UiO : Institute of Health and Society
University of Oslo

Norwegian
Cancer
Genomics
Consortium

Informert samtykke og NGS

Status og anbefalinger fra den forskningsetiske literaturen

Isabelle Budin-Ljøsne
Senter for medisinsk etikk, UiO

Kreftgenomikk-konsortiet seminar, Oslo, 19. Mai 2015

UiO : Institute of Health and Society
University of Oslo

Norwegian Cancer Genomics Consortium

Agenda

- Etiske ufordringer vedr. samtykke og NGS
- Modeller for informert samtykke (klinikk/forskning)
- Kriterier for tilbakemelding av individuelle genetiske resultater
- Gjenstående utfordringer

Kilde: www. Nature.com

Hva er informert samtykke?

- Et uttrykk av respekt for personens autonomi
- En middel for å beskytte individet fra tvang, bedrageri og misbruk
- En kontinuerlig prosess
- The golden standard
- Samtykke skal være INFORMERT, FRIVILLIG, og gitt av en KOMPETENT PERSON

Informert samtykke skal være INFORMERT

Hvor mye informasjon kan man gi?

- Samtykkeskjemaer allerede veldig lange
- Kompleks informasjon som skal formidles, mange vanskelige begrep

Hva skal man informere om?

- Forskjellige resultater produseres (PF eller UF)
- Stor grad av usikkerhet vedr. verdien av resultatene (VUS)
- Tolkning av varianter/signifikans kan variere over tid

Hvem skal man informere?

- Resultatene kan ha stor betydning for deltakeren/familiemedlemmer
- Barn eller pårørende

Hvor mye kan en person forstå?

- Mange ikke forstår innhold i samtykkeskjema, ikke leser, ikke husker
- Unngå falske forventninger/terapeutisk misforståelse

Informert samtykke skal være FRIVILLIG

- Også frivillig når begrenset forståelse?
- Rekrutering skjer ofte i kliniske situasjoner, risiko for press
- Stor uenighet vedr. hvilke varianter man kan velge å informeres om
- Det kan i fremtiden være umulig å takke nei til NGS

Informert samtykke skal gis av en samtykke-kompetent person

- Hva med barn? Foreldrenes ønske om å vite vs. barnets rett til å ikke vite
- Hva med foster (prenatal WGS)?
- Hva med syke mennesker (for eks. mentale sykdommer)?
- Familiemedlemmer: de kan også være berørt, bør de også samtykke?

Modeller for informert samtykke (forskning)

Appelbaum & al (2014) foreslår 4 modeller for å informere om UF fra forskning

Tradisjonell samtykke

Full informasjon gis til deltakeren før han/hun takker ja til å delta i studien

Fordeler

- Kjent prosedyre for forskerne
- Informasjon gis tidlig i prosessen

Ulemper

- Informasjon «overload»
- Mangel på tid (15-30 minutter til rådighet?)
- Multimedia løsninger kan brukes

Stegvis samtykke (Staged consent)

- Grunninformasjon gis ved rekruttering
- Samtykke til tilgang til UF gis etter hvert som UF dukker opp

Fordeler

- Deltakerne kan fokusere på selve studien når de rekrutteres
- Mer detaljert informasjon kan gis når aktuelt, bedre timing
- Deltakere kan endre mening

Ulemper

- Deltakerne får ikke fullstendig informasjon ved rekruttering
- Kan være dyrt og komplisert å organisere uten web-baserte løsninger
- Selve re-kontakt kan skape bekymring

https://cpmc.coriell.org/

Genetic Knowledge Review 30 minutes 100%

My New Genetic Results

Diseases

Age-Related Macular Degeneration rs10490924	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First
Asthma rs1837253	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First
Bladder Cancer rs9642880	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First
Breast Cancer rs2981582	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) rs1828591	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First
Colorectal Cancer rs6983267	View My Result	Do Not View My Result	Talk To Genetic Counselor First

Obligatorisk formidling

- Deltakelse i studien innebærer tilgang til resultater
- Grunnleggende informasjon gis ved rekruttering
- Tilleggsinformasjon gis sammen med resultatene

Eksempel: Liste fra ACMG for tilbakemelding av UF

Fordeler

- Enklere samtykkeprosess (ikke vil= deltar ikke)
- Klart for forskerne hva de skal informere om

Ulemper

- Reduserer muligheten for autonome valg (eks. selektere type funn)
- Kan bidra til at færre ønsker å delta i forskning
- Må fortsatt gi veldig mye informasjon ved rekruttering

Outsourcing

- Dataene levert på USB nøkkel
- Deltakerne velger selv å bruke eksterne tjenester for tolkning

Fordeler

- Forskere sparer tid og penger/mindre jobb
- Deltakerne kan velge etter hvert hva de vil vite om

Ulemper

- Det finnes foreløpig få outsourced ressurser for å tolke data
- Kun de ressurssterke vil være i stand til å innhente hjelp

Kriterier for å velge en modell: Respekt for personer, barmhjertighet, rettferdighet, gjennomførbarhet

Kilde: Appelbaum PS and al. Models of consent to return of incidental findings in genomic research. Hastings Cent Rep. 2014 Jul-Aug;44(4):22-32.

Samtykkeprosessen

ACMG anbefaler (klinisk kontekst)

- Genetisk veiledning før samtykke, inkl. diskusjon av mulig utfall/type resultater
- Informasjon om mulige fordeler/ulemper implikasjoner for familiemedlemmer, alternativer til testing bør gis
- Foreldre bør informeres om muligheten for UF
- Forskjell mellom klinisk og forkningsbasert testing må være tydelig
- Informasjon om hva som skjer med dataene/mulig re-kontakt bør gis
- Muligheten for å **OPT-OUT**

Kilde: ACMG Board of Directors. Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing. Genet Med. 2013 Sep;15(9):748-9.

UiO : Institute of Health and Society
University of Oslo

Norwegian Cancer Genomics Consortium

Samtykkeinnhold

Table 1 'The List': Proposed minimum elements of information to be included in all informed consent forms for WGS in the clinical setting

1. The scope of the test (Scope)
2. Brief description of the test process (Description)
3. Benefits that we expect (Benefits)
4. Possible disadvantages, risks, or complications (Risks)
5. Voluntary nature of the test (Voluntary)
6. Possibility of refusal at any time without consequences (Refusal)
7. Description of alternative diagnostic methods, if any (Alternative test)
8. Description of the measures taken to ensure confidentiality and privacy of the results at present and in the future (Confidentiality)
9. The destination of the biological samples when the study ends (storage, encryption, anonymization, or destruction) or future use of samples (Future use)
10. Management of incidental findings that may appear in the study, and the right not to know (Incidental findings)

Abbreviaton: WGS, whole-genome sequencing.

European Journal of Human Genetics

Genetisk veiledning før innhenting av samtykke!

Kilde: Ayuso C and al. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. Eur J Hum Genet. 2013 Oct;21(10):1054-9.

Hvilke resultater?

- Størst fokus på resultater som er “scientifically valid, clinically valid and clinically actionable”
- Liste med genetiske varianter (ACMG)
- Kategorier (eks. Berg and al, Ayuso and al)
- Packages (eks. Bredenoord and al)

Kategorier/bins

	Criteria:	*Clinical Utility*	*Clinical Validity*			*Unknown Clinical Implications*
Genes	Bins:	**Bin 1 Medically actionable incidental information**	**Bin 2A Low risk incidental information**	**Bin 2B Medium risk incidental information**	**Bin 2C High risk incidental information**	**Bin 3 All other loci**
	Examples:	*BRCA1/2* *MLH1, MSH2* *FBN1* *NF1*	PGx variants and common risk SNPs	*APOE* Carrier status for recessive Mendelian disorders	Huntington Prion diseases ALS (SOD1)	
	Estimated number of genes/loci:	10s	10s (eventually 100s – 1000s)	1000s	10s	~20,000
	Alleles that would be reportable (YES) or not reportable (NO) in a clinical context					
Variants	Known deleterious	YES	YES/NO [1]	YES/NO [1]	YES/NO [1]	N/A [2]
	Presumed deleterious	YES	N/A [3]	YES/NO [1]	YES/NO [1]	NO [4]
	VUS	NO	N/A [3]	NO	NO	NO [4]
	Presumed benign	NO	N/A [3]	NO	NO	NO
	Known benign	NO	NO	NO	NO	NO

N/A: not applicable; VUS: Variant of uncertain significance
[1] Reporting through decision making with an appropriate provider if elected by the patient.
[2] By definition, variants in genes with unknown implications could not be considered deleterious.
[3] By definition, SNPs or PGx variants will either be present or absent.
[4] Variants in genes with unknown clinical implications would not be reported; however, they may serve as an important substrate for research, potentially uncovering new disease genes.

Kilde: Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. Genet Med. 2011 Jun;13(6):499-504.

For report of IF in clinical and public health context!

UiO : Institute of Health and Society
University of Oslo

Norwegian Cancer Genomics Consortium

Packages (research context)

Table 1. Qualified Disclosure Policy

Package	Content	Opt-in/opt-out	Moral justification	When to offer?
Default package	Life-saving data and data of immediate clinical utility	Opt-out system	Beneficence/Autonomy (positive account)	Always
Additional package #1	Data of potential or moderate clinical utility	Opt-in system	Autonomy (negative account)	Context-specific
Additional package #2	Data of reproductive significance	Opt-in system	Autonomy (negative account)	Context-specific
Additional package #3	Data of personal or recreational significance	Opt-in system	Autonomy (negative account)	Context-specific

Kilde: Bredenoord AL, Onland-Moret NC, Van Delden JJ. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. Hum Mutat. 2011 Aug;32(8):861-7.

Hva praktiseres nå i forskning?

- Hovedsakelig tradisjonell samtykke gjelder
- Egalite and al så på 47 samtykkeskjemaer og 18 REK retningslinjer fra Canada ang. NGS forskning
- Fokus var på å se i hvilken grad informasjon om genetisk veiledning ble gitt

Resultater

- Genetisk veiledning sjelden nevnt i samtykkeskjemaene
- En betydelig andel av dokumentene nevner ikke RoRR i det hele tatt
- Familiær genetisk veiledning heller ikke nevnt

Kilde: Egalite N, Groisman IJ, Godard B. Genetic counseling practice in next generation sequencing research: implications for the ethical oversight of the informed consent process. J Genet Couns. 2014 Aug;23(4):661-70.

Hva praktiseres nå i klinikken?

- Hovedsakelig tradisjonell samtykke gjelder

- Henderson an al så på hvordan 9 NIH-finansierte studier utformerte samtykke (med spesiell fokus på RoRR)
- Dette er studier som har som mål å utvikle beste praksis for klinisk bruk av NGS og samtidig samler NGS data

Stor variasjon i samtykke mellom de forskjellige studiene:

- Ang. hvilken type resultater deltakerne kan få
- I hvilken grad de kan velge selv hva de skal få vite om eller ei
- Beskrivelse av risiko og nytte varierer veldig
- Informasjon om hva som skjer med dataene (for eks om de overføres til elektronisk pasientjournal)

Kilde: Henderson & al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: empirical analysis and recommendations. J Law Med Ethics. 2014 Fall;42(3):344-55.

Eksempler på gjenstående utfordringer

- Fokus har vært mye på klinikk, trenger samtykkemodeller for forskning
- Kan være aktuelt å re-analysere NGS data, krever nytt samtykke hver gang?
- Etikken krever å informere om resutater men jussen henger etter
- Uklart hva man skal gjøre med samtykke vedr. Prenatal screening/nyfødt/barn/familiemedlemmer
- Stor variasjon i praksis (for eks samtykke, genetisk veiledning, tilgang til resultater)

UiO : Institute of Health and Society
University of Oslo

Norwegian Cancer Genomics Consortium

A national health service collaboration to establish and evaluate genome-based diagnostics for cancer therapy decisions

Tusen takk!

Isabelle Budin-Ljøsne
Email: i.b.ljosne@medisin.uio.no