äußerst wertvoll.
Dank jener Studie wurden mehr als 200 Gene identifiziert, die in Verbindung mit den meistverbreiteten chronischen Krankheiten stehen. Die CHRIS-Studie untersucht nun, inwieweit diese ausfindig gemachten Gene verschiedene Risikoverhaltensweisen verstärken.

WER IST CHRIS HEUTE? (Durchschnitt aller gesammelten Daten – Stand 30.06.2012)

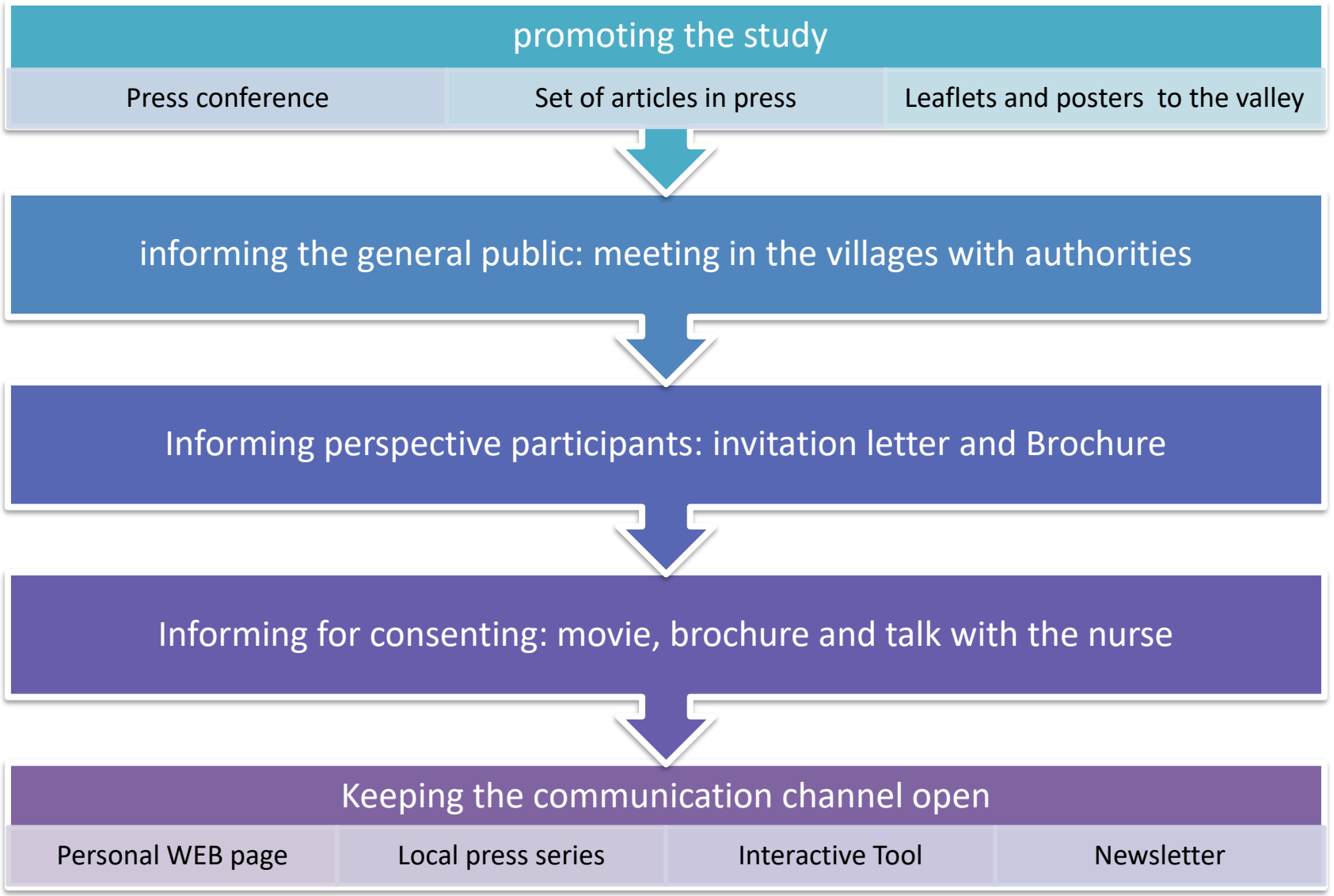
CHRIS ist heute eine FRAU (55,9%):

- in Schlanders geboren (63,2%)
- 47,3 Jahre alt
- 169,4 cm groß
  Männer Ø: 177,4 cm
  Frauen Ø: 163,2 cm
- trinkt 2,3 Tassen Kaffee am Tag

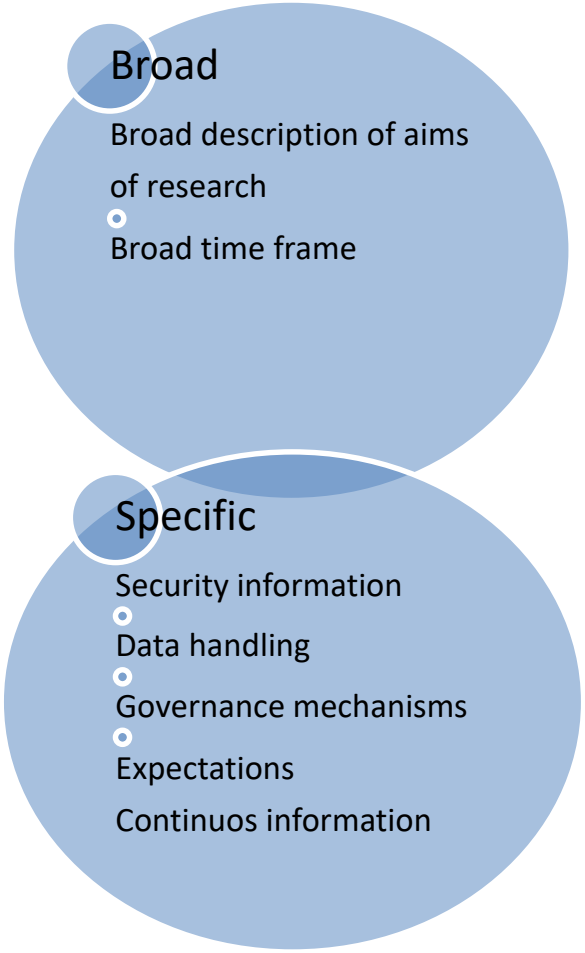
Bisher wurden:

- 48,3 Liter Blut abgenommen
- 32,2 Liter Urin abgegeben
- 64.440 Reagenzgläser in der Biobank
- 2.300 Brötchen im CHRIS-Zentrum gegessen

Continuous communication strategy: maximize participation



Broad and specific: interactive



Data Sharing Options

1. I agree that the data will be used by the present institution for research related to Cardiovascular, neurological and metabolic related research.

Yes /no

2. I agree that the data, **fully codified**, will be shared with other institutions also abroad in order to ensure best scientific results This data-sharing will follow rules defined in contracts **(MTA) (Help)**

Yes /no

3. I agree that my data, fully codified can be put on **public databases** to allow access to the scientific community**(Help)**

Yes /no

Secondary findings option: multistep

I am aware that research is a long process. Part of my blod and DNA will be used for research that is not aiming at **diagnostic results**. Research results usually have no immediate meaning in health for individuals so in general I will not receive individual feedbacks about the research part. Although there may be cases in which we could encounter data **relevant for your health**. In this case:

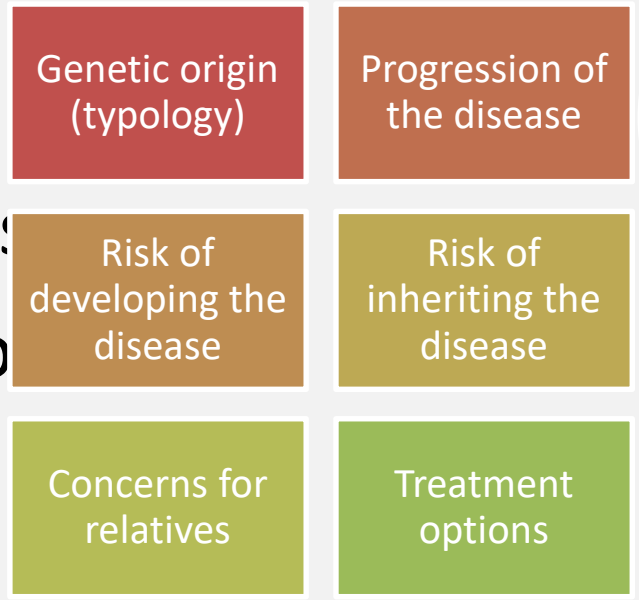
- **I want to be contacted**
- **I want to be contacted only if the results are offering chances of therapy, prevention or informed choices for my life or of my relatives life**
- **Never contact me**

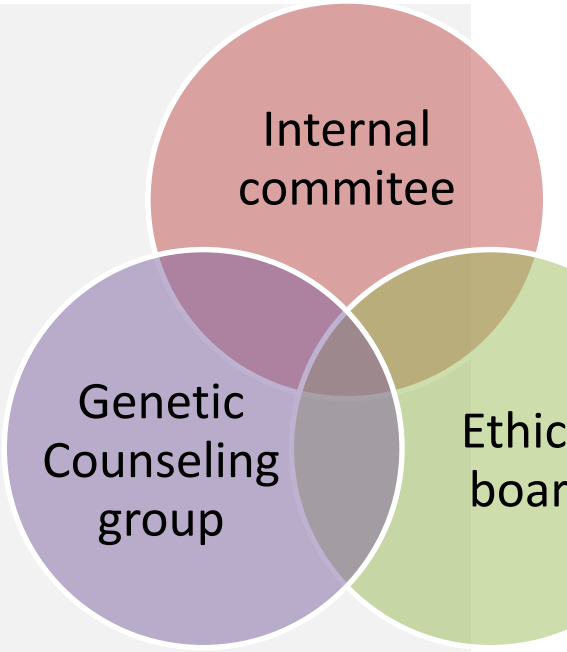
If participants choose to be contacted:

- **I want the hospital to direct contact me**
- **I want you to contact my GP and be contacted by her**

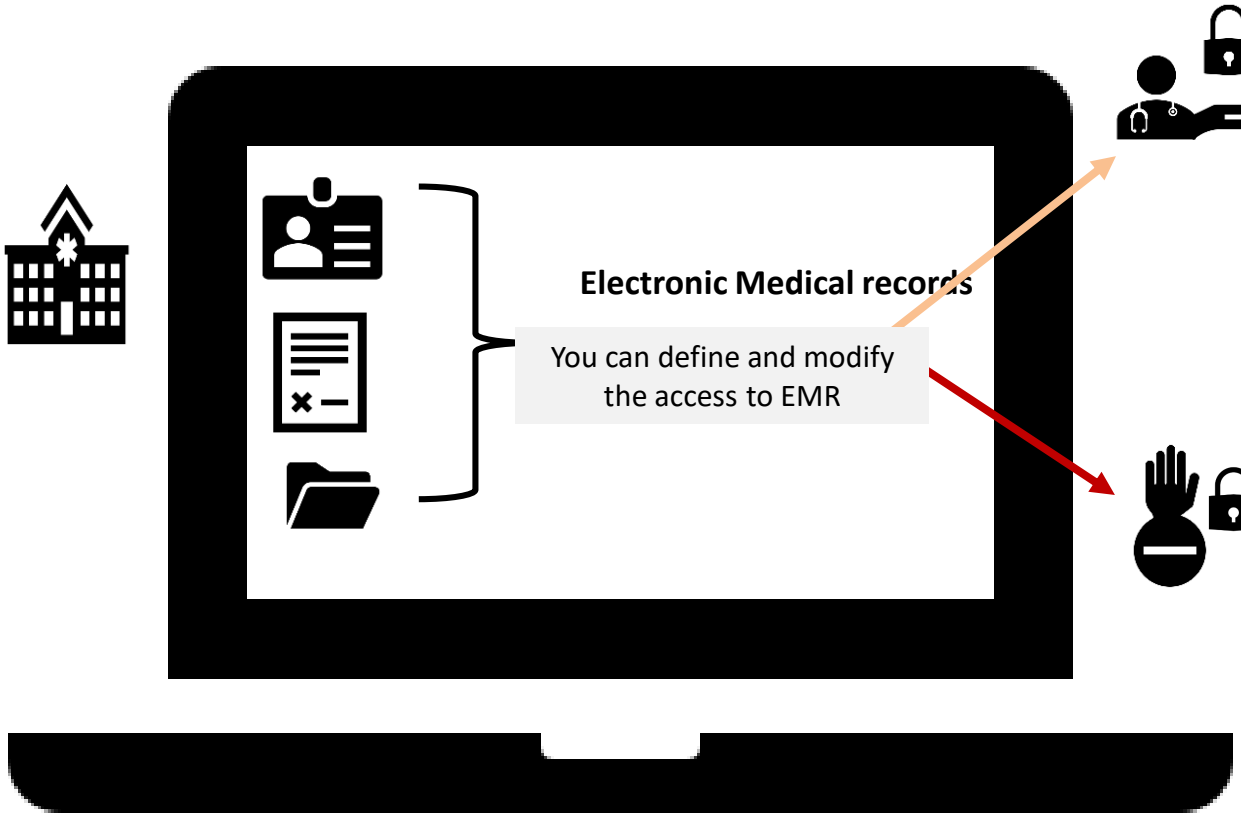
Return of secondary findings

- BRAC1 and 2
- Parkinson
- Huntington‘s di
- Malignant hypo





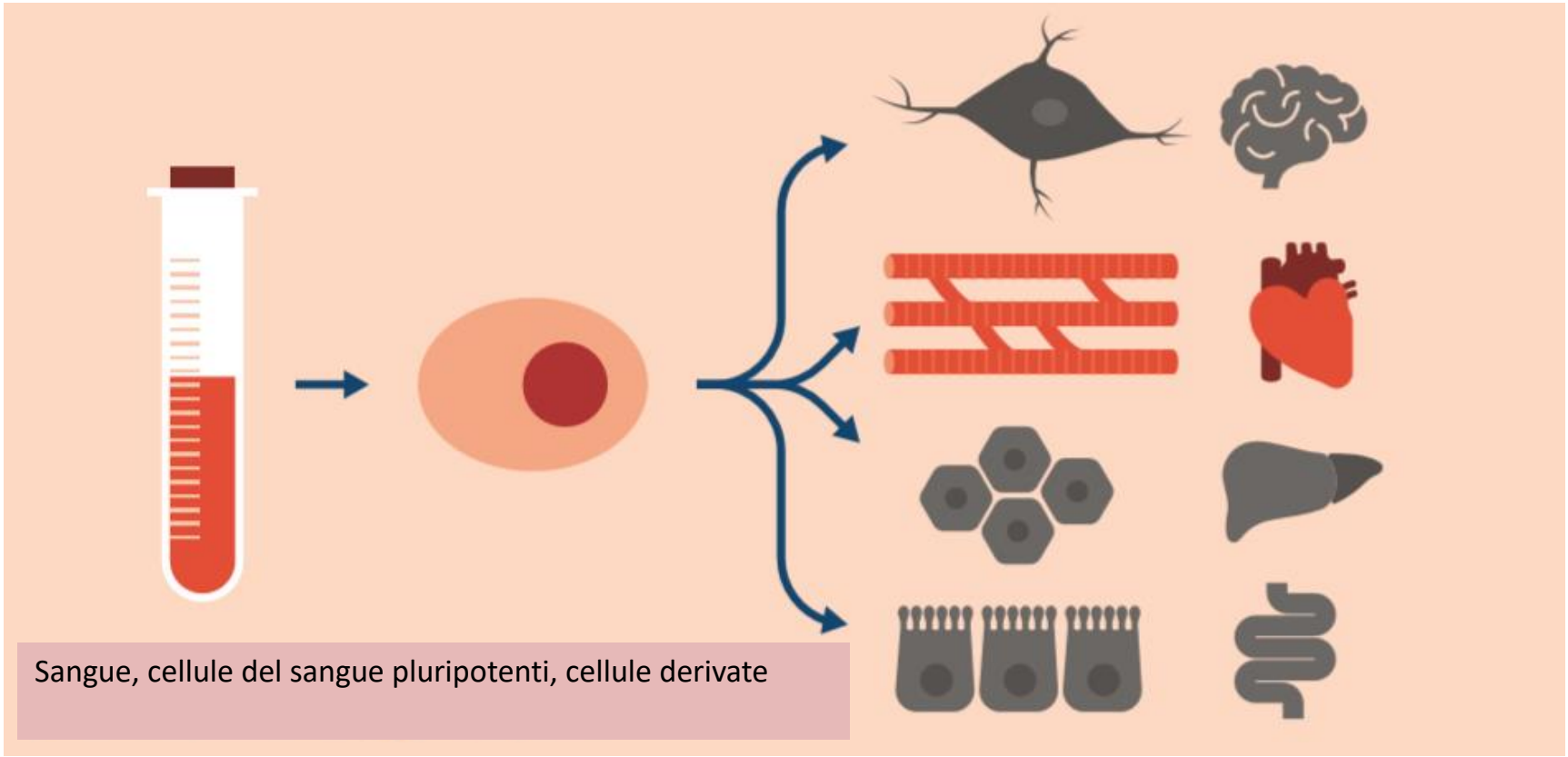
Consent to access your EHR for research



By authorizing the CHRIS to access your EMR you provide precious information on how your health will change over time

- With your conens we can access data analogous to data collected for the CHRIS study
- To access other type of data we will notify you a request

IPS celllines authorization



Sangue, cellule del sangue pluripotenti, cellule derivate

In case of **death or incapacity** I want that :

- My samples will be further used in research
- My samples will be de-identified and further used
- My samples will be destroyed

Privacy Policy

Data are pseudonimized

Internal regulaltion for handling data and samples

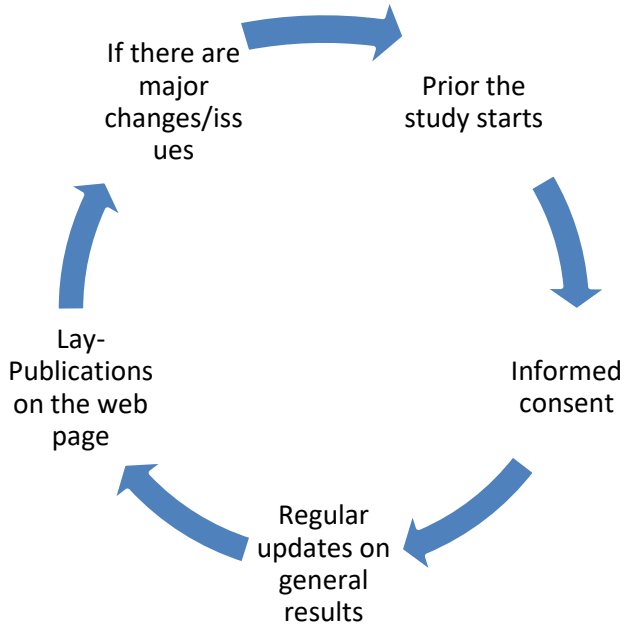
Implementation of security measures over time

Adherence to National and EU law

Information customized

1. I want to be kept informed about the development of the project:

- **Every time you think it is important by e-mail /SMS/newsletter**
- **Once a year through the newsletter**
- **Only if it is really necessary according to the ethical board**



Withdrawal: minimizing harm for research

I know that I can change some of the options but I wish to withdraw my consent altogether:

- I wish you not to contact me again. You can still use the data and samples in accordance with my informed consent for further research.
- I wish not to be contacted again and my data and samples to be de-identified and further used.
- I wish you to delete all the data you have about me and destroy the samples

Challenges

- May Control over data hamper research?
- Can people withdraw more easily?
- Management of data may lead to loss of control over data and generate holes in the data-set?
- Cost/benefit is worth it?

Multiple choice options in CHRIS: 8000 participants

Options relevant to data-set completedness	
I agree to leave my blood and DNA in the CHRIS biobank for 30 years for research purposes	99,8%
I accept that CHRIS will share some of my data with research partners (binding DTA)	99.5%
I accept that my data will be shared on databases of institutions that allow access to the data by the scientific community (similar to dbGAP)	99%
Relevant secondary findings back (re-contact)	98%
In case of death or incapacity I leave data and samples to research (otherwise by law we should destroy them at the end of the study or after 30 years)	97,2 decided to leave data and samples to research after death

Interview excerpts

- “I would have never be here if I knew I could not change my mind.
- “The fact that you take it so seriously to explain everything and make sure we understand, made me think you are really trustworthy”. I asked my children and my family to participate too.
- I completely do not care. Do what you want!

From research subject to Partner

Relationship	Role
Partner/stakeholder (us)	Promotes science projects as common endeavour, having an active role
Collaborators	Contributes
Participants	Asked, interviewed
Research subjects (them)	Informed, protected (passive)

Direct benefits for research of DC information process

- Conformity with legal and ethical requirements
- More than consent DC can be used for:
  - Recruitment
  - Consent and re-consent processes
  - Feeding back research findings
- Recruitment costs are significantly lower
- Greater accountability and increased trust

Direct benefits for research of DC information process

TIME

Nurse time spared with Brochure + Movie +Nurse time

VS

Brochure +Nurse time

= 30/35 minutes per patient

3 more patiens in the workflow a day *250 days =750 patiens more a year=2250 more in 3 years=

One year of recruitment less

RudyStudy.org

Researchers | Library | Log In

NHS
National Institute for
Health Research

Sign up today

More Information

In association with:

UNIVERSITY OF OXFORD

NDORMS
NUFFIELD DEPARTMENT OF ORTHOPAEDICS, RHEUMATOLOGY AND MUSCULOSKELETAL SCIENCES
Medical Sciences Division

NHS
National Institute for
Health Research

VASCULITIS UK

BRITTLE BONE SOCIETY

AKU
Alkaptonuria Society

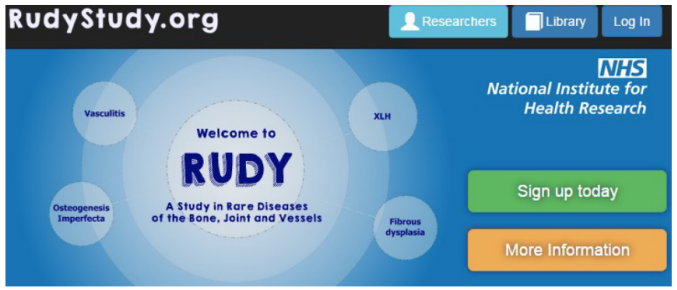
fdss UK
Fibrous Dysplasia Support Society

findacure

XLH NETWORK

Climb
National Information Centre
for Metabolic Diseases

Online secure registration process

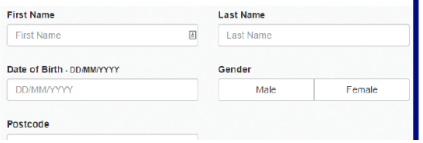


Step 1:

To register as a participant go to www.rudystudy.org and click the green 'Sign up today' button.

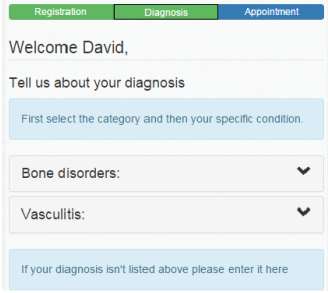
Step 2:

Enter the requested information into the sign up page, ensuring you tick the box to indicate if you have received an invitation letter



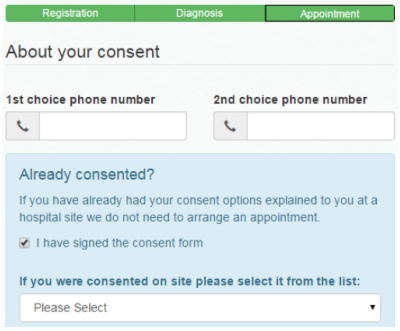
Step 3:

On the second registration page please select your diagnosis from the drop down lists available or enter it in the 'Other Diagnosis' box if it is not listed.



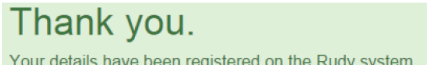
Step 4:

On the final registration page, please provide at least one telephone contact number and if you have already signed a consent form at your hospital, please click the box marked 'I have signed the consent form' and select that hospital from the drop-down list.

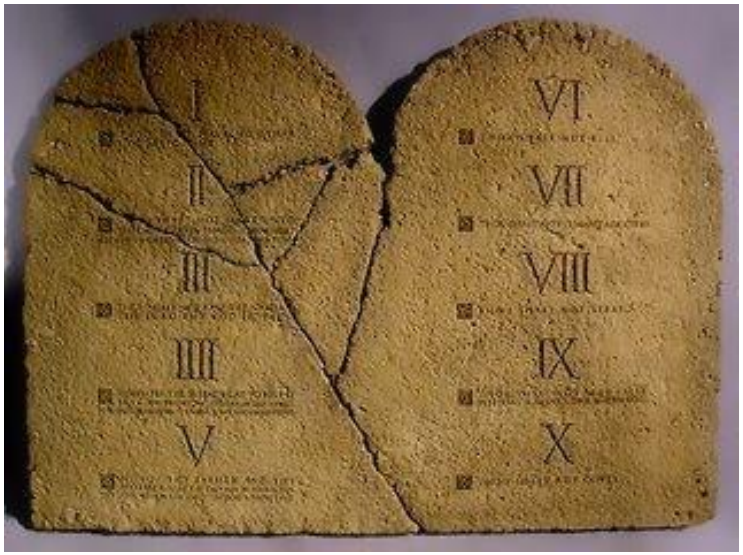


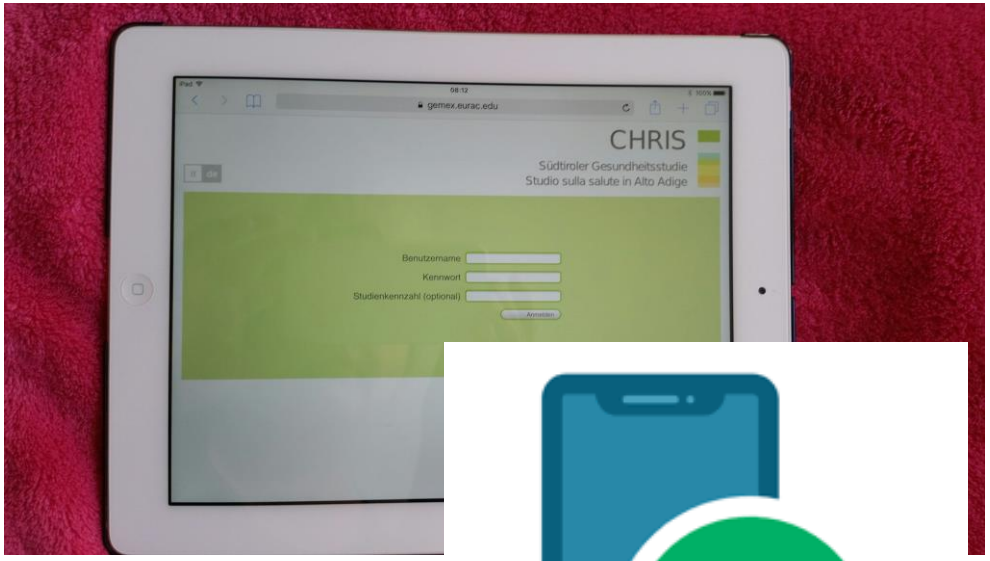
Congratulations, your registration is now complete!

The following message should now appear on your screen:



So should consent be set in stone?





Thank you