ANSÖKAN OM ETIKPRÖVNING

se anvisning sid. 16

Uppgifter som fylls i av den regionala etikprövningsnämnden

Ankomstdatum: 2004 -12- 0 9

Dnr:

Avgift inbetald datum:	Begäran om komplettering av ansökan:
Ansökan komplett:	
Begärd information inkommen:	Begäran om ytterligare information:
Expeditionsdatum:	Beslutsdatum:

Uppgifter som fylls i av sökanden

Till Regionala etikprövningsnämnden i: Göteborg

(Den regionala etikprövningsnämnd till vars upptagningsområde forskningshuvudmannen hör, se www.forskningsetikprovning.se)

Projekt

Ange en beskrivande titel på svenska för lekmän, utan sekretesskyddad information. Ange också i förekommande fall projektets identitet, projektets/forskningsplanens (protokollets eller prövningsplanens) nummer, version, datum osv.

En placebokontrollerad, randomiserad och dubbelblind studie där läkemedlet atomoxetins effekt på olika funktionsvariabler, såsom familje- och kamratrelationer,

självkänsla, skolprestationer och allmänt välbefinnande skall studeras på svenska barn i åldrarna 7-15 år med diagnosen ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disoder).

Projektnummer/identitet: B4Z-SO-LY15 Version nummer: 29 October 2004

Ansökan avser (gäller även vid begäran om rådgivande yttrande):

forskning där endast en forskningshuvudman deltar (5000 kr) ☐

forskning där fler än en huvudman deltar (16000 kr) ☐

forskning där mer än en forskningshuvudman deltar, men där samtliga forskningspersoner eller forskningsobjekt enligt 4 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, har ett omedelbart samband endast med en av forskningshuvudmännen (5000 kr) ☐

endast behandling av personuppgifter (5000 kr) ☐

forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning (16000 kr) ☒

ändring av tidigare godkänd ansökan (enligt 4 §) (2000 kr) ☐

Om nämnden finner att studien/forskningsprojektet inte faller inom lagens för etikprövning tillämpningsområde önskas ett rådgivande yttrande

Ja: ☐ Nej: ☐

1. Information om forskningshuvudman m.m.

1:1 Sökande forskningshuvudman

Ansökan om etikprövning av forskning skall göras av forskningshuvudmannen. *Med forskningshuvudman avses en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs.* Inom staten utförs forskning främst vid lärosätena, men även vid vissa andra myndigheter, som t.ex. Brottsförebyggande rådet och Socialstyrelsen. Kommuner och landsting kan vara forskningshuvudmän, liksom privaträttsliga juridiska personer.

Namn: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Adress:

1:2 Behörig företrädare

Behörig företrädare för forskningshuvudmannen (t.ex. prefekt, enhetschef, verksamhetschef). Forskningshuvudmännen bestämmer själva, genom interna arbets- och delegationsordningar eller genom fullmakt, vem som är behörig att företräda forskningshuvudmannen. Bifoga kopia av sådan handling.

Namn: Paul Uvebrant Tjänstetitel: Professor

Adress: Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

1:3 Forskare som är huvudansvarig för genomförandet av projektet (kontaktperson)

Namn: Med. Dr. Björn Kadesjö

Adress: Barnneuropsykiatri (BNK)
Otterhällegatan 12A
411 18 Göteborg

E-postadress: bjorn.kadesjo@vgregion.se

Telefon: 031-3435259

Mobiltelefon:

1:4 Plats

Plats/er där projektet skall genomföras (ange inrättning/ar, institution/er, klinik/er etc.).

Barnneuropsykiatri (BNK), Göteborg

1:5 Andra medverkande

Övriga deltagande forskningshuvudmän samt forskare ansvariga att lokalt genomföra projektet (kontaktpersoner) skall anges i bilaga (namn, adresser).

Sammanställning över deltagande forskningshuvudmän och forskare som är lokalt ansvariga för att genomföra projektet bifogas ansökan, bilaga 1.

1:6 Vid läkemedelsprövning

Ansökan om tillstånd har insänts till Läkemedelsverket.

Ansökan inlämnad (datum):

Tillstånd erhållits ☐

1:7 Vid viss genetisk forskning

Anmälan till *Datainspektionen* om förhandskontroll av behandling av personuppgifter om genetiska anlag som framkommit efter genetisk undersökning (10 § första stycket 2 personuppgiftsförordningen (1998:1191).

Inlämnad (datum): Kommer att inlämnas efter godkänd etikprövning ☐

2. Uppgifter om projektet

2:1 Sammanfattande beskrivning av forskningsprojektet (programmet)

Beskrivningen skall kunna förstås av nämndens lekmän. Undvik därför terminologi som kräver specialkunskaper. Ange bakgrund och syfte för studien samt den (de) vetenskapliga frågeställning (ar) som man söker svar på. Ange de viktigaste undersökningsvariablerna. Ange vilka kunskapsvinster projektet kan förväntas ge och betydelsen av dessa. Ange om det är en registerstudie, uppdragsforskning etc.
För fackmän avsedd detaljerad information i protokoll eller forskningsplan *skall* bifogas som bilaga. En utförligare beskrivning över genomförandet *avsedd för lekmän* kan vid behov bifogas den för fackmän avsedda obligatoriska forskningsplanen.

ADHD eller "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder" drabbar ca 3-6 % av alla barn och ungdomar. Fördelningen mellan flickor och pojkar är ca 1 till 3. Det som karaktäriserar ADHD är svårigheter med att reglera sina impulser, sin uppmärksamhet och aktivitetsnivå. Typiska symtom hos dessa barn är svårigheter med att upprätthålla koncentrationen, att sitta still, att slutföra uppgifter och att vänta på sin tur. Följden blir problem i skolan med såväl inlärning som kamratrelationer och många kräver extra stödinsatser tex. i form av specialundervisning. Att vara förälder till ett barn med ADHD

är krävande då barnens problem ofta leder till konflikter i familjen och barnen behöver mer av övervakning och hjälp. Inte sällan måste föräldrar till barn med ADHD gå ned i arbetstid för att klara av vardagen.
Atomoxetin verkar genom att selektivt hämma återupptaget av noradrenalin i centrala nervsystemet och har endast en minimal effekt på andra system i hjärnan. Atomoxetins effekt på kärnsymtomen vid ADHD hos barn och ungdomar, såsom de definieras i gängse diagnostiska manualer, t.ex. DSM-IV (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders; 4th Ed) har hittills visats i 17 kliniska studier. Till skillnad mot gängse farmakologisk behandling är atomoxetin inte ett centralstimulerande preparat (CS), och har inte någon beroendeframkallande effekt. Till skillnad mot CS förvärrar inte heller atomoxetin tics eller sömnstörning, något som är mycket vanligt i denna patientgrupp.

Klinisk erfarenhet liksom preliminära data från tidigare studier talar dessutom för att atomoxetin har effekt på "bredare" funktionsmått, såsom familje- och kamratrelationer, självkänsla, skolprestationer och barnets allmänna välbefinnande. Med tanke på den negativa inverkan på ett barns utveckling och psykiska hälsa som ADHD medför är det viktigt att undersöka om en behandling positivt kan påverka funktioner som med all sannolikhet är relaterade till framtida funktionsförmåga, relationer och anpassning i livet. Sådana "bredare" funktionsmått har tidigare inte studerats systematiskt hos barn med ADHD, vilket bl.a. berott på den relativa bristen av validerade och reliabla instrument, som kan mäta sådana funktioner.

Det primära syftet med denna studie är att jämföra behandling med atomoxetin och "föräldraträning" med behandling med placebo och "föräldraträning" med avseende på förändring av kärnsymtom vid ADHD samtidigt som förändring i bredare funktionsmått, mätt med fyra olika instrument, studeras. Efter en inledande noggrann utredning, där strukturerade diagnostiska metoder används kommer vid varje besök ADHD-symtom att skattas med ADHD RS-skalan, vilken mäter de 18 kärnsymtomen vid tillståndet. "Bredare" funktionsmått kommer att skattas vid den dubbelblinda periodens start samt vid avslutning efter 10 veckors behandling. Dessa mått är: CHIP-CE, ett livskvalitetsinstrument, innehållande 5 s.k. "domäner" (el. funktionsområden) som är speciellt framtaget för att fånga variabler, relevanta för barn och ungdomar; "Jag tycker jag är", en svensk självskattningsskala om hur barnet ser på sig själv; Familjebelastning (FBIM), ett enkelt frågeformulär om hur barnets ADHD påverkar familjen; samt ASCR, ett frågeformulär som rör graden av stress och påfrestning föräldrarna upplever i sin uppfostran av barnet. En särskild hälsoekonomisk del kommer att utreda de direkta och

indirekta kostnaderna för familjen och samhället innan behandlingen påbörjas, och hur dessa kostnader förändras till följd av behandlingen.
Föräldraträningen kommer att genomföras i grupp för alla föräldrar/ vårdnadshavare vid fyra tillfällen à 3 timmar under den dubbelblinda perioden. Ett av syftena med föräldraträningen är att (indirekt) även barnen i placebogruppen får en aktiv behandling, ett annat syfte är söka standardisera denna typ av interventioner, som vad gäller förekomst, frekvens och kvalitet varierar högst påtagligt mellan olika vårdgivare i Sverige.
I den mån behandlande läkare bedömer att fortsatt behandling är nödvändig eller önskvärd erbjuds alla barn som fullföljt den dubbelblinda perioden om 10 veckor möjligheten att få atomoxetin under en öppen uppföljningsperiod omfattande 9 månader, eller fram till dess att atomoxetin finns registrerad och tillgänglig på den svenska marknaden.
TILLÄGG 041209: Under uppföljningsfasen kommer deltagande barn att följas upp med avseende på både effekt och säkerhet. Dessutom kommer patienterna att följas upp med de "bredare" effektmått som används under den dubbelblinda fasen under uppföljningen.

Studien kommer att ge viktig kunskap om effekten av atomoxetinbehandling av kärnsymtom vid ADHD på bredare funktionsmått såsom självkänsla, självbild, skolprestationer, kamratrelationer, familjefunktion, samt av ekonomiska konsekvenser av sjukdomen och de vinster som kan uppnås genom att behandla den. En viktig aspekt av studien är att alla barn, indirekt via föräldraträningen, erhåller ett "startpaket" av nödvändiga psykosociala åtgärder, som ytterligare kommer att vara till nytta för dem, samt att de barn som svarat på behandlingen får möjlighet att fortsätta med atomoxetin öppet efter den dubbelblinda periodens slut, och att de barn som fått placebo vid behov kommer att erbjudas sådan behandling.

Vi räknar med att under 1 års tid med start från mars 2005 inkludera 100 patienter på ca 10 kliniker/mottagningar i Sverige.

Eli Lilly Sweden är ansvarig sponsor för studien.

2:2 Vilken primär vetenskaplig frågeställning ligger till grund för projektets utformning

Om projektet kan karakteriseras som en hypotesprövning, ange den primära och eventuellt sekundära hypotesen. Hänvisning till mer detaljerad information för fackmän kan ske till bifogat protokoll eller forskningsplan enligt 2:1

Primär frågeställning: Att testa hypotesen att behandling med atomoxetin och "föräldrarträning" under 10 veckor är överslägset behandling med placebo och "föräldrarträning" under 10 veckor, mätt med CHIP-CE domänen "Achievement" (Prestation; innehållande två subdomäner: Academic performance och Peer relations; dvs skolprestationer och kamratrelationer).

Sekundära frågeställningar: se 2:1.

2:3 Redogör för resultat från relevanta djurförsök

För viss, främst medicinsk, forskning ange skälen till att djurförsök inte utförts.

Ej relevant

2:4 Redogör översiktligt för undersökningsprocedur, datainsamling och datas karaktär

Av beskrivningen skall framgå hur studien planeras genomföras. Beskriv insamlade datas karaktär. Hur säkerställs datas tillförlitlighet (t.ex. kvalitetskontroll/monitorering)? - Vid enkäter och intervjuer skall beskrivas tillvägagångssätt och t.ex. frågors innehåll och hur slutsatser dras. Enkäter och skattningsskalor skall bifogas.
- För medicinsk forskning skall anges t.ex. typer av ingrepp, mätmetoder, antal besök, tidsåtgång vid varje försök, doser och administrationssätt för eventuella läkemedel och/eller isotoper, blodprovsmängd (även ackumulerad mängd vid multipla försök). Ange även om och på vilket sätt undersökningsprocedur m.m. skiljer sig från klinisk rutin. Ange proceduren för att ge den eventuella behandling efter studiens slut, som kan erfordras. Ange procedur för insamling av biologiskt material. Redogör för datakällor och procedurer vid behandling av personuppgifter. För mer detaljerad information kan hänvisning ske till bilagt protokoll eller forskningsplan enligt 2:1.

Studien består av tre olika perioder:
I: Utrednings- och urvalsperiod (screening) (3-28 dagar)
II: Placebokontrollerad behandlingsperiod (10 veckor)

III: Öppen förlängningsperiod (upp till 39 veckor, eller till dess atomoxetin är registrerat och tillgängligt i Sverige).

Period I: Innan barnet erbjuds att ingå i studien kommer barnet att utredas enligt gängse klinisk praxis, samt enligt de procedurer som anges i studieprotokollet. Endast barn med kliniskt signifikant ADHD-problematik kommer att inkluderas (ett inklusionskriterium är att barnets symtom, mätt med ADHD RS skalan ligger över 1.5 standardavvikelse för barn av motsvarande ålder och kön). Eftersom studier visat att barn som tidigare behandlats med centralstimulerande medel (CS) som grupp svarar sämre på atomoxetinbehandling, kommer endast CS-naiva patienter att inkluderas.
Om utredningen visar att barnet kan inkluderas erbjuds barn/föräldrar att delta i studien vid besök 1. Innan några moment inom studien utförs erhåller barnet och dess föräldrar/vårdnadshavare information om studien. Efter det att informerat samtycke från barnet och medgivande från föräldrar/vårdnadshavare erhållits görs en förnyad hälsoundersökning och aktuella uppgifter om vikt, längd, puls och blodtryck tas. För flickor i fertil ålder görs ett graviditetstest (urinprov) för att utesluta graviditet.

Läkaren ställer frågor till barnet och föräldrarna om olika ADHD symtom, ställer formell diagnos med hjälp av delar av K-SADS-PL ("Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizofrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version", ett strukturerat stöd för en diagnostisk intervju vilken tar ca 30-90 minuter att genomföra), CDRS-R ("Children´s Depression Rating Scale-Revised", en diagnosskala med 17 frågor som mäter graden av depression), ADHDRS-IV-Parent:Inv ("Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-Parent Version: Investigator-Administered and Scored", en diagnosskala med 18 frågor som mäter svårighets graden av ADHD symtomen, CGI-ADHD-S ("Clinical Global Impression-Severity", en enkel skattning av svårighetsgraden av ADHD) och FTF 5-15 ("Five to fifteen", en självskattningsskala, utvecklad och normerad i Skandinavien, som föräldrarna fyller i; 181 frågor inom 8 olika områden).

Vidare kontrolleras att patienten uppfyller samtliga inklusions- och inga exklusionskriterier, och går då in i studieperiod II.

Period II: Vid besök 2 randomiseras barnet till behandling med atomoxetin eller behandling med placebo. Barnen får studieläkemedlet i form av kapslar och doseringen beror på hur mycket barnet väger. Startdosen är 0,5 mg/kg/dag och efter en vecka höjs

dosen till den rekommenderad dygnsdosen 1,2 mg/kg/dag. Studieläkemedlet skall tas enligt läkarens ordination.
Läkaren fyller ånyo i skattningarna ADHDRS-IV-Parent:Inv och CGI-ADHD-S tillsammans med föräldern/vårdnadshavaren. Barnet får fylla i ett enkelt frågeformulär angående hur barnet ser på sig själv ("Jag tycket jag är", en svenskt självskattningsinstrument med 72 enkla frågor). Föräldern/vårdnadshavaren får fylla i självskattningarna CHIP-CE-Parent Form ("Child Health and Illness Profile-Child Edition-Parent Form", den primära skalan i studien som består av 76 frågor och täcker 5 olika "domäner", FBIM ("Family of Burden Illness Module", en självskattning som innehåller 6 frågor om familjebelastningen), ASCR ("Appraisal of Stress in Child-Rearing", en självskattning som också beskriver familjebelastningen för familjer med barn med olika sjukdomar) samt RUQ, ett frågeformulär som skall användas för att titta på kostnaderna för familjen och samhället. ASCR skall användas för att validera FBIM, som även används i en europeisk observationsstudie för barn med ADHD.
Barnet kommer på läkarbesök vid 7 tillfällen under den här perioden. Ytterligare besök kan förekomma endast om barnet eller föräldern/vårdnadshavaren själv önskar detta. Vid samtliga besök tas blodtryck, vikt och puls och läkaren ställer frågor angående patientens hälsotillstånd och eventuella biverkningar. Vidare fyller läkaren åny i skattningsskalorna ADHDRS-IV-Parent:Inv, CGI-ADHD-S och CGI-ADHD-I ("Clinical Global Impression-Improvement", en enkel skattning av förbättringsgraden av ADHD) tillsammans med föräldern/vårdnadshavaren. Nytt studieläkemedel delas ut vid varje besök och barnet tillfrågas om hon/han tagit det läkemedel som delats ut.

Vid det avslutande besöket genomförs en hälsoundersökning och aktuella uppgifter om vikt, längd, puls och blodtryck tas. Läkaren ställer frågor om barnets hälsotillstånd och eventuella biverkningar. Vidare genomförs skattningarna CDRS-R, ADHDRS-IV-Parent:Inv, CGI-ADHD-S, CGI-ADHD-I och självskattningarna FTF (5-15), CHIP-CE Parent Form, FBIM, ASCR, RUQ och Jag tycker jag är.

Föräldrautbildningen kommer att ske under studieperiod II. Syftet med den är att:
- öka föräldrarnas kunskaper om och förståelse av ADHD och tillståndets följder på barnets funktionsförmåga i vardagen.
- öka föräldrarnas medvetenhet om hur de kan anpassa omgivningen till barnets utvecklingsnivå.
- vägleda föräldrarna i hur de kan befrämja positiva interaktioner och beteendemösnter med sina barn

- ge föräldrarna en introduktion i hur beteendemodifikation kan användas i hanterandet i problematiskt beteende hos barnen.
- Vägleda och undervisa föräldrarna om tillgängligt socialt och pedagogiskt stöd i samhället, samt möjligheter inom sjukvården.

De 4 undervisningstillfällena, vilka beskrivs närmare i studieprotokollet, kommer att ske under ledarskap av 1-2 utbildade gruppledare från varje deltagande klinik. (De kan ha olika bakgrund; psykologer, kuratorer, specialpedagoger, psykiatriska sjuksköterskor, läkare). Gruppträffarna kommer att inledas med föreläsning, följt av gruppdiskussioner, problemlösande, rollspel av problemsituationer och strategier att hantera dessa, baserat på vardagslivssituationer. Varje grupp kommer att bestå av 8-10 föräldrar. Varje prövningsställe kommer att förses med en manual för gruppledarna och studiematerial för deltagarna. Gruppledarna kommer att utbildas vid en två dagars workshop, och erbjudas handledning vid behov.

I den mån behandlande läkare/ föräldrar/ barn bedömer att fortsatt behandling är nödvändig eller önskvärd erbjuds alla patienter som fullföljt studieperiod II möjligheten att få atomoxetin under en öppen uppföljningsfas, studieperiod III.

Period III: Eftersom man inte vet om barnet tidigare stått på aktivt läkemedel eller placebo kommer alla patienter att ta atomoxetin i startdosen 0.5mg/kg/dag under den första veckan av studieperiod III. Vid besök 8 tar läkaren ställning till om dosen skall höjas till den rekommenderade underhållsdosen 1.2 mg/kg/dag.
Denna period inkluderar en fortsatt men glesare uppföljning av effekt och biverkningar fram till dess att behandlingen avslutas av läkaren; alternativt tills dess atomoxetin är kommersiellt tillgängligt i Sverige

För skattningsskalor samt självskattningsskalor, v.g. se bifogad prövningsplan, bilaga 2. Samtliga självskattningsskalor finns översatta till svenska.

Behandling av persondata sker i enlighet med Personuppgiftslagen (PUL). Se bifogad patientinformation, bilaga 4.

För detaljerad information se prövningsplan, bilaga 2.

2:5 Redogör för om insamlat biologiskt material kommer att förvaras i en biobank

Med biobank avses biologiskt material från en eller flera människor som samlas och bevaras tills vidare eller för en bestämd tid och vars ursprung kan härledas till den eller de människor från vilka materialet härrör.

Redogör för var och hur prover som skall sparas förvaras, kodningsprocedurer och villkor för utlämnande av prover. Observera att i förekommande fall skall anmälan av biobank ske till Socialstyrelsen enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

Ej aktuellt

2:6 Redovisa tillgång till nödvändiga resurser under hela projektets genomförande

Ange vilka som har ansvaret (prefekt, verksamhetschef eller motsvarande) för forskningspersonernas säkerhet vid alla enheter/kliniker där patienter ingår samt att erforderliga ekonomiska och personella resurser finns tillgängliga. Intyg från dessa skall bifogas.

Se bilaga 9.

2:7 Journalföring, registrering och hantering av data

Redogör för hur undersökningsprocedurer och eventuella ingrepp journalförs. Ange hur registrering och behandling av resultaten skall gå till. Om materialet skall kodas, ange proceduren, vem som förvarar kodlistor och vem eller vilka som har tillgång till dem, var de förvaras, hur länge samt om materialet kommer att anonymiseras eller förstöras. Används band- och videoinspelningar? Vilken tillgänglighet har datamaterialet? Hur förvaras det? Hur erhålls erforderligt sekretesskydd?

Den information som specificerats i bifogat protokoll samlas in elektroniskt genom användning av ett web baserat verktyg s k eCRF för respektive patient. Patientens identitet är kodad med patientnummer. Kodlistorna förvaras på kliniken/mottagningen. Prövaren är ansvarig för att dessa listor samt datamaterial som samlats in förvaras säkert och att endast studiepersonal har tillgång till dem. All studiedokumentation kommer att sparas i minst 10 år (i enlighet med Läkemedelsverkets föreskrifter). Eli Lilly Sweden AB ansvarar för att övrigt studiematerial förvaras säkert under samma tidsperiod.

Prövare och studiesköterskor registrerar relevant information i patientjournalen enligt patientjournallagen. Den elektroniskt lagrade informationen kommer att databearbetas av Eli Lilly Sweden AB och ingen enskild patient kommer att kunna identifierieras. Biverkningar noteras i eCRF. Eventuella allvarliga komplikationer kommer att omedelbart rapporteras till läkemedelsföretaget för registrering i särskild databas, för att uppfylla myndighetskrav genom sedvanlig rapportering.
Sekretesskydd erhålls i samband med att informerat samtycke ges. Se bifogad patientinformation, bilaga 4.

3. Uppgifter om forskningspersoner

3:1 Hur görs urvalet av forskningspersoner

Med forskningsperson avses en levande människa som forskningen avser.

Ange urvalskriterier (inklusion och exklusion). På vilket sätt kommer forskaren i kontakt med/får kännedom om lämpliga forskningspersoner? Ange om rekrytering sker från (egna, andras) tidigare eller pågående studier. Om annonsering sker, skall annonsmaterialet insändas som bilaga. Om t.ex. barn, eller personer som tillfälligt eller permanent inte är kapabla att ge ett eget informerat samtycke skall tillfrågas om deltagande i projektet, skall detta särskilt motiveras. Om vissa grupper (t.ex. kvinnor, barn eller äldre) utesluts från deltagande i projektet skall detta särskilt motiveras.

För inklusions- och exklusionskriterier, se bifogat protokoll (bilaga 2).

De barn i åldrarna 7-15 år som kommer ifråga för att delta i studien kommer från respektive mottagnings eller kliniks väntelista. Antingen har barnen remitterats för utredning eller har föräldrar/vårdnadshavare å sitt barns vägnar sökt för ADHD-liknande symtom. Föräldrar/vårdnadshavare och barn tillfrågas av sin behandlande läkare på kliniken/ mottagningen om de vill delta i studien.

3:2 Ange relationen mellan forskare/försöksledare och forskningspersonerna

☒ Behandlare (t.ex. läkare, psykolog, sjukgymnast) - forskningsperson (t.ex. patient, klient)

☐ Kursgivare (lärare) - student

☐ Arbetsgivare - anställd

☐ Annan relation. Beskriv:

3:3 Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationens (ernas)/ undersökningsmaterialets(-ens) storlek

Redovisa en statistisk styrka, så kallad "power"-beräkning eller motsvarande överväganden för tydliggörande av studiens möjligheter att besvara frågeställningarna.

På basis av utfallet vid tidigare placebokontrollerade studier med atomoxetin är 100 deltagande patienter tillräckligt för att kunna påvisa en signfikant skillnad i effekt vad gäller kärnsymtom på ADHD, mätta med ADHD-RS skalan.
CHIP-CE Child edition; parent form, vars domän "Achievement" utgör primärt effektmått i denna studie har använts och validerats i ett antal andra studier på barn, men det föreligger ännu inte några resultat från studier specifikt på barn med ADHD. Domänen "Achivement" har valts eftersom de funktioner som här mäts brukar vara påtagligt negativt påverkade vid ADHD (skolprestationer och kamratrelationer). Alla CHIP-CE:s fem domäner är i tidigare studier normerade på barn av bägge könen och i olika åldersgrupper. Det innebär att standardiserade normer föreligger, med medelvärdet 50 och standardavvikelsen 10. En förändring i medelscore på en halv standardavvikelse

(dvs 5 poäng) utgör en kliniskt meningsfull skillnad före resp. efter behandling. Med en population på 2 x 50 patienter föreligger en statistisk power på 80% eller högre att upptäcka en förändring i medelscore om 6 poäng på Achivement mellan baseline och uppföljning efter 10 veckor. En 5% signifikansnivå har använts, och beräkningarna har gjorts med Student's t-test. Withdrawal rate har uppskattats till10%.

3:4 Kan forskningspersonerna komma att inkluderas i flera studier samtidigt eller i nära anslutning till denna studie

Ange om forskningspersonerna kan inkluderas samtidigt i flera studier eller i nära anslutning till denna studie. Ange i så fall projekttitel, forskningshuvudman, forskare som genomför studien (kontaktperson) samt diarienummer (om känt) för de övriga studierna. När avslutades ett eventuellt tidigare deltagande?

Patienterna kan ej inkluderas i andra läkemedelsstudier samtidigt som de deltar i den här studien.

3:5 Vilket försäkringsskydd finns för de forskningspersoner som deltar i projektet

Det åligger forskningshuvudmannen att kontrollera att befintliga försäkringar täcker eventuella skador som kan uppkomma.

Patienterna omfattas av såväl Läkemedelsförsäkringen som Patientskadelagen.

3:6 Vilken ekonomisk ersättning eller andra förmåner utgår till de forskningspersoner som deltar i projektet och när betalas ersättningen ut (Utförligare beskrivning kan lämnas i bilaga)

Ersättning för obehag och besvär. Belopp (före skatt):

Ersättning för förlorad arbetsinkomst	☐ Ja	☒ Nej
Reseersättning	☒ Ja	☐ Nej

Befrielse från kostnader för läkemedel	☒ Ja ☐ Nej
Befrielse från andra kostnader. Vilka?	Kostnader för läkarbesök
Andra förmåner. Vilka?	Föräldrarutbildning om ADHD
När betalas ersättningen ut?	Reseersättningen betalas ut mot uppvisande av taxi eller busskvitto eller vid redovisning av antalet körda mil.
Ingen ersättning betalas ut	☐

4. Information och samtycke

4:1 Proceduren för och innehållet i den *information* som lämnas då forskningspersoner tillfrågas om deltagande

Beskriv hur och när information ges och vad den innehåller. Vem informerar? Normalt skall en kortfattad och lättförståelig skriftlig information ges. Denna skriftliga information skall bifogas ansökan. Om ingen eller ofullständig information ges, måste skälen för detta noggrant anges.

Forskningspersonen skall informeras om

- den övergripande planen för forskningen
- syftet med forskningen
- de metoder som kommer att användas
- de följder och risker som forskningen kan medföra
- vem som är forskningshuvudman och kontaktperson
- att deltagandet i forskningen är frivilligt och
- forskningspersonens rätt att när som helst avbryta sin medverkan.

Vid det s k screeningbesöket som sker efter att en utredning klarlagt diagnos och problematik i övrig tar den behandlande läkaren ställning till om barnet kan inkluderas i studien. Därefter informeras barnet respektive föräldrarna/vårdnadshavarna såväl

muntligt som skriftligt av den behandlande läkaren. Informationen innefattar ovanstående punkter samt information om konfidentialitet och försäkringsskydd. Skriftlig föräldrarinformation och barninformation bifogas, se bilaga 4.

4:2 Hur och från vem inhämtas *samtycke*

Beskriv proceduren; vem som frågar, när detta sker och hur samtycket dokumenteras. Utförlig redovisning är särskilt viktig då barn eller personer med nedsatt beslutskompetens ingår i studien, likaså vid studier av en grupp (grupper), t.ex. föreningar, organisationer, företag, kyrkosamfund och församlingar eller arbetet i en skolklass.

Barnens samtycke respektive föräldrarnas/vårdnadshavarnas medgivande till att delta i studien inhämtas av behandlande läkare efter att den muntliga och skriftliga informationen om studien getts. Både föräldrarna/vårdnadshavarna och barnen får den tid som behövs för att fatta beslut om deltagande. Eftersom ålderskillnaden i studien är 7-15 år har två olika informationer tagits fram, en för "äldre barn" och en för "yngre barn". Det är den behandlande läkarens ansvar att använda den informationen som anses mest lämplig för barnet, baserat på barnets förmåga att ta till sig skriftlig information.

Den skriftliga "medgivandeinformationen" signeras och dateras av föräldrarna/vårdnadshavarna och den ansvariga läkaren. På samma sätt signerar barnet och den ansvariga läkaren "samtyckesinformationen". Kopia av informationerna ges till föräldrarna/vårdnadshavarna samt till barnet.

Föräldrarnas/vårdnadshavarnas medgivande och barnens samtycke dokumenteras också i patientjournalen.
Inga studiespecifika procedurer utförs innan föräldrarna/vårdnadshavarna och barnet har skrivit på informationen.

5. Forskningsetiska överväganden

5:1 Redogör för risker som deltagandet kan medföra samt möjliga komplikationer

Detta kan vara t.ex. smärta, obehag eller integritetsintrång som projektet innebär eller kan innebära.
Har åtgärder vidtagits för att förebygga de risker som sägs ovan? Vilken beredskap finns att hantera dessa komplikationer? Ange metoder som kommer att användas för att efterforska, registrera och rapportera oönskade händelser.

Deltagande i undersökningen är frivilligt. Konfidentialitet är garanterad enligt kodsystem. Förekomst av biverkningar vid behandling med atomoxetin har studerats i mer än 20 kliniska studier. Även om atomoxetin prövats av mer än 1.175.000 människor varav 867,600 barn kan det finnas okända biverkningar varför samtliga förekommande biverkningar hos barnen i studien rapporteras systematiskt vid varje besök och registreras i en central databas. Studien kan snabbt avslutas om någon allvarlig biverkan inrapporteras.
Den enligt vår uppfattning mest framträdande etiska frågeställningen är huruvida det är etiskt att undandra patienterna i placebogruppen aktiv farmakakologisk behandling under en period omfattande 10 veckor. Patienter/ föräldrar har ofta väntat länge (månader - år) på att genomgå utredning för att få behandling. ADHD är förknippat med funktionsnedsättning på olika livsområden (som denna studie f.ö. avser att studera), och dessa patienter får alltså inte tillgång till en väldokumenterad hjälp under 10 veckors tid. Man kan alltså teoretiskt tänka sig att ett barn som får placebo under denna period råkar ut för en sekundär komplikation till sin ADHD, en komplikation som inte skulle ha inträffat om behandling insatts så fort utredningen var genomförd.

5:2 Redogör för förutsebar nytta för de forskningspersoner som ingår i projektet

Barnen som deltar i studien kommer få en mer omfattande utredning samt en mer kontinuerlig uppföljning än vad som normalt är fallet. Vi tror att detta är till fördel för

denna patientgrupp, som ofta fått stå i kö för utredning och upplever att de får för lite tid och uppmärksamhet i vanlig rutinsjukvård p g a ansträngda resurser. Till exempel kommer de att få täta kontakter med behandlingsansvarig läkare, följas systematiskt med expert- och självskattningsskalor och deras föräldrar kommer att fortlöpande att få råd kring barnets problembild och hur det utvecklas. De får på detta sätt ett högkvalitativt omhändertagande som är i samklang med kliniska riktlinjer för barn med ADHD, men som knappast praktiseras generellt i den kliniska vardagen på de flesta mottagningar.

Föräldrarna kommer att delta i en utbildningsserie i grupp där de kommer att få kunskap om ADHD och om lämpligt bemötande och förhållningssätt av en speciellt utbildad gruppledare. Genom gruppformen för utbildning kommer föräldrarna träffa andra föräldrar i liknande situationer, något som ofta efterfrågas av föräldrar till barn med funktionshinder.
Systematisk utvärdering av barnens tillstånd underlättar för behandlande läkare att ställa in optimal medicindos. Systematisk monitorering av eventuella bieffekter torde också vara till fördel för alla barnen i studien, då detta inte alltid sker på samma noggranna sätt i vanlig klinisk praxis. Studieläkemedel och besök i studien är gratis.

5:3 Gör en egen värdering av förhållandet risk – nytta för de forskningspersoner som deltar

De risker som påtalats under 5:1 försöker vi hantera genom att: a) införa ett exklusionskriterium, som i varje enskilt fall påkallar ansvarig prövares uppmärksamhet på problemtiken (kriterium 26: de barn exkluderas som enligt prövaren har så uttalade symtom, att de behöver omedelbar farmakologisk behandling); samt b) komplettering av den farmakologiska prövningen med obligatorisk föräldrautbildning, vilket innebär att barn i bägge studiegrupperna indirekt får hjälp under den dubbelblinda perioden. Vi bedömer också att ADHD är ett kroniskt tillstånd, där riskerna med obehandlad sjukdom i det korta perspektivet väsentligen är försumbara, inte minst med tanke på att barnen i placebogruppen under denna avgränsade tid också är under kontinuerlig uppföljning och professionell kontroll på ett sätt som de inte varit innan studiens början; eller ens skulle ha varit om de insatts på standardbehandling i rutinsjukvård. Studiedeltagandet är dessutom frivilligt, och kan när som helst avslutas under studiens gång i den mån barn, förälder eller behandlande läkare anser det nödvändigt av kliniska eller andra skäl.

Av etiska skäl kommer också efter avslutat deltagande i den dubbelblinda fasen av denna studie samtliga patienter att under studiefas III erbjudas öppen behandling med atomoxetin.
TILLÄGG 041209: Under den dubbelblinda fasen kommer en majoritet av de barn som får atomoxetin att signifikant förbättras i sina ADHD-symtom. Eftersom alla kliniska riktlinjer talar för att farmakologisk behandling bör pågå längre tid än tio veckor, vore det oetiskt att inte erbjuda denna grupp fortsatt atomoxetinbehandling. Vad gäller de barn som får placebo kommer dessa som grupp betraktat sannolikt att svara sämre än de barn som får atomoxetin. Det vore därför också oetiskt att inte erbjuda dessa barn möjligheten att få en dokumenterat effektiv farmakologisk behandling. Vissa barn i placebogruppen kan komma att få ett visst positivt svar under den dubbelblinda studieperioden. Är det då oetiskt om barnet, barnets förälder och behandlande läkare skulle välja att påbörja atomoxetinbehandling efter den dubbelblinda studiens slut? Vi menar att så inte är fallet. Det är rimligt att tro att denna placeboeffekt till stor del kommer att avklinga när den dubbelblinda fasen avslutas. Atomoxetinbehandling är dessutom mycket välundersökt och vältolererad av de allra flesta patienter. Den kan dessutom avbrytas när som helst. Sammantaget menar vi att det vore etiskt oförsvarbart att de patienter som tar risken att randomiseras till inaktiv substans inte därefter skulle ges möjlighet att erbjudas öppen aktiv behandling. Observera att all eventuell atomoxetinbehandling under studiefas III initieras av ansvarig läkare i samråd med patient och föräldrar, på basen av en klinisk bedömning.

5:4 Identifiera och precisera vilka etiska problem t.ex. risk – nytta i ett vidare perspektiv som kan uppstå inom eller genom projektet

Strattera skiljer sig från tidigare farmakologisk behandling mot ADHD genom att inte vara en narkotikaklassad substans. Vi tror att möjligheten att kunna erbjuda sådan behandling kan bidra till att minska den emotionella laddning som ADHD-behandling hittills varit förknippat med för många föräldrar, släktingar, lärare etc. I den mån att studiens primära hypotes kan verifieras, dvs att barn som behandlas med atomoxetin förbättras mer än barn som får placebo, och att denna förbättring har direkta implikationer på barnets livskvalitet och sociala funktionsförmåga, trots att ALLA föräldrar i denna studie får handledning och utbildning om tillståndet, innebär detta en betydelsefull kunskap inom barnpsykiatrin och i samhället i övrigt. Vi tror också att föräldraträningen i studien kommer att kunna innebära en förhöjning av kompetensnivån

vid vissa av de delagande klinikerna, och att studiens upplägg som helhet är ägnat åt att understryka vikten av såväl farmakologisk som psykopedagogisk behandling vid ADHD. Resultaten från studien kan alltså komma att tjäna som underlag för hälsoadministratörer och sjukvårdspolitiker att allokera mer resurser till en barnpsykiatri och till psykoedukativa insatser som präglas av ett tvärvetenskapligt, multifaktoriellt synsätt.

6. Redovisning av resultaten

6:1 Hur garanteras forskningshuvudmannen och medverkande forskare tillgång till data (anges vid t.ex. uppdragsforskning) och vem ansvarar för databearbetning och rapportskrivning

Vid uppdragsforskning anges hur forskningshuvudmannen och medverkande forskare garanteras tillgång till data och vem som ansvarar för databearbetning och rapportskrivning.

Sponsorn ansvarar för databearbetning och rapportskrivande. Sponsorn kommer att presentera utvärderingen i form av slutrapport/publikation som forskningshuvudmannen och medverkande forskare får del av.

6:2 Hur kommer resultaten att göras offentligt tillgängliga Kommer studien att insändas för publicering i tidskrift eller publiceras på annat sätt

Ange i vilken form resultaten planeras offentliggöras samt tidsplan för detta.

Data skall publiceras i vetenskaplig tidskrift. Manuskriptet planeras vara färdigt för publicering inom ett år efter avslutad studie.

6.3 På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs/publiceras

Beskriv procedurer eller metod för avidentifiering/anonymisering. Redovisas endast resultat på statistisk gruppnivå?

Registrering av data görs i elektroniska patientformulär som särskilt upprättats för denna studie. Data kommer att matas in och bearbetas i uppdragsgivarens centrala databas där enskild patient ej kan identifieras. Enskilda patienter kommer inte heller att kunna identifieras vid resultatsammanställning som endast kommer att redovisa gruppdata.

7. Redovisning av ekonomiska förhållanden och beroendeförhållanden

7:1 Vid uppdragsforskning

Ange uppdragsgivaren t.ex. vid klinisk läkemedelsprövning.

Namn: Eli Lilly Sweden AB, Kontaktperson: Att. Hamid Bakhshi

Adress: Box 721, 169 27 Solna Telefon/mobiltelefon: 08 737 88 32

Ange uppdragsgivarens relation till forskningshuvudmannen/medverkande forskare, t.ex. anställningsförhållande.

Inget anställningsförhållande föreligger

7:2 Redovisa eventuella ekonomiska överenskommelser med uppdragsgivare eller andra finansiärer (namn, belopp)

Vid klinisk läkemedelsprövning kan hänvisning ske till ingånget avtal med sjukvårdshuvudmannen eller genom uppgift om föreslagen ersättning enligt överenskommelsen mellan Landstingsförbundet och LIF som bifogas. Separata överenskommelser med den/de som skall genomföra forskningen skall också redovisas. Om överenskommelserna inte är klara i sin helhet vid tidpunkten för ansökan skall belopp för studien/ersättning till kliniken/genomföraren och vad ersättningen skall täcka alternativt belopp per forskningsperson anges här. Vid studier där fler än en forskningshuvudman deltar skall principerna för och storleksordningen för ersättning för studien i sin helhet anges.

Arvodet kommer specificeras för varje patientbesök i studien. De mest tidskrävande besöken kommer ge högst ersättning. Den maximala ersättningen för en patient som fullföljer alla 13 besök är 32 000 kr. Specificeringen bifogas så snart den är klar. Ersättningen avser att täcka det merarbete som studien innebär, dels arbetet med de egna patienterna och dels monitoreringar och deltagande i prövarmöte.

7:3 Redovisa forskningshuvudmannens och medverkande forskares intressen/tillgångar

Redovisa de som kan tänkas påverka tilltron till objektiviteten i genomförande och rapportering (t.ex. aktieinnehav eller konsultuppdrag i finansierande företag).

Några av de medverkande forskarna används eller kan komma att användas som föreläsare eller rådgivare för sponsorn.

8. Förteckning över bilagor

Dokument som, i tillämpliga fall, skall bifogas om inte motsvarande information finns i blanketten har markerats med x. Markera de bilagor som skickas in med denna ansökan.

Insänd med ansökan	Bil nr	Beskrivning	Klinisk läkemedels prövning	Annan forskning
☒	1 p 1:5	Deltagande forskningshuvudmän och medverkande forskare (kontaktpersoner) vid forskning där mer än en forskningshuvudman deltar	x	x
☒	2 p 2:1	För fackmän avsedd projekt/forskningsplan (protokoll), vid behov även för lekmän avsedd bilaga	x	x
☐	3 p 3:1	Annonsmaterial för rekrytering av forskningspersoner	x	x

☒	4 p 4:1	Skriftlig information till dem som tillfrågas	x	x
☒	5 p 2:4	Enkät, frågeformulär	x	x
☒	6	Gemensam EU-blankett (gäller fr.o.m. den 1 maj 2004), gäller även vid ändring	x	
☐	7	Sammanfattning av protokollet på svenska	x	
☒	8	Prövarhandbok alt. bipacksedel/produktresumé	x	
☒	9 p 2:6	Intyg från verksamhetschef/motsv. om resurser	x	x
☒	10	CV för forskare (samma som p 1:3) med huvudansvar för genomförande (redovisa forskarens kompetens)	x	x
☐	11 p 3:6	Beskrivning av ersättning till forskningspersoner	x	x
☐	12 p 7:1 p 7:2	Överenskommelser med uppdragsgivare/finansiär om t.ex. anställningsförhållanden, bidrag/ersättning till prövningsplats, sjukvårdshuvudman, forskningshuvudman eller forskare	x	x
☐	13	Tillstånd från strålskyddskommitté eller motsvarande	x	x

9. Undertecknande

Behörig företrädare för sökande forskningshuvudman enligt p 1:2.

Ort: Göteborg Datum:

Signatur

Namnförtydligande: Prof. Paul Uvebrant

Undertecknad forskare som genomför projektet (kontaktperson) enligt p 1:3 intygar härmed att forskningen kommer att genomföras i enlighet med ansökan.

Ort: Göteborg Datum:

Signatur

Namnförtydligande: Med. Dr. Björn Kadesjö

Anvisning för ansökan

Denna ansökningsblankett används vid ansökan om etikprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Den är avsedd att användas för all slags forskning där godkännande skall inhämtas från en etikprövningsnämnd. Blanketten skall användas även vid begäran om rådgivande yttrande enligt 2 § förordning (2003:616) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Beroende på vilken forskning som ansökan gäller kommer de uppgifter som efterfrågas nedan att ha olika relevans. Därmed varierar också kravet på utförlighet i redovisningen av dessa. Markera på formuläret när uppgiften inte berör det aktuella projektet. Ansökan skall ifyllas så att den blir lättläst, dvs. den skall inte vara handskriven och inte skriven med liten stil och kort radavstånd. Blanketten skall skrivas på svenska.

Observera att en ansökan aldrig är komplett (och därmed kan behandlas) förrän blanketten är korrekt ifylld och avgiften är betald.

Ansökan med bilagor insändes i ett original och 16 kopior!

Om denna blankett

Allt som skall fyllas i är markerat grått. Övrig förklarande text är låst och får inte ändras. De grå fälten expanderar allteftersom du skriver, det finns alltså obegränsat utrymme för din text. Vid utskrift syns enbart texten du fyllt i och ej de grå fälten som syns på skärmen, det är därför viktigt att kontrollera att allt verkligen är ifyllt. När du är klar skriver du ut blanketten, kompletterar med erforderliga underskrifter samt bilagor och skickar till den regionala etikprövningsnämnd till vars upptagningsområde forskningshuvudmannen hör, se www.forskningsetikprovning.se.