

A vizsgálatot indító vizit fontosabb jellemzői és az ezzel kapcsolatos teendők

dr. Szügyi Dezső

Agenda

- Bevezetés:
 - A vizsgálatot indító vizit célja, jelentősége
- I. Felkészülés a vizitre
- II. A vizsgálatot indító vizit lépései
- III. A vizit utáni teendők

A vizsgálatot indító vizit

- Elnevezései:
 - „Nyitóvizit”
 - „Site Training Visit”
- Időben:
 - Site szelekciós vizitet követően
 - Site aktiválása és az első beteg szűrése előtt

A vizsgálatot indító vizit

- az a study vizit, mely során a szponzor képviselője (általában a CRA)
 - részletesen átbeszéli a vizsgálóhelyi csapattal a vizsgálat végrehajtásának módját
 - meggyőződik arról, hogy a vizsgálóhely készen áll e a betegbevásztás megkezdésére.

A vizsgálatot indító vizit célja

- Minden vizsgálóhelyi csapattag képzése
 - Mindenki ismerje, értse a saját feladataira vonatkozó vizsgálati előírásokat
- Annak igazolása, hogy
 - A vizsgálat megkezdéséhez, betegbevonáshoz minden szükséges eszköz rendelkezésre áll, néhány példa:
 - Laborkitek
 - Betegjóléti kérdőívek kitöltésére szolgáló eszközök (ePRO)
 - Vizsgálati készítmény (IP)
 - A vizsgálóhely továbbra is megfelel a vizsgálat végzésére
 - Személyi, tárgyi feltételek adottak

A vizsgálat ismeretének jelentősége

- 1, A betegek érdeke:
 - A beválasztási/kizárási kritériumok ismerete
 - a vizsgálatba be nem választható beteg beválasztása kockázatot jelenthet a betegnek
 - Vizsgálati készítmény felfüggesztési kritériumai
- 2, Szponzor érdeke és tudományos érdek:
 - Több vizsgálohelyen futó vizsgálat adatait csak úgy lehet elemezni, használni, amennyiben mindenütt ugyan úgy végézik a vizsgálati eljárásokat

I. Felkészülés a vizsgálatot indító vizitre

1, A vizsgálóhelyi munkacsoport megtervezése

[PI feladatkör]

- Társvizsgálók
- Független vizsgálók (pl. izületvizsgálók RA-ban)
- Study koordinator(ok)
- Study nurse
- Vizsgálati készítmény átvevője / gyógyszerész
- Laborkitek, vizsgálati kellékek átvevője
- Radiológus, radiológus technikus
- Egyéb, vizsgálat-specifikus feladatkör betöltője

2, Kapcsolattartási adatok megadása a CRA-nak *[SC feladatkör]*

- Vizsgálóhelyi munkacsoport adatai: név, tel, fax, mobil, email
- Vizsgálóhely pontos, hivatalos adatai: név, cím
 - Osztály, ahol a betegvizitek történnek
 - Központi Gyógyszertár
 - Radiológia
 - Helyi labor
 - Vizsgálatban részt vevő egyéb osztály
- Helyi etikai bizottság: név, cím, email
- Intézményvezető: név, cím, email

3, Essential dokumentumok összegyűjtése, monitornak küldése [SC]

- CV
- GCP igazolás
- Financial Disclosure Form
- FDA Form 1572 / Investigator Information Form
- Protokoll aláíróoldal
- Investigator Brochure aláíróoldal
- IATA certificate
- Helyi labor: normálértékek, labor certificate, laborvezető CV
- Adatkezelési nyilatkozat (privacy notice)

4, Eszközök ellenőrzése, megrendelése [SC]

- Minden vizsgálathoz használt eszköznek érvényes kalibrációval kell rendelkeznie
 - Lázmérő, magasságmérő, testsúlymérleg, centrifuga, EKG, min-max hőmérő, ...
- Minden eszköz érvényes kalibrációjáról másolatot kell készíteni a vizsgálóhelyi dosszié részére
- Kalibrációkat monitornak emailen el kell küldeni
- Lejárt / lejáró kalibrációkat megújításáról gondoskodni
- Hiányzó eszközt beszerezni / szponzor segítségét kérni

5, Rendszerhozzáférések aktiválása

[aki kap hozzáférést]

– Rendszerek:

- IWRS
- eCRF
- ePRO
- Központi labor adatbázisa
- Betegek utazási költségtérítése
- EKG / röntgenkép központi adatbázisba feltöltése

5, Rendszerhozzáférések aktiválása

[aki kap hozzáférést]

- Tipp: vendorokról összefoglaló táblázat kérhető a monitortól
 - Belépési link
 - HelpDesk elérhetőség
 - Emailcím, melyről a hozzáféréshez a felhasználónevet és jelszót küldik
 - Mielőtt törölnénk egy ismeretlen, gyanús emailt, ellenőrizzük, nem a studyhoz küldték e!
- Időben!
 - Egyes ideiglenes jelszavak csak 48-72 óráig működnek
- Jelszavak megjegyzésére legyen valamilyen módszerünk!
 - Ne osszuk meg a felhasználói fiókunk hozzáférését!

6, Tréningek elvégzése egyénileg *[delegált feladatkörnek megfelelően]*

- A vendorok rendszereiben a teljes hozzáféréshez
 - Pl. eCRF training
- Study training portálokon
 - Pl. standard vizsgálatokról képzési anyag megtekintése
 - Atopiás dermatitiszben: SCORAD, BSA, HECSI, Tanner Staging, EASI vizsgálatok
- Study dokumentumok orvosilag fontos részeinek áttekintése *[PI, Sub-I]*
 - Protokoll
 - Investigator's Brochure

7, Részvétel a szervezett tréningeken

- Investigator Meeting (IM)
 - online
 - Személyes
 - Globalis/Regionális
 - Országos (Local IM)
- Study management team szervezett tájékoztatói
 - online

8, A vizsgálatot indító vizit időpontjának kitűzése *[PI, SC, CRA]*

- Érdeemes hetekkel a vizit előtt, hogy mindenki részt tudjon venni
 - Annak, aki nem tud részt a viziten, a tréninget külön meg kell tartani
 - Monitor
 - Vizsgálatvezető

9, A vizsgálat végzéséhez szükséges eszközök, kellékek átvétele [SC]

- Vizsgálóhelyi dosszié - Investigator Site File (ISF)
- Betegmappa - Patient Binder
- Radiológiai dosszié - Radiology Binder
- Betegtoborzáshoz brossúrák
- Laborkitek
 - Mintaküldéshez futárinformációk:
 - Melyik futár, milyen ügyfélszámmal rendelhető
 - Szárazjégrendelő nyomtatvány
- Betegjóléti kérdőívek kitöltéséhez szükséges eszközök - ePRO
- Study specifikus EKG
- Szponzortól kért eszközök:
 - Pl. Min-max. hőmérő

10, A vizsgálati készítmény (IP) átvétele

[vizsgálati készítmény átvevője]

- Training vizit előtt / után
 - Training vizit feltétele lehet az IP vizsgálóhelyre küldésének
- Az IP érkezésének időpontjában feltétlenül legyen érvényes kalibrációval rendelkező min-max. hőmérő a vizsgálóhelyen
- Az érkezés után késlekedés nélkül ki kell bontani a küldeményt
 - Szállítási hőmérséklet monitorozására használt hőmérőt le kell állítani
 - Hőmérséklet logot letölteni, kinyomtatni, szükség esetén elküldeni
 - IWRS-ben az érkezést rögzíteni
- IP-t elzárva kell tárolni, a protokollban meghatározott hőmérsékleten, a tárolási hőmérsékletet monitorozni kell

11, Training vizit agenda egyeztetése a monitorral [SC, PI]

- A vizithez szükséges idő meghatározása
 - A vizit teendőit tartalmazó lista áttekintése segít a becslésben
 - Min. 4-6 óra
 - Vizsgálat komplexitása
 - Vizsgálóhely klinikai kutatási tapasztalata
 - Vizsgálói csapat egyéni tréningre fordított munkájának függvényében
- A vizit időbeosztásának meghatározása:
 - Vizsgálóhelyi csapattagok elérhetősége alapján
- Monitor ennek megfelelően küldi a vizitet megerősítő levelet az agendával

Vizit agenda részlet

Agenda Schedule

Time:	Topics:	Required Attendee(s):
9:30	<p>Medical Imaging</p> <ul style="list-style-type: none">• Imaging schedule• Scan requirements• Site qualification process• Submission of the images to Parexel• Review of the radiology binder	Radiologist Rad. Technician
10:00	Welcome & Introductions	All
10:15 (1hr.)	<p>Disease, Compound and Program Overview</p> <p>Protocol review:</p> <ul style="list-style-type: none">• Study design, study objectives• Inclusion / Exclusion Criteria• Prior and Concomitant Therapy, Permitted Meds/Prohibited Meds• Rescue therapy• Subject discontinuation• Toxicity management	All

12, Training vizit szervezési feladatai [SC]

- Megbeszéléshez megfelelő helyszín biztosítása
 - Tárgyaló foglalása
 - Nagyobb vizsgálói csapat esetén kivetítő hasznos lehet
- Vizsgálói csapat minden tagját értesíteni kell az agendának megfelelően
- Online training vizit esetén megfelelő informatikai háttér biztosítása

13, Training vizit előkészítése [SC]

- Minden eddig keletkezett study dokumentum összegyűjtése
 - Eredeti aláírt dokumentumok
 - Kinyomtatott dokumentumok, kommunikáció
- Minden eddig érkezett eszköz, kellék összekészítése
 - ISF, Pt. Binder, laborkitek, ePRO, EKG...

II. A vizsgálatot indító vizit lépései

(klasszikus on-site vizit esetén)

1, Rövid egyeztetés a monitorral [PI, SC]

- Történt-e változás a vizsgálói csapatban a tervezetthez képest?
- Szükséges-e változtatni a tervezett agendán?

2, Csoportos megbeszélés *[mindenki]*

- Előadás
 - CRA vezeti, kidolgozott diasor alapján
 - Egyes vizsgálatoknál orvostanácsadó is részt vehet a terápiás rész, hatásmechanizmus ismertetésére
 - Jegyzetelés
 - kinyomtatott diasor

2, Csoportos megbeszélés *[mindenki]*

- Előadás fő részei:
 - Study célja
 - Elsődleges, másodlagos végpontok
 - Vizsgálati készítmény besorolása, hatásmechanizmusa
 - Protokoll
 - Beválasztási/kizárási kritériumok
 - Study design
 - Kezelési karok
 - Dózisváltás
 - Vizsgálati eljárások
 - Tiltott gyógyszerek
 - Vizsgálati készítmény felfüggesztésének követelményei
 - Várható nemkívánatos események
 - Vizsgálat vak jellegének feltörési módja

2, Csoportos megbeszélés *[mindenki]*

- Előadás fő részei (folyt.):
 - Vizsgálat tervezett időtartama
 - Betegbeválasztási időszak
 - Általános GCP követelmények
 - Vizsgálatvezető feladatai
 - Betegtájékoztató követelményei
 - Etikai bizottságnak jelentendő események
 - SAE helyi etikai bizottságnak
 - Vizsgálati gyógyszer nyilvántartási és tárolási követelményei
 - Nemkívánatos események jelentésének szabályai
 - Audittal kapcsolatos információk
 - Dokumentumok megőrzési követelményei

2, Csoportos megbeszélés *[mindenki]*

- Előadás fő részei (folyt.):
 - Vizsgálati készítmény
 - Érkezés, tárolás, kiosztás, visszavétel, visszaküldés/megsemmisítés
 - Vendorok (szolgáltatók)
 - IWRS
 - eCRF
 - ePRO
 - Központi labor
 - Központi kardiológia, radiológia
 - Betegek utazási költségtérítése
 - Betegtoorzást segítő cég

2, Csoportos megbeszélés [mindenki]

- Előadás fő részei (folyt.):
 - Részletes áttekintés arról, hogy mi fog történni az első beteg szűrésénél, randomizációjánál
 - *A vizit teendőinek összefoglaló táblázata alapján*
(Visit activities schedule)
 - Konkrétan milyen adatokat kell majd begyűjteni?
 - eCRF először üres lehet, amíg nincs benne beteg
=> *eCRF mintaoldalak*
 - Pl. dohányzás
 - » e-cigaretta használata
 - » Rág e dohányt

A vizit teendőinek összefoglaló táblázata

Table 2. Study Activities (Period 1)

Activity	Screening	BL	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 18	Wk 30	Wk 36	Wk 42	Wk 48/ a PD	30Day F/U Visit/ c Call
	D-35 to D-1	D1 b	D29	D57	D85	D127	D211	D253	D295	D337	
Informed consent ^d	X ^d										
Inclusion/exclusion criteria	X	X									
Medical/surgical history ^e	X	X									
Alcohol and nicotine use	X										
Adverse event assessment ^f	Only SAEs and protocol related nonserious AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior/concomitant therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

eCRF mintaoldal

1. - Has the subject ever used cigarettes?

Unknown

Never

Current

Former

If current or former user, specify number of years

Number of years units

YEARS

If current or former user, specify number of packs/day

Number of packs/day units

PACK

Dose frequency

QD

BID

TID

QID

2, Csoportos megbeszélés *[mindenki]*

- Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozatok
 - Milyen típusai vannak a studyban?
 - Melyiket milyen betegnél kell használni?
 - Fő
 - Opcionális kutatás
 - Kötelező genetikai kutatás
 - Serdülőkorúaknak szóló
 - Szülők
 - Férfibeteg terhes partnere számára
- Betegkártya

3, Adminisztráció [mindenki]

- Site Signature and Delegation of Responsibilities Log kitöltése
 - Ezen a nyomtatványon a vizsgálat vezetője minden egyes csapattag számára meghatározza, hogy milyen feladatok elvégzéséért felelős
 - Minden egyes csapattagnak alá kell írnia
 - az itt szereplő aláírás szolgál referenciaként, amikor ellenőrzik, hogy kitől származik a forrásadat
 - Delegálás a kvalifikációnak megfelelően történjen
 - Pl. a betegtájékoztatás kizárólag csak orvosi feladat lehet
 - Delegálás időpontja: a trainingnek megfelelően
 - Csak akkor legyen delegálva valakinek egy feladat, amikor már a tréninget is megkapta / elvégezte hozzá

3, Adminisztráció [PI, Sub-I, SC]

- Rendszerhozzáférések ellenőrzése
 - Minimum a PI, SC hozzáféréseinek működni kell, hogy aktiválni lehessen a vizsgálohelyet
 - IWRS, eCRF, ePRO, Labor..
- Vizsgálathoz kapott készülékek próbája
 - ePRO
 - Belépés, adatküldés ellenőrzése, fő menüpontok, funkciók átbeszélése
 - EKG
 - Adatküldés ellenőrzése

3, Adminisztráció [PI, Sub-I]

- Betegbevonási terv (Site Recruitment Plan) átbeszélése
 - Összesen hány beteget tervez bevonni a site
 - Milyen időbeni eloszlással (tömbösített betegbevonás?)
 - Milyen forrásból tudnak betegeket szűrni?
 - Referáló hálózatot használnak-e?
 - Adatbázisban tudnak-e beteget keresni, előszűrni?
- Studyhoz kiadott toborzóanyagok átnézése

4, Egyéni megbeszélések [SC]

- Vizsgálóhelyi dosszié - Investigator Site File (ISF) átnézése
 - Több mappából álló dokumentumtár, melyben a klinikai vizsgálat vizsgálóhelyen történő végzéséhez szükséges dokumentumok vannak tárolva
 - Milyen nyomtatványokat kell tölteni?
 - Pre-screening log
 - Subject Identification List (betegazonosítási lista)
 - ICF log
 - SAE form (amennyiben nem elérhető az eCRF)
 - Elérhetőségek:
 - Study team: Medical Monitor, CRA

4, Egyéni megbeszélések [SC]

- Investigator Site File (ISF) átnézése (folyt.)
 - Mit kell megőrizni, lefűzni?
 - IP szállítási dokumentumai
 - Laborkitek, egyéb study kellékek szállítási dokumentumai
 - Studyval kapcsolatos jelentős kommunikációt az ISF részére folyamatosan ki kell nyomtatni

4, Egyéni megbeszélések [SC, SN]

- Vizsgálat kellékeinek (site supplies) átnézése
 - Laborkitek
 - Laborminta kísérlapjának átnézése (Lab requisition form)

4, Egyéni megbeszélések

[IP kezelésével megbízott]

- Vizsgálati készítmény (új nomenklatúra: vizsgálati gyógyszer) – Investigational Product (IP)
 - Érkeztetéssel kapcsolatos teendők
 - Tárolási követelmények
 - Hőmérséklet monitorozás
 - Betegeknek kiosztás
 - Központi gyógyszertár esetén hogyan jut el a beteghez az IP?
 - Betegektől a maradék visszavétele
 - Hogyan jut vissza az osztályról a központi gyógyszertárba?
 - Monitor ellenőrzés (reconciliation)
 - Megsemmisítés / visszaküldés
 - Megsemmisítéshez SOP (szabványos működési folyamat leírása)

4, Egyéni megbeszélések

[speciális feladatkörök]

- Unblinded team:
 - Vizsgálati készítmény helyszínen történő elkészítése esetén szükség lehet a blinded csapattagok mellett az un. „látó”, unblinded csapattagok munkájára
 - Pl. infúziók elkészítése kettős vak vizsgálat esetén
- Radiológus
- Egyéb speciális vizsgálatokra delegált személyzet
 - Pl. radiográfus

5, Vizsgálóhely bejárása [SC]

- Kezelők
 - Eszközök (mérleg, hőmérő, EKG..)
- Monitori helyiség
- Vizsgálóhelyi dosszié, betegmappák tárolási helye
- Laborkitek, egyéb kellékek tárolási helye
 - Laborminták tárolási helye (fagyasztó)
- Központi gyógyszertár / gyógyszertároló helyiség
- Radiológia

6, Vizit összegzése [PI]

- A vizsgálóhely készen áll e a vizsgálóhely aktiválásához
 - Milyen elintézendők maradtak?
- A vizsgálóhely várhatóan mikor szűrheti az első beteget

III. A vizsgálatot indító vizit utáni teendők

Vizit utáni teendők

- 1, Viziten függőben maradt feladatok elvégzése
 - Monitor küldi a vizitet követő levélben (FU levél)
- 2, Vizsgálati készítmény érkezésére felkészülni
 - Amennyiben nem érkezett meg a nyitóvizitre
- 3, Site aktivációról szóló értesítés után elkezdődhet a potenciális betegek szűrése
 - „greenlight letter”
 - IWRS értesítés
- 4, Első beteg szűrése és randomizálása előtt értesítsük a monitort a vizit tervezett időpontjáról