

ANSÖKAN OM ETIKPRÖVNING

Information till ansökan, se bilaga och Vägledningar (www.epn.se)

Till Regionala etikprövningsnämnden i: Stockholm, Karolinska Institutet

Den regionala etikprövningsnämnd till vars upptagningsområde forskningshuvudmannen hör, se respektive nämnd (www.epn.se)

Avgift inbetald datum:

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

Projekttitel: STHLM3

STHLM3: Randomiserad prövning av förbättrad diagnostik för prostatacancer

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.

Projektnummer/identitet:

Version nummer:

Uppgifter som fylls i av den regionala etikprövningsnämnden

Ansökan komplett:

Dnr:

Begäran om ytterligare information (i sak):

Begärd information inkommen:

Beslutsdatum:

Expeditionsdatum:

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

Forskning där endast en forskningshuvudman deltar (5 000 kr)

Forskning där mer än en huvudman deltar (16 000 kr)

Forskning där mer än en forskningshuvudman deltar, men där samtliga forskningspersoner eller forskningsobjekt har ett omedelbart samband med endast en av forskningshuvudmännen (5 000 kr)

Endast behandling av personuppgifter (5 000 kr)

Forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning (16 000 kr)

Ändring av tidigare godkänd ansökan enligt 4 § förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor (2 000 kr)

Om nämnden finner att forskningsprojektet inte faller inom etikprövningens tillämpningsområde önskas ett rådgivande yttrande. ([Info: 4a och 4b §§ i förordning 2003:615](#)) ([Info: Bilaga till ansökan](#))

Ja: Nej:

1. Information om forskningshuvudman m.m.

1:1 Forskningshuvudman ([Info: p. 1:1 i Vägledning till ansökan](#))

Ansökan om etikprövning av forskning ska 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: Karolinska Institutet
Adress: 171 77 Stockholm

1:2 Behörig företrädare för forskningshuvudmannen

Behörig företrädare är t.ex. prefekt, enhetschef, verksamhetschef. Forskningshuvudmännen bestämmer själva, genom interna arbets- och delegationsordningar eller genom fullmakt, vem som är behörig att företräda forskningshuvudmannen. Kopia av sådan handling ska bifogas.

Namn: Kamila Czene Tjänstetitel: professor, vice prefekt
Adress: Karolinska Institutet, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik,
Nobels Väg 12A, 171 77 Stockholm

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

([Info: p. 1:3 i Vägledning till ansökan](#))

Namn: Henrik Grönberg Tjänstetitel: professor, prefekt
Adress: Karolinska Institutet, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik,
Nobels Väg 12A, 171 77 Stockholm
E-postadress: henrik.gronberg@ki.se
Telefon: 08-52482347
Mobiltelefon: 070-3411356

1:4 Plats ([Info: p. 1:4 i Vägledning till ansökan](#))

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

Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet

KI Biobank, KI

Regionalt cancer centrum Stockholm-Gorland

Kvalitetsregistret för prostatacancer

Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Sjukhuset Solna

Mutation Analysis Facility, Karolinska Sjukhuset Huddinge

Aleris Medilab,

Capio Diagnostics, Unilabs

Institutionen för kliniska vetenskaper Danderyds Sjukhus, KI

Wake Forest University, NC, USA

KTH - Center for proteomics

Danderyds Sjukhus

Karolinska Sjukhuset, Huddinge och Solna

Urologmottagningar i Stockholms län.

1:5 Andra medverkande

Övriga deltagande forskningshuvudmän samt forskare ansvariga för att lokalt genomföra projektet (kontaktpersoner) anges här eller i bilaga med namn och adresser (se p. 9 bilaga nr 1).

Tobias Nordström, läkare Danderyds Sjukhus

Markus Aly, läkare Danderyds Sjukhus

1:6 Ansökan/anmälan till andra myndigheter

Vid läkemedelsprövning

Ansökan om tillstånd av *Läkemedelsverket* – se Läkemedelsverkets hemsida (www.mpa.se)

Ansökan inlämnad (datum)

Tillstånd erhållits

EudraCT nr:

Vid viss genetisk forskning

Om personuppgifter om genetiska anlag som har framkommit efter genetisk undersökning kommer att hanteras i studien ska detta anmälas till *Datainspektionen* enligt 10 § personuppgiftsförordningen (1998:1191) – se Datainspektionens hemsida www.datainspektionen.se

Anmälan inlämnad (datum)

Kommer att inlämnas efter godkänd etikprövning

Vid viss forskning som innefattar bestrålning av forskningspersoner ([Info: p. 9 i Vägledning till ansökan](#))

Ansökan, enligt 16 och 22 §§ Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter (SSMFS 2008:35) om allmänna skyldigheter vid medicinsk och odontologisk verksamhet med joniserande strålning, till *Strålskyddskommitté* – för vidare information kontakta aktuell lokal strålskyddskommitté.

Ansökan inlämnad (datum):

Ansökan tillstyrkt

2. Uppgifter om projektet

2:1 Sammanfattande beskrivning av forskningsprojektet (programmet)

[Vägledning till forskningsplan/forskningsprotokoll \(program\)](#) (Info: p. 9 i [Vägledning till ansökan](#))

Beskrivningen ska kunna förstås av nämndens samtliga ledamöter. 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. Beskriv vilka kunskapsvinster projektet kan förväntas ge och betydelsen av dessa. Ange om det är en registerstudie, uppdragsforskning etc. För fackmän avsedd detaljerad information i forskningsplan/forskningsprotokoll (program) *ska* bifogas som bilaga (se p. 9 bilaga nr 2). En utförligare beskrivning av studiens genomförande *avsedd för lekmän* kan vid behov bifogas den för fackmän avsedda obligatoriska forskningsplanen.

BAKGRUND

Vi har sedan tidigare etikprövningsnämndens godkännande att genomföra STHLM2-projektet (Dnr 2010/1209-32). Den aktuella ansökan avser en utvidgning av projektet och har samma mål som ursprungsprojektet, det vill säga att identifiera de män som i framtiden har hög risk att drabbas av prostatacancer samt att utveckla tidigare och bättre diagnostik och behandlingar för prostatacancer.

Prostatacancer är Sveriges vanligaste cancer. Livstidsrisken att få prostatacancer är i genomsnitt 12% och varje år diagnosticeras nästan 10.000 män med prostatacancer. Att 2.500 män årligen avlider på grund av sjukdomen gör prostatacancer till den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män i Sverige. Trots detta saknas bra och tillförlitlig diagnostik för prostatacancer.

Inom prostatacancerfältet har PSA (prostata-specifikt antigen) använts i stor utsträckning för diagnostik. En stor del av nya prostatacancerfall upptäcks till följd av PSA-provtagning. Ett problem med PSA är dess dåliga specificitet (= alla med förhöjt värde har inte cancer) vilket medför att en stor andel män med förhöjt PSA genomgår utredning utan att cancer kan påvisas. Samtidigt har drygt 20% av de män som har "normala" PSA-värden (<3ng/ml) en prostatacancer som kan bli kliniskt signifikant de närmaste åren. Dessa män kallas generellt sett idag inte till undersökning om läkaren inte känner förändringar vid prostataundersökning.

Sammanfattningsvis är PSA inte tillräckligt bra på grund av överdiagnostik och överbehandling av snälla tumörer samt också en underdiagnostik som leder till att 2.500 män avlider av sjukdomen årligen. Slutsatsen är att vi behöver bättre markörer som kan komplettera PSA för att minska dödligheten i prostatacancer samtidigt som vi minskar överdiagnostik och överbehandling.

I dag finns en uppsjö av potentiella biomarkörer (proteiner) för att identifiera och prognosticera prostatacancer. Problemet är att dessa biomarkörer oftast är testade en och en och ofta i relativt små studier. Vi har identifierat 5 proteiner besläktade med PSA samt ytterligare 4 proteiner som i mindre retrospektiva studier visat mycket lovande resultat och potentiellt kan addera mycket information om dessa analyserades tillsammans med PSA vid blodprovstagningen. Sensitiviteten och specificiteten vid blodprovstagning för prostatacancerdiagnostik kan sannolikt ökas ytterligare genom tillägg av någon eller flera av de cirka 50 proteiner som det idag endast finns begränsad kännedom om, men som kan analyseras tillsammans med ovanstående.

De senaste fyra åren har även SNP (single nucleotide polymorphisms), det vill säga enstaka basparsmutationer i arvsmassan, visats vara associerade med risk för prostatacancer. I en studie kunde man identifiera cirka 8 % av alla män som kan bedömas ha 3 ggr förhöjd risk (cirka 40% långtidsrisk) att få diagnosen. Denna analys bygger på användning av 40 st SNP och under våren 2012 kommer ytterligare 30-60 SNP troligen att identifieras i internationella samarbeten vilket sannolikt förbättrar modellens precision. En annan studie har visat att dessa basparsmutationer kan användas kliniskt för att undvika onödiga biopsier. Vidare blir tekniken att identifiera en enskild persons SNP-uppsättning snabbt billigare vilket är hoppningivande för att kunna implementera användningen i klinisk praxis.

Familjehistorik, till exempel om pappa eller manliga syskon har haft prostatacancer, är sedan länge en etablerad riskfaktor för prostatacancer men används trots detta inte systematisk i klinisk praxis idag.

FRÅGESTÄLLNING

Kan en förbättrad diagnostik av prostatacancer, som bygger på en kombination av genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik, minska under- och överdiagnostik av prostatacancer så pass bra att denna nya diagnostik kan användas i screeningsyfte?

METOD OCH POTENTIELLT RESULTAT

För att besvara denna fråga önskar vi genomföra en randomiserad studie, STHLM3, där vi jämför dagens diagnostik, dvs PSA-testning, med en förbättrad diagnostik bestående av en testpanel där vi kombinerar genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik för att få en ökad specificitet.

Rent praktisk önskar vi bjuda in friska män boende i Stockholms läns landsting och på Gotland som är mellan 50-69 år. Dessa män lottas sedan till antingen en interventions- eller en kontrollarm. I interventionsarmen testas deltagarna med en diagnospanel som kombinerar genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik. I kontrollarmen testas deltagarna med vanlig PSA.

Diagnospanelens sensitivitet (= förmåga att identifiera män med sjukdomen) kommer att justeras så att den är lika bra eller bättre jämfört med PSA-testning. Det betyder att lika många aggressiva cancrar förväntas hittas i båda armarna. Däremot förväntas specificiteten vara signifikant högre i interventionsarmen jämfört med PSA-testning. Detta innebär att färre falskt positiva kommer att identifieras i interventionsarmen.

Studiens huvudsakliga mät punkt är antalet initiala prostatabiopsier, dvs hur stor andel av forskningsdeltagarna i respektive arm som går vidare till biopsi. I interventionsarmen förväntar vi att denna andel är signifikant mindre än i kontrollarmen. Detta eftersom vi förväntar oss att panelen i interventionsarmen har en högre specificitet, dvs leder till färre falskt positiva diagnoser (=färre män vars vävnadsprov är godartade). Inom respektive arm kommer vi också att följa upp antalet lågriskcancer (förväntat färre i interventionsarmen), antalet återbiopsier (förväntat färre i interventionsarmen), antalet cancerbehandlingar (förväntat färre i interventionsarmen), livskvalitet (förväntat högre i interventionsarmen). Dessutom kommer vi att jämföra processtider, till exempel tid från test-till-biopsi och tid från biopsi-till-diagnos.

Denna studie ger möjlighet att ta fram en förbättrad diagnostik för prostatacancer med så hög sensitivitet och specificitet att den kan användas som screeningmetod. Rent konkret kommer studien, om den lyckas, kunna leda till att de män som verkligen har hög risk för aggressiv prostatacancer får tidigare och bättre behandling samtidigt som övriga män behöver oroa sig mindre.

2:2 Vilken/vilka vetenskaplig (a) frågeställning (ar) 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 bifogad forskningsplan enligt punkt 2:1

Kan en förbättrad diagnostik av prostatacancer, som bygger på en kombination av genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik, minska under- och överdiagnostik av prostatacancer så pass bra att denna nya diagnostik kan användas i screeningsyfte?

2:3 Redogör för resultat från relevanta djurförsök

Om djurförsök inte utförts ange skälen till detta.

ej relevant

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

(Info: p. 2:4 i Vägledning till ansökan)

Av beskrivningen ska framgå hur projektet planeras genomföras. Beskriv insamlade datas karaktär. Ange hur datas tillförlitlighet säkerställs (t.ex. kvalitetskontroll/monitorering). - Vid enkäter och intervjuer ska beskrivas tillvägagångssätt och t.ex. frågors innehåll och hur slutsatser dras. Enkäter och skattningsskalor ska bifogas (se p. 9 bilaga nr 5). - För medicinsk forskning ska 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 projektets 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 bilagd forskningsplan.

BAKGRUND

Prostatacancer diagnostiseras idag med ett PSA-test. Män som testas med $PSA < 1$ anses vara friska. Män som testas med $PSA > 3$ remitteras till urolog. Urologen bedömer patientens behov av att genomgå biopsi (vävnadsundersökning av prostatan). Vid biopsi tas 10-12 vävnadsprover via ändtarmen med hjälp av ultraljud. Biopsierna skickas till patolog för mikroskopisk bedömning. Om patolog finner cancer i biopsin diskuterar urologen med patienten om fortsatt behandling. I nuläget finns tre huvudsakliga behandlingar mot lokaliserad (dvs icke metastaserad) prostatacancer; operation, strålning eller aktiv övervakning. (Aktiv övervakning används för män som har en liten cancer med relativt snällt cellmönster. Om tumören ändrar karaktär kan man fortfarande erbjuda botande behandling.).

Om patolog inte finner cancer i biopsin tas ny biopsi inom 3-6 månader.

Alla män mellan 50-69 år med permanent postadress i Stockholms län eller på Gotland kommer att bjudas in till STHLM3-studien.

PRAKTISKT GENOMFÖRANDE

Steg 1: Inläsning av potentiella deltagare, randomisering och utskick av inbjudan

En potentiell deltagarlista skapas genom att namn och adress hämtas in till alla män med postadress i Stockholms län eller i Region Gotland som är mellan 50-69. Adressuppgifter på potentiella deltagare hämtas från extern adresskälla, till exempel SPAR eller InfoTorg.

Adresslistan med potentiella deltagare läses in i STHLM3:s deltagarhanteringssystem. Till varje potentiell deltagare knyts ett unikt StudieID och ett Enkätlösenord. Varje potentiell deltagare lottas till kontroll- eller interventionsarm.

Till varje potentiell deltagare skickas ett inbjudningsbrev med förfrågan om att vara med i STHLM3-studien. Inbjudningsbrevet innehåller:

- Inbjudningsbrev med kortfattad information om studien
- Informationsbroschyr
- Kombinerad remiss och samtyckesblankett med tre hereditetsfrågor och en fråga om tidigare eventuell prostatabiopsring
- Lista på ca 60 laboratorier i Stockholm och på Gotland som är med i STHLM3 med adress, öppettider, telefonnummer, etc.

I informationsbrevet står vad den potentiella forskningsdeltagaren måste göra för att gå med i studien. Deltagare som väljer att gå med i STHLM3 har möjlighet att svara på en enkät på nätet. Frågorna i enkäten består av en delmängd av de frågor som har godkänts till studien STHLM2 med diarienummer 2010/710-31/12. Internetadress samt användarnamn och lösenord för säker inloggning finns med i inbjudningsbrevet.

Steg 2: Blodprovtagning, svar på familjehistorik/tidigare biopsring och transport till KI Biobank

Den forskningsdeltagare som väljer att gå med i studien går till ett av de ca 60 laboratorier som är anslutna till STHLM3. För många innebär detta att provtagning kan ske på den egna vårdcentralen.

Provtagaren på laboratoriet kontrollerar först på vanligt sätt forskningsdeltagarens identitet. Sedan skannar provtagaren följande information på Samtyckesremissen som forskningsdeltagaren har med sig: StudieID, analyskod och Kombika. Dessutom noterar provtagaren deltagarens personnummer (oftast genom att skanna detta direkt från giltig ID-handling). Provtagaren skapar samtidigt ett PSA-test i sitt eget laboratoriesystem.

Provtagaren tar sedan 12 ml blod (2 x 4 ml EDTA + 1 x 4 ml LiHe) från forskningsdeltagaren. Vid provtagning lämnar forskningsdeltagaren den kombinerade remissen och samtycket underskrivet. Forskningsdeltagaren besvarar också de tre frågorna om familjehistorik och om tidigare eventuell biopsring som finns på Samtyckesremissen.

Samtyckesremissen har ett unikt löpnummer (StudieID) och klisteretiketter med unika provrörsidentiteter (LIDs) vilka är kopplade till StudieID. Provtagaren märker upp forskningsprovror 1 och 2 (EDTA) med klisteretiketter med LID från Samtyckesremissen samt

forskningsprov rör 3 (LiHe) med klisteretikett med unikt löpnummer från laboratoriets eget laboratoriesystem.

Blodproverna och de underskrivna samtyckena förs sedan via den ordinarie vårdlogistiken till centralt laboratorium hos respektive deltagande laboratorieföretag (Aleris, Karolinska Universitetslaboratoriet, Unilabs). Där särskiljs forskningsprov rör 3 (LiHe) för PSA-analys medan forskningsprov rör 1 och 2 transporteras vidare till Karolinska Universitetslaboratoriets provmottagning i Solna. Där sorteras forskningsprov rör 1 och 2 samt samtyckesremisserna ut för transport till KI Biobank.

Transport av forskningsprov rör 1 och 2 samt samtyckesremisser från Karolinska Universitetslaboratoriets provmottagning i Solna till KI Biobank sker en gång per dag.

Steg 3: Biobankning och inskanning av samtyckesremiss

Svar på PSA-analysen för varje deltagare skickas från respektive deltagande laboratorieföretag med ett säkert protokoll via landstingets EDI-växel i krypterad form till KI Biobank. Svaret innehåller för varje deltagare följande information: personnummer, StudieID, datumtid för provtagning, datumtid för PSA analys, totalt PSA, fritt PSA samt kod för provtagande enhet.

KI Biobank sorterar, allikvoterar och fryser in blodproverna. För varje deltagare sparas normalt 4 allikvoter plasma och 1 allikvot helblod. Tack vare att rören är märka med LID och kopplingen mellan LID och StudieID är känd kan KI Biobank hålla reda på till vilken StudieID varje enskild allikvot hör.

De signerade samtyckesblanketterna samlas ihop och skannas på KI Biobank. Från det skannade samtycket läses StudieID och svaren på familjehistoriken och eventuell tidigare biopsi av.

KI Biobank sammanställer följande tre rapporter som skickas med ett säkert krypterat protokoll (exempelvis ftps) till studien STHLM3 på MEB

- Rapport 1 (Remissrapport): Rapport skickas för varje deltagare och innehåller: Personnummer, StudieID, datumtid för provtagning, datumtid för PSA analys, totalt PSA, fritt PSA, kod för provtagande enhet, existens av underskrivet samtycke samt svar på frågor om familjehistorik och eventuell tidigare biopsi
- Rapport 2 (Leveransrapport diagnospanel): Rapport skickas för varje deltagare vars blod skickas för analys på diagnospanel och innehåller: StudieID, LID, datumtid prov levererat
- Rapport 3 (Biobanksrapport): Rapport som beskriver antalet allikvoter som biobankats för respektive deltagare och som innehåller: Personnummer, antal allikvoter plasma, antal allikvoter

helblod, antal allikvoter DNA samt metadata om kvalitet (tex datumtid för ankomst, första och sista analysen, koncentrationer, etc.)

Steg 4: Analys med panel

För forskningsdeltagare som lottats till interventionsarmen och har ett PSA>1 genomförs en utökad diagnostisk test på den nya diagnospanelen där vi kombinerar genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik. DNA skickas till ett laboratorium i Uppsala eller på Huddinge sjukhus för genetiska analyser. Plasma skickas till Phadia/ Karolinska Universitetslaboratoriet för proteinanalyser.

Steg 5: Återkoppling till deltagaren

Vi planerar att svara ut resultaten till deltagaren inom 2 veckor från provtagning. Alla forskningsdeltagare får individuell återkoppling enligt följande schema:

- Grönt: Lägre risk för prostatacancer, rekommendation att testa igen om 10 år
- Gult: Normal risk för prostatacancer, rekommendation att testa igen om 2 år
- Rött: Högre risk för prostatacancer, rekommendation att besöka urolog för biopsring

För forskningsdeltagaren i kontrollarmen baseras återkoppling på PSA-värdet i enlighet med den senaste forskningen och nuvarande klinisk praxis, det vill säga:

- Grönt: PSA<1
- Gult: PSA mellan 1 och 3
- Rött: PSA>3

PSA<1 som gräns för låg risk för prostatacancer baseras på Hans Liljas et al (Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study; BMJ. 2010 Sep 14;341:c4521. doi: 10.1136/bmj.c4521). När det gäller PSA>3 som gräns för biopsi så är det nuvarande klinisk praxis och i enlighet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancer (2007).

För forskningsdeltagare i interventionsarmen med PSA>1 baseras återkopplingen på en kombination av PSA-svaret samt svaret från de genetiska- och proteinmarkörer som ingår i den nya testpanelen samt familjehistorik. Testpanelens sensitivitet är kalibrerad mot PSA så att den fångar lika många eller fler av de aggressiva prostatacancerarna som PSA.

Forskningsdeltagare i interventionsarmen med PSA<1 får ”grön” återkoppling.

Steg 6: Fortsatt uppföljning av positiva svar

För forskningsdeltagare som får ett positivt diagnostiskt svar (oavsett kontroll- eller interventionsarm), det vill säga "röd" återkoppling skickas till deltagaren även en biopsiremiss till urolog, kontaktdetaljer och öppettider till de 5 deltagande urologerna i STHLM3, samt information om biopsitagning. Forskningsdeltagaren som väljer att kontakta urolog för biopsiering blir en patient inom hälso- och sjukvården och följer de normala riktlinjerna för vård.

Biopsiremissen är förmärkt enligt följande:

- Namn: Studiedeltagarens namn och adress
- Studie: STHLM3
- Patologi: Adresserad till Karolinska Universitetssjukhusets patologi

För att urologen inte skall veta om patienten/forskningsdeltagaren kommer från kontroll- eller interventionsarm skrivs PSA värde inte på remissen. PSA-värdet kommer dock att finnas i sjukvårdens journalsystem.

Forskningsdeltagaren som har fått en positiv diagnostik besöker en av de 5 deltagande urologerna. Urologen tar vid detta besök 12 biopsier enligt ett standardiserat protokoll. Urologen kontrollerar på vanligt sätt forskningsdeltagarens identitet.

Biopsierna och biopsiremissen förs sedan via den ordinarie vårdlogistiken till patologisk analys på Karolinska Universitetslaboratoriet. Transport sker dagligen.

Steg 7: Patologisk analys

Patologisk analys sker vid Karolinska Universitetslaboratoriet enligt normal rutin. Alla biopsier granskas av professor i patologi Lars Egevad (alternativt läkare som tilldelats uppgiften av honom). Patolog noterar resultat på vanligt sätt i laboratoriesystemet Sympathy samt noterar att patienten även är deltagare i studien STHLM3. Svar från patologisk analys skickas på vanligt sätt till remitterande urolog. Papperskopia på svar till STHLM3-deltagare sparas hos patolog.

Steg 8: Uppföljning av urolog- och patologsvar

STHLM3 forskningssköterska hämtar dagligen kopia på patologsvaren och matar in värdena i STHLM3:s datalager.

Svar från patolog återkopplas också på vanligt sätt till remitterande urolog. Remitterande urolog svarar ut till patient och bestämmer tillsammans med patient eventuell fortsatt behandling.

LÅNGSIKTIG UPPFÖLJNING

STHLM3 kommer att följa upp deltagarna under lång tid framöver. Detta görs genom att samla in hälsorelaterade data från olika register (se kompletterande datakällor nedan).

KOMPLETTERANDE DATAKÄLLOR

Via Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland och det Nationella Prostatacancerregistret fås information om vilka som under denna och uppföljningstiden drabbas av prostatacancer.

Information fås också avseende typ av tumör och eventuell spridning samt val av behandling.

STHLM3 kommer också att begära ut information om enskilda deltagare från andra centrala/ regionala hälsoregister, till exempel Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, Patientregistret, Slutenvårdsregistret, Öppenvårdsregistret, Läkemedelsregistret etc. STHLM3 kan även komma att koppla till medicinska journaler och tidigare sparad patologiskt material.

KLINISK FÖRANKRING

STHLM3 är en stor studie och kommer att beröra många deltagare och även många läkare och annan vårdpersonal. För att få god förankring har vi därför redan kommunicerat med, och tagit in synpunkter från, läkare, sjukhusdirektörer, laboratoriepersonal och forskare inom fältet i möten samt även allmänheten via debattartikel i DN. Vi samarbetar också med Vårdguiden.se som löpande kommer att informera om projektet.

STHLM3 har också etablerat ett samarbete med mycket erfarna urologer. Dessa urologer är väl förtrodda med STHLM3 och kommer att ta emot och behandla de män som av STHLM3 får en förhöjd risk för prostatacancer.

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

[\(Info: p. 2:5 i Vägledning till ansökan\)](#)

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 ska sparas förvaras, kodningsprocedurer och villkor för utlämnande av prover. Ange huvudman för biobanken. Observera att i förekommande fall ska anmälan av biobank ske till Socialstyrelsen enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

Samtliga forskningsprov märks med en streckkod (LID) och förflyttas efter insamling till KI Biobank, vid Karolinska Institutet, som ser till att det insamlade biologiska materialet hanteras i enlighet med gällande lagstiftning. Huvudman för KI Biobank är Karolinska Institutet.

KI Biobank (verksamheten är ackrediterad enligt SS-EN ISO-17025) lagrar biologiska prov i frysar (-80°C eller -20°C). Alla prov och processer är möjliga att spåra då streckkodsmärkning och automatiserade hanteringsprocesser används. KI Biobank har mycket höga säkerhetskrav för att undvika att prov blir förstörda eller ihopblandade, eller att icke-auktorerade personer får tillgång till materialet. Enligt den svenska biobankslagen (2002:297) är alla prov som lagras i KI Biobank registrerade och märkta på ett sådant sätt att det tillåter att prover kan spåras till en donator och ett personnummer. Personuppgiftsansvarig är Karolinska Institutet.

Säkerhet och sekretess gällande de prov som registreras i KI Biobank säkras av datasystem med mycket hög säkerhet. Backup för databaserna, begränsad tillgång till datorerna, loggar för all inmatning av data och ändringar är några av de rutiner som tillämpas. Registrering av personuppgifter och överföring av sådana uppgifter regleras av lagstiftning. Enligt denna lagstiftning krävs det att samtliga försökspersoner ger sitt samtycke till registrering i KI Biobank och dessutom kommer försökspersonerna att informeras om att de har rätt att få reda på vad som finns registrerat samt att de kan begära att ta bort sin personliga information ur KI Biobank

2:6 Redovisa tillgång till nödvändiga resurser under projektets genomförande

Ange vem/vilka som har ansvaret (prefekt, verksamhetschef eller motsvarande) för forskningspersonernas säkerhet vid alla enheter/kliniker där forskningspersoner ska delta. Intyg från dessa ansvariga ska bifogas (se p. 9 bilaga nr 9). Av intyget ska framgå att erforderliga ekonomiska, strukturella och personella resurser finns tillgängliga för att garantera forskningspersonernas säkerhet.

Huvudansvarig för projektet är professor Henrik Grönberg på institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik (MEB) vid Karolinska Institutet.

Resursintyg bifogas.

2:7 Journalföring, registrering och hantering av data ([Info: p. 2:7 i Vägledning till ansökan](#))

Redogör för hur undersökningsprocedurer och eventuella ingrepp journalförs. Ange hur registrering och behandling av resultaten ska gå till. Om materialet ska kodas, ange proceduren, vem som förvarar kodlistor och

vem eller vilka som har tillgång till dem, var och hur länge de förvaras samt om materialet kommer att anonymiseras eller förstöras. Ange om band- och videoinspelningar används. Redogör för vilken tillgänglighet datamaterialet har och hur det förvaras samt hur erforderligt sekretesskydd erhålls.

På institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik finns en mångårig erfarenhet av att etablera stora studiepopulationer.

Information om studiedeltagarna samlas i en databas vilken är placerad på institutionen för medicinskt epidemiologi och biostatistik på Karolinska Institutet. Endast de forskare som ingår i projektgruppen har tillgång till informationen och endast i avidentifierad form. Forskning kommer alltså endast att använda sig av material som är helt avidentifieras och som inte kan återkopplas till unika individer.

Vid eventuell överföring av prover till annat land kommer detta att göras i anonymiserat skick och kodnyckel behållas på MEB.

Resultaten från de PSA-prover som görs i rutinvården kommer förutom att skickas till STHLM3 även att lagras i rutinvårdens centrala system för provsvar (tex GVD i Stockholm) och på så sätt finnas tillgängliga för hälso- och sjukvården.

2:8 Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andras) av den använda proceduren, tekniken eller behandlingen

Särskilt angeläget är att redovisning av risker för komplikationer görs tydliga och i förekommande fall med angivande av relevanta publikationer. Vid nya behandlingar av patienter, t.ex. med läkemedel, bör anges hur många patienter (med aktuell eller annan åkomma) som tidigare erhållit föreslagen behandling, läkemedelsdosering (eller annan dosering) samt hur långa behandlingsperioder som studerats.

Vi har tidigare samlat in och sparat ("biobankat") blod från över 23.000 män (mars 2012) i studien STHLM2 samt från över 32.000 kvinnor (mars 2012) i studien Karma. De metoder som vi kommer att använda för insamling och provtagning är väl beprövade.

De metoder som används för analys av insamlad information från forskningspersonerna har vi stor vana av vid Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik vid Karolinska Institutet.

KI Biobank har stor erfarenhet att hantera de biologiska prover som kommer att samlas in.

Respektive laboratorium som STHLM3 får PSA-värden från används av rutinsjukvården och har mycket stor erfarenhet av att analysera för PSA och svara ut resultat på säkert sätt. Den genetiska provtagningen kommer att ske på laboratorium med stor erfarenhet av denna typ av provtagning.

Biomarkörer kommer att analyseras i samarbete med ledande industriell aktör med mycket stor erfarenhet av diagnostik.

Att genomföra en så stor randomiserad studie som STHLM3 kräver också erfarenheter av randomiserade behandlingsstudier. För att säkerställa kompetens inom detta område kommer vi att bilda en ”external scientific advisory committee ” med ledande internationella och nationella prostatacancerforskare.

3. Uppgifter om forskningspersoner

3:1 Hur görs urvalet av forskningspersoner? ([Info: p. 3:1 i Vägledning till ansökan](#))

Med forskningsperson avses en levande människa som forskningen avser. Ange urvalskriterier (inklusion och exklusion). Redogör för på vilket sätt forskaren kommer i kontakt med/får kännedom om lämpliga forskningspersoner. Ange om rekrytering sker från egna/andras tidigare eller pågående studier. Om annonsering sker, ska annonsmaterialet insändas som bilaga (se p. 9 bilaga nr 3). Om t.ex. barn eller personer som tillfälligt eller permanent inte är kapabla att ge ett eget informerat samtycke ska ingå i projektet, ska detta särskilt motiveras. Om vissa grupper (t.ex. kvinnor, barn eller äldre) utesluts från deltagande i projektet ska detta särskilt motiveras.

Rekrytering till studien STHLM3 kommer att ske i Stockholms läns landsting och i Region Gotland. Alla män mellan 50-69 år med permanent postadress i Stockholms län eller i Region Gotland kommer att bjudas in till STHLM3-studien.

Rent praktisk kommer först en potentiell deltagarlista skapas genom att namn och adress hämtas in till alla män med postadress i Stockholms län eller på Gotland och som är mellan 50-69 (dvs alla män som är födda mellan 1 januari 1943 och 31 december 1964). Adressuppgifter på potentiella deltagare hämtas från extern adresskälla, till exempel SPAR eller InfoTorg.

Till varje potentiell deltagare skickas sedan ett inbjudningsbrev med förfrågan om att vara med i STHLM3-studien. Exklusionskriteriet för deltagande i STHLM3 är tidigare diagnosticerad prostatacancer samt avsaknad av svenskt personnummer.

Personer som tidigare diagnosticerad prostatacancer exkluderas via cancerregistret. Detta sker genom att dessa personer identifieras via Nationella cancerregistret (www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/cancerregistret) och sedan exkluderas ur adressbeställningen av Karolinska Institutet. Ingen information om personernas diagnoser tas ut ur cancerregistret. Adresserna till de potentiella deltagarna extraheras ur statliga personadressregistret (SPAR), huvudman och personuppgiftsansvarig för SPAR är Skattemyndigheten. Då uppgifterna ur cancerregistret endast hanteras av myndigheter är

uppgifterna sekretesskyddade under hela exklusionsprocessen. Uppdatering av cancerregistret sker årligen. Det innebär att ett fåtal män som diagnosticerats med prostatacancer inte kommer att finnas med i cancerregistret då beställning av adresser görs. Därför finns information om exklusionskriterierna även i deltagarmaterialet.

Hälften av männen lottas till interventionsarmen, hälften av männen lottas till kontrollarmen. Givet det stora antalet deltagare behövs ingen åldersmatchning.

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 som kan tänkas medföra risk för påverkan. Beskriv: Markus Aly och Tobias Nordström är båda praktiserande urologer och kommer att träffa några av de män som inkluderas i STHLM3 och har remitterats till fortsatt urologisk utredning. Lars Egevad är ansvarig patolog och kommer att bedöma alla prostatabiopsier i STHLM3 studien. Övriga deltagande forskare har ingen relation till de män som deltar i studien.

3:3 Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationens (-ernas)/ undersökningsmaterialets (-ens) storlek ([Info: p. 3:3 i Vägledning till ansökan](#))

Redovisa statistisk styrka, så kallad "power"-beräkning eller redovisa motsvarande överväganden som tydliggör studiens möjligheter att besvara frågeställningarna.

Syftet med STHLM3 är att visa att en förbättrad diagnostik av prostatacancer, som bygger på en kombination av genetiska- och proteinmarkörer samt familjehistorik, kan minska under- och överdiagnostik av prostatacancer så pass bra att denna nya diagnostik kan användas i screeningsyfte. För att nå syftet måste vi bevisa två hypoteser:

Hypotes 1 – förbättrad specificitet: Vi måste visa en förbättrad specificiteten i interventionsarmen. Rent praktisk innebär det att antalet män som i har ett negativt vävnadsprov i interventionsarmen skall vara färre än i kontrollarmen, dvs vi skall ha färre falskt positiva i interventionsarmen.

Hypotes 2 – icke-inferior sensitivitet: Vi måste visa att sensitiviteten (=förmågan att hitta cancer) i interventionsarmen är minst lika bra som i kontrollarmen. Rent praktisk innebär det att vi skall hitta minst lika många svåra cancerfall i interventions- som i kontrollarmen.

Vi kommer att ha extremt bra statistisk power för att visa förbättrad specificitet medan den statistiska powern för att visa icke-inferior sensitivitet i interventionsarmen är betydligt sämre, vilket driver studiens storlek.

För att beräkna det nödvändiga statistiska för att bevisa icke-inferioritet kan vi använda en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O'Brien-Fleming-gränser för att säkerställa ett totalt ensidigt alpha på 0.05, oavsett när interimanalyser görs. (Vi planerar en interimanalys efter 7 månader och en efter 18 utöver den slutgiltiga analysen efter 24 månader.) För 90% power och alpha=5% krävs en studiepopulation på 200.000 personer, under antagandet att 2% och 2,2% av de män som inkluderas i kontrollarmen respektive interventionsarmen diagnosticeras med prostatacancer med en gleason-grad på 7 eller högre.

3:4 Ange om forskningspersonerna kan komma att inkluderas i flera studier samtidigt eller i annan/andra studie (-er) i nära anslutning till denna? I så fall vilken typ av forskning? ([Info: p. 3:4 i Vägledning till ansökan](#))

Ett antal (ca 10%) av de män som inkluderas i detta projekt är redan inkluderade i STHLM2. Skulle männen inkluderas i något annat forskningsprojekt kommer nya ansökningar till EPN att lämnas in.

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.

Den vanliga patientförsäkringen gäller för de patienter som genomgår biopsi och lämnar blod.

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.

([Info: p. 3:6 i Vägledning till ansökan](#))

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

- | | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Ersättning för förlorad arbetsinkomst | <input type="checkbox"/> Ja | <input checked="" type="checkbox"/> Nej |
| Resersättning | <input type="checkbox"/> Ja | <input checked="" type="checkbox"/> Nej |
| Befrielse från kostnader för läkemedel | <input type="checkbox"/> Ja | <input checked="" type="checkbox"/> Nej |
| Befrielse från andra kostnader. Vilka? | | |
| Andra förmåner. Vilka? | | |
| När betalas ersättningen ut? | | |
| Ingen ersättning betalas ut | <input checked="" type="checkbox"/> | |

4. Information och samtycke ([Info: Forskningspersonsinformation](#))

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. Ange vem som informerar. Normalt ska en kortfattad och lättförståelig skriftlig information ges. Denna skriftliga information *ska* bifogas ansökan (se p. 9 bilaga nr 4). Om ingen eller ofullständig information ges, måste skälen för detta noggrant anges.

Först skapas en potentiell deltagarlista genom att namn och adress hämtas in till alla män med fast postadress i Stockholms län eller i Region Gotland som är mellan 50-69 (dvs alla män som är födda mellan 1 januari 1943 och 31 december 1964). Adressuppgifter på potentiella deltagare hämtas från extern adresskälla, till exempel SPAR eller InfoTorg.

Adresslistan med potentiella deltagare läses in i STHLM3:s deltagarhanteringssystem. Till varje potentiell deltagare knyts ett unikt StudieID och ett Enkätlösenord. Varje potentiell deltagare lottas till kontroll- eller interventionsarm.

Till varje potentiell deltagare skickas ett inbjudningsbrev med förfrågan om att vara med i STHLM3-studien. Inbjudningsbrevet innehåller:

- Inbjudningsbrev; se bilaga: STHLM3 Inbjudningsbrev
- Informationsbroschyr; se bilaga: STHLM3 Deltagarinformation
- Kombinerad remiss och samtyckesblankett med frågor om familjehistorik och eventuell tidigare biopsi; se bilaga STHLM3 Informerat Samtycke
- Lista på ca 60 laboratorier i Stockholm och på Gotland som är med i STHLM3 med adress, öppettider, telefonnummer, etc.

I informationsbrevet står vad den potentiella forskningsdeltagaren måste göra för att gå med i studien. Deltagare som väljer att gå med i STHLM3 har möjlighet att svara på en enkät på nätet. Frågorna i enkäten består av en delmängd av de frågor som har godkänts till studien STHLM2 med diarienummer 2010/710-31/12. Internetadress samt användarnamn och lösenord för säker inloggning finns med i inbjudningsbrevet.

Forskningspersonen går inte med i studien förrän han har läst brevet, lämnat blod och undertecknat samtycket.

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, församlingar eller skolklasser.

Från samtliga forskningsdeltagare inhämtas ett explicit skrivet samtycke vid blodprovtagning.

Samtycket innehåller förutom informativ text om vad medverkan i studien innebär även ett unikt löpnummer för (StudieID). De signerade samtyckesblanketterna samlas ihop och skannas centralt på KI Biobank och lagras som arkivbeständig pdf. Papperskopia av samtycket sparas också.

5. Forskningsetiska överväganden

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

Dessa kan vara t.ex. fysisk skada, smärta, obehag eller integritetsintrång som projektet innebär eller kan innebära. Ange vilka åtgärder som har vidtagits för att förebygga de risker som nämns ovan samt vilken beredskap som finns för att hantera sådana komplikationer. Ange vilka/de metoder som kommer att användas för att efterforska, registrera och rapportera oönskade händelser.

Regelbunden testning med PSA har i vetenskapliga studier visat sig kunna leda till minskad risk att dö i prostatacancer med omkring en tredjedel på nio års sikt. Samtidigt finns nackdelen att många som PSA-testas får cancerdiagnos och behandling i onödan, eftersom deras prostatacancer aldrig skulle ha utvecklats till någon allvarlig sjukdom. Det är just dessa negativa konsekvenser som vi studerar och söker minimera i STHLM3. Vi kommer i vårt informationsmaterial till deltagare att informera om risken för överdiagnostik samt naturligtvis hänvisa till ytterligare information hos Vårdguiden och Socialstyrelsen. Vi antar att de män som upplever att risken för överdiagnostik är för stor kommer att välja att inte delta i studien.

Det finns en minimal risk för komplikationer i samband med blodprovstagningen men eftersom den genomförs av erfaren provtagningspersonal tror vi inte att det föreligger stor risk för fysiskt obehag.

Det skulle kunna upplevas integritetskränkande att vi matchar deltagarna mot flera nationella register men informationen torde trots allt inte anses vara alltför kränkande. Om man exempelvis drabbats av ytterligare en cancer, behandlas för denna och överlevt borde det inte vara mer kränkande än den information vi får om prostatacancerrisker. Vad gäller integritetskränkningen ligger den nog den på ett annat plan. Kan det vara som så att vissa män upplever det kränkande att vi undersöker deras gener för att försöka prediktera risken att i framtiden drabbas av prostatacancer? Vi antar att det finns en sådan risk och vi gör också antagandet att de män som upplever denna risk som besvärande inte kommer att delta i studien.

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

För de personer som inkluderas i studien finns idag ingen nytta annat än att samtliga deltagare får göra ett diagnostiskt prostatacancertest.

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

All forskning handlar om att väga möjligheterna till att generera resultat som kan föra kunskapsfronten framåt mot den integritetskränkning/fara som försökspersonerna utsätts för. Risken för allvarliga biverkningar av att donera 12 ml blod är försumbara. Obehag i form av nålstick och psykologiskt obehag i samband med att blodprovet tas bedöms också som ringa. Däremot kan det finnas män som går med i studien som annars inte skulle testa sig för prostatacancer. Det finns en risk att någon av dessa män får en cancerdiagnos i onödan vilket kan leda till onödig behandling och eventuellt också behandlingskomplikationer. Givet att ca 70-80% av alla män i Stockholm i relevant ålder (50-69 år) redan testat sig för PSA minst en gång så minimeras denna risk. Vi kommer också i vårt informationsmaterial till deltagare att informera om risken för överdiagnostik samt hänvisa till ytterligare information hos Vårdguiden och Socialstyrelsen. Vi antar att de män som upplever att risken för överdiagnostik är för stor kommer att välja att inte delta i studien.

Sammanfattningsvis anser vi att möjligheten att bättre kunna diagnosticera Sveriges vanligaste cancerform, med möjlighet till minskad över- och underdiagnostik uppväger de små riskerna som är förknippade med blodprovtagning samt risken för överbehandling hos deltagare som annars inte skulle provtas. Vi tror också att de personer som tycker att detta trots allt är en för stor uppoftning väljer att inte gå med i denna studie.

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

Här kan redovisas om exempelvis vissa grupper kan komma att utpekas/få hjälp som ett resultat av studien.

Risken för överdiagnostik, speciellt i kontrollarmen, är ett problem för de män som går med i studien som annars inte skulle testa sig. Alla deltagare informeras om detta etiska problem och har möjlighet att ta ställning till deltagande utifrån denna information.

STHLM3 är en dubbelblind randomiserad studie, dvs varken deltagare eller vårdpersonal kommer att känna till lottning till kontroll- eller experimentarm. Detta innebär att de läkare som kommer att diskutera biopsiprovtagning med män med förhöjd risk för prostatacancer inte kommer att känna till patientens fullständiga provresultat (eftersom detta skulle tydliggöra vilken

arm deltagaren hör till). Istället får läkaren förlita sig på den rekommendation som STHLM3 tillhandahåller. PSA-värdet kommer dock att finnas i sjukvårdens journalsystem.

Den fysiska risken för personen att delta i projektet är ringa, dock kan det kanske av vissa uppfattas som integritetskränkande att information samlas från flera olika instanser och att det därav byggs upp ett personregister.

Vi anser dock att nyttan av detta projekt, att vi kan ta fram ett diagnostiskt test som bättre predicerar risk och prognos för Sveriges vanligaste cancerform och som minskar över- och underbehandlingen, överväger riskerna.

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?

[\(Info: p. 6:1 i Vägledning till ansökan\)](#)

All data analyseras vid Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik på Karolinska Institutet. Forskare som är med i projektgruppen kommer att få ta del av information. Andra forskare både inom och utanför Karolinska Institutet kommer efter ansökan och godkände av ansvarig forskare (Henrik Grönberg) och etisk kommitté att få tillgång till data i avidentifierad form. Professor Henrik Grönberg är ansvarig för databearbetning och rapportskrivning.

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.

Studien sker i samarbete med Stockholms läns landsting och Region Gotland och resultaten kommer självklart att diskuteras med involverade i vårdkedjan runt prostatacancer, dvs allmänläkare, urologer, laboratoriepersonal, onkolog- och kirurgkliniker samt forskare vid Karolinska Institutet.

Resultaten från projektet kommer att publiceras i internationella tidskrifter och vid internationella möten.

6:3 På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs/publiceras?

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

Vi kommer varken bearbeta eller publicera identifierbart material. Vi är inte intresserade av att identifiera enskilda personer utan resultaten kommer istället publiceras i form av aggregerade data.

7. Redovisning av ekonomiska förhållanden och beroendeförhållanden

Redovisning enligt punkterna 7:1-7:3 syftar till att tydliggöra alla direkta eller indirekta förhållanden, som kan tänkas påverka forskarens relation till forskningspersonerna (vid t.ex. informations-, samtyckes-, genomförandeprocédurer).

7:1 Vid uppdragsforskning

Ange uppdragsgivaren t.ex. ett företag (vid klinisk läkemedelsprövning eller prövning av andra nya produkter), en organisation eller en myndighet.

Namn: Stockholms Läns Landsting och Region Gotland Kontaktperson: Ann-Charlotte Eklöf
Adress: Hantverkarg 45, 10422 Sthlm Telefon/mobiltelefon:
08-12313235

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

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

Vid klinisk läkemedelsprövning bör hänvisning ske till ingånget avtal med sjukvårdshuvudmannen. Liknande överenskommelser kan förekomma vid annan uppdragsforskning och ska redovisas på samma sätt. Separata överenskommelser med den/de som ska genomföra forskningen ska redovisas. Belopp som kommer att erhållas för studien/ersättning till kliniken/genomföraren, vad ersättningen ska täcka och ev. belopp som erhålls per forskningsperson, ska också anges här (se p. 9 bilaga nr 12).

Studien är i sin helhet bekostad av Stockholms Läns Landsting och Region Gotland

7:3 Redovisa forskningshuvudmannens, huvudansvarig forskares och medverkande forskares egna intressen

Här redovisas t.ex. aktieinnehav, anställning, konsultuppdrag i finansierande företag, eget företag som kan få (direkt eller indirekt) ekonomisk vinst av forskningen (se p. 9 bilaga nr 12).

Henrik Grönberg, PI, har i tidigare studier ansökt om patent för genetiska tumörmarkörer, sk SNP, som kan komma att användas som ett kliniskt användbart test för att komplettera PSA provtagning.

8. Undertecknande

Behörig företrädare för sökande forskningshuvudman enligt p. 1:2

Ort:

Datum:

Signatur: _____

Namnförtydligande:

Tjänstetitel:

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

Ort:

Datum:

Signatur: _____

Namnförtydligande:

Tjänstetitel:

9. Förteckning över bilagor [\(Info: p. 9 i Vägledning till ansökan\)](#)

Dokument som, i tillämpliga fall, ska 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 läkemedelsprövning	Annan forskning
<input type="checkbox"/>	1	Deltagande forskningshuvudmän och medverkande forskare (kontaktpersoner) vid forskning där mer än en forskningshuvudman deltar. Info p. 1:5	X	X
<input type="checkbox"/>	2	För fackmän avsedd forskningsplan, vid behov även för lekmän avsedd bilaga. Info p. 2:1 och i Vägledning till forskningsplan/forskningsprotokoll (program)	X	X
<input type="checkbox"/>	3	Annonsmaterial för rekrytering av forskningspersoner. Info p. 3:1 och i Vägledning till ansökan p. 3:1	X	X
<input checked="" type="checkbox"/>	4	Skriftlig information till dem som tillfrågas. Info p. 4:1 och i Forskningspersonsinformation	X	X
<input type="checkbox"/>	5	Enkät, frågeformulär. Info p. 2:4	X	X
<input type="checkbox"/>	6	Gemensam EU blankett (gäller fr.o.m. den 1 maj 2004), gäller även vid ändring.	X	
<input type="checkbox"/>	7	Sammanfattning av protokollet på svenska	X	
<input type="checkbox"/>	8	Prövarhandbok alt. bipacksedel/produktresumé/IB	X	
<input checked="" type="checkbox"/>	9	Intyg från verksamhetschef/motsv. om resurser och om forskningspersonernas säkerhet. Info p. 2:6	X	X
<input checked="" type="checkbox"/>	10	CV för forskare (samma som p. 1:3) med huvudansvar för genomförandet, redovisa forskarens (-arnas) kompetens av relevans för studien. Info i Vägledning till ansökan p. 1:3	X	X
<input type="checkbox"/>	11	Beskrivning av ersättning till forskningspersoner. Info p. 3:6 och i Vägledning till ansökan p. 3:6	X	X
<input type="checkbox"/>	12	Överenskommelser med uppdragsgivare/finansiär om t.ex. anställningsförhållanden, bidrag/ersättning till prövningsplats, sjukvårdshuvudman, forskningshuvudman eller forskare. Info p. 7:2 och p. 7:3	X	X

Övriga bilagor som bifogas ansökan:

Inbjudningsbrev

Informerat samtycke

Svarsbrev