

Denna ansökningsblankett är gemensam för alla medicinska forskningsetikkommittéer i Sverige. **Om/när datoriserad version av blanketten används skall sökanden tillse att den överensstämmer med originalblanketten!** Ansökan skall ifyllas så att den blir lättläst (d v s ej handskrivet och ej med för liten text).

Ankomstdatum <u>2003-01-14</u>	Dnr <u>005-03</u>
<b>Till forskningsetikkommittén vid Göteborgs universitet</b>	
Härmed anhålles om prövning av nedan angivna forskningsprojekt innefattande humanförsök, registerstudie eller liknande:	
Göteborg <u>021129</u>	Undersökningen har granskats och godkänts ut patientsäkerhets- och resurs-synpunkter av undertecknad(e) verksamhetschef(er) <sup>1</sup> . <i>OBS: härmed avses samtliga involverade kliniker/institutioner!</i>
Ort <u>Göteborg</u>	Datum <u>021129</u>
Namnteckning (huvudsök./projektansv.) <u>Christopher Gillberg, Prof</u>	Namnteckning(ar) <u>Björn Kadesjö, VEC, VÖL</u>
Namnförtydligande, titel och tjänst <u>BNK, SU</u>	Namnförtydligande, tjänst <u>BNK, Drott. Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU</u>
Institution/klinik <u>Kungsg. 12, 411 19 Göteborg</u>	Plats för undersökningen - ange klinik/institution och adress <u>Kungsg. 12, 411 19 Göteborg</u>
Postadress <u>031 - 17 21 51</u>	Multicenterstudie <sup>2</sup> : <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej (Multicenterprojekt behandlas som <b>en</b> ansökan för hela studien!)
Tel och fax där sökanden kan nås för kompletteringar	Affärssekretess viktig att beakta <sup>3</sup> : <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Avser upprättande av biobank <sup>4</sup> : <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej
Ansökan avser extern uppdragsforskning <sup>5</sup> :	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej (Om ja, ange uppdragsgivarens adress och kontaktperson)
<b>1. Medarbetare</b> (namn, titel och tjänst, arbetsplats - vid omfattande multicenterstudier separat lista, med adresser): <u>Maria Råstam, Doc, öl</u>	
<b>2. Projekttitel</b> (ge en beskrivande titel på svenska för lekmän, utan sekretesskänslig information): <u>Öppen studie av atomoxetin hos vuxna med AD/HD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)</u>	
<b>3. Bilagor som bifogas ansökan:</b>	
Skriftlig patient/försökspersonsinformation ( <i>skall i normalfallet bifogas</i> ) daterad version	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
För fackman avsedd detaljerad information (komplettering till punkt 5)	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej
Prövningsplan (daterad eller version nr: <u>021129</u> )	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej
Enkät/intervjuformulär (antal olika formulär: <u>14</u> )	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Anmälan till registeransvarig vid myndigheten (vanligen dess personsuppgiftsombud)	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Övriga bilagor: _____	
Beslut: _____	Rapportering efter studiens genomförande: <input type="checkbox"/> önskas <input type="checkbox"/> önskas ej
Godkännande gäller under förutsättning att tillstånd enligt punkt 4 erhålles. Det åligger projektansvarig att rapportera allvarliga komplikationer eller problem till etikkommittén för eventuell omprövning av beslutet.	
Ort _____	Datum _____
Ordförande _____	Sekreterare _____

4. Anhållan om tillstånd eller anmälan har insänts till/inhämtas av:

- |   |                   |
|---|-------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Läkemedelsverket (läkemedelsprövning) <sup>6</sup>          | Datum: 2002-11-29 |
| <input type="checkbox"/> Socialstyrelsen (bl a prövning av medicinteknisk produkt) <sup>7</sup> | Datum: _____      |
| <input type="checkbox"/> Strålskyddskommittén <sup>8</sup> _____                                | Datum: _____      |
| <input type="checkbox"/> Datainspektionen <sup>9</sup>  | Datum: _____      |
| <input type="checkbox"/> Riksarkivet  | Datum: _____      |
| <input type="checkbox"/> Övrig instans _____  | Datum: _____      |

5a. Sammanfattning av forskningsprogrammet. Beskrivningen skall kunna förstås av kommitténs lekmän!

*OBS! ansökan återremitteras för omskrivning om detta ej beaktas. Undvik terminologi som kräver specialkunskaper. Ange bakgrund, vetenskaplig frågeställning, betydelse av försöksresultaten och motiv för studien (försöksproceduren beskrivs senare, under punkt 9). Beskriv ev. läkemedels effekter och biverkningar kortfattat. För fackmän avsedd detaljerad information kan bifogas som bilaga (förtecknas då under punkt3).*

Atomoxetine hydroklorid, är en selectiv noradrenalinåterupptagshämmare med liten eller ingen affinitet för andra neuronala transport- eller neurotransmittor- receptor siter (dopaminergic, muscarinic-cholinergic, histaminic, serotonergic, alpha-1 or alpha-2 adrenergic). Atomoxetine skall studeras som behandling av vuxna med AD/HD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) enligt DSM-IV (APA 1994).

ADHD, som debuterar i barndomen, förekommer hos 3% to 5% av alla skolbarn, och problemen kvarstår ofta i vuxen ålder och nästan alltid vid svår AD/HD. Enligt DSM-IV innebär diagnosen AD/HD att personen har symptom på ouppmärksamhet och hyperaktivitet / impulsivitet som är svårare än vad man vanligen ser hos individer på motsvarande utvecklingsnivå, och som hindrar funktionen inom minst två områden. AD/HD medför problem i studier, arbete och i familjesituationen. Vanligen utvecklas comorbida psykiatriska störningar.

Inom barnpsykiatrin är effekten av centralstimulantia väldokumenterad (t ex methylphenidat, dextroamfetamin). En randomiserad dubbelblind placebo-kontrollerad studie visat att läkemedlen även har effekt vid AD/HD hos vuxna. Trots den goda effekten, och trots att användandet av centralstimulantia visat sig snarast minska risken för framtida missbruk hos individer med AD/HD, har det missbruk av medlen som förekommer i samhället i stort medfört att man söker alternativa psykofarmaka.

Basen för användandet av atomoxetin bygger på antagandet av en noradrenerg påverkan på central uppmärksamhet och exekutiva funktioner samt på data från dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier av desipramin, en noradrenalin-återupptagshämmare. Preliminära resultat från placebo-kontrollerade prövningar visade att atomoxetin tolererades väl och var effektiv vid behandling av AD/HD hos pediatrika patienter samt enligt en studie även vuxna patienter.

Behandlingen av AD/HD sträcker sig i de flesta fall över många år. Behandlingsforskning av vuxna med AD/HD är mager, både vad gäller pedagogik och psykofarmakabehandling. Vi avser nu att pröva atomoxetin på ca 40 patienter i 18 till 50 års åldern som efter omfattande neuropsykologisk utredning fått diagnosen AD/HD. Studien syftar till att undersöka atomoxetins effekt på AD/HD symptom, dess förmåga att förhindra återfall samt även att studera säkerheten av medicinen på ett års sikt.

**5b. Vilken primär vetenskaplig frågeställning ligger till grund för projektets planering? Ange även eventuella sekundära hypoteser som prövas.**

Att undersöka atomoxetins effekt på problematiken vid ADHD hos vuxna, på kort sikt effekten på uppmärksamhet, aktivitetskontroll och exekutiva funktioner och på längre sikt om eventuell positiv effekt kvarstår samt påverkan på psykosocialfunktion. Negativa sidoeffekter på kort och lång sikt skall studeras.

**6. Forskningsetiska överväganden: Identifiera och precisera vilka etiska problem som kan föreligga. Ange vilka kunskapsvinster studien kan förväntas ge och betydelsen av dessa, vilka risker för skador och obehag som olika aktörer och berörda kan utsättas för, samt ge Din egen värdering av risk-nytto-förhållandet. OBS! Detta är en obligatorisk uppgift.**

En risk skulle kunna vara att fokus helt läggs på medikamentell behandling av ADHD. Det skall undvikas genom att vi samtidigt fortsätter den påbörjade utvecklingen av pedagogiska metoder och stödsamtal vid vuxen-ADHD.

All provtagning sker med informerat samtycke. Venpunktion är ett i princip ofarligt ingrepp och blodmängden medför inga medicinska problem. Provtagningen kan medföra rädsla och smärta. Alla prover tages av en sjuksköterska med stor erfarenhet av provtagning på barn och vuxna och bedövning med EMLAkräm kommer att användas när det är lämpligt. Provtagning kommer i många fall att kombineras med provtagning nödvändig av medicinska skäl. Vi bedömer inte att studien medför några medicinska risker för patienten.

**7. Försöksobjekt:**

Friska försökspersoner (antal): \_\_\_\_\_

Patienter (antal): 40

(vid multicenterstudie anges både totalt antal och minimiantal/center)

Om barn, dementa eller personer som av andra skäl ej är kapabla att ge eget informerat samtycke skall ingå, skall detta motiveras under punkt 6

**8. Redogör för det statistiska underlaget för patient/försöksmaterialens storlek. Med detta avses en statistisk "power"-beräkning eller motsvarande överväganden.**

Utifrån patientfördelningen under de senaste två åren, beräknar vi att vi bör få ihop en grupp på 40 patienter som är representativa för gruppen vuxna med ADHD med barndomsdebut. Troligen kommer männen att var något fler än kvinnorna, men snedfördelningen är mindre tydlig än i barndomen. Gruppen på 40 individer bedöms vara tillräckligt stor för en pilotstudie av effekter på ADHD-symptom och sidoeffekter av atomoxetin hos vuxna.

**9. Redogör för undersökningsprocedur och resultatinsamling.** *Av beskrivningen skall framgå konkret hur studien avses genomföras, dvs typer av ingrepp, mätmetoder, antal besök, tidsåtgång för varje försök, doser och administrationssätt för ev. läkemedel och/eller isotoper, blodprovsmängd (även ackumulerad mängd vid multipla försök). Bifoga gärna flödesscheman eller bilaga med mer fullständig förklaring, så att kommittén lätt kan förstå hur försöken går till. Sammanfatta dock alltid den viktigaste informationen nedan.*

Studien pågår i c:a 18 månader. Totalt kommer 40 patienter att delta. Vid första besöket vill vi undersöka om patienten uppfyller alla kriterier för att få vara med i studien. Intervjuer görs avseende tidigare och aktuellt hälsotillstånd och patienten genomgår en fullständig läkarundersökning samt en neuropsykologisk utredning. Blod- och urinprov och EKG tages. Särskilt utvärderas ADHD-symptom i barndom och i vuxen ålder inklusive anhörigintervju.

Om patienten uppfyller ingångskriterier och själv bestämmer sig för att han/hon vill vara med i studien, kommer patienten till mottagningen en gång i veckan under 10 veckor för att titrera ut rätt dos av läkemedlet. Om atomoxetin hjälper, kommer han/hon att få fortsätta med läkemedlet under ytterligare ett år. Under denna tid kommer patienten till mottagningen ungefär en gång i månaden. Var tredje månad sker en mer omfattande läkarundersökning.

I slutet av studien utökas läkarundersökningen med neuropsykologisk testning, innefattande de tester som är mest relevanta för att se på funktionen vid ADHD. EKG-undersökning och blod- och urinprover tages igen.

**10. Redogör för komplikationer (även smärta, obehag eller integritetsintrång).** *Ange även åtgärder för att förebygga och/eller behandla dessa.*

Venpunktion är ett i princip ofarligt ingrepp och blodmängden medför inga medicinska problem. Provtagningen kan medföra rädsla och smärta. Alla prover tages av en sjuksköterska med stor erfarenhet av provtagning på barn och vuxna och bedövning med EMLAkräm kommer att användas när det är lämpligt. Provtagning kommer i många fall att kombineras med provtagning nödvändig av medicinska skäl.

Icke-önskade biverkningar av läkemedlet finns beskrivna. Allvarliga biverkningar är ytterst sällsynta. Det finns ej beskrivet någon allvarlig biverkning av läkemedlet som inte gått tillbaka vid utsättande. Patienten informeras utförligt muntligt och skriftligt om tidigare beskrivna biverkningar och ombedes vända sig till mottagningen så snart han/hon tycker sig märka någon biverkan. Sjuksköterska och läkare kommer under studiens gång aktivt att fråga efter biverkningar samt göra upprepade hälsokontroller.

**11. Redogör för resultat från relevanta djurförsök. Om djurförsöket ej utförts, ange skälen till att initialt utföra humanförsök.**

**12. Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andra) av den använda tekniken eller behandlingen. Om ansökan avser fortsättning på/uppföljning av tidigare godkänt projekt, ange Dnr och beslutsdatum för tidigare godkänd ansökan. Om tekniken enbart använts i djurförsök bör även dessa erfarenheter redovisas. Vid nya behandlingar inkluderande läkemedel bör anges hur många patienter (med aktuell, respektive annan åkomma), som tidigare erhållit föreslagen och/eller högre dosering, samt hur långa behandlingsperioder som tidigare studerats.**

Atomoxetin har använts av mer än 2800 barn och ungdomar och 250 vuxna med ADHD i kliniska studier. Dessutom har över 1200 vuxna med depression provat atomoxetin. På vuxna finns endast korttidsstudier.

**13. Ange relation mellan försöksledare och patient/försöksperson.<sup>11</sup>**

- Läkare-patient    Kursgivare-student    Arbetsgivare-anställd  
 Annan: \_\_\_\_\_

**14. Hur utväljes patienter/försökspersoner? Vid annonsering efter patienter och/eller försökspersoner skall annonsen tillställas kommittén för godkännande. Annonsering bör överensstämma med den skriftliga informationen enligt punkt 18, även om annonsen är mer koncis. Ange om patienter/försökspersoner rekryterats från tidigare eller pågående studier. Ange inklusions- och exklusionskriterier.**

Från löpande klinisk verksamhet.

**15. Kan patienterna/försökspersonerna komma att inkluderas i flera studier samtidigt eller i nära anslutning till denna studie? Om så är fallet ange projektitel, ansvarig, samt Dnr för de andra studierna.<sup>13</sup>**

Planeras ej f.n.

**16. Ange formerna för och registrering av hälsokontroll av friska försökspersoner.**

Ej tillämpligt.

**17. Redogör för registreringen av resultat och ev. komplikationer.** Ange formerna för registrering i form av försöksprotokoll och journalanteckningar. Bifoga ev. intervjuformulär eller enkäter och formulär för registrering av resultat. Ange sekretessskydd vid t ex datorbearbetning av resultat eller videoinspelning. Data bör vanligen vara kodade vid bearbetning.

Personuppgifter insamlade under studien kommer att databearbetas. Data kommer att vara kodade vid bearbetning. All information kommer att vara strikt konfidentiell både före, under och efter avslutad studie enligt gällande lag.

**18. Hur informeras patienterna/försökspersonerna och hur inhämtas samtycke?** Förutom den muntliga informationen skall som regel en kortfattad och lättförståelig **skriftlig** information ges! Denna skall bifogas ansökan. Om avsikten är att ge endast muntlig information, beskrives i denna ruta eller på bilaga innehållet i den muntliga informationen. Om ingen eller ofullständig information ges, måste detta noga motiveras! Se förklaring "för ytterligare upplysningar"! <sup>12</sup>

Patienterna får såväl muntlig som skriftlig information om studien. De kommer också att informeras om resultatet av studien.

**19. Vilka ekonomiska ersättningar eller andra förmåner utgår till deltagarna i projektet?**

Ersättning för "sveda och värk". Ange ev. belopp (före skatt); \_\_\_\_\_

Ersättning för förlorad arbetsinkomst (om tillämpligt)

Ja

Nej

Resersättning

Ja

Nej

Befrielser från kostnader för läkemedel (om tillämpligt)

Ja

Nej

Befrielser från andra kostnader i samband med sjukvård, eller andra förmåner?: \_\_\_\_\_

**20. Vilket försäkringsskydd finns för deltagarna i projektet?** Det åligger projektledaren att kontrollera om befintliga försäkringar täcker skador som kan uppkomma. Vid behov tecknas speciell försäkring.

Försäkrade genom Läkemedelsförsäkringen och Patientskadelagen.