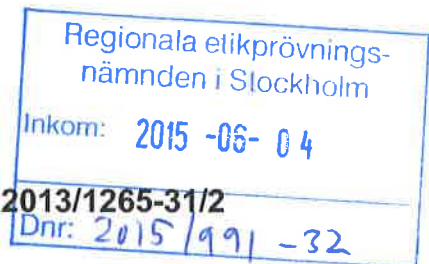




Institionen för klinisk neurovetenskap
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Neurologen, R3:04
Erik Lundström
Medicine doktor, sektionsöverläkare

Etikprövningsnämnden i Stockholm
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm



Komplettering EFFECTS med diarienummer 2013/1265-31/2

Undertecknad vill komplettera ovanstående ansökan avseende EFFECTS-studien

Vi har nu genomfört feasibility-fasen av EFFECTS och enligt tidigare forskningsplan planerade vi då att utvärdera protokollet och genomföra nödvändiga förändringar utifrån inhämtade erfarenheter.

För att underlätta bedömningen för etikprövningsnämnden har jag bifogat både den nu aktuella versionen av protokollet (version 4.5, date 2015-03-15) samt patientmedgivande (version 4.3)

Sidnumret hänvisar till v 4.5 av protokollet. Ny text är markerad med röd färg. Färgen kommer att återställas om etikprövningsnämnden godkänner dessa tillägg. Följande ändringar har gjorts mellan version 4.5 och 4.6 i protokollet:

a) Ändring av patientmedgivandet. Att patienten medger att vi inhämtar information från register om vårdkonsumtion, samt förtydligande av biverkningarna.

Motivering: Detta ger säkrare data om hälsoekonomi samtidigt som det förenklar för studien och minskar belastningen av frågor till patient och anhöriga.

b) Sid 19. Första stycket, ändrat från "more than 7 000 observed" till "up to 6 100 observed patients"

Motivering: De poolade antalet individer i EFFECTS, FOCUS och AFFINITY kommer maximalt att uppgå till 6 100 patienter.

c) Sid 21 stycket 2.2.2. Tillägg att använda registerdata. Meningen " Long-term data will also be retrieved from the Cause of Death Register and the National Patient Register, up to 3 years after inclusion of the last patient."

Motivering: Detta ger säkrare data om hälsoekonomi samtidigt som det förenklar för studien och minskar belastningen av frågor till patient och anhöriga.

d) Sid 23, första stycket, borttagande av meningen "a printed eCRF, and a copy of all forms used. All forms will be possible to download from the trial website."

Motivering: Vår eCRF kommer att vara möjlig att skriva ut från hemsidan och vi bedömer därför att det inte är nödvändigt att ha den i prövarpärmen.

e) Sid 30-31. Meningen " The total amount of capsules for six months is 186 capsules of fluoxetine 20mg and 186 capsules of matching placebo;" tas bort

Ändrar antalet kapslar till 100 (från 107 och 93).

Borttagande av "93 capsules + 14 in back-up, total", ändring till "100 capsules"
Ändring från "(93 capsules)" till "(100 capsules)"

Punkt 9.8.1, ta bort "in the patient diary"

Motivering: Korrigering till rätt antal kapslar. Patienterna har ingen dagbok för biverknigar.

f) Sid 35. Justering och rättning av fel av tabellen 10.1. STUDY ASSESSMENT SCHEDULE. Tillägg av tidsintervall för de olika uppföljningarna.

g) Sid 36, 10.2, sista meningen i första stycket "The patient and relatives will receive a diary in which they are encouraged to record the date and nature of any adverse events." tas bort.

Motivering: Patienterna har ingen dagbok för biverkningar.

h) Sid 36. Under rubriken Alert of Adverse Reactions tas följande delar bort: "... will be sent or faxed to the coordinating center ..." samt "... If no discharge form is received by 6 weeks the center will be prompted by fax or email to send the discharge form. If the patient is still in hospital the local research team will be asked ..."

Beträffande systemet för Event reporting utgår meningen: "At these follow ups the GP or other responsible physician will be asked by the local EFFECTS-team about adverse events." tas bort.

Motivering: Vi vill förenkla processen för det lokala centret. För att behålla säkerheten så kommer vi att uppmana patient och anhörig att ringa det lokala centret för att rapportera. Vår erfarenhet under pilotfasen är att detta system fungerar bättre, både patient och anhöriga upplever det enklare att kontakta sin lokale läkare eller sjuksköterska.

Skrivningen om att vi ska ha ett speciellt system med förfrankerade kuvert samt en webbaserad lösning för patient och anhörig utgår således.

Under punkt 10.3 har vi omformulerat skrivningen så att det stämmer med den uppföljning som utförs (felskrivning i protokollet på denna sida), därför justerar vi texten till: face-to-face-uppföljning lokalt vid 6 månader samt kompletterande central uppföljning (enkät) vid 6- och 12-månader.

Vi kommer inte att ha någon webbaserad uppföljning tillgänglig för patient och anhörig.

i) Sid 37. Sample size calculation: Mindre modifiering, eftersom systerstudien AFFINITY beräknar att inkludera 1600 patienter (inte 1500) justeras den total summan i studien till 6100 (inte 6000).

Nedanstående text tas bort:

" The trial steering committee (TSC) will review the target sample size at the end of the feasibility phase and adjust this based on:

- Advice from the DMC
- Accruing data on
 - the enrolment into specific pre-specified subgroups
 - completeness of follow up
 - distribution of mRS categories in the population of enrolled subjects (i.e. both treatment groups combined), overall and in specific patient categories (e.g. those with motor deficits, aphasia, etc)

For example, if the distribution of mRS is different to that anticipated, then the sample size might need to be increased. This approach has the advantage that such sample size adjustments can be made without reference to the accumulating blinded

data, and avoids the need for conditional power calculations which can be unreliable."

Motivering: Denna skrivning är inte korrekt.

j) Sid 39. motor function – NIHSS, speech – NGTA

Följande mening utgår: "In this case the total population will be 1550, if however trial eligibility has had to be changed we will report the 1500 from the main phase as main findings, and the 50 from the feasibility phase separately."

Motivering: Vi använder inte Fugl-Mayer-skalan eller ANELT (felskrivning i protokollet på denna sida).

k) Sid 40. Justering av antalet mätning av EQ5D-5L under huvud-fasen; en minskning från att under pilotfasen har mätt EQ5D-5L vid inkludering vid 6 tillfällen (1 vecka, 4 veckor, 3 månader, 6 månader och 12 månader) till att mäta det vid 4 mätpunkter (inkludering, 3, 6 och 12 månader).

Motiveringen till denna justering: Vi behöver inte 6 mätpunkter för livskvalitet samt att vi vill minska belastningen för patienterna.

l) Sid 43, Section 15.3.1, tredje stycket. Vi skärper skrivningen till att SUSAR måste rapporteras via help-line inom 24 timmar istället för via FAX. Meningen lyder nu "SUSAR should be reported to the Help-line (073- 663 74 44) within 24 h" Meningen " and must sign the EFFECTS trial prescription form for the trial medication." stryks. Gäller inte.

m) Sid 52. Förtydligande att endast den senaste versionen av forskningsprotokollet behöver finnas i prövarpärmen. Följande mening är tillagd: " Every center must have the latest version of the protocol in their Investigator Site File."

Förändringar i formulären:

m) Ta bort identitet för MoCA. Motivering: Ej förenligt med GCP.

n) Utskrivningsformuläret: Ta bort "Har det varit förändringar i läkemedel vid baseline", man får i stället lista läkemedel vid utskrivning.

Motivering: Den tidigare motiveringen var lite oklar, för att förtydliga och förenkla skriver vi denna ändring.

o) Förändringar i "Patient och näståendeinformation v 2015-05-18 v3", förtydligande av möjliga biverkningar av fluoxetin, samt anhållan om att få använda registerdata. Ändringen av texten är rödmarkerad i det medsända dokumentet. Denna rödmarkering ska tas bort sedan. Texten lyder:

"Jag godkänner också att information om sjukskrivning, vårdrelaterad resursförbrukning och överlevnad inhämtas från offentliga register. Alla data kommer att bearbetas avidentifierat.

Dina personuppgifter hanteras enligt personuppgiftslagen. Ansvarig för dina personuppgifter är Danderyds sjukhus. Du har rätt att få ett utdrag av dina personuppgifter en gång per år och kan kontakta Eva Isaksson (tel nr 08 123 576 93) för att få det."

Bilagor

Aktuell version	Uppdaterad version
Study Protocol Version 4.5, date 2015-03-15	Study Protocol Version 4.6, date 2015-05-18
Patient och närståendeinformation v 4.2 2013-04-25 v2	Patient och närståendeinformation v 2015-05-18 v3

Resursbrev från följande sjukhus:
Mora lasarett, Falu lasarett
Lidköping,¹⁾ Norrtälje, Kristianstad

Stockholm dag som ovan



Erik Lundström
Chief Investigator EFFECTS

En avgift om 2 000 kr har inbetalts via Karolinska Institutet

Resursbrev är redan tidigare insända för: Danderyds sjukhus, Karolinska sjukhuset (Solna), Hässleholm, Skaraborgs sjukhus Skövde, Akademiska sjukhuset, Karolinska sjukhuset (Huddinge) och Capio St Görans sjukhus

¹⁾ Lidköping syftar till
"Skaraborgs sjukhus, Lidköping"

EW

GODKÄNNS

Pär Sparén
Vetenskaplig sekreterare
Regionala etikprövningsnämnden
i Stockholm

2015-06-10