



Vizsgálati készítmények kezelése, tárolása, felhasználása, megsemmisítése; Adatgyűjtés és randomizációs rendszerek

Egyházi Anita, Associate Director, Early Phase Clinical Research Services, ICON

Érintett témakörök:

- Vizsgálati készítmény fogalma
- Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos fogalmak, dokumentációk
- Vizsgálóhelyi személyzet feladatai a vizsgálati készítménnyel
- Randomizáció

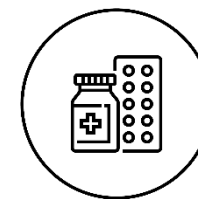
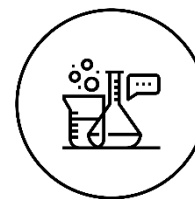
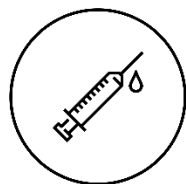
Vizsgálati készítmények kezelése, tárolása, felhasználása, megsemmisítése; Adatgyűjtés és randomizációs rendszerek

Investigational (medicinal) product / IMP / IP

Vizsgálati készítmény



A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use. (*Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135/1995, 1.33*)



Egy aktív hatóanyagot vagy placebót tartalmazó gyógyszerforma

1. amely még nem törzskönyvezett készítmény és ennek biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáljuk klinikai vizsgálatban, vagy
2. a gyógyszerformuláció és csomagolás a már piacon lévő készítményétől eltérő, vagy
3. egy már törzskönyvezett készítmény új indikációban való vizsgálata, vagy
4. olyan törzskönyvezett készítmény, amelyet a meglévő indikációban további információgyűjtés céljából vizsgálnak

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

- **Protokoll (Protocol)**
 - Vizsgálati terv, amely tartalmazza a vizsgálat tárgyát, elrendezését, módszertanát, statisztikai tervét, létjogosultságát, lebonyolítását - kezelési és felhasználási útmutatásokat, összefoglalót a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos eddigi tapasztalatokról és az IMP jelen vizsgálatban való alkalmazását
- **Vizsgálók kézikönyve (Investigator's Brochure, IB) – IMP szintű**
 - Fizikai, kémiai és gyógyszerészeti tulajdonságok és gyógyszerforma
 - Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos pre-klinikai eredmények
 - Klinikai vizsgálati eredmények és megfigyelt nemkívánatos események
 - Az eddigi adatok összefoglalása és útmutató a Vizsgálók részére, lehetséges kockázatok, mellékhatások, figyelmeztetések és szükséges óvintézkedések

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

- **IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) – IMP szintű**
 - ha egy klinikai vizsgálatot az Európai Unió egy vagy több tagállamában kívánnak futtatni
 - Vizsgálati készítmény minőségi, gyártási és ellenőrzési adatait összegezi a nem-klinikai és klinikai vizsgálatokban
 - Tartalma igazítható ahhoz, hogy a készítmény melyik fejlesztési szakaszában járunk, mennyi tudásunk van vele kapcsolatban
 - Alkalmazási előirat, mint IMPD, ha a vizsgálati készítmény bármely EU-tagállamban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, és ugyanabban a formában, ugyanabban az indikációban és az alkalmazási előírásban szereplő adagolási rend szerint használják

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

- **Pharmacy Manual – protokoll szintű**
 - Vizsgálati készítményre vonatkozó kezelési útmutató az adott klinikai vizsgálatban
 - A protokoll szerves részét képezi, részleteiben taglalja az IMP-vel kapcsolatos valamennyi feladatot
 - A protokoll hivatkozik rá
- **IMP label (címke) EMEA: GMP / Annex 13 – protokoll szintű**
 - A label tartalmi követelménye szigorúan szabályozott
 - Az ország hivatalos nyelvén kell legyen
 - Elsődleges, másodlagos csomagoláson is
 - Re-labelling – ha a felhasználhatóság meghosszabbítható – a vizsgálóhelyen a helyi gyógyszerész vagy vizsgálói személyzet is elvégezheti indokolt esetben, az ország helyi szabályozásának megfelelően

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

KIZÁRÓLAG KLINIKAI VIZSGÁLAT CÉLJÁRA
HASZNÁLHATÓ FEL!

Protokoll#:

Vizsgálóorvos: _____

Tartalom: _____ vagy placebo <xx> mg kapszula

Szájon át alkalmazandó

Vizsgálati alany#: _____

Az üveg ____ kapszulát tartalmaz

Gyártási sz.: xxxx

Lejárat dátum: dd-Mmm-yyyy

15-25°C között tárolandó

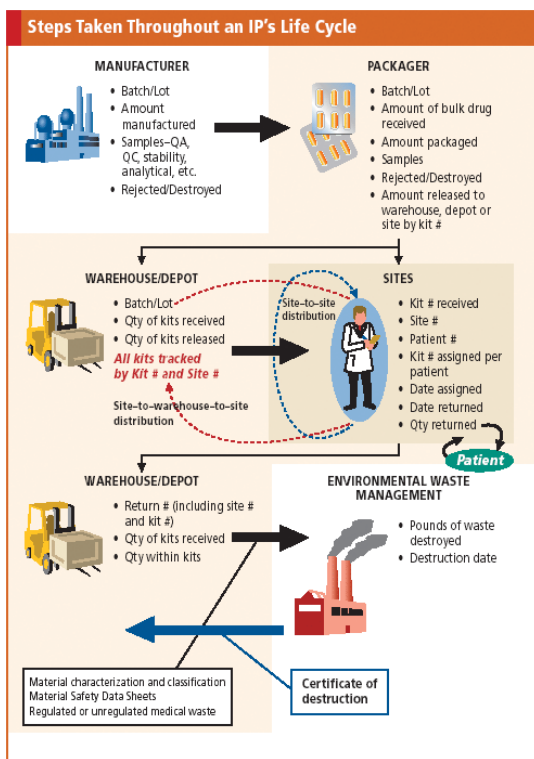
Gyermekektől elzárva tartandó!

Megbízó:

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

- **IMP logok és formok – protokoll szintű**

- Acknowledgement of receipt
- Master inventory log
- Subject accountability log
- IMP preparation form
- IMP administration form
- IMP Return form
- IMP destruction form
- Temperature Log
- Temperature excursion form



Az IMP teljes életútját a vizsgálóhelyen megszakítás nélkül nyomon kell tudni követni!

A vizsgálati résztvevők compliance-t követni, számolni, dokumentálni kell!

Forrás: <https://sidneykimmellcancercenter.jeffersonhealth.org/>

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati dokumentumok

- **IXRS (Interactive Voice and Web Response System)**
 - Elektronikus webfelület a készítmény érkeztetésére, randomizációra, gyógyszerkiadásra, készletellenőrzésre, készletkarbantartásra, kódfeltörésre stb
- **IXRS quick reference guide**
 - Leírások a különböző hozzáférési szintekhez: drug supply manager, PI, vizsgálóorvos, koordinátor/nővér

Egyéb fogalmak:

QP: Qualified person: olyan gyógyszerész, biológus vagy kémikus, akinek jogosultsága van a legyártott és elkészített IMP felszabadítására, annak igazolására, hogy a gyártás a vonatkozó előírásoknak megfelelően történt és a készítmény felhasználható; QP release: a készítmény QP általi felszabadítása

GMP: Good Manufacturing Practice / Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat minőségbiztosítási és ellenőrzési rendszer minden egyes gyártási folyamatra, helyiségre, felszereltségre, képzettségre stb. vonatkozó szigorú követelményrendszer

CoA: certificate of analysis: hivatalos minőséget igazoló dokumentáció, minden egyes Lot-hoz

CoC: certificate of conformance: gyártási megfelelőségi bizonyítvány

Vizsgálati készítménnyel kapcsolatos teendők a vizsgálóhelyen

az IMP vizsgálóhelyre érkezésének első pillanatától a vizsgálat lezárultáig minden időpillanatban pontosan tudni kell az összes valaha, a vizsgálóhelyen megfordult IMP státuszát (nem-használt, használt, karatén alatt áll, visszaküldött, megsemmisített)

Feladatok:

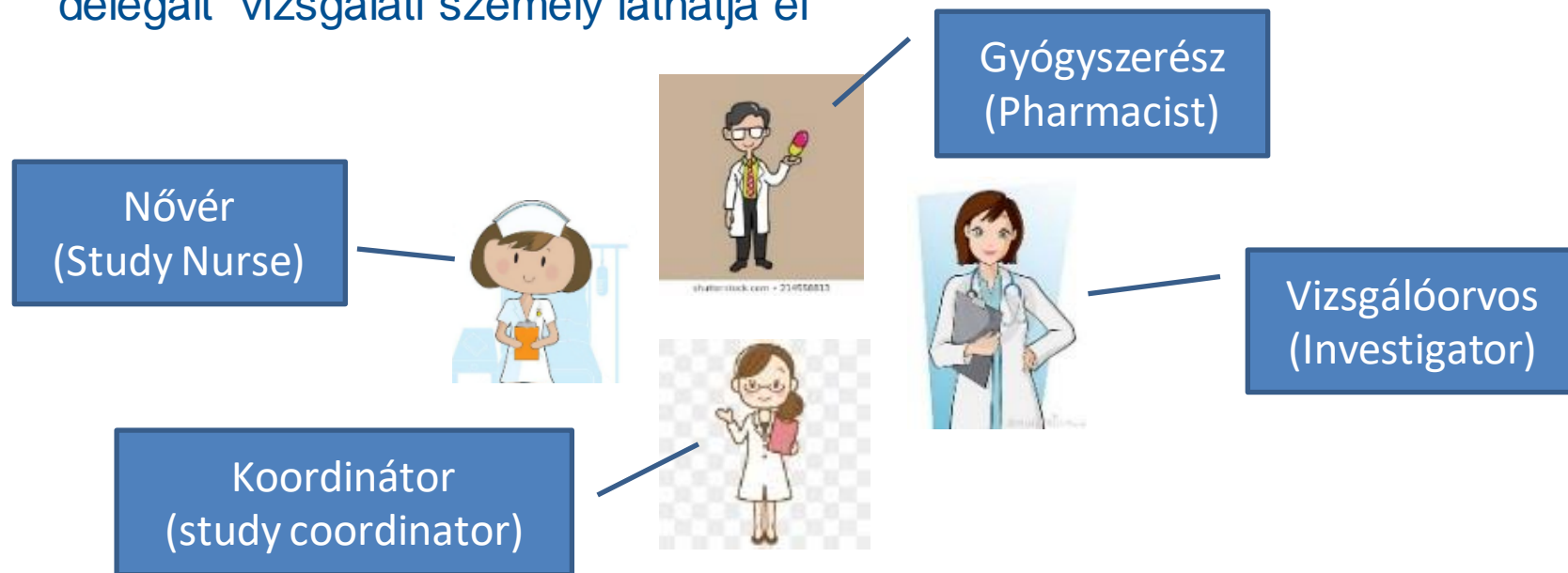
- Vizsgálói személyzet tagjainak delegálása az IMP-vel kapcsolatos feladatokra (delegation)
- IMP érkeztetése (IMP receipt)
- IMP megfelelő tárolóhelyre helyezése
- Érkeztetés dokumentálása
- Tárolási körülmények folyamatos ellenőrzése (storage)
- IMP kiadása a betegnek (dispensation)
- IMP előkészítése (preparation)
- IMP beadása a betegnek (administration)
- IMP visszavételezése (return)
- IMP visszaküldése (return)
- IMP megsemmisítése (destruction)

Vizsgálati személyzet delegálása

SSDL – feladatok:

- IMP management
- IMP handling
- IMP reception
- IMP storage condition
- IMP accountability
- IMP dispensation
- IMP administration
- IMP return/destruction

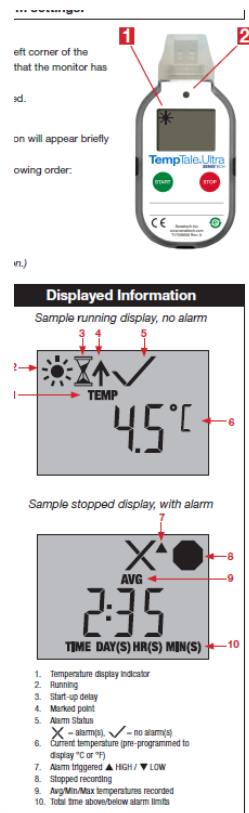
- PI delegál
- Vizsgálati személyzetnek trénelve kell lennie az adott feladatra, amire delegálják, a tréninget dokumentálni kell (Site Initiation Visit, online vagy személyes tréning – ha a tréninget a vizsgálati személyzetből valaki végzi, annak trénelésre kell jogosultsága legyen)
- A feladatköröket csak az arra képzett és a study keretében trénelte és delegált vizsgálati személy láthatja el



IMP érkeztetése

A csomag (shipment) tartalmának ellenőrzése:

- IMP, megfelelően csomagolva
- Hőmérsékletmérő (általában)
- Szállítólevél
- Proforma invoice
- Batch release (általában)
- Érkezést visszaigazoló lap
- Accountability Log - (esetleg)



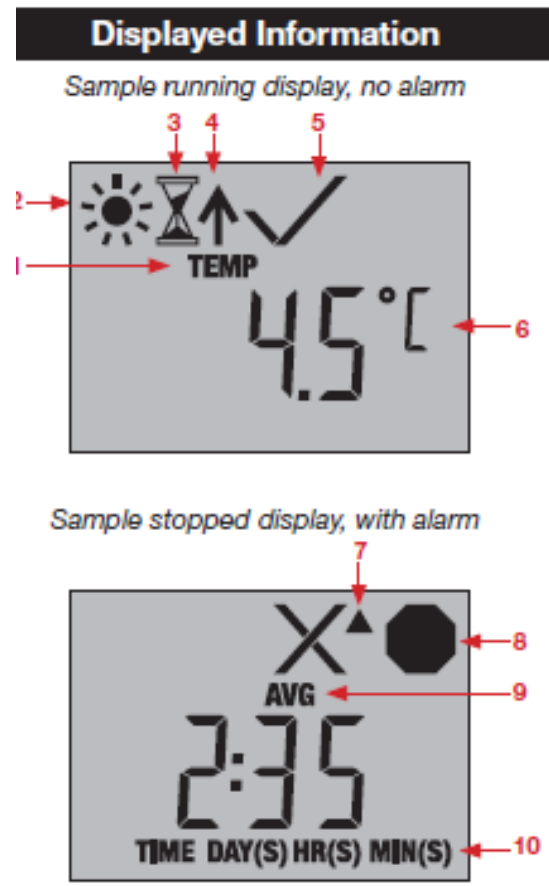
Feladatok:

- TempTale (hőmérséklet logger) leállítása és ellenőrzése, hogy van-e rajta riasztás vagy nincs – **szállítás körülményeinek ellenőrzése**
- Ettől függetlenül
 - az **IMP mennyiségének ellenőrzése**: összevetés a szállítólevél tartalmával, rendelt mennyiséggel
 - Az **IMP minőségi ellenőrzése**: van-e sérülés, a készítmény ránézésre és a címkén lévő információk alapján megfelel-e annak a készítménynek, amit vártunk
 - Az **IMP tárolásának megkezdése** az előírásoknak megfelelően
 - Ha bármiféle eltérést észlelünk, a készítményt QUARANTINE / DO NOT USE vagy egyéb feliratokkal el kell látni mindaddig, míg a jelentést követően a készítmény felhasználhatóságáról döntés nem születik
 - Az **IMP megérkezésének jelentése** papíron, emailen, faxon vagy elektronikusan, IXRS-ben

IMP érkeztetése

Pharmacy manual-ban minden részletesen megtalálható kell legyen

- Mikorra és mennyi vizsgálati készítmény várható az első küldeményben (shipment), kell-e rendelni vagy a project management vagy CRA intézi
- Kell-e a vizsgálói személyzetnek újrendelni akár IXRS-en, akár CRA-n keresztül vagy az további küldemények automatikusan érkeznek a lejelentett felhasználás függvényében
- Melyik futár cég, ki a kontakt személy
- Szállítási körülmények
- Teendők az IMP megérkezésekor



1. Temperature display Indicator
2. Running
3. Start-up delay
4. Marked point
5. Alarm Status
X - alarm(s), ✓ - no alarm(s)
6. Current temperature (pre-programmed to display °C or °F)
7. Alarm triggered ▲ HIGH / ▼ LOW
8. Stopped recording
9. Avg/Min/Max temperatures recorded
10. Total time above/below alarm limits

IMP tárolása

Tárolási körülmények (Storage condition)



- Gyógyszertárban vagy a vizsgálóhelyen (Intézményi Főgyógyszerész szerepe)
- Korlátozott hozzáférhetőség (restricted access)
- Folyamatosan ellenőrzött hőmérséklet (kalibrált és minősített eszközök)
- Folyamatos, automatikus hőmérséklet rögzítés
- Min-max hőmérő használata, a napi minimum, maximum, adott időpontbeli hőmérséklet kézi dokumentálása (a hőmérséklet érzékelő elhelyezésére oda kell figyelni)
- Szünetmentes áramellátás
- Riasztás hőmérséklet kiugrás esetén
- Hőmérsékleti eltérés jelentése (Temperature excursion reporting)

Temperature log

egy tárolási egység
egy eredeti hőmérséklet log



ennek másolása az egyes vizsgálatok
számára



a másolatokra ráírni:
protokoll szám
készítmény
aláírás és dátum

INVESTIGATIONAL PRODUCT TEMPERATURE LOG

Month:	Dátum	Year:	
Sponsor:		Site Number:	Vizsgálóhely azonosító
Protocol No:	Study azonosító	Principal Investigator:	
Refrigerator Location:	Pontos tárolási hely Min max azonosító száma	Required Storage Temp:	2 - 8°C / 35.6 - 46.4°F Tárolási körülmény

Instructions: Required storage temperature: 2 - 8°C / 35.6 - 46.4°F. Any temperature excursions longer than 15 minutes **should be immediately** reported to Almac Clinical Services using the **Temperature Excursion Form** and CRA must be informed. Pre-filled syringes should be protected from light and stored in a secure temperature controlled refrigerator clearly labeled with project identification. See Pharmacy Guide form more instructions. Temperature should be checked and recorded **on each business day** by authorized study personnel. It is recommended that temperature is checked in the morning to allow sufficient time for excursion reporting and assessment. Min/max thermometers are preferred but not required.

DAY	TIME	TEMP in □°C or □°F		PERFORMED BY (INITIALS OR SIGNATURE)	IS TEMPERATURE WITHIN LIMITS? (Y/N)	IF NO, RECORD ACTIONS TAKEN	INITIALS
		Actual	Min./Max.				
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

Vizsgálati Készítmény készletnapló

Drug Accountability Log / Inventory



Minden pillanatban a valós állapotot kell mutassa!

Master Investigational Product Inventory Log

PRA PROJECT ID: ND0007-XX007	SPONSOR: New Discovery	PROTOCOL NUMBER: NDS4795MMD	INVESTIGATOR NAME: Dr. John Smith	SITE NUMBER: 201
SITE ADDRESS: Dallas University Hospital, Mill Run Road 27. 57798 Texas. USA		IP DESCRIPTION: 1 Box containing 3 Bottles with 30 capsules each, 20 mg of IP. Regimen dose is one capsule per day.		OTHER: Temperature storage requirement for IP is 22°C - 27°C.

IP Receipt Information					IP Condition	IP Dispensing			Verified by CRA		<input type="checkbox"/> IP Return to Supplier Information <input checked="" type="checkbox"/> Destruction Information			Comments
Date Received dd-Mmm-yyyy	IP Number	Expiry Date dd-Mmm-yyyy	Batch Number	Received By (Initials)		Date Dispensed dd-Mmm-yyyy	Subject Number	Dispensed by (Initials)	Date dd-Mmm-yyyy	Verified By (Initials)	Date dd-Mmm-yyyy	Used Y/N	Returned / Destroyed By (Initials)	
20-Jan-2015	31551	27-May-2017	TS444/12	CL	A	26-Jan-2015	201-001	CL	20-Feb-2015	BR	27-Jul-2015	Y	CL	See comment section
20-Jan-2015	31560	27-May-2017	TS444/12	CL	A	30-Jan-2015	201-002	CL	20-Feb-2015	BR	27-Jul-2015	Y	CL	Same as above
20-Jan-2015	31575	27-May-2017	TS444/12	CL	A	12-Mar-2015	201-003	CL	21-Apr-2015	BR	27-Jul-2015	Y	CL	Same as above
20-Jan-2015	31600	27-May-2017	TS444/12	CL	B	-----	-----	-----	27-Jul-2015	BR	27-Jul-2015	N	CL	This IP was not used as it was damaged (broken).

Vizsgálati Készítmény készletnapló

Drug Accountability Log / Inventory



Minden pillanatban a valós állapotot kell mutassa!

Subject Investigational Product Accountability Log

PRA PROJECT ID: ND0007-XX007	SPONSOR: New Discovery	PROTOCOL NUMBER: NDS4795MMD	INVESTIGATOR NAME: Dr. John Smith	SITE NUMBER: 201
SITE ADDRESS: Dallas University Hospital, Mill Run Road 27. 57798 Texas. USA		IP DESCRIPTION: 1 Box containing 3 Bottles with 30 capsules each, 20 mg of IP Regimen dose is one capsule per day.		OTHER: Temperature storage requirement for IP is 22°C - 27°C.
SUBJECT ID NUMBER: 201-001				

IP Dispensing Information							IP Returned by Subject Information				Verified by CRA		<input type="checkbox"/> IP Return to Supplier Information <input checked="" type="checkbox"/> Destruction Information			Comments
Visit #	IP Number	Expiry Date dd-Mmm-yyyy	Batch Number	# Units Dispensed	Date Dispensed dd-Mmm-yyyy	By (Initials)	Date Returned dd-Mmm-yyyy	# Units Returned	% Compliance	Returned to (Initials)	Date dd-Mmm-yyyy	By (initials)	Not Used Units	Date dd-Mmm-yyyy	By (initials)	
1	31551-bottle 01	27 May-2017	TS444/12	30	26-Jan-2015	CL	16-Feb-2015	9	100%	CL	20-Feb-2015	BR	9	27-Jul-2015	CL	CRA verified on IMV1
2	31551-bottle 02	27 May-2017	TS444/12	30	16-Feb-2015	CL	12-Mar-2015	7	92%	CL	21-Apr-2015	BR	7	27-Jul-2015	CL	CRA verified on IMV2
3	31551-	27 May-2017	TS444/12	30	12-Mar-2015	CL	07-Apr-2015	1	111.5%	CL	21-Apr-2015	BR	1	27-Jul-2015	CL	CRA verified on IMV2

IMP előkészítése

IMP preparation

Drug accountability: ha az előírások másképp nem rendelkeznek a használt IMP üvegcsét, tárolódobozt ...stb ellenőrzésig meg kell őrizni, megsemmisíteni csak a CRA vagy a Szponzor engedélyével lehet

Általában nem kell megőrizni:

- IV beadást követően a használt infúziós zsákot, szerelékét
- IM vagy bolus esetén a használt fecskendőt
- IMP elkészítést követően a maradék anyagot, ha az veszélyes anyagnak minősül

A drug accountability módját minden esetben előre tisztázni kell

Ha az IMP előkészítést igényel:

- Kell-e hozzá speciális szaktudás, képesítés (gyógyszerész, szakképzett laboráns)
- Előkészítése körülményei: aszeptikus, steril, normál, elszívó fülke alatt ...stb – meghatározza, hogy hol végezhető

Minden egyes lépést dokumentálni kell, legtöbbször egy személy készíti elő a készítményt beadásra, egy másik ellenőrzi és a 'preparation form'-t mindketten aláírják.

Dose Worksheet			
Subject ID Number: _____		Site Number: _____	
DOSE 1 (Randomization/First Dose)		Dose Date: __/__/____ (Format: DD/MMM/YYYY)	
IXRS® Assigned Dose	Dose in mL = (IXRS® Dose ÷ 10mg/ml)	100 mg Box Numbers	Final Concentration = 0.4 mg/mL to 4 mg/mL (= Dose (mg) ÷ 250 mL)
_____ mg	_____ mL		_____ mg/mL
I confirm that Sterile Water for Injection used for reconstitution of IP and 0.9% Sodium Chloride Injection for dilution of IP are within expiry and hold valid manufacturing licenses in this country. <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO			
Dose prepared in an area not accessed by blinded study personnel. <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO			
Date Prepared: __/__/____		Time Prepared: _____	
Prepared by Unblinded person (Signature): _____		Date: __/__/____	
Checked by Unblinded person (Signature): _____		Date: __/__/____	



IMP beadása

IMP administration

IMP beadása előtt:

- beteg állapotának ellenőrzése a protokoll szerint
- IMP kikérése (IXRS-ből, gyógyszerésztől, tárolóhelyről)
- IMP előkészítése (ha van ilyen lépés)



Vizsgálattól függően:

1. **A beteg saját maga szedi a készítményt** – számára az IMP kiadás megtörténik, szükséges instrukciókkal (hogyan kell szedni, hogyan kell tárolni, mit tegyen ha elfelejti, mit tegyen ha elveszíti ... stb) ellátjuk. A forrásdokumentációban ennek nyoma kell legyen. IMP kiadás dokumentálása a forrásban és az accountability logon, a beteg pedig naplót tölt az otthonában
2. **A beteg a vizsgálóhelyen kapja meg a készítményt** – IMP kikérés, elkészítés és beadás, ennek dokumentálása a forrásdokumentációban, accountability logon, preparation és administartion logon
3. Amennyiben a kettős vak vizsgálatról van szó, de a vizsgálati készítmény és a komperator megjelenésében nem teljesen egyforma (pl. biosimilar vizsgálatoknál), akkor a készítmény előkészítését az **unblinded** csapat végzi, szigorúan ügyelve a vakság fenntartására. Az unblinded csapat az unblinded dokumentációért felel, az ő IMP-vel kapcsolatos munkájukat unblinded CRAellenőrzi (és unblinded auditor auditálja), míg a vizsgálói csapat részére csak **blinded** információ (IMP azonosító száma, az IMP előkészítés pontos időpontja, a lejárat dátuma ... stb) kerül továbbításra és munkájukat blinded CRA ellenőrzi

És még számos variáció ...

IMP visszahozás/visszaküldés

IMP return

IMP 'return' kétféle jelentése:

1. a beteg által, a neki kiadott készítmény dobozának és a maradék készítménynek a visszahozása a vizsgálóhelyre
2. ,used', ,quarantine' és/vagy ,unused' készítmények visszaküldése egy központi helyre final drug accountability-re és megsemmisítésre

IMP return dokumentálása:

- Drug accountability log
- IMP return form

Compliance számítás



IMP megsemmisítése

IMP destruction

IMP destruction :

- Lehet helyi megsemmisítés (helyi kórházi megsemmisítés vagy külsős cég általi)
- Lehet központi megsemmisítés

Kapcsolódó dokumentumok:

- A megsemmisítést igazoló dokumentáció, aminek tételesen tartalmaznia kell a megsemmisített vizsgálati készítményeket (destruction certificate)
- Központi megsemmisítés esetén elegendő lehet a központi megsemmisítő helyre való beérkezés visszaigazolása

A záróvizitet követően vizsgálati készítmény a vizsgálóhelyen nem maradhat (erre kell mindenképp törekedni)

RANDOMIZÁCIÓ

Klinikai vizsgálatba bevont személyek véletlenszerű elosztása kezelési és kontrol csoportokba. A módszer célja a befolyásolhatóság (bias) csökkentése.

ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice

4.7. Randomization Procedures and Unblinding

The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

1. Kettős vak vizsgálatban

Sem az orvos, sem a páciens nem tudja, hogy melyik készítményt vagy placebo-t kapja a páciens

2. Vakosított vizsgálat

az orvos tudja, hogy mit kap a páciens, a páciens nem

2. Nyílt vizsgálatban

Mind az orvos, mind a páciens tudja, hogy melyik készítményt kapja az önkéntes

RANDOMIZÁCIÓ

rövid betekintés

Hogyan valósítható meg a randomizáció?

- Randomizációs listával, ami megmondja, hogy a soron következő páciens melyik jelzésű készítményt kapja
- A lista lehet
 - blokkosított vagy egyszerű,
 - startifikált vagy nem startifikált
 - Páciens vagy készítmény randomizálása
 - ...
- Kódtörés
 - Online
 - On-site: kódtörő boríték
- Egyszerű randomizáció: mintha érmét dobnánk fel, nagy létszám esetén megbízható
- Blokkosított randomizáció: mikor adott létszámú csoportokon belül (blokk) adott arányban kapják a készítményt, a blokkok random vannak kiosztva; kis létszámnál is működik
- Startifikáció: mikor a páciens jellemzői befolyásolhatják a kezelés hatékonyságát, a vizsgálat megbízhatóságát, mint pl az életkor, testsúly, adott betegség súlyossága (ezek a stratifikációs faktorok)

RANDOMIZÁCIÓ IMP MASZKOLÁSA

1. Vizsgálati készítmény (különböző dózisa) és a komperátor és/vagy placebo megkülönböztethetetlen – kettős vakság fenntartható
2. Vizsgálati készítmény és a komperátor és/vagy placebo felismerhető, de felhasználásra előkészítés után nem beazonosítható – kettős vakság úgy tartható fenn, ha feláll egy unblinded (IMP-t készít elő) és egy blinded csapat (IMP-t ad be és minden mást is csinál)
3. Vizsgálati készítmény és a komperátor és/vagy placebo beadáskor is felismerhető pl eltérő színe miatt – kettős vakság úgy tartható fenn, ha
 1. feláll egy unblinded (IMP-t készít elő és bead) és egy blinded csapat (mindent csinál, csak IMP-t nem kezel, páciens sem nézheti)
 2. Dummy IMP is van – minden páciens megkapja mindegyik készítménnyel megegyező IMP-t, de közülük csak az egyik tartalmaz aktív hatóanyagot

Köszönöm a figyelmet

