

Version history of the Protocol for EFFECTS

Version	Date	Huvudsaklig ändring	Amendment till etikprövningsnämnden
4.2	2013-06-28	Original version. Insänt till etikprövningsnämnden 2013-07-03	Godkänt av etikprövningsnämnden 2013-09-30. Krävdes några kompletteringar. Godkänt dokumentet heter Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS.pdf
4.3	2014-07-22	Original-version	-
4.4	2015-01-05	Co-chief investigator Veronica avled. Protokollet justeras: a) Erik Lundström blir representant för sponsor och ensam Chief Investigatorjustering b) Vissa ändringar i styrkommittéen.	-
4.5	2015-03-15	a) Meddelande till Etikprövningsnämnden att Veronica Murray hastigt avlidit 2014-12-27 och b) Prefekt har utsett Erik Lundström som huvudansvarig för EFFECTS. c) Prefekt meddelar också förändringar i styrkommittén d) Förtydligande av den hälsoekonomiska substudien i EFFECTS, bland annat användandet av livskvalitets-instrumentet EQ-5D vid fler tidpunkter efter pilotfasen, samt att använda registerdata, där så är möjligt för död och hälsoekonomiska aspekter e) Bifogat resursbrev för Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Capio St Görans sjukhus, Hässleholms sjukhus och Skaraborgs sjukhus, Skövde.	Insänt och godkänt 2015-04-15, filnamn: Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS amendment 1.pdf

4.6	2015-05-18	Förklaring: Sidnumret hänvisar till v 4.5 av protokollet. a) Ändring av patientmedgivandet. Att patienten medger att vi inhämtar information från register om vårdkonsumtion, samt förtydligande av biverkningarna. <u>Motivering:</u> 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" <u>Motivering:</u> 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." <u>Motivering:</u> 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." <u>Motivering:</u> 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"	Insänt 2015-06-03: Godkänt 2015-06-25? Filnamn: Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS amendment 2.pdf
-----	------------	---	---

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.

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 näståendebeskrivning 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."

4.7	2015-11-02	Förklaring: Sidnumret hänvisar till v 4.6 av protokollet.	Insänt 2015-11-16: Godkänt 2015-11-30 Filnamn: Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS amendment 3.pdf
Som komplettering till redan godkänd ansökan så kommer nedanstående centra inkludera patienter i studien (resursbrev bifogades):			

-
1. Rehab station Stockholm
 2. Mälarsjukhuset Eskilstuna
 3. Hallands sjukhus Halmstad
 4. Skånes Universitetssjukhus Malmö
 5. Helsingborgs lasarett
 6. Norrlands Universitetssjukhus Umeå
 7. Visby lasarett
 8. Sundsvalls sjukhus.

Sedan tidigare har vi insänt resursbrev för: Danderyds sjukhus, Karolinska sjukhuset (Solna), Hässleholm, Skaraborgs sjukhus Skövde, Akademiska sjukhuset, Karolinska sjukhuset (Huddinge) och Capio St Görans sjukhus, Mora lasarett, Falu lasarett, Lidköping, Norrtälje och Kristianstad.

När det gäller livskvaliteten står det följande i vårt protokoll (sid 39 i forskningsprotokoll v 4.6)

Self-reported quality of life will during the pilot phase, measured at baseline, 1 week, patient or proxy), 4 weeks, 3 months, 6 months, and at 12 months of follow up will be measured using the EuroQoL 5 Dimensions (EQ5D-5L) scale.

In the main phase, EQ5D will be measured at inclusion, at 6 and 12 months follow-up.

Efter att ha fått en del frågor från deltagande center och våra monitorer vill vi förtydliga meningen om huvud-fasen.

Först lite bakgrund. Vi har ett nära samarbete med vår systerstudie FOCUS i Edinburgh. FOCUS mäter EQ5D vid 6 och 12 månader centralt via en enkät som skickas hem till patienten. I denna uppföljning används bara frågedelen av EQ5D,

inte VAS-termometern (sid 2 i EQ5D). Anledningen till detta är att ytterligare en frågeenkät – Stroke Impact Scale (SIS) – innehåller en VAS-termometer. Vi har varit rädda att patienterna skulle blanda samman de olika termometrarna. Samtidigt har vi varit angelägna om att kunna att poola data med FOCUS (Edinburgh). Det betyder att i de två centrala formulären är våra och Edinburghs data identiska, frågorna i EQ5D.

Samtidigt har vår ambition varit att skärpa den hälsoekonomiska analys i Sverige. Därför har vi infört EQ5D vid inkluderingen samt vid det lokala återbesöket, vid 6 månader.

Eftersom vi ville att det skulle vara möjligt att jämföra inkluderingen med 6-månaderskontrollen använde vi hela EQ5D-instrumentet, dvs de 5 frågorna inklusive + VAS-termometern vid:

1. Lokal mätning av hela EQ5D vid inkludering (det finns inte i Edinburgh)
2. Lokal mätning av hela EQ5D vid 6 månader (det finns inte i Edinburgh)

För att detta ska kunna bli helt klart har vi gjort vissa ändringar i 10.1 på sidan, sid 35 i forskningsprotokollet Det som är markerat med rött samt siffrorna är angivna för att markera vad som kommenteras under tabellen. Vi kommer att ändra tidsintervaller till månader (efter 1 vecka, se rubrikraden markerat med rött). I stället för att skriva 4 weeks skriver vi 1 month osv. Siffrorna i tabellen samt färgmarkeringen kommer att tas bort i det publicerade protokollet.

10.1. STUDY ASSESSMENT SCHEDULE

	Days	Weeks/Month(s)					
Assessment	2-15	1 wee k	1 mo nth	3 mon ths	6 mon ths	7 mon ths	12 mon ths
Intervall of time (+/- numbers of days, D)		+/- 3D	+/- 7D	+/- 7D	+/- 14D	+/- 7D	+/- 14D
Local							

Screen of eligibility	X						
Check results of post stroke bloods and mood (MADRS, if ≥10: DSM-IV)	X						
Give PIB to patient and next of kin	X						
Concent	X						
1. Collect Baseline data at inclusion. NIHSS, MADRS and DSM-IV (depression), MoCA (cognition), NGTA (short aphasia test), EQ5D-5L	X				X		
2. Randomize and fax the study medication number of the allocated dispensed bottle including patient ID	X						
Record treatment code/study no.	X						
Prescribe study medication	X						
Dispense for 3 months of treatment	X						
Complete discharge form	X						
Updated contact details	X				X		X
Local							
3. Email/fax notification of allocation	X						
Letter informing GP of participation	X						
4. Telephone contact, check adverse event, adherence to medications		X	X				
5. Telephone contact, check adverse event, adherence to medications //denna rad tas bort//			X				
6. Face-to-face or telephone: Rule out depression				X			

(MADRS/DSM-IV), NGTA, EQ5D-5L, AE/SAE, Patient returns first 3 months' trial medication bottles Dispense trial medications for last 3 months							
Check survival		X	X		X		X
7. 6 months face-to-face follow-up Patient brings old trial med bottles					X X		
Resource use	X	X	X		X		X
Retrieve residual capsules (pill count) After trial ends: reconciliation and destruction.					X		X
Check for emerging post- study treatment depression						X	
Central (blinded)							
Mail questionnaires					X		X
Modified Rankin scale					X		X
Stroke Impact Scale					X		X
Mental health inventory 5					X		X
8. EQ5D-5L					X		X
Health Questionnaire vitality subscale					X		X

Nedan följer kommentarer för tabell 10.1. enligt siffrorna 1 till 8:

1. Texten "...at inclusion." Läggts till Man skulle annars kunna tolka det som att man lägger till Baseline-data även vid 26 veckor. Vi tar bort krysset vid 12 månader eftersom vi inte samlar in detta vid 12 månader (undantaget EQ5D från centralt formulär, men det kommer längre ned i tabellen.)
2. Detta att vi ska fäxa, tas bort, eftersom vi inte faxar in detta längre.

-
3. Samma sak vid punkt 3, ingen fax
 4. Informationen i kommentar 4 och kommentar 5 läggs ihop till en rad,
 5. Se punkt 4 ovan.
 6. Här kommer vi inte att mäta EQ5D (vi tar bort det rödmarkerade EQ5D)
 7. Ett kryss för mycket (markerat med rött, tas bort)
 8. Observera att vi alltså möter EQ5D centralt vid 6 månader och 12 månader, se resonemanget ovan.

4.8	Utfört	Förklaring: Sidnumret hänvisar till v 4.7 av protokollet.	Insänt 2016-12-21: Godkänt 2017-01-01 Filnamn: Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS amendment 5.pdf
-----	--------	---	--

Som komplettering till redan godkänd ansökan så kommer nedanstående centra inkludera patienter i studien (resursbrev bifogades):

1. Sahlgrenska sjukhuset
 2. Högsbo Rehabiliteringssjukhus
 3. Stora Sköndal Neurologiska Rehabilitering
 4. Östersunds sjukhus
 5. Alingsås lasarett
 6. Ängelholms sjukhus
 7. Stockholms sjukhem
 8. Örebro Rehabiliteringsmedicin
 9. Bromma geriatiken
 10. Norra Älvsborgs sjukhus (NÄL)
 11. Västerås lasarett
 12. Dalens sjukhus
 13. Lindesberg
-

Sedan tidigare har vi insänt resursbrev för: Danderyds sjukhus, Karolinska sjukhuset (Solna), Hässleholm, Skaraborgs sjukhus Skövde, Akademiska sjukhuset, Karolinska sjukhuset (Huddinge) och Caphio St Görans sjukhus, Mora lasarett, Falu lasarett, Lidköping, Norrtälje och Kristianstad.

Rehab station Stockholm

Mälarsjukhuset Eskilstuna

Hallands sjukhus Halmstad

Skånes Universitetssjukhus Malmö

Helsingborgs lasarett

Norrlands Universitetssjukhus Umeå

Visby lasarett

Sundsvalls sjukhus.

Sid 1	Lade till Amendment 3 och 4 med Diarienummer samt EFFECTS studienummer i databasen Clinicaltrials.gov Ändrade versionen av protokollet till v 4.8 och datumet till 2016-12-21
Sid 25 Exclusion criteria	Företaget som tillverkar fluoxetin har uppdaterat sin SPC. De anger nu att om metoprolol är insatt på indikationen hjärtsvikt så är fluoxetin kontraindicerat. EFFECTS styrkommitté och säkerhetskommitté har gjort den bedömningen att detta gäller allvarlig hjärtsvikt att den kan vara kliniskt betydelsefull vid mer avancerad hjärtsvikt (NYHA Grad IIB – IV) och särskilt vid högre doser, och att man vid samtidig medicinering med metoprolol och fluoxetin bör vara vaksam på interaktionen och tidigt efter inklusion följa upp patienten med klinisk kontroll inklusive EKG. Tilllägg till exklusionskriterier ”Fluoxetine is contra-indicated in combination with metoprolol used in cardiac failure New York Heart Association Grade III B and IV. At higher doses of metoprolol used in heart failure indication one should be vigilant of the interaction and early after enrollment monitor the patient with clinical monitoring

including ECG.”

Sid 26. Co-enrolment

Tidigare har vi skrivit att deltagande i annan CTIMP inte automatiskt utesluter deltagande i EFFECTS, men att det är viktigt att inte överbelasta patienter med studier. I delen om co-enrolment nämner vi nu TIMING-studien och skriver:

”It is allowed to co-enroll patients in EFFECTS and the TIMING-study. The intervention in TIMING is early vs delayed start of NOAC in patients with acute stroke and Atrial fibrillation. Thus, all patients would receive NOAC either ≤ 4 days or > 5 days from the acute stroke.”

Sid 29 Punkt 8

Stopping Trial-treatment early

Vi har noterat att vårt protokoll inte har specificerat hur länge vi rekommenderar uppehåll vid misstänkta biverkningar och huruvida vi ska tillåta att läkemedel ska kunna återinsättas efter längre uppehåll. I den uppdaterade versionen har vi nu förtydligat. Vi skriver:

”We recommend coming off IMP for 14 days to see if the symptoms resolve. If they do then ideally they would restart to see if symptoms return. However, we recognize very few patients are prepared to do so. All stops (temporary and permanent) of the IMP must be registered in the e-CRF. There is not any limit for how long a temporary stop might be.”

Sid 52, stycke 16.1

Protocol Amendments

I protokollet tydliggör vi att amendment som rör tillägg av aktiva center i studien inte behöver skickas ut till alla center som en protokolländring. Detta kommuniceras i samband med större protokolländringar samt elektroniskt via veckobrev och på studiens hemsida (www.effects.se). Vi skriver:

”Amendment relating to the addition of centers in the study do not need to be sent out to all centers as a protocol amendment. This is communicated in connection with major protocol changes and electronically via the newsletter and on the study website (www.effects.se).”

4.9

PLANERAT

Förklaring: Sidnumret hänvisar till v 4.8 av protokollet.

Insänt Planerat VT 2017: Godkänt (to be inserted)

Filnamn: Godkännande etikprövningsnämnden för EFFECTS amendment 6.pdf

Blank lined writing area with 12 horizontal blue lines.
