



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

2. számú részfeladat

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

Készítette:

Auxiliis Pharma Kft.

1037 Budapest, Bokor u. 15-21.



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz (T1D)
kialakulásának megelőzésére gyermekekben

2. Részfeladat Összefoglaló

Klinikai Fejlesztési Terv

Komplex Európai Gyermek Program Kialakítása

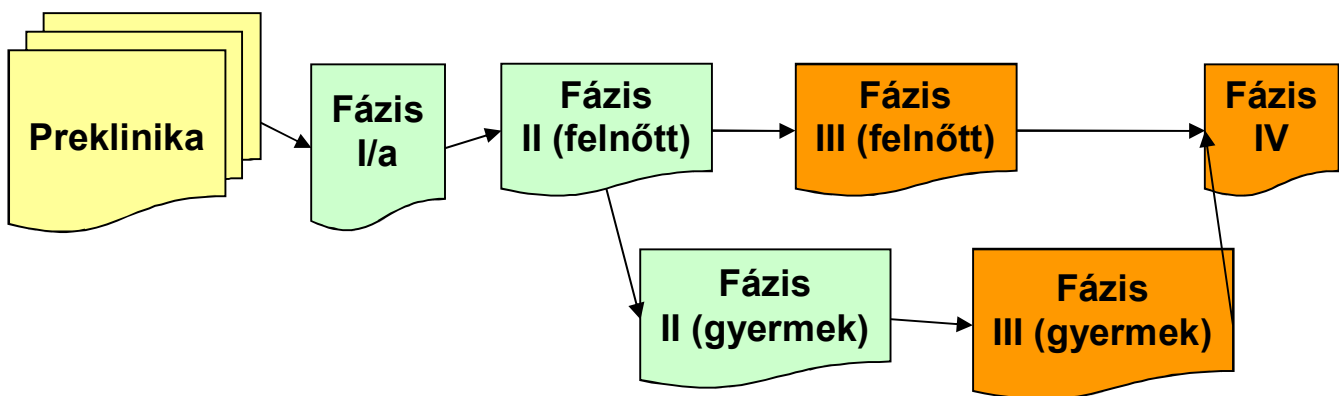
Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

A preklinikai fejlesztési lépések sikeres befejezését és kiértékelését követően kerülhet sor a humán fejlesztés kivitelezésére. Ehhez mindenképp a felügyelő hatóságnál kell kezdeményezni az engedélyezést, vagyis EU terminológiával CTA-t (Clinical Trial Application) kell benyújtani.

Elméletileg a humán fejlesztés első lépése lehetne egy összevont Fázis I-II jellegű klinikai vizsgálat. Tekintetbe kell venni azonban, hogy inzulin orális bevitelével kapcsolatban jelenleg igen kevés szakirodalmilag megalapozott információval rendelkezünk. Ezen túlmenően az inzulin sikeres felszívódása esetén nem csupán a jelen fejlesztés szempontjából kívánatos terápiás hatás (vagyis az immunrendszerre gyakorolt kedvező hatás), hanem az inzulin vércukorháztartásra gyakorolt hatása is megjelenhet, ezért legcélszerűbb a humán fejlesztést klasszikus módon, azaz egészséges önkéntesek bevonásával végrehajtott humán I/a fázisú klinikai vizsgálattal kezdeni.

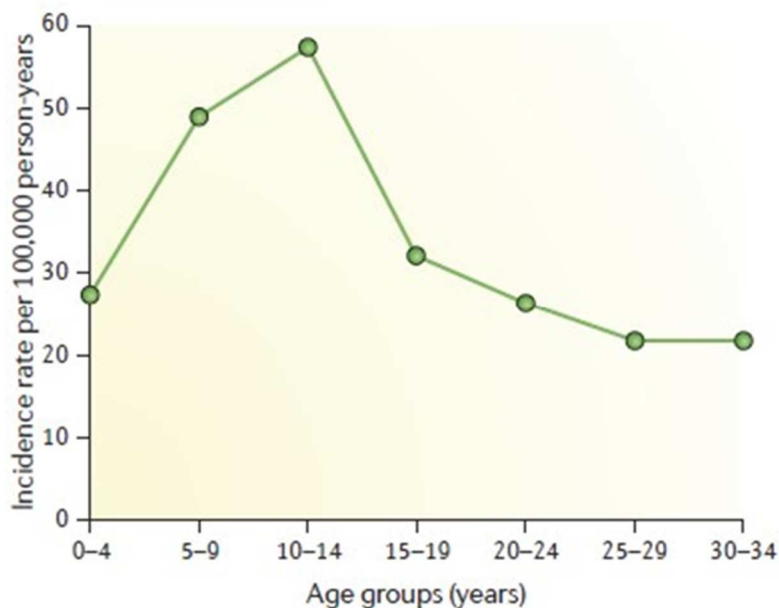
A klasszikus lineáris fejlesztési séma a jelen esetre alkalmazva vázlatosan a következő:



A fejlesztés tervezésének jelenlegi szakaszában a fázis III és Fázis IV vizsgálatok (az ábrán barna háttérrel jelennek meg) tervezése még nem indokolt, mivel azokra csak a korai humán fejlesztés sikeres befejezése, és a fejlesztési hipotézis igazolása után kerülhet sor.

A T1D minden fázisában lehet terápiás értéke az orális inzulinnal antigénspecifikus toleranciát indukáló kezelésnek. Az 1. részfeladat keretében a már leadott fejlesztési tervben részletesen ismertettük a lehetséges klinikai fejlesztési fázisokat.

A T1D második fázisában lévő betegeket nagy hatékonysággal azonosítani lehet az autoantitestek (≥ 2) jelenléte és a diszglykémia (OGTT) alapján. A tünetek megjelenése előtt a betegek azonosítása szűrővizsgálatot igényel. A T1D-es betegek gyermekei közt 5%-ban alakul ki később T1D, ezért ezekben az esetekben hatékonyabb a szűrés, de az így azonosítható esetek száma messze nem elegendő egy klinikai vizsgálat számára. Az alábbi ábra a T1D incidenciáját mutatja a kor függvényében. A görbe csúcsa 10-12 év köré esik, ezért az 1-2 fázisú betegek kimutatására 10 éves kor alatt kínálkozik a legnagyobb esély.



Forrás: The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden. Rawshani A et al. Diabetologia. 2014 Jul;57(7):1375-81.

Magyarországon évente 200-250 új T1D jelenik meg gyermekkorban és ennek mintegy fele 10 éves kor előtt.

2-7 éves, T1D predispozícióval rendelkező gyerekek követése esetén a T1D legnagyobb megjelenési valószínűsége beleesik egy még tolerálható öt éves követési időbe. A teljes 2-7 éves korcsoport mintegy 420.000 fő Magyarországon. Közülük a rendelkezésre álló adatokon alapuló szimulációs számítások szerint várhatóan 1200-nál alakul majd ki T1D, és kb. 300 gyereknél ez 12 éves koruk előtt következik be. Az 1-2 stádiumú T1D-es betegeket csak szűréssel lehet megtalálni, gyerek populációs szűrések a vizsgálatok 0,3%-ban mutatnak ki szigetsejt ellenei autoantitestet (2-5 éves korcsoport). A két autoantitestet hordozó gyerekek mintegy 20%-ában alakult ki diabétesz 5 éven belül. A β -sejt működés zavara alapján a kiválasztási arány javítható, de ez azzal jár, hogy a szűrés hatékonysága becsülhetően a felére csökken, ha 50%-os diabétesz megjelenést várunk a kiválasztott csoportban 5

éven belül. Tehát 100 potenciális vizsgálati jelölt kiválasztásához kb. 66.000 gyerek szűrését (auto antitest, OGTT) kell elvégezni.

A harmadik fázisú T1D-es betegek a tünetek alapján már azonosításra kerültek. A csoport legnagyobb hátránya, hogy az **általános nézet szerint** a tünetek megjelenésekor, évekkal az immunológiai folyamat elindulása után **a betegekben már kevésbé váltható ki immunológiai tolerancia**. A patológiás elváltozások a betegség tartamával arányosan halmozódnak (pl. epigenetikai változások jelennek meg), ami jól magyarázhatja a csökkent terápiás érzékenységet.

A már diabéteszes betegek esetén a kezelés hatásának megítélését nehezíti, hogy a tünetek megjelenésekor a β -sejtek jelentős része már elpusztult és az inzulintermelés helyreállításához a β -sejtek proliferációja is szükséges az autoimmunitás felfüggesztése mellett. Az inzulinkezelés miatt az immunológiai kezelés hatását csak az inzulinigény és a C-peptid szint változása alapján lehet mérni. Az immunológiai hatás egyszerűen becsülhető az autoantitestek mennyiségi változása és a T_{reg} limfociták számának változása alapján. Ugyancsak bonyolítja a hatás megítélését, hogy a diabétesz diagnosztizálását követően inzulinkezelés mellett, vagy akár a nélkül is, mintegy az esetek felében a betegek állapota átmenetileg javulást ("honeymoon period") mutat. A már diabéteszes betegek esetén a β -sejt funkció kisfokú javulásának lehet értékes eredménye, mert az exogén inzulin mellett hozzásegíthet az egyenletesebb egész napi glukózsint fenntartásához, aminek hosszú távon a szövődmények csökkenése lehet az eredménye.

Az immunológiai tolerancia kialakulását igen jelentősen befolyásolhatja a tolerancia kiváltására alkalmazott antigén mennyisége. A rágcsálóban hatékony antigén mennyisége alapján csak nagy kockázattal választható egyetlen humán dózis, ezért legalább két human antigén dózis vizsgálata kívánatos.

A CD-3 ellenes antitestek legalább két évvel késleltetni tudják a humán T1D megjelenését. Ezért egy új prevenciós célú eljárástól legalább ez a hatékonyság elvárható, hogy terápiás értéke legyen.

Ezekből a feltételekből – a kontroll csoportban 5 év alatt 50%-os diabétesz megjelenése, a kezelt csoportban 2 évet késik a megbetegedés – a sikeres vizsgálathoz szükséges esetszám 25-27 betegnek adódik karonként, hogy a placeboval és orális inzulinnal kezelt csoportok közt $p < 0,05$ megbízhatósággal különbséget tudjunk tenni.

Ez azt jelenti, hogy két inzulin dózis esetén 75-80 beteget kellene bevonni a vizsgálatba, ami mintegy **50 ezer gyerek szűrését** igényli. Debrecen körzetében mintegy egymillió ember él, a 2-5 éves korcsoport nagysága mintegy 70.000 fő. Ez azt jelenti, hogy szinte a teljes korcsoport vizsgálatára szükség lenne abban az esetben is, ha extrém magas a hajlandóság a vizsgálatban való részvételre. Az alacsony vizsgálati hajlandóság ugyanakkor valószínű, mivel a gyerekek még nem mutatnak klinikai

tüneteket, nem betegek, ezért a szülők nem szívesen teszik ki a gyerekeket vizsgálati fázisban levő gyógyszerrel folytatott kezelésnek, különösen akkor, ha a családban nincs T1D-es beteg. Alacsonyabb vizsgálati hajlandóság esetén Debrecen méretű város vonzáskörzete nem elégséges a szükséges betegszám megtalálására.

Ugyanakkor létező gyakorlat a gyerekek T1D rizikójának szűrése. A Helmholtz Zentrum Münchenben vezette be a világon először gyerekek T1D rizikójának nagy volumenű szűrését az autoantitestek alapján, és 2015-19 közt több, mint 90.000 vizsgálatot végeztek. Figyelembe véve a nagy volumenű vizsgálat rendkívüli költségét, célszerűbbnek látszik a klinikai vizsgálattal egy már működő szűrőrendszerhez csatlakozni, mint a vizsgálatok céljából új vizsgáló rendszert alapítani.

Jelenleg nincs klinikai vizsgálat, ami irányadó lenne a várható hatékonyságra. A preklinikai vizsgálatok eredményeire lehet alapozni majd a vizsgálatot. A vizsgálat célozhatja az inzulintermelés részleges helyreállítását legalább 3 évig. Rövidebb idejű, vagy kisebb hatásnak nincs terápiás értéke, ha a beteg úgyszólván inzulin kezelésen van. Legjobb esetben is csak a betegek egy része fog reagálni a kezelésre. Amennyiben a kezelt betegek 25%-ban látunk javulást és placeboval kezelt betegeken ez az arány négyszer kisebb, akkor karonként 30-40 beteg esetén értékelhető lehet a vizsgálat. Amennyiben a kezelésre reagáló betegek aránya ennek a fele, akkor karonként 80-100 beteg esetén várhatunk csak kimutatható hatás.

Ennek alapján egyedül Magyarországon nem lehet klinikai fejlesztést kivitelezni, ehhez nemzetközi vizsgálatot kell végezni. Ez az egyik legfontosabb konklúzió, amit a kutatási adatokból megismertünk. Egy ilyen program megvalósítása azonban fontos lenne a diabetes prevenciója szempontjából, és nemzetközi összefogással megvalósítható. A gyermek klinikai vizsgálatok számának és hatékonyságának erősítésére az Európai Unió létrehozott egy Páneurópai Gyermekgyógyászati vizsgálati hálózatot (c4c – connect for Children - <https://connect4children.org/>), melynek magyarországi HUB-ja a Gyermekgyógyászati Klinikai Vizsgálói Hálózat – www.mcrn.hu. A magyarországi szervezeten keresztül felvettük a kapcsolatot a C4C hálózat szakmai vezetésével. Megcsináltunk egy fejlesztési program tervet, melynek az elemei a következők voltak:

- A kialakított klinikai fejlesztési terv alapján a magyar HUB, az MCRN Hungary segítségével elindítottunk egy folyamatot, melynek során felvettük a kapcsolatot a c4c tudományos bizottságával. A c4c board felé prezentáltuk a projektet, és kiválasztottuk a tudományos szakértőket. Az európai hálózat kialakításának a célja volt, hogy az akadémiai szektorból érkező innovatív gyermekgyógyászati fejlesztéseket elősegítse, így nagy nyitottságot tapasztaltunk, és a hálózat szívesen részt venne a fejlesztésben.

- A szakértőknek elküldtük a tervezett fejlesztési programot, és több körben, online konferenciákon keresztül elkészült egy közös „advice report”, melynek eredményét beépítettük a további fejlesztési tervbe.
- Ennek alapján összegyűjtöttük az uniós gyermek diabétesz vizsgálóhelyek listáját, ezek a vizsgálóhelyek benne vannak az egységes európai c4c hálózatban.
- A klinikai fejlesztés volumene túlmutat jelen pályázat forrásain, de ezzel a munkával egy olyan klinikai program alakult ki, melyhez további uniós forrásokat is be lehet vonni.
- Az Egyetemmel közösen egyeztetett irányoknak megfelelően egy komplett európai klinikai programot készítettünk elő, az első klinikai vizsgálat protokoll tervezetét módosítottuk a „feasibility” eredményei alapján.
- Előkészítettük az európai grant beadásának tervezetét. A feasibility eredménye alapján egy 10 millió euro költségvetésű klinikai fejlesztési terv alakult ki. A grant beadásához az európai gyermek vizsgálói hálózat szakmai támogatásával is számolhat a project.

A fejlesztési project ezen részfeladata sikeresen lezajlott, hiszen létrejött egy szakmailag megalapozott komplex fejlesztési terv. Ez a munka megmutatta a lehetőséget, (további nemzetközi, európai együttműködéssel, forrásbevonással) - hogy az orális inzulin, min egy speciális „vakcina” terméké, megelőző eljárássá válhat ebben a súlyos kórképben.

Budapest, 2022. november 15.

Dr. Skorán Ottó
ügyvezető igazgató



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Harmonizált „Feasibility” működési rend (SOP)

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

A klinikai vizsgálat feasibility folyamatainak kialakítása – harmonizálációs feasibility prokollok kialakítása a centralizált Európai gyermekgyógyászati központok (national HUB-ok) működési rendjéhez

A feasibility folyamatok kialakítása során a „Collaborative Network for European Clinical Trials for Children – C4C” hálózat magyar képviselőjét kerestük fel. A hálózat a tagországoknak biztosít „strategic feasibility advice” szolgáltatást. A folyamat első lépéseként a c4c által kialakított „Trial Specific Feasibility Process Pilot for non-Industry Proof of Viability Trials” előirat (777389-c4c) alapján kezdtük el a működési rend kialakítását. Kidolgoztunk a projectre specializált szabvány műveleti előirat rendszert a feasibility-re, valamint kidolgoztuk a vizsgálat elvégzéséhez szükséges vizsgálóhelyi működési előiratok tervezetét is. Ennek alapján a klinikai fejlesztés végrehajtható lesz a különböző vizsgálóhelyeken.

Elkészült dokumentumok:

- Protocol_Feasibility_Assessments_SOP tervezet
- Szabványműveleti Előirat (SOP) rendszer tervezet

Protocol_Feasibility_Assessments_SOP tervezet

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

Standard Operating Procedure	SOP No: Version: 1 Effective Date: __/__/__
-------------------------------------	--

Title: Assessing Protocol Feasibility

	NAME	SIGNATURE	DATE
PREPARED BY			
REVIEWED BY			
APPROVED BY			

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

2.1 Purpose

This Standard Operating Procedure (hereinafter SOP) describes the procedures for assessing the feasibility of conducting a study at [STUDY SITE(S)] in compliance with standard protocol.

[STUDY SITE(s)] is/are committed to maintain the highest scientific, clinical and ethical standards while conducting clinical research. Further, [STUDY SITE(s)] is/are committed to comply with all applicable regulations, laws and guidelines in this regard. In view of the same, before agreeing to participate in a clinical research study, the Principal Investigator(s) (PI) and STUDY SITE(s) must agree to the scientific, clinical, and ethical merits of the study; the financial impact to the hospital; compliance with regulations/laws; and the operational feasibility of conducting the study at [STUDY SITE(s)]. This standard operating procedure (SOP) describes the steps for assessing the feasibility of conducting a research study at [STUDY SITE(s)].

Additionally, STUDY SITE(s) and PI consider the potential benefits of proposed studies to Disease control at [STUDY SITE(s)] and development of the department's research portfolio.

This standard operating procedure (SOP) describes the steps for fulfilling the regulatory, medical, and ethical requirements for assessing the appropriateness and feasibility of implementing a protocol within the [STUDY SITE(s)] research network.

2.2 Scope

This SOP applies to the activities involved in assessing protocol feasibility for all research studies conducted at [STUDY SITE(S)] involving human subjects.

This SOP applies to the assessment of protocols and funding for non-investigator initiated commercial and/or academic studies.

2.3 Procedure

2.3.1 Feasibility questionnaire

When contacted to organize a clinical research study, the Sponsor/CRO/other study organizer entity will examine the Study Protocol and assess:

2.3.1.1 Clinical/Scientific/Ethical Feasibility

- Clinical importance to patients.
- Scientific merit.
- Benefits and risks associated with the protocol.

2.3.1.2 Operational Feasibility

- Personnel and other resources required to conduct the study.

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

- Listing potential sites having access to patients meeting the inclusion / exclusion criteria of the study.
- The level of interest expected from the physicians needed to recruit patients into the study.
- The operational complexity of the protocol.

The Sponsor/CRO/other study organizer entity subsequently develops a feasibility questionnaire that covers the aspects detailed above. This questionnaire is then distributed among the previously identified [STUDY SITE(S)]. The main aspects of a generic feasibility questionnaire are described in Appendix 1.

2.3.2 Protocol Assessment

When a Sponsor/CRO/other study organizer entity contacts the study site either directly Principal Investigator (PI) or the Department of Clinical Research of the Hospital (if any such department exists) about a potential study, the Principal Investigator (PI) will assess whether or not it would be feasible to conduct the protocol with the existing staff and facilities. PI can use protocol checklist to ensure if protocol is feasible to conduct at [STUDY SITE(S)]

The PI will discuss the protocol with the Sponsor/CRO/other study organizer entity, his/her research staff and the relevant hospital authorities.

The Investigator, and research staff will review the protocol to ensure the following:

2.3.2.1 Clinical/Scientific/Ethical Feasibility

- Clinical importance to [STUDY SITE(s)] patients.
- Scientific merit.
- Benefits and risks associated with the protocol.
- Consistency with the priorities of the hospital and the clinical department.

2.3.2.2 Operational Feasibility

- Availability of personnel and other resources required to conduct the study.
- Availability of patients meeting the inclusion / exclusion criteria of the study.
- The level of interest expected from the physicians needed to recruit patients into the study.
- The operational complexity of the protocol.
- Whether there are any conflicting studies in progress

2.3.2.3 Regulatory Feasibility

- The PI and/or Clinical Trial Coordinator (CTC) reviews the protocol to determine whether there is anything required that may be problematic when submitting the project to the Local Ethical Committee (IEC). As part of the review the PI/ CTC can consult with IEC representatives.

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

- The CTC must check the following points before submitting the protocol to the IEC for approval, as IEC determines:
 - Research studies have the resources necessary to protect participants.
 - Adequate time for the researchers to conduct and complete the research.
 - Adequate number of qualified staff
 - Adequate facilities
 - Access to a population that will allow recruitment of the necessary number of participants.
 - Availability of medical or psychosocial resources that participants might need as a consequence of the research.

2.3.2.4. Financial/ Legal Feasibility

- A detailed review of the costs, including staff time needed to complete protocol activities and patient visits are determined by the PI and the CTC.
- The PI and CTC prepare the budget worksheet.
- The budget worksheet is compared with the sponsor’s budget.
- The PI and CTC will negotiate with the sponsor to establish a feasible budget. Once an agreement is made, the budget will be signed by the PI and sent to the sponsor.
- If an agreement cannot be reached with the study sponsor to cover all costs of the study, the PI and CTC will work together to determine whether the study will be conducted at other [STUDY SITE(S)].
- The Legal expert will facilitate legal review of the contract.

2.3.3 Decision

All the above mentioned points (2.3.2.1, 2.3.2.2, 2.3.2.3 & 2.3.2.4) will be discussed in the respective meeting(s).

Decision will be taken by consensus in the dept meeting for the conduct of the protocol at [STUDY SITE(s)].

The PI will notify the Sponsor/CRO/other study organizer entity of the site’s decision. In the event that the protocol does not meet the above mentioned criteria the PI will inform the same to the Sponsor/CRO/other study organizer entity. The PI may at this time suggest changes in the protocol and have it reassessed.

2.4 Applicable Staff

This SOP applies to the entity running the feasibility process of a given clinical research trial as well as all the personnel of the clinical research team who may be responsible for making decisions regarding conduct of the research studies at [STUDY SITE(s)]. These include the following:

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

- PI
- Sub-investigator(s) (if any)
- Legal Expert(s)
- Clinical Research Team including nurses, fieldworkers, lab staff etc

2.5 Staff responsible for Implementation

PI will ensure that the research team involved in the conduct of the study will comply with this site SOP.

PI will ensure that the research team at [STUDY SITE] are appropriately trained and in the event that a Protocol is modified, provide training regarding the change(s) and ensure their compliance with the changes.

2.6. Feasibility report

If a PI of a potential [STUDY SITE] decides to undertake a proposed Clinical Research Study, he/she completes the feasibility questionnaire and return it to the Sponsor/CRO/other study organizer entity.

The Sponsor/CRO/other study organizer entity collects and reviews all returned feasibility questionnaires. After compiling and analyzing the questionnaire data then the Sponsor/CRO/other study organizer entity decides if the research study may be feasible.

The findings and situation assessment is then summarized in a feasibility report that is communicated to the originator of the given clinical research study.

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

Appendix 1 Generic Protocol Feasibility Questionnaire checklist:

Factors to consider:

1. Population	
Do you have access to the right patient population?	
Will you need to recruit patients from external sources? If so, will sponsor provide funding?	
Is the proposed enrollment goal realistic?	
Is the proposed enrollment period realistic?	
Will enrollment compete with other studies seeking the same patients?	
Are inclusion/exclusion criteria overly restrictive? (Consider the likely screen failure ratio and the number of screen failures)	
Do you expect a significant number of adverse events? (How ill is this population?)	
2. Protocol	
Is the protocol well designed?	
Is the protocol ethical? Will the IEC have problems with it?	
Is the study question important?	
Will the subjects benefit from participating in the study?	
Is the sponsor willing to consider suggestions or modifications if you do not think the protocol is feasible as written?	
Can other services (e.g., lab, radiology) meet the protocol requirements?	
Is necessary equipment available?	
Are patient compliance problems likely? If so, will it be necessary to monitor subjects' compliance with time-consuming phone calls or postcards, etc?	
Are case report forms adequate?	
Are drug or device storage/accountability requirements complicated?	
Will the drug be available for patients at the end of the study? (This may impact patient satisfaction.)	
3. Procedures	
Are procedures frequent?	
Are procedures difficult, e.g., elderly patients asked to swallow pills?	
Are procedures painful?	
Is the dosing schedule complex?	
4. Staff	
Are qualified staff available?	

SOP TITLE:	Assessing Protocol Feasibility
SOP Version No:	01
Date:	__/__/__

If needed, is training available?	
Does the PI have adequate time to devote to the protocol?	
Are additional specialists needed?	
Are study visits complex, presenting possible scheduling difficulties, e.g., how many different study staff will subjects encounter in a given visit?	
5. Budgets	
Does preliminary budget appear adequate?(Sponsors or investigator generated)	
If the study is canceled prior to enrollment, will the sponsor pay for pre-study activities, e.g., IEC submission, meetings, chart reviews?	
Will sponsor pay for an adequate number of screen failures (especially important for difficult protocols)?	
Will the proposed payment schedule allow you to keep afloat, e.g., adequate up-front payment; payments paced according to work required by protocol?	
Any other protocol required equipments or procedure etc	
6. Other	
Is adequate space available?	
Will electronic or remote data retrieval systems be used? If so, will Sponsor provide training?	
Does the sponsor/PI expect this study to be audited by the regulatory bodies?	

Szabványműveleti Előirat (SOP) rendszer tervezet

Tartalomjegyzék (Table of contents)

A vizsgálóhely szervezeti SZME-i (General site SOPs)

A Szabvány Műveleti Előírások készítése, elfogadása és revíziója <i>Preparation, Approval and Revision of SOPs</i>	SZME-INV-101-02
A vizsgálóhely szervezeti felépítése, kinevezési-, helyettesítési rendje és a személyi dokumentáció <i>Organisational Structure of the Clinical Site, Regulation of Assignment and Replacement Order</i>	SZME-INV-102-02
Oktatás, képzés <i>Training, Education</i>	SZME-INV-103-02

A klinikai vizsgálat kivitelezésével kapcsolatos SZME-k (Procedural SOPs)

A klinikai vizsgálat indításának valamint az illetékes Etikai Bizottsággal történő együttműködés helyi szabályozása <i>Local Regulation of Study Start-up and Communication with Local Ethics Committee</i>	SZME-INV-201-03
A vizsgálati dosszié <i>Investigator Site File</i>	SZME-INV-202-02
A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége <i>Duties and Responsibilities of the Principal Investigator and Subinvestigators</i>	SZME-INV-203-02
A vizsgáló nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége <i>Duties and Responsibilities of the Study Nurses and Study Coordinators</i>	SZME-INV-204-02
A vizsgált személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése <i>Recruiting, Enrollment of Clinical Trial Subjects into the Trial, Carrying out Medical Examinations Specified in the Study Protocol</i>	SZME-INV-205-02
Vér-és egyéb biológiai minták levétele és kezelése <i>Taking and Handling of Blood and Other Biological Samples</i>	SZME-INV-206-02
Laboratóriumi vizsgálatok <i>Laboratory Examinations</i>	SZME-INV-207-02
Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásdokumentumok kezelése <i>Completion of CRFs, Handling of Source Documents</i>	SZME-INV-208-02
A vizsgálati készítményekkel kapcsolatos tevékenység <i>Activities Related to Study Preparations</i>	SZME-INV-209-02
A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró) <i>Monitoring of the Clinical Trials (site selection, initiation, routine and closure visits)</i>	SZME-INV-210-02
A klinikai vizsgálatok auditálása és inspekcója <i>Audit and Inspection of Clinical Trials</i>	SZME-INV-211-02
A vizsgálóhely orvosi műszereinek/eszközeinek helyes használata <i>Proper Use of Medical Equipment/Instruments</i>	SZME-INV-212-02
Nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események kezelése, dokumentálása, jelentése és utánkövetése <i>Management, Administration, Reporting and Follow-up of the Adverse Events, Serious Adverse Events</i>	SZME-INV-213-03
Számítógép használata, adatvédelem <i>Use of PC, Clinical Data Safety</i>	SZME-INV-214-02

Tartalomjegyzék (Table of contents)

Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése <i>Archiving of the Documentation of Clinical Trials</i>	<i>SZME-INV-215-02</i>
A vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés illetve protokollsértés kezelése <i>Handling of Accidental Protocol Violation and/or Deviation</i>	<i>SZME-INV-216-02</i>
Veszélyes hulladékok kezelése <i>Handling of dangerous waste</i>	<i>SZME-INV-217-01</i>

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

SZME-INV-101-02

**A Szabvány Műveleti Előírások készítése, elfogadása és revíziója
Preparation, Approval and Revision of SOPs**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör) 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör) 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</i>
--	---

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
 - 3.1. Formai és tartalmi követelmények:
 - 3.1.1. Kódolás:
SZME-INV „aaa”-„bb”, ahol
 - 3.1.2. Fejléc:
 - 3.1.3. Lábléc:
 - 3.1.4. Címlap:
 - 3.1.5. Tartalmi rész:
 - 3.2. Mellékletek
 - 3.3. Nyelvezet:
 - 3.4. Jóváhagyás, módosítás és visszavonás:
 - 3.5. Hatályba lépés és oktatás:
 - 3.6. Érvényesség:
 - 3.7. Szétosztás és archiválás:
4. Felelősségi körök
5. Hivatkozások
6. Verzió történet
7. Mellékletek listája

1. Célkitűzés:

A vizsgálohely tevékenységeit szabályozó Szabvány Műveleti Előírások (továbbiakban SZME) készítésének formai és tartalmi követelményeinek megadása, a kiadás, módosítás, felhasználás, nyilvántartás, szétosztás és revízió folyamatának meghatározása.

2. Általános leírás:

A Szabvány Műveleti Előírások fő célja a vizsgálohely klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tevékenységeinek áttekinthető, egységes utasításokba való tömörítése a nemzeti és nemzetközi szabályoknak, valamint a Helyes Klinikai Gyakorlat (International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice, továbbiakban: ICH-GCP) irányelveinek megfelelően.

Az SZME-k rögzítik azokat a követendő eljárásokat, amelyek a klinikai vizsgálatok GCP-konform tervezését, végrehajtását, a pontos adatközlést, a korrekt vizsgálati eredményeket biztosítják.

A klinikai vizsgálatban résztvevő valamennyi munkatárs javasolhatja az intézmény szakmai vezetőjének egy új SZME írását, kiadását, ill. a meglévők módosítását. Az SZME kidolgozására az intézmény szakmai vezetője kéri fel az adott témában legjártasabb munkatársát.

3. Részletes tudnivalók:

3.1. Formai és tartalmi követelmények:

3.1.1. Kódolás:

Minden egyes SZME egyedi azonosítószámmal rendelkezik. Az azonosítószám az alábbi rendszerrel készül:

SZME-INV „aaa”-„bb”, ahol

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

- „aaa” jelenti az SZME típusát és egyedi hivatkozási számát:
 - 101-199 – Általános szervezeti és adminisztrációs SZME-k,
 - 201-299 – A klinikai vizsgálattal kapcsolatos tevékenységek
- „bb” jelenti az SOP változatának számát:
pl.: INV-101-01

3.1.2. Fejléc:

A fejléc tartalmazza az SZME tulajdonosának logóját, valamint „Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere” feliratot.

3.1.3. Lábléc:

A lábléc tartalmazza az SZME számát és címét, az oldalszámozást (n –dik oldal az x ből, ahol „ n ” az aktuális oldal számát, és az „ x ” a dokumentum összes oldalszámát jelenti), a „Helyettesített verzió”, a „Bizalmas”, a „Mellékletek száma” feliratot, valamint az SZME tulajdonosának nevét.

3.1.4. Címlap:

A címlap a következőket tartalmazza:

- SZME száma és címe,
- SZME-t készítő személy neve, beosztása és dátummal ellátott aláírása,
- SZME-t tartalmilag ellenőrző személy neve, beosztása és dátummal ellátott aláírása,
- SZME-t jóváhagyó felelős személy neve és dátummal ellátott aláírása,
- Az SZME eredeti lejárat dátuma
- Az SZME változatlan tartalommal történő újraérvényesítése (az érvényesítés dátuma és az érvényesítő neve és dátummal ellátott aláírása) – ha értelmezhető

3.1.5. Tartalmi rész:

Az SZME tartalmi része az eljárás tömör, logikailag jól felépített, világosan megfogalmazott leírását tartalmazza, amelyre a cím utal. Annyira legyen részletes, hogy a szakmában átlagosan jártas személy a leírást követve a feladatot el tudja végezni, és megfelelően tudjon dokumentálni. Az SZME-kben szereplő állításoknak kategorikusnak kell lenniük, a fogalmazás nem lehet kétértelmű, vagy zavaros. Formáját tekintve a tartalmi rész a következő fejezeteket tartalmazza:

1. Célkitűzés
2. Általános leírás
3. Részletes tudnivalók
4. Felelősségi körök
5. Hivatkozások
6. Verzió történet
7. Mellékletek listája

3.2. Mellékletek

Az SZME-k mellékletei olyan naplók, űrlapok stb., amelyek a vizsgálóhellyel és/vagy a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tevékenységek dokumentálását segítik. A mellékletek ezért az SZME-ktől függetlenül is használhatók. Ilyen esetben a melléklet lábrészében csak annak az SZME-nek a száma szerepel, amelyben az illető melléklet definiálásra

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

került. A származtatott melléklet – a tervezés alapelveinek megváltoztatása nélkül – célszerűen adaptálható, amennyiben azt pl. egy klinikai vizsgálat speciális igénye szükségessé teszi.

3.3. Nyelvezet:

A kétnyelvű cím kivételével, magyar.

3.4. Jóváhagyás, módosítás és visszavonás:

Az SZME-ket az intézmény ügyvezető igazgatója, vagy orvosigazgatója hagyja jóvá. Az SZME módosítására akkor kerül sor, ha az SZME-ben foglaltaktól eltérő szabályozás válik szükségessé. Az SZME-ket 3 évente kell revízió alá venni, s amennyiben továbbra is változtatás nélkül hatályosak, dátummal és az intézmény ügyvezető igazgatója, vagy orvosigazgatója aláírásával kell érvényesíteni.

Ha hatályát veszítette az SZME, úgy azt is jelölni kell: "Érvénytelen", dátum és aláírás ekkor is szükséges. Az érvényét veszített SZME-k törzspéldányát archiválni kell ugyanúgy, mint a vizsgálati dokumentációt. A módosított SZME-knél a kiadási szám változása jelzi, hogy nem új SZME-ről van szó. Az érvényét veszített munkapéldányokat a Szétosztási Lista (1. sz. melléklet) alapján dokumentáltan vissza kell vonni.

3.5. Hatályba lépés és oktatás:

Az SZME-k a jóváhagyást követő 2 hét múlva lépnek hatályba. Ezalatt az érintett dolgozóknak az SZME tartalmából oktatásban kell részesülniük. Ennek dokumentálása az SZME Tudomásulvételi Lapjának (2. sz. melléklet) aláírásával történik. Ezeket a dokumentumokat az SZME eredeti (törzs-)példányával együtt kell tárolni.

3.6. Érvényesség:

Az SZME-k érvényessége a jóváhagyást követő 3 év.

3.7. Szétosztás és archiválás:

A törzspéldányok számozás nélküliek. A dolgozóknak a tevékenységük végzéséhez szükséges SZME-k számozott munkapéldányát kell biztosítani és ezt a Szétosztási Listán kell nyilvántartani. Minden SZME-hez szétosztási listát kell rendelni, melyet a törzspéldányokkal kell tárolni.

Az intézményben folyó klinikai vizsgálatok vizsgálatvezetőit az intézmény szakmai vezetője jelöli ki. Az SZME gyűjteményt központi helyen kell tárolni, ahonnan a dolgozók a munkájukra vonatkozó minden SZME-t előkereshetnek és munkájukhoz felhasználhatják.

4. Felelősségi körök

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
SZME jóváhagyása, érvényesítése és visszavonása	ügyv. igazgató, orvosigazgató
SZME írásáért, szétosztásáért, archiválásáért felelős személy kijelölése	ügyv. igazgató, orvosigazgató
Annak biztosítása, hogy a végrehajtásért felelős személyek ismerjék az SZME-k tartalmát és abból dokumentált képzést kapjanak.	ügyv. igazgató, orvosigazgató

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME képzést végző személy kijelölése	ügyv. igazgató, orvosigazgató

5. **Hivatkozások**

Nincs.

6. **Verzió történet**

INV-101-01 – Kisebb formai változások; Az eljárásrend módosítása

7. **Melléletek listája**

- 1.sz. melléklet: SZME Szétosztási Lista
- 2.sz. melléklet: SZME Tudomásulvételi Lap

SZME-INV -101-01 2.sz. melléklet
SZME Tudomásulvételi Lap

SZME száma: _____

Ezennel kijelentem, hogy a megfelelő tájékoztatást a fent jelzett SZME-ről megkaptam, tartalmát teljes egészében megértettem, az előírásait betartom.

#	Név (nyomtatott betűvel)	Aláírás	Dátum (ÉÉÉÉ/HHH/NN)
1			20__/____/___
2			20__/____/___
3			20__/____/___
4			20__/____/___
5			20__/____/___
6			20__/____/___
7			20__/____/___
8			20__/____/___
9			20__/____/___
10			20__/____/___
11			20__/____/___
12			20__/____/___
13			20__/____/___
14			20__/____/___
15			20__/____/___

SZME-INV-102-02

A vizsgálohely szervezeti felépítése, kinevezési-, helyettesítési rendje és a személyi dokumentáció
Organisational Structure of the Clinical Site, Regulation of Assignment and Replacement Order

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör) 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör) 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</i>
---	--

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verziótörténet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

A vizsgálohelyen dolgozók munkakapcsolatának, felelősségi körének, alá-fölérendeltségi viszonyának, helyettesítési rendjének meghatározása a klinikai vizsgálat során, valamint a vizsgálohelyen fenntartandó személyi dokumentációval kapcsolatos tudnivalók.

2. Általános leírás:

Ez a Szabvány Művelési Előírás (SZME) a klinikai vizsgálatban résztvevő vizsgálohely szervezeti felépítését szabályozza a vizsgálohelyen, valamint illeszkedését az intézet szervezeti struktúrájához, ami eltérhet a meglévő szervezeti struktúrától.

Az intézményben zajló klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tevékenységeket az intézmény szakmai vezetője hangolja össze, aki egyben vizsgálatvezetői feladatkört is betölthet. A klinikai vizsgálatok indítása során elsődleges kapcsolattartó a megbízók (szponzor), kutatásszervezők (CRO), a vizsgálati hálózatot működtető partner (SMO) és az intézmény vezetősége között. Felelős a vizsgálohely személyi és tárgyi feltételeinek valamint a személyzet oktatásának biztosításáért (SZME-INV-103) továbbá az SZME-kel kapcsolatos feladatok ellátásáért és biztosításáért (SZME-INV-101).

A klinikai vizsgálat protokolljának elfogadását követően a vizsgálatvezető írásban nevezi ki a klinikai vizsgálatban résztvevő orvos munkatársakat, vizsgálati nővéreket, koordinátorokat ### sz. melléklet), meghatározva a vizsgálatban betöltendő szerepüket, felelőségüket (a pontos feladatmeghatározás a vonatkozó SZME-kben található), valamint meghatározza az egyes vizsgálatban résztvevő személyek helyettesítési rendjét.

Amennyiben a klinikai vizsgálat során adatrögzítésre, statisztikai feldolgozásra kerülne sor, úgy annak felelősét ugyancsak a vizsgálatvezető nevezi ki.

A kinevezés, a feladatkörök betöltésének időtartama: a munkatársakat a vizsgálat vezetője a vizsgálat kezdetén, vagy az illető munkatársnak a vizsgálatba történő belépésekor bízta meg. Amennyiben a vizsgálat befejezése előtt valamely munkatárs kilép a vizsgálatot végzők közül, a vizsgálatvezető visszavonja a megbízást. Mindkét eseményt a ###-dokumentálni kell.

A ### kinevezési listát a vizsgálati dossziéba kell helyezni, és azzal együtt archiválni. A vizsgálatban résztvevők személyi dokumentációját naprakészen és a betekintésre illetékesek számára hozzáférhetően kell tartani.

3. Részletes tudnivalók:

3.1.

Az SZME-ben rögzített feladatok kivitelezésére csak olyan személyt nevezhet ki a vizsgálatvezető, aki ismeri a vizsgálati tervet, az SZME-ket az ICH-GCP irányelveit, és

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

megfelelo szakképzettséggel rendelkezik a klinikai vizsgálat feladatainak ellátására. A klinikai vizsgálatához szükséges tárgyi feltételeket a vizsgálohelyen lévo orvosi eszközök (EKG, RR mérő, stb.), irodai eszközök, személyi számítógép, telefon képezik.

3.2.

A vizsgálohely személyi dokumentációja a következőket tartalmazza.

- Összesített aláírás és kézjegy lista.
- Vizsgálat-specifikus kinevezési- és helyettesítési lista (amennyiben a megbízó/ CRO által nem biztosított).
- Szakmai önéletrajzok (legalább évente frissíteni szükséges).
- Munkaköri leírások másolati példányai (a vizsgálohely/intézmény minőségügyi előírásainak megfelelően).
- Szakmai megfelelést igazoló dokumentumok másolati példányai (diploma, nyelvvizsga igazolás).
- A szükséges képzések elvégzését igazoló dokumentumok másolati példányai.

Minden munkatárs maga felelős a személyi dokumentáció tartalmi frissítéséért. A tartalmi megfelelés felülvizsgálatát a klinikai vizsgálatok vonatkozásában a vizsgálatvezetőnek rendszeresen biztosítani kell.

A dokumentumok tárolására külön dossziét kell fenntartani, melynek tárolását biztonságos helyen, a következő személyek számára hozzáférhetően kell biztosítani:

- A vizsgálatvezető és az általa meghatalmazott személyek
- Megbízó képviselői monitorozás, audit céljából
- A hatóság ellenőrzési jogkörrel felruházott képviselői

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Vizsgálatvezető megbízása	Intézmény szakmai vezetője
Szakszemélyzet írásban történő kinevezése	Vizsgálatvezető
Adatkezelő, statisztikai feldolgozó kijelölése, kinevezése	Vizsgálatvezető
A személyi dokumentáció folyamatos karbantartása	Minden munkatárs

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-101. A Szabvány Művelési Előírások készítése, elfogadása és revíziója

SZME-INV-103. Oktatás, képzés

SZME-INV-202. A vizsgálati dosszié

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-215. Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

6. Verziótörténet:

SZME-INV-102-01 – Kisebb formai módosítások; A melléletek átdolgozása

7. Melléletek listája:

- 1. sz.: A vizsgálohely személyzetének általános kinevezési-, helyettesítési listája.
- 2. sz.: Aláírás és kézjegy minta

LOGO
Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

SZME-INV-102-02. 1 sz. melléklet:
A vizsgálohely személyzetének általános kinevezési-, helyettesítési listája
Study personnel delegation of responsibility and replacement log

Megbízó	Vizsgálati készítmény	Protokoll száma, kódja	Oldal: ____
----------------	------------------------------	-------------------------------	--------------------

<i>Tevékenységi kódok</i> 1 = Vizsgált személyek tájékoztatása/beleegyezés megszerzése 4 = Forrásadat regisztrálás/forrásadat javítás 7 = Vizsgálati dosszié kezelése 10 = Megfigyelés, ápolás	2 = Orvosi vizsgálatok elvégzése, eredmények értékelése 5 = CRF kitöltés, adatok javítása 8 = Vizsgálati készítmény alkalmazása 11 = Ápolás ellenőrzése	3 = Életjelek, magasság, súly, műszeres vizsgálatok (EKG, légzésfunkció stb.) mérése/elvégzése/regisztrálása 6 = CRF végső aláírása 9 = Vérvétel; plazma preparálás és kezelés X = Szakkonzió végzése (ha van ilyen)
--	--	---

#	Név/beosztás	Tevékenységi kódok	Helyettesíti (Név vagy # és tevékenységi kódok)	Visszavonva – ha értelmezhető (Dátum, aláírás)

Engedélyezte _____ (név) vizsgálatvezető _____ (dátum*) _____ (Aláírás)

* Ha valamely munkatárs megbízása e dátum után történik, akkor a megbízás kezdetének dátumát a megfelelő sor „Név/beosztás” sorában kell feltüntetni/aláírni.

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

**SZME-INV-102-02 2. sz. melléklet:
Aláírás és kézjegy minta/
Site Staff Signature Form**

Név	Aláírás	Kézjegy	Névkezdőbetűk	Dátum

SZME-INV-103-02

**Oktatás, képzés
Training, Education**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör)	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások
6. Verzió történet
7. Mellékletek listája

1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja szabályozni a vizsgálohely teljes személyzetének oktatását, képzését.

2. Általános leírás:

A klinikai vizsgálat végzésében szerepet vállaló minden egyes személynek megfelelő ismeretekkel, képzettséggel és gyakorlattal kell rendelkeznie saját feladata(i) elvégzéséhez.

Ennek értelmében a vizsgálohely személyzetének az alábbi oktatási formákat kell biztosítani.

- 1.) Általános International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice (továbbiakban: ICH-GCP) ismeretek, valamint az aktuális klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos törvények, rendeletek, irányelvek oktatása.
- 2.) Szakmai továbbképzések
- 3.) SZME-k oktatása
- 4.) Vizsgálatspecifikus oktatások

3. Részletes tudnivalók:

Az oktatások történhetnek belső és/vagy külső továbbképzések formájában. Minden képzést dokumentálni kell. A tréning dokumentációt a személyi dokumentációval együtt kell tárolni. Az oktatásokat csak megfelelően kvalifikált szakember végezheti.

Az oktatáson jelenléti ív aláírása kötelező. Az oktatást végző személy igazolást (certificate) állít ki. A vizsgálatban résztvevő személyek oktatásának biztosítása az intézeti szakmai vezetőjének kötelessége. Biztosítani kell, hogy az új belépők elsajátítsák a 2. fejezet 1.-3 pontjában felsorolt ismereteket, valamint a vizsgálohely személyzetének rendszeres szintentartó képzését ezen témákból. A képzések hatékonyságáról szóbeli vagy írásbeli számonkérés során kell meggyőződnie, melynek megtörténtét dokumentálni kell.

A vizsgálatokkal kapcsolatos képzés biztosítása a megbízó, és a helyi vizsgálatvezető felelőssége.

A vizsgálatvezetőnek valamint a vizsgálóorvosoknak legalább öt évenként akkreditált ICH-GCP tanfolyamon kell részt venniük. Az akkreditált ICH-GCP tanfolyamon történő részvételt lehetőség szerint biztosítani kell a vizsgálatokban résztvevő további munkatársaknak is. Az ICH-GCP ismeretek, valamint a klinikai vizsgálatok szempontjából jelentőséggel bíró hatályos törvények, rendeletek, irányelvek a rendszeres szintentartó oktatások részét kell képezzék.

Az új SZME-k oktatását a SZME INV-101 szabályozza. Új belépőknek a munkájukhoz kapcsolódó SZME-k oktatását biztosítani kell, az oktatás megtörténtét az SZME-khez tartozó Tudomásulvételi lap aláírásával is dokumentálni kell. Minden érintett dolgozó számára biztosítani kell továbbá az SZME- k új verziójának oktatását is.

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
A vizsgálohely személyzete oktatásának biztosítása, dokumentálása	Intézmény szakmai vezetője
Szakmai továbbképzés	Intézmény szakmai vezetője
SZME-k képzése	Intézmény szakmai vezetője
ICH-GCP oktatás biztosítása	Intézmény szakmai vezetője
Vizsgálat specifikus oktatás	Megbízó vizsgálatvezető

5. Hivatkozások

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME:

SZME INV-101. A Szabvány Művelési Előírások készítése, elfogadása és revíziója

6. Verzió történet

Első verzió

7. Mellékletek listája

1. sz. melléklet: Oktatási jelenléti ív
2. sz. melléklet: Igazolás

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME-INV-103-02. 1. sz. melléklet

Oktatási jelenléti ív

Jelenléti ív			
Oktatás témája:		Oktatás helyszíne:	
Oktató neve:		Oktatás dátuma:	
Oktató aláírása:			
Sorszám:	Név (nyomtatott betűvel):	Beosztás:	Aláírás:
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			

SZME-INV-103-02. 2. sz. melléklet

IGAZOLÁS

Igazoljuk, hogy

.....
hallgató belső továbbképzésen vett részt az alábbi tárgyban:

CÍM:

TÁRGY:

Hallgató:

Név:

Aláírás:

Beosztás:

Dátum:

Oktató:

Név:

Aláírás:

Beosztás:

Dátum:

SZME-INV-201-03

**A klinikai vizsgálat indításának valamint az illetékes Etikai Bizottsággal
történő együttműködés helyi szabályozása
Local Regulation of Study Start-up and Communication with Local Ethics
Committee**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20__/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör) 20__/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör) 20__/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</i>
--	---

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

A Vizsgálóhelyen a klinikai vizsgálat indításának, valamint az illetékes Intézményi Etikai Bizottsággal (továbbiakban: IKEB) való együttműködés helyi szabályozása a vonatkozó jogszabályokkal harmonizáltan.

2. Általános leírás:

A klinikai vizsgálatok indítása és lefolytatása a hatályos hazai jogszabályok valamint hazai és nemzetközi irányelvek figyelembevételével történhet. Az alkalmazandó jogszabályokat valamint irányelveket az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet is közzéteszi.

3. Részletes tudnivalók

A vizsgálat elindítását megelőzően a megbízó (szponzor) vagy a kutatószervező CRO kezdeményezi a vizsgálat megvalósíthatóságának (Feasibility) a lefolytatását. Ennek során a kezdeményező fél a vizsgálóhely számára a titkossági szerződés (Confidentiality Agreement) aláírása után elküldi a vizsgálat ütemtervét, protokoll összefoglalóját és/vagy protokollját, valamint a vizsgálat-specifikus megvalósíthatósági kérdőívet (Feasibility Questionnaire). Ezek alapján a vizsgálóhelynek el kell döntenie, hogy etikai és szakmai szempontból részt kíván-e venni a vizsgálatban és reálisan hány beteg beválasztását tudja az előírt idő-intervallumban vállalni. A megvalósíthatósági tanulmány lefolytatásáért az intézmény szakmai vezetője, vagy az általa megbízott vizsgálatvezető a felelős.

A klinikai vizsgálatok indításához a hatósági engedélyezés menetét az emberen végzett orvostudományi kutatások engedélyezésére vonatkozó hatályos hazai jogszabályok részletezik.

Mind a megbízónak, mind a megbízottnak rendelkeznie kell a klinikai vizsgálat lefolytatásához szükséges **felelősségbiztosítással**.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (továbbiakban: OGYÉI) a klinikai vizsgálat engedélyezése előtt a végleges vizsgálati protokollt központi Etikai Bizottsági véleményezésre terjeszti be. A hatósági engedélyt a vizsgálat lebonyolítására az OGYÉI az Etikai Bizottság (Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága - ETT KFEB) pozitív állásfoglalása birtokában adja ki.

A klinikai vizsgálatok tekintetében az IKEB feladata a vizsgálati alanyok jogainak, biztonságának védelme.

Az IKEB részére a vizsgálat megkezdése előtt a Megbízó megküldi az OGYI engedélyező határozatát, valamint a vizsgálati terv magyar nyelvű összefoglalóját.

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

A súlyos, nem kívánatos események tekintetében az IKEB-bel való kapcsolattartást részletesen az SZME-INV-213 tartalmazza. A vizsgálat lefolytatásával kapcsolatos etikai fenntartás esetén a vizsgálatvezető az IKEB-hez fordulhat.

A Vizsgálohely a központi Etikai Bizottsággal nem áll közvetlen kapcsolatban. A vizsgálat lefolytatásával kapcsolatos szakmai és/vagy etikai fenntartás esetén a vizsgálat vezetője a Hatósághoz (OGYÉI) fordul, és a szükséges etikai állásfoglalást a Hatóság kéri meg.

A humán vizsgálatok tényleges indításának feltétele a Megbízóval (szponzor vagy CRO) kötött **írásos szerződés**.

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
A megvalósíthatósági tanulmány lefolytatása	intézmény szakmai vezetője, vizsgálatvezető
A vizsgálat indításához, a hatósági engedélyezéshez a jogszabályokban, irányelvekben a vizsgálatvezető számára előírt feltételek biztosítása, betartása	vizsgálatvezető

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME:

SZME-INV-213. Nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események kezelése, dokumentálása, jelentése és utánkövetése

6. Verzió történet:

Helyettesített verzió:

SZME-INV-201-01 – Változott a vizsgálat engedélyezésének jogszabályi háttere, így módosult a 2 és 3 fejezet tartalmi része.

A 3. fejezet „Részletes tudnivalók” tartalma változott

A klinikai vizsgálohely minimum infrastruktúra és eszköz feltételei valamint a klinikai vizsgálohelyen biztosítandó dokumentáció külön mellékletben szerepel.

SZME-INV-201-02 – Kisebbségi formai változtatások; A hatóság (OGYÉI) megváltozott nevének átvezetése az SZME-ben

7. Mellékletek listája:

1. sz.: A Klinikai Vizsgálohely minimum infrastruktúra és eszköz feltételei
2. sz.: A Klinikai Vizsgálohely biztosítandó dokumentáció

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME-INV-201-03 1. sz. melléklet:

A Klinikai Vizsgálóhely minimum infrastruktúra és eszköz feltételei

Helyiségek	Megjegyzés
Betegváró, mellékhelyiségek	
Megfelelő helység a monitorozás és a dokumentációk vezetésének biztosítására	Zárható szekrény a vizsgálati dokumentáció (CRF, vizsgálati dossziék) elhelyezésére, nagyobb méretű asztal
Archívum a klinikai vizsgálatok dokumentációjának hosszú távú tárolására	A vizsgálatok dokumentumainak archiválása külső archiváló cég révén kerül megoldásra.
Megfelelő helyiség a klinikai vizsgálatok napi tevékenységeinek végzéséhez (vérvétel, EKG, fizikális vizsgálatok stb.)	A hatályos hazai jogszabályokban előírt feltételek
Vizsgálati készítmény megfelelő tárolására alkalmas helyiség	Biztonságos, megfelelő tárolási feltételek biztosítása szükséges. Zárható szekrény, ill. a hűtve tárolandó készítményekhez megfelelő hűtőszekrény álljon rendelkezésre. Napi dokumentált hőmérséklet regisztrációhoz hitelesített min-max hőmérő(k) szükséges(ek)
Eszközök	
2-8 °C-os hűtőszekrény a vizsgálati készítmények tárolására. - 20°C ill. szükség esetén -70 °C-os hűtőszekrény biológiai minta tárolására	A készülékek használhatóságának és karbantartásának rendszeres ellenőrzése és dokumentálása.
Kalibrált minimum-maximum hőmérő a hűtőszekrényhez	A vizsgálat alatt a hőmérséklet folyamatos regisztrálására van szükség
Hitelesített/kalibrált vérnyomásmérő, EKG készülék, magasság mérő, mérleg, hőmérő	A készülékek használhatóságának és karbantartásának rendszeres ellenőrzése és dokumentálása
A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközök és feltételek biztosítása	A sürgősségi ellátásra vonatkozó előírásoknak és rendeleteknek megfelelő sürgősségi tálca vagy kocsi biztosítása szükséges a személyzet által hozzáférhető helyen. Tartalmának rendszeres és dokumentált ellenőrzését valamint a sürgősségi ismeretek rendszeres, dokumentált oktatását biztosítani kell.
Laboratóriumi centrifuga (vérminták előkészítéséhez)	A készülékek használhatóságának és karbantartásának rendszeres ellenőrzése és dokumentálása
Vizsgálóágy ill. szükség esetén vizsgálószék	
Számítógép nyomtatóval, szélessávú internet, önálló fax és telefonvonal (esetleges külföldi) hívások, faxok lebonyolítására	eCRF esetén fel kell mérni a informatikai háttér megfelelőségét is

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME-INV-201-03 2. sz. melléklet:

A klinikai vizsgálóhelyen biztosítandó dokumentáció

Személyi és tréningdokumentáció

1. Aktualizált munkaköri leírások (az Intézmény belső rendelkezéseire igazodva)
2. Egy évnél nem régebbi szakmai önéletrajzok
3. Aláírás jegyzék
4. Megbízás és helyettesítési rend (klinikai vizsgálatokra vonatkozó)
5. Képzési dokumentáció
 - Szakképzettséget igazoló dokumentumok
 - Szakmai továbbképzést igazoló dokumentumok
 - GCP tanfolyamok igazolásai (vizsgálatvezetőknek 5 évnél nem régebbi akkreditált GCP tanfolyam igazolása szükséges)
 - Szabványműveleti Előírások (SZME) oktatásának igazolásai

Egyéb dokumentáció

1. Felelősségbiztosítás (klinikai vizsgálatokra vonatkozó)
2. SZME gyűjtemény
3. Vizsgálóhely ANTSZ engedélye
4. Intézeti laboratórium minősítését igazoló egy évnél nem régebbi dokumentumok
5. Intézeti laboratórium labor normál értékei

SZME-INV-202-02

**A vizsgálati dosszié
Investigator Site File**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör) 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör) 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) <i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</i>
--	---

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
 - 3.1. A vizsgálati dosszié fejezetei:
 - 3.2. A vizsgálati dosszié kezelésével kapcsolatos tudnivalók:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja meghatározni a vizsgálati dosszié tartalmi követelményeit és kezelését. A vizsgálati dosszié alkalmazása annak érdekében történik, hogy a vizsgálat lefolytatása során keletkező dokumentumok mindig rendszerezett, könnyen megkereshető módon álljanak rendelkezésre.

2. Általános leírás:

A szabályozott tevékenységek és tartalmi követelmények meghatározásánál az ICH-GCP 8. fejezetében megfogalmazottak az irányadóak. A vizsgálati dossziét a megbízó (szponzor) szállítja ki a vizsgálohelyre. A vizsgálati dosszié tartalmazza az adott klinikai vizsgálat dokumentációját a tartalomjegyzéknek megfelelően. A vizsgálati dossziét a vizsgálohelyen zárható helyen, csak az illetékes személyek számára hozzáférhetően kell tárolni. A vizsgálati dossziében lévő dokumentumok minden oldalán szerepelnie kell a vizsgálat kódjának (azonosítójának).

A dokumentumokat érkezési, illetve időrendi sorrendben kell elhelyezni a vizsgálati dossziében, a megfelelő fejezetekben. A monitorlátogatások során szükséges a vizsgálati dosszié ellenőrzése is, ezért az ellenőrzések alkalmával rendelkezésre kell állnia.

A vizsgálat befejeztével a vizsgálati dosszié teljes tartalmát archiválni kell. A vizsgálati dosszié alább felsorolt fejezetei iránymutatásul szolgálnak arra az esetre, ha a megbízó nem rendelkezik a vizsgálati dosszié részletes tartalomjegyzékére vonatkozóan.

3. Részletes tudnivalók:

3.1. A vizsgálati dosszié fejezetei:

1. A dokumentumok nyilvántartása. Ide kerülnek a vizsgálati dosszié lezárásakor (archiválás) a fejezetek előtti dokumentumok nyilvántartására szolgáló lapok másolatai
2. Protokoll, összes mellékletével együtt, protokollmódosítás(ok)
3. A készítmény ismertetője (Investigator's Brochure)
4. Szerződések, szerződésmódosítások, biztosítás és a hozzájuk tartozó levelezések, pénzügyi dokumentációk
5. Hatósági engedély(ek) és az engedélyezéssel kapcsolatos dokumentáció
6. Etikai Bizottság jóváhagyása, véleménye és a kapcsolódó dokumentáció és levelezés
7. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok és felelős személyek szakmai önéletrajzai, aláírásmintái
8. A vizsgálat felelős személyeinek kinevezése, helyettesítési rendje
9. A vizsgálati készítményekkel kapcsolatos dokumentáció és levelezések
10. Randomizációs lista és kódolásra vonatkozó információ (ha értelmezhető)

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

11. A megbízó (szponzor), a kutatásszervező (CRO) és a vizsgálo levelezése, egyéb levelezések (telefonbeszélgetésekről feljegyzések, vizsgálatokkal kapcsolatos ülések jegyzőkönyvei)
12. Vizsgálatindító monitorlátogatás jelentésének másolata, a monitorlátogatásokkal kapcsolatos dokumentáció
13. Audit/ inspekcio bizonylatok
14. Az alkalmazott orvosi/laboratóriumi mérések normál értékei, változások listája, készülékek, módszerek leírása, a laboratórium minősítő dokumentumai
15. Betegtájékoztató- és Beleegyező Nyilatkozat minta az aláírt példányok fellelhetőségének feltüntetése, amennyiben külön helyen kezelik
16. A betegek nyilvántartása, szűrt és a vizsgálatba bevont betegek listája
17. Forrásadatok (Amennyiben ezeket máshol tárolják, akkor fel kell tüntetni a pontos lelőhelyet. A forrásdokumentumokon szerepelnie kell a vizsgálatra és a betegre vonatkozó azonosító adatoknak.)
18. Súlyos nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos dokumentáció illetve fellelhetőségének feltüntetése
19. Vizsgálati adatlap minta (vizsgálatvezető által kitöltött, aláírt, dátumozott adatlapok másolatainak felelhetőségi helye)
20. Közti és lezáró vizsgálati jelentések
21. A vizsgálat biztosítása és kapcsolódó levelezés
22. Toborzással kapcsolatos dokumentáció (ha értelmezhető)
23. Vizsgálat személyek szűrés és randomizációs listái
24. Egyéb

3.2. A vizsgálati dosszié kezelésével kapcsolatos tudnivalók:

Amennyiben bármely fejezethez tartozó dokumentumok méretük, vagy terjedelmük miatt nem tehetők be a vizsgálati dossziéba, a megfelelő helyen jelezni kell azt, hogy a dokumentum milyen terjedelmű (oldalszám) és hol található.

A vizsgálati dossziét a vizsgálatvezető vagy az általa megbízott, vizsgálatban résztvevő személy köteles naprakészen vezetni, monitorozás illetve auditálás esetén a teljes vizsgálati dokumentációt ellenőrzésre átadni a vizsgálatban résztvevő megbízott személy jelenlétében.

A vizsgálati dossziéből hiányzó dokumentumokat mielőbb a megfelelő fejezetbe be kell helyezni, a vizsgálati dossziéből kivett dokumentumot a megfelelő helyre vissza kell tenni.

A vizsgálatvezető gondoskodik arról, hogy illetéktelen személy ne férhessen a vizsgálati dossziéhoz, illetve a klinikai vizsgálat dokumentációjához.

A klinikai vizsgálat lezárása, a vizsgálati dosszié véglegesítése után a dokumentációt a jogszabályokban, vagy a vizsgálat szerződésében meghatározott ideig archiválni kell a vizsgálohelyen, vagy gondoskodni kell az archiválás helyéről. Ekkor a vizsgálohelyen dokumentálni kell az archiválás helyét, időtartamát. A vizsgálat bezárására csak a hiánytalanul vezetett dossziék birtokában kerülhet sor.

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Vizsgálati dosszié biztosítása	Megbízó
Vizsgálati dosszié naprakész vezetése	Vizsgálatvezető vagy az általa megbízott személy

SZME-INV-202-02 A vizsgálati dossziéc	BIZALMAS	3/4 Mellékletek száma: 0
---------------------------------------	----------	-----------------------------

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

Illetéktelen személy vizsgálati dosszié megfelelő körülmények között tartása	Vizsgálatvezető
--	-----------------

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

- SZME-INV-102. A vizsgálohely szervezeti felépítése, kinevezési-, helyettesítési rendje és a személyi dokumentáció
- SZME-INV-201. A klinikai vizsgálat indításának helyi szabályozása
- SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége
- SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége
- SZME-INV-205. A vizsgálati személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése
- SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése
- SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő indító, ellenőrző, lezáró)
- SZME-INV-211. A klinikai vizsgálatok auditálása és inspekcója
- SZME-INV-213. Nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események ellátása, rögzítése az adatlapban, jelentése, követése

6. Verzió történet:

SZME-INV-202-01 – Kisebb formai módosítások

7. Mellékletek listája:

Nincs.

SZME-INV-202-02 A vizsgálati dosszié	BIZALMAS	4/4 Mellékletek száma: 0
--------------------------------------	----------	-----------------------------

SZME-INV-203-02

**A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége
Duties and Responsibilities of the Principal Investigator and
Subinvestigators**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör)	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. **Célkitűzés:**
2. **Általános leírás:**
3. **Részletes tudnivalók:**
 - 3.1. *A vizsgálatvezető feladatai:*
 - 3.2. *A vizsgálatvezető felelősségi köre:*
 - 3.3. *A vizsgálatban résztvevő társvizsgáló(k) (subinvestigator) feladatai:*
 - 3.4. *A vizsgálatban résztvevő orvosok felelősségi köre:*
4. **Felelősségi körök:**
5. **Hivatkozások:**
6. **Verzió történet:**
7. **Mellékletek listája:**

1. **Célkitűzés:**

A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok (együttesen: vizsgálók) feladatainak és felelősségi körüknek meghatározása a munkacsoporton belül a vizsgálat sikeres lebonyolítása érdekében.

2. **Általános leírás:**

Minden vizsgálatot egy, az intézmény szakmai vezetője (SZME-INV-102) által kijelölt, megfelelő szakképzettségű, klinikai vizsgálatok végzésében gyakorlott, Good Clinical Practice (továbbiakban: ICH-GCP) és hatósági előírásokat ismerő, az aktuális jogszabályokban előírt feltételeknek megfelelő vizsgálatvezető vezet. A vizsgálat személyi feltételeinek felmérése után a vizsgálatvezető írásban jelöli ki a vizsgálatban résztvevő felelős személyeket. A vizsgáló orvosok feladatait és felelősségi körüket a klinikai vizsgálatban a vizsgálatvezető határozza meg.

3. **Részletes tudnivalók:**

3.1. A vizsgálatvezető feladatai:

- A vizsgálatvezető feladatait és felelősségét a klinikai vizsgálat során az ICH-GCP 4. pontja részletesen tartalmazza.
- Ismernie kell az ICH-GCP és a vonatkozó hatósági hatályos törvényeket, rendeleteket.
- A szponzor által készített vizsgálati protokoll és mellékleteinek tanulmányozása, észrevételeinek közlése, szükséges módosításokra javaslattétel, kölcsönös egyetértés esetén a vizsgálati protokoll aláírása a hatósághoz való benyújtás előtt.
- Biztosítani kell a vizsgálat személyi és tárgyi feltételeit, a vizsgálatban résztvevők megfelelő GCP oktatását.
- A vizsgálatban résztvevő orvosok, vizsgálati nővérek (study nurse), vizsgálati koordinátorok (study coordinator), a vizsgálati készítmények kezelésével megbízott személy (ha szükséges, helyi adminisztratív koordinátor és vezető nővér) írásbeli kinevezése, feladataik, felelősségi körük meghatározása, a felelős személyek aláírás mintáinak biztosítása- a klinikai vizsgálat protokolljának hatósági elfogadását követően,

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

a vizsgálat megkezdése előtt. Meg kell szerveznie a munkacsoport esetleg kieső tagjainak helyettesítési rendjét.

- Meg kell szerveznie, hogy a vizsgálatban résztvevő, a vizsgálóhelyhez tartozó más osztályok (pl: laboratórium, gyógyszertár) rendelkezésre álljanak, felkészüljenek a vizsgálatra.
- Meg kell győződnie arról, hogy a vizsgálatot végző munkacsoport ismeri és érti a vizsgálati protokollt.
- Ellenőriznie kell a vizsgálatban résztvevő orvosok, vizsgáló nővérek munkáját és az adminisztrációs munkát, biztosítania kell, hogy a vizsgálók feladataikat a szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerint végezzék.
- Bizonyos, a vizsgálati protokollban meghatározott esetekben döntéseket kell hoznia (pl.: kódtörés, vizsgálati alany kizárása, vizsgálat idő előtti lezárása, stb.) a megbízóval történt (lehetőleg előzetes) megbeszélés alapján.
- A szponzor tájékoztatása a vizsgálat során felmerülő, sürgős döntést igénylő problémákról.
- Meg kell szerveznie és ellenőriznie kell a vizsgálati készítmény megfelelő tárolását, kiadásának megfelelő módját, az ezzel kapcsolatos adminisztrációt.
- Biztosítania kell, hogy a vizsgálat monitora számára a vizsgálatmal kapcsolatos minden adat hozzáférhető legyen, és hogy a monitor pontos felvilágosítást kapjon a vizsgálat menetéről. Ellenőriznie kell a monitor által jelzett hibák, hiányosságok javítását, pótlását, adminisztrálását.
- Előzetesen egyeztetett időpontokban történő hatósági, illetve a szponzor által végzett auditok/inspekciók alkalmával biztosítania kell, hogy az auditor/inspektor számára a vizsgálatmal kapcsolatos minden dokumentum hozzáférhető legyen.
- Biztosítania kell az auditot/ inspekciót követő jelentésben foglalt hibák javító intézkedéseit és azok ellenőrzését.
- A szponzorral történő megállapodásnak megfelelően részjelentést vagy végleges jelentést kell készítenie a vizsgálatról. Utóbbi esetben a jelentést a szponzorral egyeztetnie kell. Amennyiben a szponzor készíti el a végleges vizsgálati jelentést, a vizsgálatvezető módosítást javasolhat, kölcsönös egyetértés esetén a jelentést jóváhagyja, aláírja.
- A vizsgáló minden súlyos nemkívánatos eseményről (terhességről- amennyiben értelmezhető) haladéktalanul értesíti a megbízót és az illetékes Intézményi Etikai Bizottságot (továbbiakban: IKEB), kivéve azokat, amelyek a vizsgálati terv vagy a vizsgálók részére összeállított ismertető szerint nem minősülnek azonnal jelentendőknek. A vizsgáló a haladéktalan értesítést követően az eseményről részletes írásos jelentést is küld a megbízónak és az illetékes IKEB-nek. Az értesítésben és az írásos jelentésben a vizsgálati alany kizárólag egyedi kódjával azonosítható (hatályos törvények és rendeletek útmutatása).

3.2.A vizsgálatvezető felelősségi köre:

A vizsgálatvezető felelős:

- a vizsgálat szervezéséért, a vizsgálat gyakorlati végrehajtásáért a szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerint;
- megfelelő munkatársak kijelöléséért,
- a megfelelő adminisztrációs munkáért, megfelelő vizsgálati dosszié vezetéséért,

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

- a vizsgált személyek orvosi ellátásáért,
- a súlyos nemkívánatos események jelentéséért,
- a vizsgálati adatok valóságáért,
- az adatok archiválásáért és
- általános értelemben mindenért, ami a vizsgálattal összefüggésben a vizsgálóhelyen történik.

Multicentrikus vizsgálatokban a klinikai vizsgálat koordinálására a szponzor koordinátort (Coordinating Investigator-t) kér fel. A Coordinating Investigator lehet egyszemélyben az egyik centrum vizsgálatvezetője is.

3.3. A vizsgálatban résztvevő társvizsgáló(k) (subinvestigator) feladatai:

- A vizsgálati protokoll és mellékleteinek tanulmányozása, a vizsgálattal kapcsolatos oktatásokon való részvétel, a vizsgálatra való felkészülés érdekében.
- Meg kell győződnie arról, hogy a vizsgálatot végző vizsgálati nővérek és koordinátorok, ismerik és értik a vizsgálati protokollt.
- A vizsgált személyek napi egészségügyi ellátása, a szükséges vizsgálatok elvégzése, a forrásadatok előírás szerinti dokumentálása, a megfelelő adminisztráció.
- Az egyéni adatlapok naprakész, szabályszerű kitöltése, az adminisztrációs hibák szabályszerű javítása, illetve ennek ellenőrzése.
- A vizsgálati készítmény alkalmazásával kapcsolatos vizsgáló orvosi feladatok ellátása.
- A vizsgálatvezető folyamatos tájékoztatása a vizsgálat menetéről, a felmerülő problémákról.
- Biztosítani kell, hogy a vizsgálat monitora számára a vizsgálattal kapcsolatos minden adat hozzáférhető legyen, és hogy a monitor pontos felvilágosítást kapjon a vizsgálat menetéről. Gondoskodnia kell a monitor által jelzett hibák, hiányosságok javításáról, pótlásáról és adminisztrálásáról.
- Előzetesen egyeztetett időpontokban történő hatósági/inspekciós, illetve a szponzor által végzett auditok alkalmával biztosítani kell, hogy az helyszíni ellenőrzés során a vizsgálattal kapcsolatos minden dokumentum hozzáférhető legyen.
- Hibajavító intézkedések megtervezése, végrehajtása és dokumentálása

3.4. A vizsgálatban résztvevő orvosok felelősségi köre:

A vizsgáló orvosok a vizsgálatvezetőhöz hasonlóan felelősek a vizsgálat kivitelezéséért, a vizsgálatvezető által meghatározott feladataik végrehajtásáért a szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerint, a megfelelő adminisztrációs munkáért, a vizsgált személyek orvosi ellátásáért, a súlyos nemkívánatos események jelentéséért, a vizsgálati adatok valóságáért.

A teljes körű vizsgálói felelősséget a vizsgálatvezető viseli.

4. Felelősségi körök:

Tevékenység	Felelős személy
Az ICH-GCP és a vonatkozó hatósági hatályos törvények, rendeletek és a vizsgálati protokoll és mellékleteinek ismerete	Vizsgálatvezető

SZME-INV-203-02 A vizsgálatvezető és avizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége BIZALMAS	4/6 Mellékletek száma: 0
--	-----------------------------

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

A vizsgálat személyi és tárgyi feltételeinek biztosítása, a vizsgálatban résztvevők megfelelő GCP oktatása	Vizsgálatvezető
A vizsgálatban résztvevő munkatársak írásbeli kinevezése, feladataik, felelősségi körük meghatározása, a felelős személyek aláírásmintáinak biztosítása	Vizsgálatvezető
A vizsgálatban résztvevő, a vizsgálóhelyhez tartozó más osztályok (pl: laboratórium, gyógyszerár) rendelkezésre állásának megszervezése	Vizsgálatvezető
A vizsgálatmal kapcsolatos tevékenységek megszervezése (az ICH-GCP irányelvek szerint), ellenőrzése	Vizsgálatvezető
A vizsgálat monitora számára a vizsgálatmal kapcsolatos minden adat hozzáférhetőségének biztosítása	Vizsgálatvezető
Részjelentés vagy végleges jelentés elkészítése a vizsgálatról	Vizsgálatvezető
Minden súlyos nemkívánatos eseményről haladéktalanul értesíti a megbízót és az illetékes IKEB-et	Vizsgálatvezető
Adatok archiválása	Vizsgálatvezető
Az ICH-GCP irányelvek szerinti vizsgálat kivitelezése	Vizsgálatvezető , Társvizsgáló(k)
A vizsgálatvezető által meghatározott feladatok végrehajtása	Vizsgálatvezető , Társvizsgáló(k)
A vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerint, a megfelelő adminisztráció elvégzése	Vizsgálatvezető , Társvizsgáló(k)
A vizsgált személyek orvosi ellátása	Vizsgálatvezető , Társvizsgáló(k)
A súlyos nemkívánatos események jelentése	Vizsgálatvezető , Társvizsgáló(k)
A vizsgálati adatok valódiságának biztosítása	Vizsgálatvezető, társvizsgáló(k)

5. **Hivatkozások:**

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV -102. A vizsgálóhely szervezeti felépítése, kinevezési-, helyettesítési rendje és a személyi dokumentáció

SZME-INV-201. A klinikai vizsgálat indításának helyi szabályozása

SZME-INV-202. A vizsgálati dosszié

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-205. Vizsgálati személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

SZME-INV-211. A klinikai vizsgálatok auditálása és inspekciója

SZME-INV-215. Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése

6. Verzió történet:

SZME-INV-203-01 – Kisebb formai módosítások

7. Mellékletek listája:

Nincs.

SZME-INV-204-02

**A vizsgáló nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége
Duties and Responsibilities of the Study Nurses and Study Coordinators**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)

Ez az SZME 20__/____/____ (éééé/hhh/mn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i>
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20__/____/____ (éééé/hhh/mn)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

- 1. Célkitűzés**
- 2. Általános leírás**
- 3. Részletes tudnivalók**
 - 3.1. *Vizsgáló nővérek*
 - 3.1.1. *A vizsgáló nővérek feladatai:*
 - 3.1.2. *A vizsgáló nővérek felelősségi köre:*
 - 3.2. *Vizsgálati koordinátor*
 - 3.2.1. *A vizsgálati koordinátor feladatai*
 - 3.2.2. *A vizsgálati koordinátor felelősségi köre:*
- 4. Felelősségi körök**
- 5. Hivatkozások**
- 6. Verzió történet**
- 7. Mellékletek listája**

1. Célkitűzés:

A vizsgálatban részt vevő vizsgáló nővérek és koordinátorok feladatainak, felelősségi körüknek meghatározása a vizsgálóhelyen a klinikai vizsgálat sikeres lebonyolítása érdekében.

2. Általános leírás:

A vizsgálat személyi feltételeinek felmérése után a vizsgálatvezető megfelelő végzettségű és számú vizsgáló nővért és koordinátort jelöl ki a vizsgálatban való részvételre. A vizsgáló nővérek, koordinátorok feladatait és felelősségi körüket a vizsgálatvezető határozza meg.

3. Részletes tudnivalók:

3.1. Vizsgáló nővérek

3.1.1. A vizsgáló nővérek általános feladatai:

A vizsgálóhely általános működésével kapcsolatos, számukra kijelölt feladatok ellátása (pl.: műszerfelelős)

3.1.2. A vizsgáló nővérek vizsgálat-specifikus feladatai:

- Részvétel a vizsgálatindító monitorlátogatáson.
- Az adott klinikai vizsgálatban számára kijelölt feladatokkal kapcsolatos dokumentáció tanulmányozása, esetleges kérdéseinek megfogalmazása.
- A vizsgálatvezető által meghatározott feladatok teljesítése a szakma szabályai szerint, a vizsgálati protokollban meghatározott időpontokban és módon. Ezek a feladatok többek között a következők lehetnek: biológiai minták vétele és kezelése, vérnyomásmérés, pulzus-számolás, légzésfunkciós vizsgálat elvégzése, EKG-vizsgálat elvégzése, testsúlymérés, lázmérés, rákérdés nemkívánatos eseményekre, illetve a vizsgálat típusától függően a számára a vizsgálatvezető által delegált feladatok ellátása.
- Az általuk észlelt és tudomásukra jutott nemkívánatos és súlyos nemkívánatos eseményekről azonnal be kell számolniuk a vizsgáló orvosoknak, ill. a vizsgálatvezetőnek.

3.1.3. A vizsgáló nővérek felelősségi köre:

Felelősek a vizsgálatvezető által számukra kijelölt feladatoknak a szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerinti végrehajtásáért.

3.2. Vizsgálati koordinátor**3.2.1. A vizsgálati koordinátor feladatai**

- Az alábbiak naprakész és alapos ismerete:
 - ICH-GCP
 - hatályos törvények és rendeletek
 - vonatkozó Szabvány Műveleti Előírások (SZME)
- Az adott vizsgálathoz szükséges gyógyszerek és egyéb vizsgálatokkal kapcsolatos anyagok szállításának koordinálása, szükség esetén visszaszállításának és megsemmisítésének nyomon követése.
- A vizsgálatban részt vevő személyek munkájának (pl: vizsgáló nővér) koordinálása, segítése, ellenőrzése, folyamatos támogatása.
- A vizsgálatba bevont betegek követése, megtartásuk elősegítése, adataik rögzítése.
- A Vizsgálóhelyi Fődossier (Investigator Site File) elkészítéséhez való segítségnyújtás, folyamatos aktualizálás, dokumentumok pontos követése, lefűzése.
- Klinikai jelentések elkészítésének adminisztratív támogatása.
- Segítségnyújtás a helyszíni ellenőrzés előkészítésében, lebonyolításában.
- Az általuk észlelt nemkívánatos és súlyos nemkívánatos eseményekről azonnal be kell számolniuk a vizsgáló orvosoknak, ill. a vizsgálatvezetőnek.
- Egyéni adatlapok forrásdokumentumok alapján való (papíralapú vagy elektronikus) vezetése (amennyiben erre meghatalmazást kap).

3.2.2. A vizsgálati koordinátor felelősségi köre:

Felelősek a vizsgálatvezető által számukra kijelölt feladatoknak a szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerinti végrehajtásáért.

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
A vizsgálatvezető által kijelölt feladatok szakma szabályai, a vizsgálati protokoll és az ICH-GCP irányelvek szerinti végrehajtása	Vizsgáló nővérek, vizsgálati koordinátorok
Az észlelt és tudomásukra jutott nemkívánatos és súlyos nemkívánatos események azonnal történő bejelentése a vizsgáló orvosoknak, ill. a vizsgálatvezetőnek	Vizsgáló nővérek, vizsgálati koordinátorok

5. Hivatkozások

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-204-02 A vizsgáló nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége	BIZALMAS	3/4 Mellékletek száma: 0
--	----------	-----------------------------

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

SZME-INV-206. Vér- és egyéb biológiai minták levétele és kezelése

SZME-INV-212. A vizsgálohely orvosi műszereinek/eszközeinek helyes használata

SZME-INV-213. Nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események ellátása, rögzítése, jelentése, követése

6. Verzió történet

SZME-INV-204-01 – Kisebb fogalmazási pontosítások

7. Mellékletek listája

Nincs

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

SZME-INV-205-02

A vizsgált személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

Recruiting, Enrollment of Clinical Trial Subjects into the Trial, Carrying out Medical Examinations Specified in the Study Protocol

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i> _____ (név) (munkakör)	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i> _____ (név) (munkakör)
20____/____/____ (éééé/hhh/nn)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
<i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</i>

Nyelv: Magyar

SZME-INV-205-02 A vizsgált személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

BIZALMAS

1/4

Mellékletek száma: 0

Tartalomjegyzék

1. **Célkitűzés:**
2. **Általános leírás:**
3. **Részletes tudnivalók:**
4. **Felelősségi körök:**
5. **Hivatkozások:**
6. **Verzió történet:**
7. **Mellékletek listája:**

1. Célkitűzés:

Annak leírása, hogy milyen módon kell toborozni a betegeket a vizsgálathoz, hogyan kell tájékoztatni a betegeket a vizsgátról, hogyan kell beválasztani a betegeket, és milyen vizsgálatok lesznek a vizsgálat alatt a protokollban leírtak szerint.

2. Általános leírás:

A vizsgálati alanyok toborzását, tájékoztatását a vizsgálatba való bevonását az ICH-GCP, valamint az aktuális törvényeknek és rendeleteknek megfelelően kell végezni. A vizsgálati alanyokat spontán jelentkezéskor, a vizsgáló orvosnál való ellenőrző vizsgálatra való jelentkezésük alkalmával, vagy speciálisan a vizsgálatba történő bevonás céljából történt behívás során a toborzásban résztvevő vizsgáló orvos választja ki a protokoll kritériumainak figyelembe vételével a vizsgálatba.

3. Részletes tudnivalók:

A vizsgálat indítása utáni toborzási periódusban a vizsgálatba bevonni kívánt személyek toborzása folyamatosan történik.

Vulnerábilis csoportba tartozó vizsgálati alanyok esetében az ICH-GCP, valamint a hatályos törvények, rendeletek az irányadóak.

A vizsgáló orvos vagy az általa kijelölt személy szóban, a vizsgálati alanyok vagy – ha a vizsgált személy nem tud, vagy jogi szempontból nem adhat beleegyező nyilatkozatot – a vizsgálati alanyok és törvényes képviselőjük számára érthető módon tájékoztatást ad a vizsgálat menetéről, a klinikai vizsgálat minden lényeges vonatkozásáról, a vizsgálati készítmény vizsgálati protokollban előírt alkalmazásáról, s válaszol kérdéseikre. Emellett a beteg és/vagy törvényes képviselője számára a vizsgálat hivatalos írásos betegtájékoztató dokumentumát (dokumentumait) is át kell adni.

Mind a szóbeli, mind pedig az írásbeli tájékoztatást – beleértve az írásos beleegyezési nyilatkozatot – a lehetőségekhez mérten nem szaknyelven kell megfogalmazni, annak érthetőnek kell lenni a vizsgált személy és/vagy törvényes képviselője számára is. Ennek érdekében a vizsgálatba bevonni tervezett korcsoportoknak megfelelő, egymástól tartalmilag különböző betegtájékoztató dokumentumok készítése is szükséges lehet egy-egy adott klinikai vizsgálat keretén belül.

Amennyiben a beteg szeretne részt venni a vizsgálatban, illetve törvényes képviselője engedélyezi ezt, az orvos vagy az általa kijelölt személy átadja neki(k) a betegtájékoztató(k)

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

egy példányát. Ezután szóban és írásban is tájékoztatja, majd elegendő, bőséges időt biztosít számára (számukra) információk gyűjtésére, a részvétel megfontolására és a végső döntés meghozására.

Amennyiben a beteg és/vagy törvényes képviselője újabb kérdéseket tesz fel, a tájékoztatást nyújtó személy ezekre pontosan, a vizsgálatba bevonni tervezett személy számára is érthető formában válaszol. Minden kérdésre olyan választ kell adni, ami a kérdező számára kielégítő.

Mindezek után a tájékoztatást adó orvos és a vizsgálatba bevonni tervezett személy és/vagy törvényes képviselője is aláírja, valamint saját kezűleg dátummal látja el a betegtájékoztatót és a beleegyező nyilatkozatot. Írni nem tudó, illetve fiatal gyermek esetében az aláírás opcionális, illetve nem megkövetelt, esetükben elegendő, ha a nyilatkozatot a törvényes képviselő látja el aláírásával. A vizsgálattal kapcsolatos minden vizsgálat csak ezután történhet.

A toborzó, ill. vizsgáló orvos a vizsgálatba bevont személyek érkezési sorrendjében nyilvántartásba veszi őket (nyilvántartási szám). A toborzó, ill. vizsgáló orvos a betegnyilvántartó-lapon vezeti a szűrt és a beválasztott alanyok fontos adatait: név, születési dátum, TAJ szám, lakcím, telefon, a beleegyező nyilatkozat aláírásának dátuma, a szűrés és a beválasztás időpontja, majd a klinikai vizsgálat befejezésének dátuma.

Amennyiben a protokoll másképpen nem rendelkezik, a vizsgáló orvos minden vizsgálatba bevont személynek köteles egyéni adatlapot (CRF, eCRF) nyitni, azt naprakészen vezetni, monitorozás, audit/inspekció alkalmával a monitornak illetve auditornak/inspektornak a többi vizsgálati dokumentációval együtt rendelkezésre bocsátani, az észrevételezett hibákat, hiányosságokat javítani, illetve pótolni.

A jóváhagyott vizsgálati terv részletesen tartalmazza mindazokat a feltételeket, amelyek alapján toborozhatók a vizsgálati alanyok a vizsgálatba, valamint a klinikai vizsgálat alatt végzett vizsgálatokat is. A vizsgálatra jelentkező, szűrővizsgálatokon átesett vizsgálati alanyok listáját, valamint a vizsgálatba bevont személyek listáját a vizsgálati dossziében kell elhelyezni és a vizsgálat lezárása után archiválni kell. A bizalmas adatokhoz csak az illetékes hatóság férhet hozzá indokolt esetben.

4. **Felelősségi körök:**

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
A toborzás, vizsgálati személyek választása, bevonásuk megszervezése	Vizsgálatvezető, társvizsgáló (ha van), vagy a vizsgálatvezető által kijelölt személy
A vizsgálatba bevont személy tájékoztatása	Vizsgálatvezető, társvizsgáló (ha van)
A betegtájékoztató és az önkéntességi nyilatkozat aláírása a vizsgálati személlyel	Vizsgálatvezető, társvizsgáló (ha van), vagy a vizsgálatvezető által kijelölt személy

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

5. **Hivatkozások:**

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-202. A vizsgálati dosszié

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-215. Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése

6. **Verzió történet:**

SZME-INV-205-01 – Az eljárásrend leírásának (3. fejezet) pontosítása

7. **Mellékletek listája:**

Nincs

SZME-INV-205-02 A vizsgált személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

BIZALMAS

4/4

Mellékletek száma: 0

SZME-INV-206-02

Vér-és egyéb biológiai minták levétele és kezelése
Taking and Handling of Blood and Other Biological Samples

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)

Ez az SZME 20__/____/____ (éééé/hhh/mn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i>
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20__/____/____ (éééé/hhh/mn)	20__/____/____ (éééé/hhh/mn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. **Célkitűzés:**
2. **Általános leírás:**
3. **Részletes tudnivalók:**
4. **Felelősségi körök:**
5. **Hivatkozások:**
6. **Verzió történet:**
7. **Mellékletek listája**

1. Célkitűzés:

A klinikai vizsgálat során a protokollban előírt vér- és biológiai minták levételével és kezelésével kapcsolatos tevékenység szabályozása.

2. Általános leírás:

A protokollban szerepel, hogy a laboratóriumi vizsgálatok melyik laboratóriumban fognak történni: a vizsgáló intézményben, vagy más minősített laboratóriumban. A vér- és biológiai mintavétel körülményeinek leírását, és a minták jelölését a protokoll és a laboratóriumi kézikönyv (central laboratory services manual, továbbiakban: LK) tartalmazza.

3. Részletes tudnivalók:

A biológiai minták levétele előtt a vizsgálatához szükséges anyagok beszerzéséről gondoskodni kell. Az anyagi készleteket időszakonként ellenőrizni kell.

Minden mintavételi nap reggelén (vagy azt megelőző időpontban, ahogy gyakorlati szempontból megfelelőbb) ajánlatos mintavételi tervet készíteni (vér-és biológiai mintavételi időpontok, vizsgált személyek vizsgálati nővérhez rendelése stb.) a vizsgálati terv igényeinek megfelelően.

A laboratóriumi kéréslapok formátumát és adattartalmát a vizsgálatokat végző laboratórium határozza meg. A helyi laboratóriumi leleten, tekintettel arra, hogy ez is a klinikai vizsgálat forrásdokumentuma, kell, hogy szerepeljenek a vizsgálatazonosító adatok, valamint a laboratórium azonosítói, a laboratóriumi vizsgálat elvégzésének dátuma (amennyiben a klinikai vizsgálatához szükséges, pontos időpont megjelölés), aláírás. A laboratóriumi adatbázisból közvetlenül, elektronikus formában küldött leletek aláírás nélkül is érvényesnek tekintendők.

A kéréslapokat pontosan kell kitölteni, a mintavételi edényeket a szakma szabályainak /protokoll előírásainak megfelelően kell a minta levételét megelőzően címkézni.

Vérvétel: véna punctio vagy vénakanül segítségével is végezhető. Többszöri vérvétel esetén szükséges lehet a perifériás véna kanülálása. Ehhez legalább olyan méretű kanült (szárnyastűt) kell választani, hogy a vér alakos elemeinek sérülése a levételkor elkerülhető legyen.

Kontraindikáció: Phlebitis, lymphoedema, oedema az érintett végtagon.

Szükséges eszközök (ha a protokoll másként nem rendelkezik):

- fertőtlenítő: bőr- és higiénés kézfertőtlenítő
- előzetesen fertőtlenített tálca
- protokollnak megfelelő címkézett vérvételi cső/csövek
- gumikesztyűk

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

- érleszorító
- alátét a ruházat/ágy védelmére
- vesetál, vagy hordozható méretű veszélyes hulladék gyűjtőeszköz a használt eszközök ledobására
- steril vérvételi tűk/ szárnyas tűk/ kanülök
- nedvszívó kötszer a beszúrás helyének leszorítására vagy steril kötszer és rögzítő kanülálás esetén
- alkoholos filc
- helyi érzéstelenítő hatású krém (opcionális)

Beteg előkészítése:

- felvilágosítás
- kényelmes testhelyzet kialakítása.

Kivitelezés:

- fiatal gyermekek esetében: helyi érzéstelenítő krém alkalmazása (a vérvétel előtt megfelelő idővel a hatás kialakulása érdekében)
- higiénés kézfertőtlenítés
- ruházat védelme/ ágyvédelem
- leszorítás
- megfelelő véna kiválasztása: alkaron a v.basilica és v.cefalica lefutása és ágai
- gumikesztyű felvétele
- bőrfertőtlenítés (hagyni kell rászáradni, letörölni tilos)
- véna kitapintása
- véna punkció
- mintavételi tű beszúrása vagy kanül bevezetése és rögzítése
- mintavétel (több mintavételi cső esetén ügyelni kell rá, hogy azok cseréjénél a tű a vénából ne mozduljon ki, ezért célszerű lehet rögzítést alkalmazni).
- a tű kivétele előtt a vákuumos mintavételi csövet le kell húzni a tűről, ezután lehet a tűt a vénából kihúzni
- a szúrás helyének leszorítása vagy a kanül 1%-os heparinos sóoldattal történő lezárása (már meglévő kanülből történő vérvétel előtt kb. 2-5 ml vért vissza kell szívni a kanülből)
- eszközök ledobása veszélyes hulladékgyűjtő dobozba.
- vizsgálati anyaghoz szükséges adatlap pontos megírása
- vizsgálati anyag mielőbbi célhelyre juttatása

Lehetséges szövődmények:

- bőrpír
- haematoma
- phlebitis
- ájulásérzés, ájulás
- igen ritkán: fertőzés a vénapunkció helyén

Vizelet vétele: vizelet mintavétele előre meghatározott tartályba diagnosztikus céllal.

A vizeletminták protokollban és LK-ben specifikált előírásoknak megfelelő begyűjtése a vizsgált személyektől a vizsgálati nővérek feladata.

Eszközök: - protokollnak és LK-nek megfelelő címkézett vizelet vételi tartály

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

- Feltétel: - egy személy végezheti
- Kivitelezés: A beteg megfelelő együttműködése esetén, felvilágosítás után megkérjük a beteget a mintavételre.
- beteg felvilágosítása
 - középsugaras vizelet vétel
 - eszközök ledobása, fertőtlenítése
 - kézfertőtlenítés után a tevékenység igazolása
 - vizsgálati anyaghoz szükséges adatlap pontos megírása
 - vizsgálati anyag mielőbbi célhelyre juttatása

A pontos leírások (időpont, minta mennyisége, a levett mintával történő eljárás) a protokollban és a LK-ben szerepelnek.

Minden mintavételt a vizsgálati protokoll előírásai szerint kell elvégeznie a vizsgálatvezető által kinevezett személynek, a protokoll által előírt eszközökkel. Kiemelten fontos, hogy minden mintavételre az előírt időben kerüljön sor. A mintavételekben bekövetkező bármilyen eltérést (időcsúszás, elmaradt mintavétel, stb.) dokumentálni kell.

A minták átadását-átvételét dokumentálni kell. Ha egy minta sérül, megsemmisül vagy hiányzik, akkor ezt is megfelelően dokumentálni kell. A 4°C (vagy hasonló) hőmérsékleten történő centrifugálást kívánó vérmintákat feldolgozásig jeges fürdőben kell tartani. A minták feldolgozására és a tárolásukra vonatkozóan a protokoll és a LK előírásai az irányadóak.

A mintaszállítás időpontjának ismeretében el kell végezni a minták szükséges csoportosítását és csomagolását a protokoll és LK előírásai szerint. A szállításhoz elő kell készíteni az alábbi dokumentumokat:

- Megbízó által biztosított kísérőiratok

A futár érkezésekor ellenőrizni kell a szállítási feltételek (szárazjég, szigetelt tárolódoboz, stb.) és a fuvarlevél megfelelőségét, majd a mintákat és a kísérőiratokat szállításra átadni. A szállítmány minden kísérőiratának egy példánya a vizsgálóhelyen marad, azt a vizsgálóhelyi fődossziében kell elhelyezni.

4. **Felelősségi körök:**

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
A vér-és biológiai mintákkal kapcsolatos tevékenységek elvégzésére kijelölt személy írásos megbízása	Vizsgálatvezető
A vér-és biológiai mintákkal kapcsolatos tevékenységek protokoll előírásai és a szakma szabályai szerinti elvégzése	A vizsgálatvezető által kijelölt személy

5. **Hivatkozások:**

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgáló nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-206-02 Vér- és egyéb biológiai minták levétele és kezelése	BIZALMAS	4/5 Mellékletek száma: 0
---	----------	-----------------------------

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME-INV-205. Vizsgált személyek toborzása, beválasztás, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

SZME-INV-207. Laboratóriumi vizsgálatok

6. Verzió történet:

SZME-INV-206-01 – Az eljárásrend (3. fejezet) kisebb módosítása

7. Mellékletek listája

Nincs.

SZME-INV-207-02

**Laboratóriumi vizsgálatok
Laboratory Examinations**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20____/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i>
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20____/____/____ (éééé/hhh/nn)	20____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. **Célkitűzés:**
2. **Általános leírás:**
3. **Részletes tudnivalók:**
4. **Felelősségi körök**
5. **Hivatkozások:**
6. **Verzió történet:**
7. **Mellékletek listája**

1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja meghatározni a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos laboratóriumi vizsgálatok elvégzésének feltételeit, továbbá szabályozni a vizsgálattal kapcsolatosan a klinikai laboratóriummal történő együttműködést.

2. Általános leírás:

Klinikai vizsgálat laboratóriumi vizsgálatait csak megfelelő, minősített laboratóriumban történhetnek. A laboratórium minősítésének érvényes dokumentumait, valamint a laboratórium normál értékeit a vizsgálati dossziénak tartalmaznia kell. A vizsgálóhely és a laboratórium közötti együttműködésnek biztosítania kell a protokoll és a ICH-GCP előírásainak betartását, különös tekintettel a minták és forrásadatok azonosítása, valamint a minta tárolásának, szállításának tekintetében.

3. Részletes tudnivalók:

A laboratóriumi vizsgálatok történhetnek egy megbízó által kijelölt központi laboratóriumban vagy az intézmény - minőségi követelményeknek megfelelő - saját illetve szerződéses laboratóriumában. Ebben a kérdésben mindenkor a protokoll az irányadó.

Laboratóriumi eredmények értékelése: A laboratóriumi adatok értékelésében a protokoll előírásai, valamint a szakma szabályai a mérvadóak.

Eredmények áttekintése: A kézhezvételt követően minden laboratóriumi eredményt a vizsgáló orvosnak haladéktalanul értékelnie kell, és az eredményeket be kell vezetni a vizsgálati adatlapokba.

Minden egyes papíralapú laborleletet a vizsgáló orvosnak alá kell írnia és nyilatkoznia kell az eltérésekről. Elektronikus formában megküldött laboratóriumi leletek esetében a követendő eljárásrendet a protokoll szabályozza. Külön szabályozás híján az esetleges eltérések értékelését a vizsgáló orvosnak a beteg forrásdokumentációjába kell feljegyeznie.

A leletek a forrásdokumentáció részét képezik. A forrásdokumentációval kapcsolatos tudnivalókat az SZME-INV-208 részletesen tartalmazza.

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

4. Felelősségi körök

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Laboratóriumi eredmények értékelése, eredmények bevezetése a vizsgálati lapokba	Vizsgálatvezető vagy az általa megbízott vizsgálo orvos
Laborleletek szignálása, nyilatkozat az eltérésekről	Vizsgálatvezető vagy az általa megbízott vizsgálo orvos

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-204. A vizsgálatban részt vevő vizsgálo nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-206. Vér- és egyéb biológiai minták levétele és kezelése

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

6. Verzió történet:

SZME-INV-207-01 – Kiseb formai módosítások; Az eljárásrend pontosítása (3. fejezet)

7. Mellékletek listája

Nincs

SZME-INV-207-02 Laboratóriumi vizsgálatok

BIZALMAS

3/3

Mellékletek száma: 0

SZME-INV-208-02

**Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásdokumentumok kezelése
Completion of CRFs, Handling of Source Documents**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn)

Ez az SZME 20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i>
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn)	20__ / __ / __ (éééé/hhh/mn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
 - 2.1. Definíciók.
 - 2.1.1. Forrásadat (Source Data):
 - 2.1.2. Forrásdokumentumok (Source Documents):
 - 2.1.3. Egyéni Adatlap (Case Report Form, továbbiakban: CRF):
 - 2.2. Általános útmutató a CRF/eCRF kitöltéséhez:
3. Részletes tudnivalók:
 - 3.1. A CRF/eCRF kitöltésének általános szabályai:
 - 3.2. A forrásadatok kezelése:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban SZME) célja a vizsgálóhelyen az egyéni adatlapok kitöltésével, illetve a forrásadatok kezelésével kapcsolatos tevékenységek szabályozása.

2. Általános leírás:

2.1. Definíciók.

2.1.1. Forrásadat (Source Data):

Az eredeti dokumentumokban és az eredeti dokumentumok hitelesített másolataiban található valamennyi információ, mely a klinikai vizsgálat rekonstruálását és értékelését lehetővé tevő klinikai észleléseket és megfigyeléseket valamint a további vizsgálati tevékenységek leírását tartalmazza. A forrásadatok a forrásdokumentumok tartalmazzák.

2.1.2. Forrásdokumentumok (Source Documents):

Eredeti dokumentumok, adatok és iratok (pl. kórlap, lázlap, ambuláns lap, laboratóriumi leletek, feljegyzések, betegnapló, a beteg kezelést értékelő lapja, gyógyszerertári gyógyszerkiadási/bevételi feljegyzések, automata műszerek nyomtatott eredményei, másolatok vagy átvezetett adatok, melyeket pontos másolatként hitelesítettek, mikrofilm, fotónegatívok, mágneses/optikai adathordozók, röntgenfilmek, betegnyilvántartás, gyógyszerertári nyilvántartás, laboratóriumi nyilvántartás, a vizsgálatban részt vevő orvosi-műszeres laboratóriumok nyilvántartásai).

2.1.3. Egyéni Adatlap (Case Report Form, továbbiakban: CRF):

Nyomtatott (CRF) vagy elektronikus dokumentum (eCRF), mely a vizsgálati terv által meghatározott, minden egyes vizsgált személyről rögzítendő és a vizsgálat megbízójának jelentendő adatok gyűjtésére szolgál.

2.2. Általános útmutató a CRF/eCRF kitöltéséhez:

A CRF/eCRF vezetésének célja, hogy tartalmazzon a vizsgált személyről minden, a vizsgálattal kapcsolatban fontos információt (gyógyszeradagolás, mérések, vizsgálatok eredményei, a vizsgálati személy reakciói), továbbá, hogy ellenőrizhető és kezelhető módon rendelkezésre álljon. A kitöltött CRF/eCRF a hatósághoz benyújtandó vizsgálati jelentés alapjául szolgáló hivatalos, bizalmas dokumentum, melyet a vizsgálati protokollnak, az ICH-GCP előírásainak, illetve a vizsgálat specifikus CRF/eCRF kitöltési útmutatónak megfelelően kell kitölteni.

A személyes adatok védelmének biztosítása érdekében a CRF/eCRF-ben nem szerepelhet a vizsgált személy neve, csak névjele és a vizsgálatban kapott kódszáma. A betegek azonosító adatait tartalmazó listát a vizsgálatvezető a vizsgálati dossziében őrzi, és azzal együtt archiválja. A CRF/eCRF-be betekinhetnek: a vizsgáló részéről az erre jogosult személyek, a megbízó részéről meghatalmazott személyek (témafelelős, monitor), auditor, hatósági inspektor.

3. Részletes tudnivalók:

Az egyéni adatlapokat a vizsgálatvezető által erre a feladatra kijelölt és írásban meghatalmazott személy töltheti ki (általában a vizsgáló orvosok és/vagy a vizsgálati koordinátor) a vizsgált személyek kikérdezése, vizsgálata, ill. a forrásadatok alapján. Az egyéni adatlapokat a vizsgálat megkezdése előtt a megbízó (szponzor) vagy a kutatásszervező CRO megfelelő számban eljuttatja a vizsgálóhelyre, elektronikus adatlap esetén gondoskodik az oktatásról, továbbá biztosítja az írásos útmutatót, mely alapján az adatlap kitöltése történik.

3.1. A CRF/eCRF kitöltésének általános szabályai:

- Az egyéni adatlapokba csak a vizsgálatvezető által erre a feladatra kijelölt és írásban meghatalmazott/kinevezett személy írhat. Ezen személyek aláírásmintáit, szignóit a vizsgálati dossziében el kell helyezni.
- A nyomtatott CRF kitöltése a szponzor által megadott színű golyóstollal történik. Kézírással legyen olvasható.
- A CRF/eCRF-t lehetőség szerint közvetlenül az adott vizsgálat elvégzése vagy a vizsgálati eredmény kézhezvétele után kell kitölteni, mindenképpen naprakészen kell vezetni.
- A kitöltésért felelős kijelölt személynek a megjelölt helyeken szignálniuk kell az adatlapot.
- A megjelölt helyeken a vizsgálatvezetőnek alá kell írnia az egyéni adatlapot, ezzel jelzi, hogy meg van győződve arról, és felelősséget vállal azért, hogy a CRF/eCRF kitöltése megfelelő időben és módon történik.
- A CRF/eCRF kitöltése és a vizsgálatvezető által történő jóváhagyás a protokollhoz tartozó útmutató (manual) szerint történik
- A CRF-ben javításokat végezni csak a következőképpen lehet: a hibás bejegyzést egyetlen vonallal át kell húzni, úgy hogy ez után is olvasható maradjon (korrektor használata tilos), a közelébe be kell írni a helyes adatot, mellé pedig a javítás dátumát és a javítást végző szignóját, ha szükséges, a javítás magyarázatát.

- A CRF/eCRF-be kerülnek be azok az adatok, melyek a betegvizsgálat során keletkeztek, ezeket az adatok tartalmazó minden írásos anyag, regisztrátum (pl.: EKG, laborpapír), mint forrásdokumentum a CRF mellékletét képezi.

3.2. A forrásadatok kezelése:

A vizsgálat ideje alatt keletkezett minden forrásadatot személyenként, egyéni dossziékba rendezve célszerű tartani. Minden forrásadatot a vizsgáló orvosnak, vagy a regisztrátum értékelését végző orvosnak alá kell írni.

A protokoll egyéb rendelkezése híján az elektronikusan rögzített betegvizsgálati feljegyzéseket/adatokat keletkezésük napján ki kell nyomtatni, készítője által aláírni és dátumozni. A vizsgált személyről készült minden első lejegyzett információ forrásadatlak számít.

A vizsgálat ideje alatt a forrásdokumentumokat biztonságos helyen, csak arra illetékes személyek által hozzáférhetően kell tárolni.

A forrásdokumentumokat a vizsgálat befejezése után a vizsgálóhelyen, vagy a protokollban megadottak szerint a vizsgálati dossziéval és az egyéni adatlapok másolatával együtt kell archiválni.

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Egyéni adatlapok kitöltése	vizsgálatvezető, illetve az általa írásban meghatalmazott/kinevezett személy
Forrásadatok rögzítése	vizsgálatvezető, illetve az általa írásban meghatalmazott/kinevezett személy
Regisztrátumok értékelése	vizsgálatvezető, illetve az általa írásban meghatalmazott/kinevezett személy
Egyéni adatlapok archiválása	vizsgálatvezető, illetve az általa írásban meghatalmazott/kinevezett személy
Forrásadatok archiválása	vizsgálatvezető, illetve az általa írásban meghatalmazott/kinevezett személy

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek, koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

SZME-INV-215. Archiválás, a vizsgálati dokumentáció megőrzése

SZME-INV-208-02 Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásdokumentumok kezelése	BIZALMAS	4/5 Mellékletek száma: 0
--	----------	-----------------------------

6. Verzió történet:

SZME-INV-208-01 – Kisebb formai módosítás

7. Melléletek listája:

Nincs.

SZME-INV-209-02

**A vizsgálati készítményekkel kapcsolatos tevékenység
Activities Related to Study Preparations**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<p>Érvényesség meghosszabbítva (1):</p> <p>_____ (név) (munkakör)</p> <p>20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)</p> <p>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!</p>	<p>Érvényesség meghosszabbítva (2):</p> <p>_____ (név) (munkakör)</p> <p>20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)</p> <p>Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!</p>
---	--

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. **Célkitűzés:**
2. **Általános leírás:**
3. **Részletes tudnivalók:**
4. **Felelősségi körök:**
5. **Hivatkozások:**
6. **Verzió történet:**
7. **Mellékletek listája:**

1. Célkitűzés:

A vizsgálati készítmények kezelésével kapcsolatos körülmények, tevékenységek, felelősségi körök meghatározása.

2. Általános leírás:

A klinikai vizsgálathoz szükséges vizsgálati készítményeket (teszt és referens készítmények) a szükséges gyógyszerészeti dokumentációval, a vizsgálati készítmény tárolására vonatkozó előírással együtt a megbízó vagy az általa meghatalmazott kutatásszervező szállítja vagy szállíttatja ki a vizsgálóhely gyógyszeréjébe 2005. évi XCV. törvény az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről 14 § 3.) A vizsgálatvezetőnek a vizsgálati készítményekkel kapcsolatos kötelezettségeit az ICH-GCP 4.6-os pontja részletezi.

3. Részletes tudnivalók:

A vizsgálatvezető felelőssége: " biztosítani, hogy a szponzor által küldött termékeket arra kijelölt felelős személy (pl. intézeti gyógyszerész, szerződött gyógyszerész vezetője, illetve általa megbízott gyógyszerész végzettségű munkatársa – továbbiakban egységesen „intézeti gyógyszerész”) megfelelő módon átvegye, a szállításról, illetve az átvételről feljegyzést készítsen és a vizsgálati gyógyszert az előírásoknak megfelelően biztonságosan kezelje és tárolja". A vizsgálatvezető felelőssége továbbá az is, hogy a vizsgálatokkal kapcsolatos információk, adatok, adminisztráció bizalmasan legyenek kezelve, a vizsgálati készítményekhez és a vizsgálat dokumentumaihoz csak illetékes személy férhessen hozzá.

A vizsgálati készítmények átvétele átadás-átvételi nyomtatvány kitöltésével történik. A vizsgálatvezető, vagy a vizsgálati készítmények kezelésével megbízott vizsgálóorvos ugyancsak átadás-átvételi nyomtatvány kitöltése után veheti át a vizsgálati készítményeket a gyógyszeréjéből.

A továbbiakban a vizsgálat lebonyolításának helyén zárható szekrényben, más készítményektől elkülönítve kell tárolni, illetve a vizsgálati készítmény tárolási körülményeire vonatkozó utasításokat figyelembe véve kell a biztonságos tárolásról gondoskodni (megfelelő hőmérséklet biztosítása - pl. hűtőszekrény, hőmérséklet dokumentálása).

A vizsgálati készítmények kiadása a randomizációnak megfelelően, kezelési sorszám alapján történik. A kiadásnak, illetve a visszahozott, valamint a fel nem használt vizsgálati készítmény, vagy az üres doboz nyilvántartása pontos, naprakész kell legyen. A nyilvántartó lapon jelölni kell a kiadott vizsgálati készítmény azonosítóját, a kiadás, illetve a visszavétel időpontját, a készítmény kiadója, illetve visszavételezője aláírását.

A klinikai vizsgálatból kieső vizsgálati személy helyett pótlólag beválasztott személy vizsgálati készítménnyel történő ellátására, randomizációjára nézve a vizsgálati protokoll utasításai alapján kell eljárni.

A klinikai vizsgálat során, ha valamelyik vizsgálati készítmény megsérül, elvész vagy

megsemmisül, akkor erről jegyzőkönyvet kell felvenni, és azt a vizsgálati készítmény dokumentációjához kell csatolni. Jelezni kell a vizsgált személy adatlapján is az eseményt, illetve a pótlólag kiadott készítmény mennyiségét, azonosítóit.

A vizsgálati készítmények nyilvántartását a megbízó által kijelölt felelős monitor folyamatosan ellenőrzi a klinikai vizsgálat alatt. A klinikai vizsgálat befejezése után a monitor ellenőrzi a vizsgálati készítmények nyilvántartási lapját és a vizsgálati készítményeket. Az átadás-átvételi lapon pontosan meg kell határozni a megbízóhoz visszaszállításra kerülő, vagy helyileg megsemmisítendő vizsgálati készítmények mennyiségét, külön jelezve az eredeti kiszerezésük mennyiségét, illetve a visszahozott vizsgálati készítmények darabszámát, az időponttal és az átadó-átvevő aláírásával, valamint a vizsgálati készítmények visszaszállításának módját és a szállításért felelős személyt (pl. monitor).

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Vizsgálati készítmény átvételének biztosítása	Vizsgálatvezető
Vizsgálati készítmény átvétele	Intézményi gyógyszerész
Vizsgálati készítmény érkezésének dokumentálásának biztosítása	Vizsgálatvezető
Vizsgálati készítmény érkezésének dokumentálása	Intézményi gyógyszerész
Vizsgálati készítmény megfelelő kezelése és tárolása	Intézményi gyógyszerész
Vizsgálati készítmény kiadása illetve visszavett és fel nem használt gyógyszerek nyilvántartása	Intézményi gyógyszerész

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-202. A vizsgálati dosszié

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-205. A vizsgálati személyek toborzása, beválasztása, tájékoztatása, protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

SZME-INV-211. A klinikai vizsgálatok auditálása és inspekcója

6. Verzió történet:

SZME-INV-209-01 – Jogszabályi hivatkozás módosítása (2. fejezet), Eljárásrend pontosítása (3. fejezet); kisebb formai módosítás

7. Mellékletek listája:

Nincs.

SZME-INV-210-02

**A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)
Monitoring of the Clinical Trials (site selection, initiation, routine and closure visits)**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1): _____ (név) (munkakör)	Érvényesség meghosszabbítva (2): _____ (név) (munkakör)
20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn)	20 ____/____/____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

SZME-INV-210-02 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)	1/4
BIZALMAS	Mellékletek száma:
	0

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja, a vizsgálóhely tevékenységeinek szabályozása a megbízói monitor látogatások során az ICH-GCP-ben megfogalmazottak betartása érdekében.

2. Általános leírás:

A vizsgálatvezetőnek jóvá kell hagynia, hogy a vizsgálatot a megbízó monitorozza. (ICH-GCP 4.1.4)

A monitorozási tevékenység megfelelő végrehajtásának biztosításához a vizsgálóhely részéről az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

A megbízónak megfelelő időben biztosítania kell a vizsgálóhely számára a klinikai vizsgálat lebonyolításához szükséges dokumentációt, vizsgálati készítményeket és eszközöket (protokoll, egyéni adatlapok, betegnaplók, vizsgálati dosszié stb.). A klinikai vizsgálat dokumentációjába csak a vizsgálatban résztvevő, kinevezett személyek nyerhetnek betekintést.

A vizsgálat monitorozásának célja annak igazolása, hogy:

- a vizsgálatba bevont személyek jóléte és jogai védettek;
- a vizsgálatról jelentett adatok pontosak, teljesek és a forrásdokumentumok alapján hitelesíthetők;
- a vizsgálat lebonyolítása összhangban van a jelenleg érvényes, jóváhagyott vizsgálati tervvel / annak módosításával (módosításaival), az ICH-GCP-vel, valamint a vonatkozó hatósági előírásokkal.

A megbízónak biztosítania kell a vizsgálatok megfelelő monitorozását. A monitorozás megfelelő mértékét és jellegét a megbízónak kell meghatározni. A vizsgálat előtt, közben és után helyszíni és/vagy távoli monitorozás történhet.

3. Részletes tudnivalók:

A klinikai vizsgálat kivitelezését a megbízó képviselője a következő monitorlátogatások során ellenőrzi:

1., Vizsgálat előkészítő monitorozás: annak ellenőrzése, hogy a vizsgálóhelyen megvannak-e a feltételek ICH-GCP-konform vizsgálat elvégzésére (megfelelő személyi felkészültség, GCP jártasság, a klinikai vizsgálat kivitelezésének beilleszthetősége a vizsgálóhely munkájába, tárgyi feltételek, a vizsgálati személyek elhelyezésének, megfigyelésének, diéta biztosításának

SZME-INV-210-02 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)	2/4
BIZALMAS	Mellékletek száma:
	0

lehetősége, műszerezettség, laboratóriumi háttér, intenzív ellátás lehetősége, a vizsgálati dokumentáció biztonságos tárolásának majd archiválásának lehetőségei, SZME/SOP rendszer, stb.). A vizsgálatokhoz a megfelelő létszámú és képesítésű személyzet, valamint a vizsgálat megfelelő körülményeinek biztosítása a vizsgálatvezető felelőssége.

2., Vizsgálatindító monitorozásra akkor kerül sor, amikor a vizsgálati dokumentáció, a vizsgálati készítmények és a szükséges engedélyek rendelkezésre állnak. Ezen a monitorlátogatáson célszerű, ha az összes, vizsgálatban résztvevő munkatárs részt vesz, ugyanis ekkor ismerteti a megbízó képviselője a vizsgálat menetét és a vizsgálói kötelezettségeket. A közös megbeszélés során a protokoll illetve az egyéni adatlap problémásabb pontjai, a kitöltés nehézségei, a jelentési kötelezettségek áttekintésre kerülnek.

3., Vizsgálat ellenőrző monitorozásra a vizsgálat teljes tartama alatt rendszeresen sor kerül. A monitor ellenőrzi a vizsgálatba bevont személyek egyéni adatlapját, a beválasztási és kizárási kritériumok betartását, az előírt vizsgálatok időben történő elvégzését, a hiányosságokat és azok pótlását, az adatlap kitöltésének pontosságát (összehasonlítás a forrásadatokkal), a szabályos javításokat, a randomizációnak megfelelően kiadott vizsgálati készítmények regisztrálását, nemkívánatos események ellátását, dokumentálását, drop out-ok jelentését.

Az egyéni adatlapok előírásoknak megfelelő, pontos, teljes körű, olvasható, a forrásadatokból származó adatokkal összhangban, időben történő kitöltése a vizsgálatvezető illetve az általa kijelölt felelős személy feladata.

4., Vizsgálat lezáró monitorozásra a klinikai vizsgálat befejeződésével, a dokumentáció ellenőrzése, a hiányosságok pótlása, a vizsgálati készítménnyel történő elszámolás után kerülhet sor. Ekkor a monitor (CRA) átvételi elismervénnyel átveszi a vizsgálati készítményeket (kivételek: helyileg történő megsemmisítés esetén) és a kitöltött egyéni adatlapokat (amennyiben papíralapú CRF-t használtak a vizsgálatban). Másolást követően a vizsgálóhelyre archiválás céljából az adatlapok másolatát juttatja vissza (Csak papíralapú CRF esetén).

A monitorlátogatásokról a CRA előzetesen tájékoztatja a vizsgálóhelyet. A monitorlátogatás időpontjára biztosítani kell a szükséges dokumentumokhoz történő hozzáférést, valamint a felelős személyekkel a találkozás lehetőségét.

A CRA minden látogatása után jelentést készít és/vagy tájékoztatja szóban és írásban a vizsgálatvezetőt, felelős orvosokat az észlelt hiányosságokról, melyek javítását a soron következő monitorozás alkalmával ellenőrizz. A vizsgálatvezetőnek biztosítani kell, hogy a monitor által feltárt hibák kijavítására intézkedés történjen, ezek megtörténtét ellenőriznie kell. A vizsgálatvezetőnek, vagy az általa kijelölt felelős személy(ek)nek végre kell hajtania a hibajavító intézkedéseket. Amennyiben a hibákat nem javítják ki, vagy több alkalommal ismétlődnek, vagy protokollmegszegést észlel, a CRA indítványozhatja a vizsgálóhelyen a klinikai vizsgálat leállítását, a szerződés módosítását. Ugyanakkor minden segítséget meg kell adnia a hibák kijavítására.

A CRA a klinikai vizsgálat során mindvégig kapcsolatot tart a megbízó és a megbízott között.

4. Felelősségi körök

Tevékenység	Felelős személy
SZME-INV-210-02 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró) BIZALMAS	3/4 Mellékletek száma: 0

LOGO
Az intézményi vizsgálóhelyek általános SZME rendszere

A megbízó monitorozási tevékenységének jóváhagyása	vizsgálatvezető
A szükséges dokumentumukhoz való közvetlen hozzáférés biztosítása a monitorlátogatások során	vizsgálatvezető
A vizsgálóhely vizsgálatban résztvevő felelőseinek részvételét biztosítani a monitorlátogatások során	vizsgálatvezető
Az előírásoknak megfelelő, pontos, teljeskörű, olvasható, a forrásadatokból származó adatokkal összhangban, időben kitöltött adatlapok biztosítása a monitorlátogatásokhoz	vizsgálatvezető, a feladatra kijelölt felelős személy
Részvétel a monitorlátogatásokon	vizsgálatvezető, feladatban érintett felelős személy
A monitori látogatások során feltárt hibák kijavítására a szükséges intézkedések megszervezése, ellenőrzése	vizsgálatvezető
Hibajavító intézkedésekben való közreműködés	vizsgálatvezető, feladatban érintett felelős személy

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-209. A vizsgálati készítménnyel kapcsolatos tevékenység

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-215. Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése

6. Verzió történet:

SZME-INV-210-01 – Kisebb formai módosítások

7. Mellékletek listája:

Nincs.

SZME-INV-210-02 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)	4/4
BIZALMAS	Mellékletek száma:
	0

SZME-INV-211-02

**A klinikai vizsgálatok auditálása és inspekcója
Audit and Inspection of Clinical Trials**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1):	Érvényesség meghosszabbítva (2):
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. *Célkitűzés:*
2. *Általános leírás:*
3. *Részletes tudnivalók:*
4. *Felelősségi körök:*
5. *Hivatkozások:*
6. *Verzió történet:*
7. *Mellékletek listája*

1. Célkitűzés:

Annak leírása, hogy milyen módon kell a vizsgálat vezetőjének és az általa vezetett vizsgálati csoportnak egy auditra vagy inspekcióna felkészülnie.

2. Általános leírás:

Az adott klinikai vizsgálatot a vizsgálóhelyen előzetes bejelentés után ellenőrizheti mind a megbízó auditora, mind a hatóság inspektora, célszerűen a vizsgálatban résztvevő kinevezett személyek jelenlétében. A vizsgálatvezetőnek a vizsgálat indítása előtt hozzá kell járulnia az audit, valamint az inspekcióna lefolytatásához .

Az ellenőrzés időpontjára biztosítani kell az audit illetve inspekcióna tárgyát képező feltételek hozzáférhetőségét (dokumentáció, készítmények, berendezések stb.).

A klinikai vizsgálatok helyszíni ellenőrzésének célja az, hogy az auditor vagy inspektor (a megbízó vagy a hatóság által kinevezett, a vizsgálatától független személy) ellenőrizze a vizsgálat protokollban rögzítettek szerint történő lefolytatása körülményeinek megfelelőségét az érvényes SZME-k, az ICH-GCP irányelvek és a vonatkozó hatósági előírások alapján.

Az auditálás vagy inspekcióna során ellenőrzik, hogy a klinikai vizsgálatnál összefüggő tevékenységeket, az adatok rögzítését, elemzését és pontos jelentését a vizsgálati terv, a megbízó szabvány műveleti előírása, az ICH-GCP és a vonatkozó hatósági előírások szerint végzik-e.

3. Részletes tudnivalók:

A megbízó által kinevezett, a vizsgálatától független személy(ek) - GCP auditor, vagy a hatóság GCP inspektora helyszíni ellenőrzés során ellenőrzi a vizsgálóhely (épületek, vizsgáló helyiségek, betegszobák, archívum, stb.), az eszközök (műszerek, készülékek, vérvételi csövek, stb), a dokumentáció (SZME-k, protokoll, egyéni adatlapok, vizsgálati dosszié stb.) valamint a vizsgálati készítmények megfelelő mennyiségű és minőségű meglétét, tárolását.

Az auditor/inspektor egbizonyosodik a vizsgáló személyek felkészültségéről, valamint a vizsgált személyek vizsgálatához való compliance-éről. Meggyőződik továbbá arról is, hogy a vizsgálóhely a klinikai vizsgálatot a vizsgálatra vonatkozó protokoll előírásai szerint végzi-e.

A megbízó auditora vagy a hatóság inspektora a helyszíni ellenőrzést a megbízó és megbízott érvényes SZME-i alapján végzi, ezért rendelkezésre kell álljanak a vizsgálóhely érvényes SZME-i.

Az auditot általában előre bejelentik és megadják azokat a szempontokat, amelyek szerint a helyszíni ellenőrzést végzik.

A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell, hogy az audit/inspekcióna során feltárt hibák kijavítására intézkedések történjenek, az intézkedések végrehajtását ellenőrizni kell. Az

intézkedések végrehajtása a vizsgálatvezető illetve a kinevezett felelős személy feladata.

Minden esetben szükséges, hogy a vizsgálat vezetője, valamint más, a vizsgálatban résztvevő személy az ellenőrzés időpontjában elérhető legyenek, ill. szükség szerint rendelkezésre álljanak. Hatósági inspekciónak alkalmával a megbízó képviselője is jelen lehet.

4. *Felelősségi körök:*

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Az audithoz/inspekciónak történő hozzájárulás	Vizsgálatvezető
Az audit idejére a személyi és tárgyi feltételek biztosítása	Vizsgálatvezető
Az audit idejére a vizsgálattal kapcsolatos dokumentációk biztosítása	A vizsgálatvezető által kijelölt személy
Annak biztosítása, hogy a végrehajtásért felelős személyek ismerjék az SZME-k tartalmát	Vizsgálatvezető
Az audit/inspekciónak során feltárt hibák kijavítására a szükséges intézkedések megszervezése, ellenőrzése	Vizsgálatvezető
Hibajavító intézkedések végrehajtása	Vizsgálatvezető, Kinevezett felelős személy

5. *Hivatkozások:*

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-202. A vizsgálati dosszié

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-205. A vizsgálati személyek toborzása, tájékoztatása, beválasztása és bevonása a vizsgálatba, a protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése

SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

6. *Verzió történet:*

SZME-INV-211-01 – Kisebb formai módosítások

7. *Mellékletek listája*

Nincs.

SZME-INV-212-02

**A vizsgálohely orvosi műszereinek/eszközeinek helyes használata
Proper Use of Medical Equipment/Instruments**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1): _____ (név) (munkakör)	Érvényesség meghosszabbítva (2): _____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

A jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja a vizsgálóhelyen található orvosi műszerek, eszközök helyes használatával kapcsolatos tudnivalók definiálása, és a tennivalók szabályozása.

2. Általános leírás:

A vizsgálóhely munkatársainak meg kell tanulniuk a munkájuk során alkalmazott orvosi berendezések, eszközök helyes használatát. Az alapképzést az arra kijelölt illetékes személy (főnövér és/vagy részlegvezető) adja. Új műszer beállítása esetén a munkatársakat megfelelően ki kell képezni annak használatára.

A műszerek megfelelő használatát az alábbiak segítik:

- Magyar nyelvű készülékleírás, amelyet közös gyűjtődossziében minden munkatárs számára elérhetően kell tárolni.
- Munkautasítások gyűjteménye, amely gyakorlati útmutatást nyújt mind a műszerek rutinszerű kezelése, mind más ápolási és/vagy működtetési folyamatok kivitelezése tekintetében. A munkautasításokat a vizsgálóhelyen az erre kijelölt munkatárs(-ak) készíti(k) és tartja(k) karban. A munkautasításokat közös gyűjtődossziében minden munkatárs számára elérhetően kell tárolni, a rendelkezésre álló, a felhasználó által érthető nyelven készült használati útmutatóval együtt.

A készülékek működési leírásaira és a munkautasításokra közös néven, mint „kezelési utasítás”-ra hivatkozunk a jelen SZME további fejezeteiben.

Valamennyi készülék működését időszakosan ellenőrizni kell, valamint a készülékek hitelesítését/kalibrálását is el kell végezteni a 3. pontban leírtak szerint.

A szponzor által biztosított eszközök/műszerek használatának oktatásáról a szponzor rendelkezik.

3. Részletes tudnivalók:

A vizsgálóhelyen használt műszerek, eszközök időszakos hitelesítését/kalibrálását az Intézmény vonatkozó rendeleteivel, szabályzataival összhangban kell végezni. A felülvizsgálati periódusok megállapításánál figyelembe kell venni a hatályos rendeleteket, valamint az ICH-GCP és az ISO követelményrendszerének előírásait. A kalibrálásra vonatkozóan a készülék kezelési utasítása tartalmazhat ajánlást.

Amennyiben nincs külön specifikálva, éves újrakalibrálást kell alkalmazni.

A szponzor által biztosított eszközök/műszerek hitelesnek tekintendők. Ezen eszközök/műszerek meghibásodás (annak gyanúja) esetén a szponzor által meghatározott

módon kell eljárni.

Az 1. sz. mellékletben feltüntetésre kerülnek a vizsgálóhelyen használt műszerek, eszközök, valamint az újrakalibrálási periódusaik.

Az időszakos szerviz-felülvizsgálatot, újrakalibrálást a szakszerviz képviselője/szakembere írásos dokumentummal igazolja. A vizsgálóhely személyzete által elvégzett időszakos ellenőrzések nem helyettesíthetik a szakszerviz által végzett újrakalibrálást, illetve a hatósági (pl. OMH) által végzett hitelesítést.

3.1. Az eszközök, műszerek karbantartásával, használatával, nyilvántartásával kapcsolatos tevékenységek dokumentálása.

A műszerek, eszközök karbantartásával, a velük kapcsolatos dokumentáció kezelésével összefüggő munkákat a vizsgálóhely vezetője által kinevezett személy (pl. vizsgáló nővér) a felelős. További feladata az esedékes és eseti szervizek, újrakalibrálások, valamint időszakos belső ellenőrzések nyomonkövetése a szabályzatoknak megfelelően. A műszerfelelős ezirányú tevékenységét egyezteti a vizsgálóhely vezetőjével.

Különleges esetekben a vizsgálóhely vezetője írásban engedélyezheti a készülék használatát az előírt szerviz/újrakalibrálás időpontjának lejárta után max. 1 hónapig. Ebben az időszakban a készüléket hiteles működésűnek kell tekinteni.

A szerviz/újrakalibrálás megtörténtét igazoló dokumentumot a műszerekért felelős személy gyűjti és megőrzésükről gondoskodik.

A 3 évnél régebbi dokumentumokat a vizsgálóhely archívumában kell őrizni min. 7 évig, illetve egyéb rendelkezésnek megfelelő időtartamig.

A műszerfelelős feladata gondoskodni arról, hogy az esedékes újrakalibrálási időpontok a készülékeken, eszközökön feltüntetésre kerüljenek (öntapadós címkék).

3.2. Időszakos, eseti ellenőrzések.

A vizsgálóhely személyzete által végzett időszakos ellenőrzések többek között az alábbi műszerekre terjednek ki:

EKG készülék
Légzésfunkciós berendezések
Vérnyomásmérők, órák
Hűtőszekrények
Hőmérők
Centrifugák
Sürgősségi eszközök (defibrillátor)

Az időszakos ellenőrzések történhetnek napi, heti vagy havi gyakorisággal a 2. sz. mellékletben feltüntetett táblázat alapján.

Amennyiben az ellenőrzést végző személy a készülék/műszer pontatlan, nem megfelelő működését, illetve meghibásodását észleli, értesítenie kell a műszerfelelőst, aki az előírásoknak megfelelően jár el. (Értesíti a vizsgálóhely vezetőjét, szakszervizt, stb.).

A meghibásodás tényét, időpontját, valamint a szervizelést, javítást a műszernaplóban dokumentálni kell. (3. sz. melléklet)

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Eszközök, műszerek felhasználói képzésének biztosítása	Vizsgálatvezető
A képzés megtartása	Vizsgálatvezető által kijelölt illetékes személy
Műszerek, eszközök karbantartásának biztosítása, a kapcsolódó dokumentáció kezelése	Vizsgálatvezető által kijelölt illetékes személy (pl. vizsgálati nővér)

5. Hivatkozások:

Nincs

6. Verzió történet:

SZME-INV-212-01 – Az eljárásrend pontosítása (2. és 3. fejezet); Melléklet törlése, mellékletek újraszámozása; Kisebb formai módosítások

7. Mellékletek listája:

1. sz. melléklet: A klinikai vizsgálat műszereinek/eszközeinek újrakalibrálási/szervizelési naplója
2. sz. melléklet: A klinikai vizsgálat műszereinek/eszközeinek időszakos ellenőrzési naplója
3. sz. melléklet: Műszernapló

LOGO

Az intézményi vizsgálóhely általános SZME rendszere

SZME-INV-212-02 3. sz. melléklet

Műszernapló

A vizsgálat és a műszer
megnevezése:.....

Sor- szám	Dátum	Időpont	Végzett tevékenység (kalibrálás, karbantartás, szerviz, hitelesítés	Végrehajtó személy aláírása	Megjegyzés

SZME-INV-213-03

**Nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események kezelése,
dokumentálása, jelentése és utánkötése
Management, Administration, Reporting and Follow-up of the Adverse Events,
Serious Adverse Events**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1):	Érvényesség meghosszabbítva (2):
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. 1. Célkitűzés:

Jelen Szabvány Műveleti Előírás (továbbiakban: SZME) célja a vizsgálóhelyen a klinikai vizsgálatban résztvevő személyek tájékoztatása a nemkívánatos és a súlyos nemkívánatos események (NKE) definíciójáról, felismerésükről, dokumentálásukról a velük kapcsolatos adminisztrációs és jelentési kötelezettségekről.

2. 2. Általános leírás:

A súlyos nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos tevékenységeket az ICH-GCP-vel és a hatályos hatósági előírásokkal összhangban kell végezni.

2.1. Definíciók:**2.1.1. Nemkívánatos esemény (Adverse Event, AE):**

Bármely orvosilag kedvezőtlen jelenség, amely olyan betegen vagy vizsgált személyen jelentkezik, aki vizsgálati készítményt vagy gyógyszert kapott, és amely nem áll feltétlenül okozati összefüggésben a kezeléssel. Nemkívánatos esemény lehet tehát minden kedvezőtlen, nem szándékosan előidézett jel (beleértve a normálistól eltérő laboratóriumi eredményeket), tünet vagy betegség, amely a gyógyszer (vizsgálati készítmény) alkalmazásával időben egybeesik, függetlenül attól, hogy a gyógyszer (vizsgálati készítmény) okozta-e (lásd még a „Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” című ICH irányelvet).

2.1.2. Nemkívánatos gyógyszerhatás (Adverse Drug Reaction, ADR):

Új gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadása előtt, vagy új alkalmazásával kapcsolatos klinikai tapasztalatok során, különösen, ha a terápiás adagok még nem kerültek megállapításra: minden káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválaszt - az alkalmazott adagtól függetlenül – nemkívánatos gyógyszerhatásnak kell tekinteni. A “gyógyszerválaszt” kifejezés azt jelenti, hogy az alkalmazott készítmény és a nemkívánatos hatás közötti okozati összefüggés legalábbis ésszerűen feltételezhető, azaz az összefüggés nem zárható ki. Már forgalmazott gyógyszerek esetében: káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválaszt, amely egy betegség megelőzésére, diagnosztizálására, kezelésére vagy az élettani funkciók módosítására használt szokásos gyógyszeradag alkalmazásakor lép fel (lásd még a „Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” című ICH irányelvet).

2.1.3. Súlyos nemkívánatos esemény és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás (Serious

Adverse Event, SAE; Serious Adverse Drug Reaction, Serious ADR):

Bármely orvosilag kedvezőtlen jelenség, mely bármely gyógyszeradagnál halált okoz, az életet veszélyezteti, kórházi bentfekvéses kezelést tesz szükségessé, vagy a már folyamatban levő kórházi bentfekvés meghosszabbodásához vezet, tartós vagy jelentős rokkantságot/munkaképtelenséget okoz vagy fejlődési/veleszületett rendellenesség. (lásd: a „Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” című ICH irányelvet).

A súlyos nemkívánatosnak tekintendő eseményekkel kapcsolatban mindenkor az aktuális, engedélyezett protokoll megfelelő fejezete az irányadó.

2.1.4. Váratlan nemkívánatos gyógyszerhatás (Unexpected Adverse Drug Reaction):

Nemkívánatos gyógyszerhatás, amelynek természete vagy mértéke nem felel meg az érvényes termékismertetőben (nem törzkönyvezett termék esetén a vizsgálok kézikönyvében, törzkönyvezett termék esetében a betegtájékoztatóban vagy az alkalmazási előiratban) szereplő adatoknak. (Lásd a „Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” c. ICH irányelvet.)

2.1.5. Nem súlyos nemkívánatos eseménynek nevezük azokat, melyek nem merítik ki a súlyos nemkívánatos események egyik kritériumát sem.**3. 3. Részletes tudnivalók:****3.1. A nemkívánatos események dokumentálása**

Az esetlegesen fellépő nemkívánatos eseményeket (továbbiakban: NKE) a vizsgáló orvos a betegek spontán jelzése alapján, vagy saját felismerését követően az adatlapon rögzíti.

Minden NKE-t - akár a vizsgálati készítménynek tulajdonítható, akár nem - a vizsgálónak azonnal dokumentálnia kell a vizsgált személy egyéni adatlapjában. Ez tartalmazza az esemény tömör leírását, észlelésének és megszűnésének pontos idejét - azaz időtartamát -, típusát és súlyossági fokát. Ezen kívül magában foglalja a további teendőket, és véleményt arról, hogy az NKE a vizsgálati készítménnyel, ill. a vizsgálatban történő részvétellel kapcsolatban van-e, továbbá annak eldöntését, hogy az NKE súlyos, vagy nem súlyos.

3.2. A súlyos nemkívánatos esemény/mellékhatás jelentésének módja

A vizsgáló az adott vizsgálóhelyen előforduló minden súlyos nemkívánatos eseményről haladéktalanul (nem később, mint 24 órával tudomására jutását követően) értesíti a megbízót és az Intézményi Etikai Bizottságot (továbbiakban: IKEB), kivéve azokat, amelyek a vizsgálati terv, vagy a vizsgálok részére összeállított ismertető szerint nem minősülnek azonnal jelentendőknek.

A vizsgáló a haladéktalan értesítést követően az eseményről részletes írásos jelentést is küld a megbízónak és az IKEB-nek a megfelelő formanyomtatványon. Az értesítésben és az írásos jelentésben a vizsgálati alany kizárólag egyedi kódjával azonosítható.

A vizsgálati tervben a vizsgálat biztonsági értékelése szempontjából kiemelten fontosnak minősített nemkívánatos eseményeket, illetve laboratóriumi eltéréseket a vizsgáló a vizsgálati tervben előírtak szerint, az abban megadott időn belül jelenti a megbízónak.

A vizsgálati alany bejelentett halála esetén a vizsgálo minden további igényelt tájékoztatást biztosít a megbízó és az IKEB számára.

A vizsgálatban előforduló minden nemkívánatos eseményt, mellékhatást a vizsgálati zárójelentésben fel kell tüntetni.

4. 4. *Felelősségi körök*

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Fellépő NKE rögzítése adatlapon	Vizsgálo orvos
A megbízó és az IKEB értesítése a súlyos nemkívánatos eseményekről	Vizsgálo orvos

5. 5. *Hivatkozások:*

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-205. A vizsgálati személyek toborzása, beválasztása, tájékoztatása, a protokollban meghatározott vizsgálatok végzése

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-210. A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

6. 6. *Verzió történet:*

7. Helyettesített változat:
8. SZME-INV-213-01 – A jogszabályi háttér változása miatt módosult a 3.2. fejezet tartalma
9. SZME-INV-213-02 – Kisebb formai módosítások

10. 7. *Mellékletek listája:*

Nincs.

SZME-INV-214-02

**Számítógép használata, adatvédelem
Use of PC, Clinical Data Safety**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1): _____ (név) (munkakör)	Érvényesség meghosszabbítva (2): _____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet
7. Mellékletek listája

1. Célkitűzés:

A klinikai vizsgálatok során használt személyi számítógép használatának és a generálódó forrásadatok valamint egyéb - a statisztikai feldolgozásra alkalmas adatok – ellenőrizhető (protokollnak megfelelő), biztonságos összegyűjtésének, rögzítésének, az adatok illetéktelen hozzáféréstől való védelmének szabályozása.

2. Általános leírás:

A vizsgálóhelyen használt személyi számítógépnek a többi műszerhez hasonlóan rendelkeznie kell eszközazonosító iratokkal, amelyek tartalmazzák a személyi számítógép fő paramétereit, az installált programokat.

Fontos, hogy a személyi számítógépen lévő szoftverek jogtiszták, validáltak legyenek, a számítógép jelszóval védett legyen, s a létrehozott fájlokról, adatbázisokról, dokumentumokról folyamatosan készüljön biztonsági mentés a szerveren.

Amennyiben a szponzor kívánja, a vizsgálatot kapcsolatos adatok a keletkezésük napján kerüljenek kinyomtatásra és a vizsgáló aláírásával dátumozva kerüljenek lefűzésre a forrásdokumentumban. Gondoskodni kell mind a számítógép, mind a használt, illetve kívülről behozott adathordozók rendszeres vírusellenőrzéséről, vírusmentesítéséről.

3. Részletes tudnivalók:

A klinikai vizsgálat forrásadatait a vizsgáló orvosok, vagy a vizsgálati nővér vagy koordinátor jegyzik be az egyéni adatlapba. A vizsgálóhely számítógépes rendszerétől függően bizonyos forrásadatok számítógépes hálózaton keresztül érkehetnek, illetve a forrásadatokat számítógépes adatbázisba vihetik be.

Biztosítani kell, hogy csak illetékes személyek férhessenek hozzá a klinikai vizsgálatban résztvevő személyek adataihoz (jelszóval védett dokumentum-megnyitás), nyilvántartást kell vezetni azokról a személyekről, akik az adatokon változtathatnak. Az adatlapba bekerülő adatoknak egyezniük kell mind a forrásadatokon- mind a számítógépes nyilvántartásban kialakított adatbázisban szereplőkkel. A bevitt adatok nem kerülhetnek törlésre, a javítások követhetőségét biztosítani kell. Az elektronikus adatok, dokumentumok tárolása a dokumentum készítője által adott file névvel a szerveren történjen. A létrehozott adatbázishoz csak hozzáférési jogosultsággal bíró személy férhet hozzá.

Biztosítani kell az adatbázis védelmét illetéktelen hozzáférés, felülírással szemben, áramkimaradás-, katasztrófa ellen, stb.

Dokumentum átadás, archiválás alkalmával a klinikai vizsgálatához tartozó fontos dokumentumokat részben írásos, másrészt mágneses és/vagy optikai adathordozón kell átadni további ügyintézés, illetve archiválás céljából. Az adathordozók átadása-átvétele dokumentáltan,

valamint annak megjelölésével történik, hogy a dokumentumok milyen számítógépes programmal készültek, a klinikai vizsgálat azonosítóival (vizsgálat címe, kódja, dátum) és a file nevek pontos listájával együtt. Célszerű az alkalmazott szoftvert is archiválni, tekintettel a dokumentáció hosszú archiválási időtartamára.

Az elektronikus adatbevitellel zajló klinikai vizsgálatok tekintetében a vizsgálat specifikus útmutató és szakmai képzések az irányadóak. Ezeknél a vizsgálatoknál az informatikai háttér biztosítása a megbízó feladata és felelőssége.

4. *Felelősségi körök*

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Számítógépes adatkezelés	Adott feladattal megbízott munkatárs

5. *Hivatkozások:*

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203. Az intézményi vezető vizsgáló, a vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204. A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-208. Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-215. Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megőrzése

6. *Verzió történet*

SZME-INV-2014-01 – Kisebb formai módosítások; Az eljárásrend pontosítása (2. és 3. fejezet)

7. *Mellékletek listája*

Nincs

SZME-INV-215-02

Archiválás- a vizsgálati dokumentáció megórzése
Archiving of the Documentation of Clinical Trials

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1):	Érvényesség meghosszabbítva (2):
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

1. *Célkitűzés:*
2. *Általános leírás:*
3. *Részletes tudnivalók:*
4. *Felelősségi körök:*
5. *Hivatkozások:*
6. *Verzió történet:*
7. *Mellékletek listája:*

1. Célkitűzés:

Az ICH-GCP 4. 9., 8. és 5.5.12. pontja szerint annak leírása, hogy miképpen kell a vizsgálati dokumentációt a klinikai vizsgálat befejezése után megőrizni annak érdekében, hogy a klinikai vizsgálat dokumentumai későbbi időpontban is visszakereshetők legyenek.

2. Általános leírás:

A vizsgálóhelyen a klinikai vizsgálat lezárása után a nélkülözhetetlen dokumentumokat és egyéb adathordozókat (lehetőleg szoftverrel együtt) archiválni kell az érvényben lévő rendeleteknek, jogszabályoknak megfelelően.

Az archiválási idő 5 év, amennyiben a vizsgálati szerződés erről külön nem rendelkezik, tűz, víz, betörés, rágcsálók ellen biztosított, zárt helyen megfelelő hőmérsékleti és páratartalmi körülmények között. Ennek biztosítása hivatásos külső archiváló cégnél történik.

A vizsgálat kódját minden vizsgálati dokumentumon fel kell tüntetni.

A betegekre vonatkozó forrásadatokat egyértelműen fel kell tüntetni, hogy a beteg melyik klinikai vizsgálatban vett részt (névvel, nyilvántartási/kezelési sorszám, dátum, vizsgálat kódja, vizsgáló azonosítója).

3. Részletes tudnivalók:

A vizsgálóhelyen a vizsgálati dokumentációt akkor lehet véglegesen archiválni, ha a monitor ellenőrizte a vizsgálatvezető/intézmény aktáit, és meggyőződött hiánytalanságukról és megfelelőségükről.

A nélkülözhetetlen dokumentumok archiválásra történő előkészítésekor a vizsgálati dosszié tartalmáról tartalomjegyzék készül; amennyiben a betegek forrásadatait nem azonos helyen archiválják, illetve egy adott dokumentum nem a tartalomjegyzék szerint kerül lefűzésre, a fellelhetőségét fel kell tüntetni.

A vizsgálat összegyűjtött anyagáról projekt archiválási listát kell készíteni (1. sz. melléklet), amelyet az archivált dokumentumok gyűjtődobozába (több doboz esetén minden dobozba egy eredeti, illetve másolati példányt) kell elhelyezni.

A nélkülözhetetlen dokumentumokat a későbbi auditok, illetve hatósági inspekciók esetén hozzáférhetővé kell tenni.

Az archiválással kapcsolatos tevékenységekért a vizsgálatvezető, illetve az általa írásban kinevezett személy a felelős.

Az Archívumba való belépésnek dokumentáltan kell történnie a belépési napló segítségével (2. sz. melléklet). A naplóban feltüntetésre kerül a belépő személy neve, a be- és kilépés dátuma, ideje, melyet a belépő aláírásával igazol. A napló kétnyelvű (magyar/angol). Ez a nyilvántartás független az archiváló cég által felállított belépési dokumentációtól.

Az Archívumból dokumentumokat kivinni csak engedéllyel és dokumentáltan lehet, a betekintés csak az arra kijelölt helyen és felügyelettel történhet.

Az archivált dokumentumokat csak a megbízó és a vizsgálat vezetője által aláírt nyilatkozat alapján lehet megsemmisíteni.

Az archiválási körülmények esetleges megváltozásáról a vizsgálóhely illetékes (vizsgálatvezető vagy jogutódja) személye értesíti a megbízót aki dönt annak további sorsáról.

4. **Felelősségi körök:**

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Archívum megfelelésének ellenőrzése	Vizsgálatvezető
Archiválással kapcsolatos teendők	Vizsgálatvezető vagy az általa kijelölt személy
Az Archívumba történő be- és kilépés	Vizsgálatvezető vagy az általa kijelölt személy
Archivált dokumentumok megsemmisítése	Megbízó és Vizsgálatvezető

5. **Hivatkozások:**

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-202 A vizsgálati dosszié

SZME-INV-203 A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-208 Az egyéni adatlapok kitöltése, forrásadatok kezelése

SZME-INV-210 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

SZME-INV-212 A vizsgálóhely orvosi műszereinek/eszközeinek helyes használata

6. **Verzió történet:**

SZME-INV 215-01 – Eljárásrend módosítása (2. és 3. fejezet); Mellékletek átdolgozása, új melléklet hozzáadása.

7. **Mellékletek listája:**

1. sz. melléklet: Projekt archiválási lista

2. sz. melléklet: Archívum belépési napló

SZME-INV-215-02 2. sz melléklet

Archivum belépési engedély (Archive access permission)

Engedélyezem az alábbi személyek hozzáférését a INTÉZMÉNY NEVE archivált anyagához
I hereby authorise the person(s) named below to gain access to archived documents of Institute name

A látogató(k) továbbá
The visitor(s) are furthermore

kérheti(k) nem kérheti(k)
entitled to request not entitled to request

dokumentumok ideiglenes kivételét az archivumból
temporary withdrawal of documents from the archive.

Vizsgálatvezető aláírása (PI signature)

Név (Name): _____

Dátum (Date) (éééé/hhh/nn): 20__ / ____ / ____

Látogató neve <i>Name of the visitor</i>	Látogató aláírása <i>Signature of the visitor</i>	Belépés időpontja <i>Time in</i>	Kilépés időpontja <i>Time out</i>	Projekt kód <i>Project code</i>	Dokumentum kivételezve I/N <i>Documents removed Y/N</i>

SZME-INV-216-02

**A vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés illetve protokoll sértés
kezelése
Handling of Accidental Protocol Violation and/or Deviation**

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)

Ez az SZME 20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

Érvényesség meghosszabbítva (1):	Érvényesség meghosszabbítva (2):
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nn)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

1. Célkitűzés:
2. Általános leírás:
3. Részletes tudnivalók:
4. Felelősségi körök:
5. Hivatkozások:
6. Verzió történet:
7. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

Az ICH-GCP 4.5. pontja szerint annak leírása, hogy miképpen kell eljárni, ha a vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés, vagy protokollsértés történik.

2. Általános leírás:

Protokolltól való eltérés (protocol deviation, továbbiakban: PD): olyan véletlenszerű eltérés a vizsgálati protokolltól, mely nem veszélyezteti a vizsgálati alany biztonságát, jóllétét vagy az adatok integritását.

Protokollsértés (protocol violation, továbbiakban: PV): olyan véletlenszerű eltérés a vizsgálati protokolltól, mely veszélyeztetheti a vizsgálati alany biztonságát, jóllétét vagy az adatok integritását.

3. Részletes tudnivalók:

Klinikai vizsgálat csak az illetékes felügyeleti hatóság(ok) által jóváhagyott vizsgálati terv alapján hajtható végre. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő személyek a vizsgálati tervtől nem térhetnek el és azt nem változtathatják meg a megbízó hozzájárulása és a vizsgálati terv módosításának a hatóság (és szükség esetén az illetékes etikai bizottság) általi előzetes ellenőrzése és dokumentált engedélye/kedvező véleménye nélkül, kivéve ha ez a vizsgált személyekre irányuló közvetlen veszély(ek) elhárításához szükséges.

A vizsgálat során történt véletlenszerű PD vagy PV elhárítására meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket. A vizsgálatvezető – vagy a vizsgálatvezető által kijelölt személy – a jóváhagyott vizsgálati tervtől való minden eltérést köteles dokumentálni és megindokolni. A vizsgálati protokollt érintő véletlenszerű eltérésről vagy sértésről haladéktalanul tájékoztatni kell a megbízót. A sorozatosan előforduló PD különös gondossággal kezelendő, mivel az PV-nek számíthat.

A eltérések kezelésének lépései:

1. Eltérés észlelése

A vizsgálati protokolltól való eltérést észlelhetik a vizsgálatban résztvevők, a monitor és/vagy auditor, a vizsgálati alany, vagy más, a vizsgálatban részt nem vevő személyek. Nagyon fontos a megfelelő információ-áramlás annak biztosítására, hogy a vizsgálati alany biztonsága és az adatok integritása védve legyen.

2. Dokumentálás és jelentés

A véletlenszerű eltéréseket a megfelelően dokumentálni kell. A dokumentumban szerepeljen a vizsgálati alany azonosítója, az esemény pontos leírása, az esemény dátuma, a jelentő neve Az

eltérést PV esetén azonnal, amilyen gyorsan csak lehetséges, PD esetén amilyen gyorsan csak lehetséges, de legalább 3 munkanapon belül a megbízónak jelenteni kell.

3. Analízis

A jelentést követően a vizsgálatvezetőnek fel kell mérnie az eltérés okát annak céljából, hogy a megfelelő hibajavító intézkedéseket meg lehessen tenni, és a továbbiakban az eltérések megelőzhetőek lehessenek. Meg kell állapítani továbbá azt is, hogy alany biztonsága veszélybe került-e, vagy a protokolltól való véletlenszerű eltérés/protokollsértés okoz-e olyan eltérést az adatokban mely a vizsgálat értékelését befolyásolhatja.

4. Kimenettel

Meg kell vizsgálni, hogy az eltérésnek milyen következményei voltak, és ezzel kapcsolatban megtörténtek-e a szükséges lépések.

5. Hibajavító intézkedések

Az analízis alapján az észlelt és feltárt hibák kijavítására és azok utánkövetésének biztosítására történnek.

6. Értékelés

A megbízó a jelentésre adott reakcióját/válaszát a vizsgálatvezető értékeli.

7. Megelőzés és követés

Minden vizsgálatba bevont személy olvassa el a protokollt és értse meg a szabályait. A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell az auditot/ inspekción követő jelentésben foglalt hibák javító intézkedéseit és azok ellenőrzését.

4. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés jelentése a megbízónak	Vizsgálatvezető
Vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés észlelése és jelentése a vizsgálatvezetőnek	Vizsgálatban résztvevő és részt nem vevő személyek
Vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés dokumentálása	Vizsgálatvezető vagy az általa kijelölt személy
Protokollsértés megelőzésére tett intézkedések	Vizsgálatvezető vagy az általa kijelölt személy

5. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203 A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204 A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-210 A klinikai vizsgálat monitorozása (előkészítő, indító, ellenőrző, lezáró)

6. Verzió történet:

SZME-INV-216-01 – Kiseb formai módosítások

SZME-INV-216-02 A vizsgálati protokolltól való véletlenszerű eltérés illetve protokoll sértés kezelése BIZALMAS	3/4 Mellékletek száma: 0
---	-----------------------------

LOGO

Az intézményi vizsgálohely általános SZME rendszere

7. Mellékletek listája:

nincs

SZME-INV-217-01

Veszélyes hulladékok kezelése Handling of Dangerous Waste

Készítette:	_____ Dr. (név) vezető orvos (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Ellenőrizte:	_____ Dr. (név) minőségügyi vezető (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Jóváhagyta:	_____ Dr. (név) orvosigazgató (munkakör)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)

Ez az SZME 2019/JAN/28 (éééé/hhh/nm) – ig érvényes

Érvényesség meghosszabbítása (3 évente, ha az SZME változatlan)

<i>Érvényesség meghosszabbítva (1):</i>	<i>Érvényesség meghosszabbítva (2):</i>
_____ (név) (munkakör)	_____ (név) (munkakör)
20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)	20 ____ / ____ / ____ (éééé/hhh/nm)
Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME az (1) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont törölve!	Érvényesség meghosszabbítása esetén az SZME a (2) újraérvényesítés napjától számított 3 évig érvényes. A fenti érvényességi időpont, és az érvényesség első meghosszabbítása lejáratási időpontja törölve!

Nyelv: Magyar

Tartalomjegyzék:

1. *Célkitűzés:*
2. *Alapelvek:*
3. Veszélyes hulladékok kezelése és fajtái:
 - 3.1. Biológiai hulladék
 - 3.2. Szúrásra/vágásra alkalmas eszközök gyűjtése
 - 3.3. Laboratóriumi hulladék
 - 3.4. Egyéb hulladékok
 - 3.5. Higanytartalmú vegyszerek és eszközök
4. Vizsgálati készítmények megsemmisítése:
5. Felelősségi körök:
6. Hivatkozások:
7. Verzió történet:
8. Külső dokumentumok:
9. Mellékletek listája:

1. Célkitűzés:

E szabványműveleti előírás (a továbbiakban SOP) célja a veszélyes hulladékok kezelése elveinek és gyakorlatának leírása és szabályozása a Intézet neve.

2. Alapelvek:

A klinikai vizsgálatokhoz kapcsolódóan keletkező hulladékok számos sajátos veszély forrásai lehetnek. A veszélyes hulladékok szakszerű ártalmatlanítása nagy fontossággal bír a Intézet neve, valamennyi munkatársa és betege egészségének és biztonságának megőrzése érdekében.

A Intézet neve személyzete felelős valamennyi hulladéknak a megfelelő tárolóeszközökben történő elhelyezéséért a veszélyes hulladékok kezeléséről szóló rendelkezésben (külső dokumentum) foglaltak szerint. A hulladéktároló eszközöket a takarítószemélyzet, vagy egy vizsgáló nővér naponta, illetve a tárolóeszköz megtelését követően összegyűjti és átszállítja a megfelelő tárolási helyre.

Az alábbiakban nem szereplő szilárd hulladékok nem igényelnek különleges kezelést, ezért normál szeméttároló edénybe helyezhetők. Szilárd hulladék pl.

- Irodai hulladék (papírok, műanyagok és egyéb, nem szennyezett szemét)
- Üveghulladék (nem szennyezett, nem törött üvegáru)

3. Veszélyes hulladékok kezelése és fajtái:

3.1. Biológiai hulladék

A biológiai anyagokat (pl. vér, testnedvek – és váladékok, széklet, vizelet), és minden olyan anyagot, amely érintkezésbe kerül biológiai anyagokkal, biológiailag veszélyesnek kell tekinteni. Minden ilyen anyagot megfelelő műanyagzsákokban kell gyűjteni, a hegyes/éles eszközök, illetve törött üvegek kivételével, amelyeket keményfalú dobozokban kell gyűjteni. A fent felsorolt anyagok megfelelő gyűjtéséért a Intézet neve személyzete felelős.

3.2. Szúrásra/vágásra alkalmas eszközök gyűjtése

A szúrásra/vágásra alkalmas eszközök – tűk, fecskendők, pengék és más éllel/heggyel rendelkező eszközök – biológiailag veszélyes hulladéknak tekintendők, függetlenül attól, hogy

azok szennyezettek-e, vagy sem. Ezeket az eszközöket a Intézet neve személyzetének megfelelő kemény falú dobozokban kell gyűjteni.

3.3. Laboratóriumi hulladék

A szennyezett pipettahegyeket a 3.1 pontban leírt eljárás szerint kell kezelni.

3.4. Egyéb hulladékok

Néhány egyéb hulladékfajta is van, amely különleges kezelést igényel.

- Elemek és akkumulátorok. A használt elemeket és akkumulátorokat külön felcímkézett műanyagzacskóban kell összegyűjteni. Ezeket a zacskókat a takarítószemélyzet a szilárd hulladéktól elkülönítve viszi el.
- Hagyományos izzólámpák, fénycsövek és LED lámpák. Ezeket megfelelően felcímkézett műanyag vagy keményfalú tárolóedényben kell összegyűjteni a Intézet neve erre kijelölt helyén. Ezeket a zacskókat/tárolóedényeket a takarítószemélyzet a szilárd hulladéktól elkülönítve viszi el.

A fent felsorolt tárgyakat a takarító szolgálat más hulladékfajtáktól elkülönítve kezeli és szállítja el.

3.5. Higanytartalmú vegyszerek és eszközök

A Intézet neve teljes területén meg kívánja szüntetni a higanyt tartalmazó eszközök használatát. Bármely ilyen eszközt a lehető leghamarabb helyettesíteni kell higanyt nem tartalmazó hőmérőkkel, barométerekkel, manométerekkel stb. A higanytartalmú eszközöket veszélyes hulladéknak kell tekinteni, és ennek megfelelően kell kezelni.

4. Vizsgálati készítmények megsemmisítése:

A klinikai vizsgálat során fel nem használt, illetve más okból (pl. felhasználhatósági idő lejárata) megmaradó vizsgálati készítmények a vizsgálat megbízójának tulajdonát képezik, alapesetben elszállításuk és megsemmisítésük a megbízó feladata. A megbízó írásban rendelkezhet arról, hogy a megsemmisítést a vizsgálóhely végezze el. Ilyen esetben a megsemmisítésre kijelölt készleteket a Intézet neve a veszélyes hulladékok elszállítását végző külső cégnek adja át. Az átadási jegyzőkönyv és a megsemmisítésről készült jegyzőkönyv egy-egy másolati példánya a megbízó számára átadásra kerül. A jegyzőkönyvek eredeti példányai a vizsgálóhelyi fődossierban kerülnek elhelyezésre.

5. Felelősségi körök:

<i>Tevékenység</i>	<i>Felelős személy</i>
Veszélyes hulladékok kezelése és összegyűjtése	A Intézet neve egészségügyi és takarítószemélyzete
Az összegyűjtött veszélyes hulladék elszállítása	A Intzet neve takarítószemélyzete Veszélyes hulladékokat kezelő külső cég

6. Hivatkozások:

Az aktuális SZME-vel összefüggő SZME-k:

SZME-INV-203 A vizsgálatvezető és a vizsgálatban résztvevő orvosok feladatai, felelőssége

SZME-INV-204 A vizsgálatban résztvevő vizsgálati nővérek és koordinátorok feladatai, felelőssége

SZME-INV-206 Vér-és egyéb biológiai minták levétele és kezelése

SZME-INV-209 A vizsgálati készítményekkel kapcsolatos tevékenység

7. Verzió történet:

Nincs előzménye

8. Külső dokumentumok:

- Hulladékártalmatlanítási szerződés 3. sz. melléklet

9. Melléletek listája:

nincs

3. számú melléklet Hulladékártalmatlanítási szerződés



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Megvalósíthatósági tanulmány (Feasibility report)

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

Megvalósíthatósági tanulmány (Feasibility report)

Az Európai hálózattal közösen megkerestük a gyermek diabetológiai centrumokat, Európa vezető gyermek diabetológusaival több körben egyeztettünk online megbeszélések során. Ennek eredményeként elkészült egy „advice report”, mely tartalmazza nemzetközi szakértőknek a legfontosabb javaslatait a project további lépései tekintetében. Ennek alapján véglegesítettük a megvalósíthatósági tervet. Úgy látjuk, hogy széles körű nemzetközi együttműködéssel a fejlesztés végrehajtható. Az Egyetemmel előzetes konzultációk alapján elkészítettünk egy beadandó nemzetközi EU grant tervet, mely tartalmazza a résztvevő országokat, és a várható költségvetését a fejlesztés következő fázisához.

Elkészült dokumentumok:

- Tanácsadói riport (Advice report)
- Stratégiai megvalósíthatósági tanácsadás kérdőív (Strategic Feasibility Advice questionnaire)
- Uniós klinikai kutatási kérelem tervezet pénzügyi kalkulációval (Grant application plan)

Tanácsadói riport (Advice report)

Advice report

On behalf of the c4c Advisory group we would like to thank you for reaching out to us and for providing our experts the opportunity to give advice to enhance your project.

General information (to be completed by Advisory Group secretariat)

Company name :

Company contact :

Disease area :

Work order :

C4c Advisory Group contact:

Date of advice meeting:

Present at meeting :

Company representatives:
Otto Skoran, Katalin Falus, Istvan Ferencsik, Gabor Renczes

c4c representatives:
Fenna Mahler (c4c Advisory Group secretariat, The Netherlands), Peter van Essen (c4c Advisory Group secretariat, The Netherlands), Riccardo Schiaffini (member c4c endocrinology & Diabetes expert group, Italy), Kristina Casteels (member c4c endocrinology & Diabetes expert group, Belgium), Thomas Danne (Lead c4c endocrinology & Diabetes expert group, Germany).

Report prepared by :

Report reviewed by :

Background & C4c Advisory group recommendations

Background

MCRN Hungary has been contacted by an academic sponsor within their network to request advice on the strategic feasibility of a study proposal. It was decided to have a two-step approach to collect this input. Step 1; collecting feedback from three Experts during online meetings and discussions. Step 2; collect written feedback via a questionnaire from the National Hubs within the c4c network.

This report contains the combined advice of the c4c experts, which was provided in the three (advisory board) meetings. A summary of the feedback collected during step 2 will be provided in a separate report.

Goal of the meetings

- To collect the opinion of the c4c experts on the proposed in-/exclusion criteria
- To collect the opinion of the c4c experts on the general design proposed
- To receive potential suggestions for improvement

Discussions

Screening

The comparable DTP1 trial (large prevention study with subcutaneous and oral insulin) has shown no beneficial effect of oral insulin except some effect for people with elevated insulin antibodies. One of the experts proposes as inclusion criteria: only children with high titres of anti-insulin antibodies should be enrolled (i.e. 80 nUI/ml).

The sponsor is aiming to include children who are suspect of type 1 diabetes, but do not have clinical symptoms yet. The oral insulin will be given as a vaccination prevention compound. To identify these children screening of titres need to take place. One of the experts suggested to screen the first degree relatives of children treated for type 1 diabetes in the hospitals. The advantage of screening the first degree relatives are twofold: (1) this will result in a higher percentage of patients with the needed characteristics compared to screening the full population and (2) these families are expected to be more motivated to participate. On the other hand, based on German population screening only 1 out of 10 children with new-onset diabetes have a relative in their immediate family. Thus, approaching only affected families may lead to a bias.

Dosing

Some experts argue that the suggested dose of 20 IU in a capsule is over 100-fold lower than the expected effective dose based on previously published international studies (POInT (Primary Oral Insulin Trial)). One IU is 0,035 mg, which would result in a dosing less than 1 mg in over 6 year old children. In the POInT studies, newborns with a high genetic risk of developing T1D have been treated with 7,5 up to 67,5 mg of IU. This would suggest that 20 IU may not have any effect. However, phase 1 study data are not known yet and may result in a higher recommendation than 20 IU for the phase 2 dose in the current trial.

Objectives

The major scientific concern is the lack of evidence that the current dosing is correct. Possibly, it would make sense to limit the study to patients at stage 2 diabetes, which are followed up with an annual/6 months follow-up with a 2 week-cgm or with OGTT to detect the transition from Stage 2 to Stage 3 diabetes. The objectives defined are in the opinion of some of the experts feasible and scientifically sound. Others feel that the intervention may be too late in the course of the disease. Either one awaits the trial results of the PrePOINT trial or considers to start earlier than presently intended.

One expert argues it is not likely to see significant changes in the primary and secondary endpoints. The targeted population is in a stage of diabetes that has progressed too far already. According to recent knowledge, a potential way to analyse the transition from stage 2 to stage 3 could be the percentage of time in range above 140mg/dl. If this is more than 20%, this indicates stage 3 diabetes and the need for starting insulin treatment (Steck et al.). Alternatively, an OGTT would be needed.

In-/exclusion criteria

In the opinion of the experts it would make sense to add coeliac disease as an exclusion criteria to the list. Furthermore, the experts would change inclusion criteria 2 to “presence of two anti-islet antibodies of which one should be anti-insulin antibodies”.

Study design

In the opinion of some of the experts, the current proposed design should be feasible assuming there are a sufficient number of sites participating. The number of eligible participants will be low for each site. (e.g. only 4 DM type 1 children per year in one of the experts site).

The current sample power analysis is questioned by the experts. The sample number of 50 indicated in the proposal is considered too low by the experts. It is advised to include a statistician to assure correct sample power calculation.

One expert has mentioned that the FDA is currently reviewing data of teplizumab studies for treatment approval of stage 2 diabetes (decision currently foreseen for November 17), that may result in the need for changes in the proposed study design.

Assessment

To measure the glucose tolerance, a mixed-tolerance test would be preferred over a fasting tolerance tests by the experts.

Study population

According to one of the experts, there is also an unmet need for children below the age of 6. As a second step, it might be worthwhile to have a follow-up trial that (also) includes younger children if the data collected in the currently proposed trial shows efficacy and safety of the oral insulin. One of the experts argued that the allergic effect (outcome measure of the current protocol) of the investigational product would be more effective in an earlier stage of diabetes. The sponsor could therefore consider changing the targeted population from ‘with dysglycemia and an already activated immune system’ to ‘children with high genetic risk without antibodies’. The expert would not expect oral insulin to have an effect in the currently proposed target population (as was shown in the DTP1 trial).

General

The planned dosing regime is currently not yet known and will be based on the data of the pre-clinical and phase 1 trials. GMP challenges and potentially hypoglycaemia as side effect need to be considered according the one of the experts. In the DTP1 trial, a dosing regimen of 7,5 mg/day was used.

It was recommended, by one of the Experts, to have another advice meeting (including a sponsor representative) once more information is known. At this meeting, including next to the c4c Experts, also Experts from the GPPAD (Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes) might be of added value. The conect4children Advisory Group would also strongly recommend to include innovative methodology experts (e.g. statistician, formulation) as well as patient/patient representatives at this stage.

Main recommendations of Experts

- A broad spectrum of participating centres is necessary in order to ensure sufficient eligible individuals.
- Stage 2 patients with normal CGM should be enrolled.
- One of the two positive antibodies must be high-titre anti-insulin.
- Data on dosing and a power analysis is a prerequisite for further discussions.
- Dose should be adapted to recent data from primary prevention trials (Pre-POInt).
- Power analysis is necessary.

Other

Based on the discussions held the Experts have provided some references to the sponsor to support their advice:

1: Identification of infants with increased type 1 diabetes genetic risk for enrollment into Primary Prevention Trials—GPPAD-02 study design and first results
Christiane Winkler, Florian Haupt, Martin Heigermoser, Jose Zapardiel-Gonzalo, Jasmin Ohli, Theresa Faure, Evdokia Kalideri, Angela Hommel, Petrina Delivani, Reinhard Berner, Olga Kordonouri, Frank Roloff, Thekla von dem Berge, Karin Lange, Mariusz Oltarzewski, Ryszard Glab, Agnieszka Szypowska, Matthew D. Snape, Manu Vatish, John A. Todd, Helena E. Larsson, Anita Ramelius, Jeanette Å. Kördel, Kristina Casteels, Jasmin Paulus, Anette G. Ziegler, Ezio Bonifacio, the GPPAD Study Group
Pediatr Diabetes. 2019 Sep; 20(6): 720–727. Published online 2019 Jun 13.
doi: 10.1111/pedi.12870
PMCID: PMC6851563

2: Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes – The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives
A.G. Ziegler, T. Danne, D.B. Dunger, R. Berner, R. Puff, W. Kiess, G. Agiostratidou, J.A. Todd, E. Bonifacio
Mol Metab. 2016 Apr; 5(4): 255–262. Published online 2016 Feb 22.
doi: 10.1016/j.molmet.2016.02.003
PMCID: PMC4811998

3: Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInt (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol
Anette-Gabriele Ziegler, Peter Achenbach, Reinhard Berner, Kristina Casteels, Thomas Danne, Melanie Gündert, Joerg Hasford, Verena Sophia Hoffmann, Olga Kordonouri, Karin Lange, Helena Elding Larsson, Markus Lundgren, Matthew D Snape, Agnieszka Szypowska, John A Todd, Ezio Bonifacio
BMJ Open. 2019; 9(6): e028578. Published online 2019 Jun 28. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028578
PMCID: PMC6609035

4: Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial
Robin Assfalg, Jan Knoop, Kristi L. Hoffman, Markus Pfirmann, Jose Maria Zapardiel-Gonzalo, Anna Hofelich, Anne Eugster, Marc Weigelt, Claudia Matzke, Julia Reinhardt, Yannick Fuchs, Melanie Bunk, Andreas Weiss, Markus Hippich, Kathrin Halfter, Stefanie M. Hauck, Jörg Hasford, Joseph F. Petrosino, Peter Achenbach, Ezio Bonifacio, Anette-Gabriele Ziegler

Diabetologia. 2021; 64(5): 1079–1092. Published online 2021 Jan 30. doi: 10.1007/s00125-020-05376-1

PMCID: PMC8012335

5: Insulin Immunotherapy for Pre-Type 1 Diabetes

Laura M. Jacobsen, Desmond A. Schatz

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Author manuscript; available in PMC 2022 Aug 1. Published in final edited form as: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Aug 1; 28(4): 390–396.

doi: 10.1097/MED.0000000000000648

PMCID: PMC8244997

Report Statement:

When using the c4c advice report (e.g. communication with regulatory agencies) the company will use the “Advice report regulatory bodies” provided to the company and they will use full report and will not only use sections of that report.


Signature page

We thank you very much for taking time to discuss your proposal with our c4c experts. The c4c Advisory group sincerely hopes that its advice will help you to improve the quality of and to move forward with your project.

C4c wishes you every success in pursuing the development of the project.

Please send any questions to the [Advisory Group Secretariat](#)

I certify that I attended advice meeting mentioned at page 1 and that this advice report accurately reflects the discussions and the advice provided.

Signatures		
Name	Otto Skoran	Fenna Mahler on behalf of c4c
Date		18 October 2022
Signature		

Attachments

1. Advice request form
2. Pre-reading material

Stratégiai megvalósíthatósági tanácsadás kérdőív

(Strategic Feasibility Advice questionnaire)

Strategic Feasibility Advice questionnaire

Background

C4c has received an advice request from an academic institution. It is a 2-step advice request. An advisory board meeting with c4c Experts regarding scientific feasibility has already taken place and now the requester would like input from the National Hubs on the operational feasibility.

We therefore kindly ask you to complete the questionnaire. Some additional information about the proposal has been attached. Please keep in mind at this time this request is an initial step aimed at informing general country-level feasibility and is not part of the two-stage full c4c feasibility site-level feasibility process.

We suggest you use your NH country level scientific and operational intelligence and experience to complete this request, based on the information attached. You may also share this information with selected sites with expertise in the target condition and type of trial, if you find this useful.

The questionnaire will approximately take 15 min to complete.

Objective request

The objective for this request is to evaluate the country-level operational feasibility within c4c sites for an investigator initiated study in pediatric diabetology

Deadline

Please send the completed questionnaire back to conect4childrenwp4@radboudumc.nl by 15 November 2023 EOB.

Disclaimer

The information contained in this document is confidential. Any disclosure, copying, distribution or taking action in relation of the contents of this information is strictly prohibited and may be unlawful.

Questions

1. Do you think this proposed trial is feasible in your country?

yes no

2. How many sites could potentially participate in this trial? (please provide an estimate of the number of sites, and add any comments if needed)

3. Do you foresee any screening or recruitment challenges?

yes no Unknown

If yes which?

4. Do you foresee any NCA assessment challenges (eg due to national legislation or previous NCA/EC decisions that you may be aware of)?

yes no Unknown

If yes which?

5. Do you foresee any challenges to gain ethical approval?

yes no Unknown

If yes which?

Disclaimer

The information contained in this document is confidential. Any disclosure, copying, distribution or taking action in relation of the contents of this information is strictly prohibited and may be unlawful.

6. Please add any other remarks related to the proposed trial (eg outcome selection, study procedures) you may have in the box below

Sign-off section

This questionnaire has been completed by a representative of:

Name National Hub:

Completed by (name):

Role/function:

Date:

Sites were consulted before completion of this questionnaire:

yes no

Appendix

1. Oral Insulin c4c (PDF)

Disclaimer

The information contained in this document is confidential. Any disclosure, copying, distribution or taking action in relation of the contents of this information is strictly prohibited and may be unlawful.

Uniós klinikai kutatási kérelem tervezet pénzügyi kalkulációval

(Grant application plan)

Research initiative on potential role of oral insulin treatment in the prevention of childhood Type 1 diabetes (T1DM)

Excellence

Objectives

The main objective of the project is the development, implementation and evaluation of a robust, sustainable and integrated national and-European network for oral insulin trial delivery to enhance, support and optimise paediatric drug development in a broader sense. More specifically implement a *Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance.*

Within the time and resource constraints of the project the governance, processes and operation case for the network will be developed and implemented to allow the project to transition to a completely realized mature network embodied in a successor organization.

The project will be established rapidly. The pathway for trial opening and conduct will be defined within 6 months from the project start, after which some studies will then open to assess the viability of the network. The work of the network will inform the development of viable implementation model within 18 months and a fit-for-purpose successor form that will then work in parallel to allow seamless transition of all network operations at the end of the project. The project will support the development of a comprehensive portfolio of high quality paediatric medicines through timely and efficient implementation of clinical trials, benefiting from optimised trial design and operations with input from all key stakeholders (industry, academia, regulators), including children and young people.

The project will be a collaborative effort between the participants, committed to meet the needs of all paediatric patients (children and adolescents), beneficiaries and stakeholders.

There has already been extensive discussion between all partners and task level, leading to the present application where all tasks, governance activities and tasks have co-leadership and efforts from academia and industry. Industry contributions will include content and process (such as timely and disciplined project management). The EMA has committed to engage extensively with the consortium. Formally, EMA will serve as a member of the consortium's External Advisory Board and will supplement this role with detailed discussions about important elements of this project, subject to their resource constraints.

This proposal describes how the following core objectives for the 4-year duration of the project-funded project will be met.

1. Build up and coordinate a multidisciplinary, multi-specialty network organised around national networks, individual specialty, and a lean but flexible governance structure which allows future development.
2. Develop the project operational procedures, which include:
 - a) providing a single point of entry for other sponsors (industry and non-industry) seeking access to paediatric patients and supporting the design, conduct and interpretation of multicentre, multinational clinical trials (thus meeting the need of sponsors for access to patients) while allowing the network to prioritise studies that will have the biggest impact on child health;
 - b) bringing the participating national hubs and sites up to "trial readiness" through training of highly qualified, integrated clinical trial personnel and the implementation of standard processes across the network for the generation of regulatory-grade data;
 - c) implementing uniform processes and procedures, lifting some of the administrative burden, and promoting innovative and cutting-edge methodologies in paediatric drug development;
 - d) organizing international Expert Groups on topics important to paediatric clinical trial design, implementation and analysis, liaising with regulators early in the planning of drug development programs;
 - e) creating internationally standardised paediatric clinical terminology and definitions and harmonized standards for data archiving (thus meeting the need of sponsors to submit data in standardised formats and allowing re-use data when appropriate;

- f) developing internationally standardised performance metrics specific to paediatric trials and network functions that evaluate individual sites and the network as a whole and promote timely completion of trials (thus reducing costs of clinical trials);
 - g) embedding the network in a community of practice for c4c participants, the larger paediatric medicines development community, patients and their families;
 - h) establishing synergies with existing network initiatives (EU and non-EU) and consortia (thus facilitating global drug development plans in paediatrics).
3. Evaluate the network by implementing the project operational procedures across a number of example viability studies selected to cover a range of sponsors, specialties, paediatric age groups and sites.

All these activities will integrate two cross-cutting themes: 1) the involvement of children, young people and their families and 2) special needs of neonates and adolescents.

Project consortium establishment

In the current environment, some fragmented links exist between academic and industry partners. The project provides a substrate for synergies catalysed and channelled through a strong community of practice. This project has assembled a large, diverse but complementary consortium to develop a European paediatric-focused infrastructure with a wide condition-specific expertise. The nucleus for the consortium is the network of national hubs were identified through contributions to the strategic development of paediatric research infrastructure in Europe.

Project structure

Paediatric medicines development is embedded in the European policy, legislation and in the work of the pharmaceutical industry but currently the potential of this effort is not realised. The recent project will address the critical problems with the design, implementation and operational conduct of oral insulin treatments, for example the fragmented and redundant efforts between patients, sites and countries.

This project will generate a sustainable national and European infrastructure that optimizes the delivery of clinical trials in children through:

- a single point of contact for all sites and professional study teams;
- efficient implementation of trials adopting consistent approaches, aligned quality standards and coordination of sites at national and international level;
- collaboration with specialist networks;
- high quality input to study design and implementation and preparation through rigorous strategic and operational feasibility assessment and
- the promotion of further innovative methodologies.

The project will be managed according to some European (e.g. IMI2, c4c etc.) best practice with a dedicated communications effort. The clinical trials infrastructure will be setup, implemented and tested by implementing oral insulin studies. Hungarian and international expert advice groups will promote innovative methodologies and engagement with regulators. The oral insulin treatment protocol and procedure for a sustainable infrastructure base will be based on the European landscape of paediatric networks and available trial sites, the evaluation of services needs of treatment trials of all kinds, and will be informed by internal studies. Supporting activities will include:

- data management (data about the trials and the network, including performance metrics for network management and promotion);
- handling trial data from sites (e.g. national hubs);
- support for common data dictionaries);
- further research schemes.

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is one of the most common hormonal and metabolic diseases of childhood. The main feature of the disease, elevated blood glucose levels, is caused by the death of insulin-producing β cells in the Langerhans islets of the pancreas. In the vast majority of cases, the death and loss of function of the β cells is caused by an autoimmune process against β cells. In a small proportion of patients, the cause of β cell death is unknown. The prevalence of T1DM is increasing worldwide by 2-3% per year, with an even faster increase in the under-5 age group. The number of T1DM patients worldwide may reach 30 million. The figure below illustrates the incidence and prevalence of childhood T1DM worldwide.



Symptoms of T1DM most often appear between the ages of 12 and 14, but the proportion of patients younger than 5 years is increasing faster than average. Several factors contribute to the development of T1DM

- Genetic predisposition;
- Early environmental provoking effects;
- Autoimmune process.
-

Background of childhood T1DM

Genetic markers, in particular HLA typing, can be used to identify a subset of patients with increased susceptibility to T1DM, and autoantibody screening can identify patients in the early stages of the disease who are not yet symptomatic. Identifying patients with high disease susceptibility or in the early stages of the disease offers the possibility of preventing the disease.

Based on preclinical findings and the known immunological pathomechanism of T1D, a beneficial therapeutic effect in all clinical stages of T1D can be expected from the induction of antigen-specific, partly insulin-related immunological tolerance. However, studies to date suggest that different stages of T1D development respond differently to treatment inducing

immunological tolerance. In the asymptomatic and as yet autoantibody-free early phase, predisposition can only be detected with low efficiency. Among close relatives of T1 diabetic patients, only 5% have a subsequent incidence of T1D. Genetic traits predict the onset of diabetes with a certainty of up to 10%, so the efficiency of a study targeting stage 0 patients is extremely low and the vast majority of participants would be unnecessarily exposed to treatment because they never develop the disease.

In the first phase of T1D, there are already objective changes present, with autoantibodies against Langerhans islets and a subtle deterioration in β -cell function. The presence of autoantibodies (>2) can be detected with high efficiency from as little as a few μ l of plasma. The deterioration of β -cell function can be sensitively detected by OGTT and C-peptide measurement, but low values at the edge of natural variability increase the chance of selecting false-positive individuals.

Urge and need for a common European research scheme and co-operation

The still uncertain presentation of the disease may reduce the willingness to participate in the study. Despite the uncertainties, children who later develop T1D can be selected with an efficiency of over 50% in late stage 1. The importance of this group is that it is expected to be highly sensitive to tolerance-inducing treatment. Patients in the second stage of T1D can be identified with high efficiency by the presence of autoantibodies (>2) and dysglycaemia (OGTT). Identification of patients before the onset of symptoms requires screening. Among the descendants of T1D patients, 5% will later develop T1D and therefore screening is more effective, but the number of cases identified is far from sufficient for a clinical trial. Patients with stages 1-2 are most likely to be detected under the age of 10.

When following children with a T1D predisposition aged 2-7 years, the maximum probability of T1D occurrence falls within a tolerable follow-up period of five years. The total age group 2-7 years is about 420 000 in Hungary. Of these, 1 200 are expected to develop T1D and about 300 children will develop T1D before the age of 12 years. Patients with stage 1-2 T1D can only be detected by screening. The selection rate can be improved based on the disruption of β -cell function, but this implies that the effectiveness of screening is estimated to be halved if 50% diabetes onset is expected in the selected group within 5 years. That is, to select 50

potential screening candidates, approximately 33 000 children would need to be screened (autoassay, OGTT).

Project management (PM)

Due to the clear case mentioned above a wider, European level cooperation is essential, involving as much European potential trial sites as possible. The project initiative is ideally positioned for setting up a clinical trial that can be completed within reasonable timelines.

As in the project proposal the sponsor University of Debrecen will coordinate the project and form the operational leadership as defined in the Consortium Agreement (CA). It will oversee all activities of the project, to ensure trade-offs between objectives, timelines, quality and budget, coordinating all beneficial sites to minimize duplication, maximize synergies and sharing of knowledge and resources for a successful completion of the project. The Project Management Office (PMO) will leverage project management may support from national authorities, international networks or even from the national hubs act as study site representative partners, including assistance with project design, legal issues, day-to-day operations and regular review of deliverables, to meet the specific objectives/tasks. Moreover, PM will support the development of appropriate legal arrangements by coordinating network collaborations.

List of deliverables

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D1.1	Project Handbook outlining the project work plan	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D1.2	Resource Assignment Matrix (RAM) defining expected efforts and timelines	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D1.3	Project Quality Guidelines with the quality standards to be applied to the Project activities	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D1.4	Risk Management Plan for the management of threats and opportunity affecting the Project performance	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D1.5	Start-up plan (including change management plan)	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D1.6	First draft of data management plan	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D1.7	Final data management plan	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

Organisation and governance a European Oral Insulin Trial Network

Prevention of childhood T1DM

Genetic markers, mainly HLA typing, can identify some of those with an increased susceptibility to T1DM, and autoantibody screening can identify patients in the early stages of the disease who are not yet symptomatic.

As a secondary prevention, treatment to inhibit the autoimmune process can be initiated after the appearance of one or more autoantibodies against β cells, but before the onset of clinical symptoms. The results so far suggest that the clinical presentation of T1DM does not necessarily represent an irreversible end-state of insulin production. The remaining β -cells are not functional, perhaps precisely to avoid being a target in the autoimmune process.

To prevent the development of this disease, a new procedure has begun to be investigated in the last few years. In view of the autoimmune origin of the disease, the procedure attempts to desensitise the patient's body in a way analogous to allergic diseases (which are also based on an abnormal immune response). This involves the oral administration of insulin (oral insulin therapy) in varying amounts to children at risk. Primary clinical studies have shown that high-dose oral insulin administration induces insulin-responsive and proinsulin-responsive

regulatory T cells, which may result in the prevention of disease development. Insulin-inducible T1DM prevention is based on the fact that the anti-insulin autoantibody is one of the earliest antibodies to appear, even in the asymptomatic phase of T1DM. However, the mechanism of the development of immunological tolerance is still poorly understood, making rational intervention difficult.

Project activities

This project part will develop the network procedures and governance. This includes developing the working process for dealing with the trial selection processes and criteria. While PM will establish the overall governance of the project, organisation and governance of network will generate the network and governance procedures that are implemented in later project tasks.

The governance and appropriate form of the successor network will be designed to be fit-for-purpose according to the experience gained in this project phase. This task initially focuses on preparing the network for the Phase II studies: multiple tasks need to be completed during the preparation and these will be done in parallel by groups with relevant experience and strong coordination.

List of deliverables

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D2.1	Handbook for project procedures to support implementation of proof-of-treatments	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D2.2	Call for consortium funded projects and procedure	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D2.3	Criteria for selection of treatment study sites	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D2.4	Report on results of selection process of consortium provided sites	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D2.5	Process, timelines and criteria for selection of new studies after successful conduct of planned viability studies	Report	Public
D2.6	Description of c4c network quality management procedures	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D2.7	First report on network preparations and progress with proof-of-viability trials	Report	Public
D2.8	Report on implementation of network-wide standards for study procedures and documents	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D.2.9	Report on implementation of project network quality management procedures	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D2.10	Report on work with external stakeholders	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

Scientific advice, feasibility and innovation

Potential treatment option for childhood T1DM

Based on the currently available data, it can therefore be suggested that in childhood T1DM, conscious screening and targeted treatment can significantly reduce the incidence of manifest disease development. Large-scale screening of the population for at least four common autoantibodies in T1DM is already possible, so that children at increased risk of T1DM can be identified before disease onset. However, the question of treatment is much less resolved. Oral insulin treatment is a promising but understudied option.

However, exploring this option foreshadows a major organisational problem. Despite the regrettable increase in the incidence of childhood T1DM, it remains a relatively rare condition

yet. It is also a well-known fact that only a fraction of identified patients can be investigated in a clinical trial (lack of detection, other conditions precluding inclusion, lack of consent, etc.). It is therefore easy to see that only a clinical trial covering a large geographical area can provide a scientifically sound answer to the question raised within a reasonable timeframe. The C4C initiative could provide an ideal opportunity to organise a clinical trial of this scale.

A new orally effective insulin product is currently being developed in Hungary. The oral administration of insulin, thus absorption from the intestinal tract, has several advantages. The oral medicine avoids the risk of infection associated with frequent injections of insulin. Oral drug administration, being neither uncomfortable nor painful, leads to better compliance than that of injectable treatment. During enteral absorption, insulin is entering the circulation in a more similar way to the physiological way, i.e. entering the liver through portal veins first, and not at the periphery where insulin levels are highest as occurs with subcutaneous administration.

Project activities

The main goal of this project part, is to deliver the advice needed to improve child health and paediatric medicine development through effective network function, aligning with worldwide paediatric drug development activities.

Specific objectives are:

- to provide Strategic Feasibility advice to individual sponsors on the rationale for a clinical treatment plan (including medical needs, scientific rationale, optimal design and methodology) and potential for successful study implementation and conduct by the network;
- to provide guidance to assure enable that innovation is available and adequately implemented in paediatric treatment plans and further paediatric oral insulin trials and disseminate best practices in white papers with all stakeholders involved (e.g., in modelling and simulation, bio-banking, pharmacogenomics, biomarkers, precision targeting, pharmacoepidemiology, use of digital technology and social media, alternative clinical trials design, and trial statistics including Bayesian tools);

- to organize multi-stakeholder strategic discussions and provide recommendations with regard to diseases or classes of compounds to meet medical needs and improve feasibility across pharmaceutical companies;
- to allow patients and parents to contribute, as equal partners to provide advice on clinical development plans and innovative study designs and methods;
- to create the charter, define operations, and selection of members of the different scientific bodies (Governance).

To reach this goal Clinical Expert and Innovative Methodology Groups as well as Patient Participation Groups will be set up to join discussions as ad hoc members of Strategic Feasibility Groups. These Strategic Feasibility Groups will provide advice to bring clinical, innovative methodology expertise and patient perspective with the aim of expediting the development and conduct of feasible paediatric plans and other oral insulin studies. These groups will also provide added value to the project overall goals by contributing to multi-stakeholder meetings/discussions on early drug development for a single disease or class of compounds, sharing innovation through white papers and development of tools to enhance patient involvement in trials.

List of deliverables

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D3.1	Leadership and membership expert groups database	Database	Public
D3.2	Expert groups procedures (Charter and financing structure)	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D3.3	Quality improvement plan	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D3.4	Report of the feedback provided by the patients' engagement groups in the strategic feasibility groups of the individual studies	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D3.5	Report of the pilot implementation of the innovative tools: protocol simulation and electronic assent process	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D3.6	Report on value of expert advice	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

Data coordinating centre and data quality standards

Project activities

The goal of is to enhance - through the provision and promotion of IT systems, tools, and standards - the quality, utility, reusability, and uniformity of data gathered from the studies performed by c4c, and to increase information on the network's functioning at a central, national and site level. This task will identify and promote best practice to enhance the value of data collected in clinical trials for both a study at-hand and to support the reuse of data where possible.

To this end, four tasks are identified:

1. performance metrics indicators and targets will be established to measure the network's delivery capacity and quality of data;
2. shared definitions of terminology relevant for paediatric oral insulin trials and treatments will be agreed and promoted, allowing a more uniform collection of standardized data for interoperable data sharing;
3. standards for electronic documents, such as e-CRF, based on a common paediatric data dictionary will be created;
4. setting-up a common process to allow electronic storage and archiving of study-related documentation and data will be set-up .

To achieve these goals, an IT platform, compliant with industry standards and covering both functional (processes workflow, metrics, reports, dashboards, archiving, storage, etc.) and

non-functional (regulatory, security, privacy, system support service levels, system availability and performance) requirements, will be set up to "host" two IT tools (1. to measure network performance and 2. the paediatric studies data and documents repository). The IT platform design will be based on:

- all the required skillset (IT/data management system expertise);
- an incremental approach to develop the system in multiple releases with a more frequent release, allowing the system to be ready to support the start-up, but also additional or changed functionality during the remaining period;
- the compliance with industry standards, covering both functional and non-functional requirements. To this aim, well experienced IT suppliers will be selected according to a tendering process based on an initial high-level requirements document describing the scope of the work followed by a more detailed Release 1 requirements documents.

A risk assessment questionnaire will be used to guarantee that only suppliers with a well-established and industry proven approach are selected. Finally, a clinical operations 3-stage system delivery will assure that a production system is delivered only when the results fall within range of agreed success. The implementation of the IT platform should be seen independently from the collection and generation of clinical data during the trials. The collection and generation of this clinical data, as such, is not a specific objective within the project.

List of deliverables

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D4.1	Guidance on CT documents archiving	Report	Public
D4.2	Acceptance report of the IT Platform	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D4.3	Information Governance Toolkit	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)

<i>Deliverable Number</i>	<i>Deliverable Title</i>	<i>Type</i>	<i>Dissemination level</i>
D4.4	Sustainability plan for paediatric data dictionaries and standards	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D4.5	Report and recommendations to leverage the potential of data sharing between paediatric oral insulin trials and EHRs	Report	Public
D4.6	Analysis of the performance metrics in the cohort of selected trials (retrospective and prospective analysis)	Report	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)
D4.7	Cross-cutting dataset delivered as a data dictionary	Report	Public
D4.8	Final report of performance	Report	Public
D.4.9	Guidelines on the application of standards	Report	Public

Planning and Execution of Oral Insulin Trials

Key points of the proposed clinical trial

This project element will oversee the network's contribution to the trials conducted in the network. One facet of this is to implement processes and execute studies in order to evaluate the viability of the project network.

This will be done by implementing processes and tools developed in time for the initiation of the proof-of-viability studies, by providing network support for trials, and by refining those processes and tools by the end of the project. This work will be applied to the studies that the network is involved with.

Study synopsis will be implemented

Name of the Sponsor/Company:

University of Debrecen

Study Code: TBD

Name of the Investigational Product:

Oral insulin formulation

EudraCT No: TBD

Development Phase of the Study: Phase II

TITLE OF THE STUDY

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

OBJECTIVES

Primary objective:

Prevention of the development of T1D in high-risk young individuals.

Secondary objective:

Evaluation of the long-term efficacy and safety of oral insulin formula in young children with increased risk for the development of T1D.

ENDPOINTS

Primary endpoint

The difference in the newly appearing T1D in the active ingredient and placebo treated groups.

Secondary endpoints

Change in c-peptide level.

Change in insulin autoantibody level.

Insulin demand at the end of the treatment period.

STUDY DESIGN

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study in children (6-18 years of age) with high-risk T1D defined by the presence of autoantibodies and impaired glucose tolerance.

Subjects will be enrolled in 1:1 ratio into the active ingredient and placebo groups.

Participants will take one capsule of active ingredient or placebo once per day.

Fifty children with high-risk T1D are planned to be enrolled.

TREATMENT DURATION

Treatment starts immediately after randomization.

Treatment ends (whichever comes first):

- after two years
- development of T1D

Estimated study period: 2023-2027

Project consortium establishment

Project participants will act as notional hubs or as expert institute and participate in the phase

II trial study. The potential beneficiaries are:

THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL	ULIV	UK
OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU	OPG	IT
TARTU ULIKOOL	UTARTU	ES
OKIDS GMBH	OKIDS	AT
UNIVERSITAETSKLINIKUM HEIDELBERG	UKL-HD	DE
HELSE BERGEN HF*HAUKELAND UNIVERSITY HOSPITAL	HUS-NORWAY	NO
FUNDACIO SANT JOAN DE DEU	FSJD	ES
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKAI VIZSGALÓI HÁLÓZAT	MCRN	HU

HELSINGIN JA UUDENMAAN SAIRAANHOITOPUIRIN KUNTAYHTYMÄ	HUS	FI
HELIOS DR. HORST SCHMIDT KLINIKEN WIESBADEN GMBH	ZSE-HSK	DE
UNIVERZITA KARLOVA	CUNI	CZ

Estimated budget and budget transfers

Estimated budget

The estimated budget for the actions are as describe above. It contains the estimated eligible costs and the forms of costs, broken down by beneficiary (and linked third party if any) and budget category (dominantly personnel costs).

The project is a large and ambitious endeavour of high complexity involving 12 institutions from 11 European countries who will be required to intensively interact in pursuit of the overall goals. Additionally, the project has an extended time schedule (4 years). Most beneficiary hubs are already actively involved in the relevant project areas and most facilities needed to carry out the work are already available.

As a consequence, the financial plan for project is built on heavy involvement of expert personnel for a total effort of more than 2000 person-months. To ensure maximum efficiency, efforts in the work plan have been carefully adjusted at task level balancing the workload for each activity. The estimation has been refined through a significant number of iterations to ensure that the effort allocations are both faithful and globally coherent, reflecting the intensity and complexity of the tasks to be carried out.

Personnel costs have been calculated providing an accurate estimate of the resources for the planned activities, weighted according to the different profile of personnel to be involved, according to each institution's policy. Accordingly, an average monthly salary of 5,500 €/months is used to calculate the overall personnel costs.

Total estimated budget of the project is 10.000.000 EUR.

Budget transfers

The estimated budget breakdown indicated below may be adjusted — without an amendment, if the action is implemented as described.

	Estimated eligible costs (per budget category)				
	<i>A. Direct personnel costs</i>	<i>B. Direct costs of subcontracting</i>	<i>C. Other direct costs</i>	<i>D. Indirect costs</i>	<i>TOTAL COSTS</i>
	<i>A.1 Employees (or equivalent) A.2 Natural persons under direct contract A.3 Seconded persons</i>		<i>C.1 Travel C.2 Equipment C.3 Other goods and services C.4 Costs of large research infrastructure</i>	<i>Flat-rate (25%)</i>	
0. UNIDEB	3 230 000,00	25 000,00	20 000,00	818 750,00	4 093 750,00
1. ULIV	630 000,00	10 000,00	10 000,00	162 500,00	812 500,00
2. OPG	360 000,00	8 000,00	10 000,00	94 500,00	472 500,00
3. UTARTU	360 000,00	8 000,00	10 000,00	94 500,00	472 500,00
4. OKIDS	400 000,00	8 000,00	10 000,00	104 500,00	522 500,00
5. UKL-HD	400 000,00	8 000,00	10 000,00	104 500,00	522 500,00
6. HUS-NORWAY	480 000,00	8 000,00	10 000,00	124 500,00	622 500,00
7. FSJD	360 000,00	8 000,00	10 000,00	94 500,00	472 500,00
8. MCRN	360 000,00	8 000,00	10 000,00	94 500,00	472 500,00
9. HUS	380 000,00	8 000,00	10 000,00	99 500,00	497 500,00
10. ZSE-HSK	450 000,00	8 000,00	10 000,00	117 000,00	585 000,00
11. CUNI	350 000,00	8 000,00	10 000,00	92 000,00	460 000,00
					10 006 250,00



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Vizsgálóhelyek európai adatbázisa

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
1.	Austria	Department of Pediatrics, Salzburg State Hospital, Paracelsus Medical University	Salzburg, Austria, 5020	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
2.	Austria	Medical University of Graz	Graz, Austria	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
3.	Austria	Medical University of Vienna	Vienna, Austria	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
4.	Belgium	Academisch Ziekenhuis and Diabetes Research Center - Brussels Free University-VUB	Brussels, Belgium, 1090	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
5.	Belgium	CHU UCL Namur - site Godinne	Yvoir, Belgium, 1-B-5530	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
6.	Belgium	Cliniques Universitaires Saint-Luc	Brussels, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
7.	Belgium	Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven -KUL	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
8.	Belgium	Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven -KUL	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
9.	Belgium	GSK Investigational Site	Brussels, Belgium, 1090	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
10.	Belgium	GSK Investigational Site	Bruxelles, Belgium, 1070	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
11.	Belgium	GSK Investigational Site	Edegem, Belgium, 2650	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
12.	Belgium	GSK Investigational Site	Gent, Belgium, 9000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
13.	Belgium	GSK Investigational Site	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
14.	Belgium	GSK Investigational Site	Liège, Belgium, 4000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
15.	Belgium	Hopital Erasme	Brussel, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
16.	Belgium	Novartis Investigative Site	Edegem, Antwerpen, Belgium, 2650	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
17.	Belgium	Novartis Investigative Site	Jette, Brussel, Belgium, 1090	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
18.	Belgium	Novartis Investigative Site	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
19.	Belgium	Novartis Investigative Site	Liège, Belgium, 4000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
20.	Belgium	Pediatric Department, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle	Liège, Province De Liège, Belgium, 4000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
21.	Belgium	Universitair Ziekenhuis and Diabetes Research Center - Brussels Free University-VUB	Brussels, Belgium, 1090	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
22.	Belgium	Universitair Ziekenhuis Antwerpen	Antwerpen, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
23.	Belgium	Universitair ziekenhuis Brussel	Brussels, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
24.	Belgium	Universitaire Ziekenhuizen Leuven	Leuven, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
25.	Belgium	Université Libre de Bruxelles	Brussels, Belgium	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
26.	Belgium	University Hospitals Leuven, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
27.	Belgium	UZ - Diabetes voor Kinderen en Adolescenten-Leuven	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
28.	Belgium	UZ Antwerpen	Edegem, Belgium, 2650	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
29.	Belgium	UZ Brussel	Brussels, Belgium, 1090	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
30.	Belgium	UZ Gent	Gent, Belgium, 9000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
31.	Belgium	UZ Leuven	Leuven, Belgium, 3000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
32.	Czechia	Department of Paediatrics, University Hospital Motol	Praha, Czechia, 15006	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
33.	Czechia	Department of Paediatrics, University Hospital Motol	Praha, Czechia, 15006	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
34.	Czechia	Diabetes Centre, Institute of Clinical and Experimental Medicine	Praha, Czechia, 14021	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
35.	Czechia	Fakultni nemocnice v Motole	Praha, Czechia, 150 06	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
36.	Czechia	Fakultni nemocnice v Motole	Praha, Czechia, 150 06	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
37.	Czechia	FN Brno- Detska nemocnice	Bno, Czechia, 62500	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
38.	Czechia	FN Hradec Kralove	Hradec Kralove, Czechia, 50005	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
39.	Czechia	FN Kralovske Vinohrady	Praha 10, Czechia, 10034	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
40.	Czechia	Masarykova nemocnice v Usti nad Labem	Usti nad Labem, Czechia, 40113	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
41.	Czechia	Nemocnice Jihlava	Jihlava, Czechia, 58633	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
42.	Denmark	Herlev University Hospital	Herlev, Denmark	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
43.	Denmark	Novo Nordisk Investigational Site	Ålborg, Denmark, 9100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
44.	Denmark	Novo Nordisk Investigational Site	Århus C, Denmark, 8000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
45.	Denmark	Novo Nordisk Investigational Site	Glostrup, Denmark, 2600	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
46.	Estonia	East Tallinn Central Hospital	Raw, Tallinn, Estonia, 10138	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
47.	Estonia	Tartu University Hospital	Puusepa, Tartu, Estonia, 51014	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
48.	Finland	Central Finland Central Hospital	Jyväskylä, Finland, 40620	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
49.	Finland	GSK Investigational Site	Espoo, Finland, 02100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
50.	Finland	GSK Investigational Site	Helsinki, Finland, 00100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
51.	Finland	GSK Investigational Site	Helsinki, Finland, 00930	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
52.	Finland	GSK Investigational Site	Jarvenpaa, Finland, 04400	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
53.	Finland	GSK Investigational Site	Lahti, Finland, 15140	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
54.	Finland	GSK Investigational Site	Oulu, Finland, 90100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
55.	Finland	GSK Investigational Site	Pori, Finland, 28100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
56.	Finland	GSK Investigational Site	Tampere, Finland, 33100	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
57.	Finland	GSK Investigational Site	Turku, Finland, 20520	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
58.	Finland	GSK Investigational Site	Vantaa, Finland, 01300	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
59.	Finland	Helsinki University Hospital Children and Adolescents	Helsinki, Finland	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
60.	Finland	Helsinki University Hospital, Maternity Hospital	Helsinki, Finland, 00610	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
61.	Finland	Jorvi Hospital	Espoo, Finland, 02740	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
62.	Finland	Kanta-Häme Central Hospital, Department of Pediatrics	Hämeenlinna, Finland, 13530	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
63.	Finland	Kymenlaakso Central Hospital, Department of Pediatrics	Kotka, Finland, 48210	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
64.	Finland	National Public Health Institute	Helsinki, Finland, 00300	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
65.	Finland	North Karelia Central Hospital	Joensuu, Finland, 80210	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
66.	Finland	Päijät-Häme Central Hospital	Lahti, Finland, 15850	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
67.	Finland	Satakunta Central Hospital	Pori, Finland, 28500	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
68.	Finland	South Karelia Central Hospital	Lappeenranta, Finland, 53130	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
69.	Finland	South Ostrobothnia Central Hospital	Seinäjoki, Finland, 60220	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
70.	Finland	Tampere University Hospital, Department of Pediatrics	Tampere, Finland, 33520	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
71.	Finland	University of Helsinki, Department of Obstetrics and Gynecology	Helsinki, Finland, 00290	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
72.	Finland	University of Helsinki, Hospital for Children and Adolescents	Helsinki, Finland, FIN-00290	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
73.	Finland	University of Kuopio, Department of Pediatrics	Kuopio, Finland, 70210	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
74.	Finland	University of Oulu and Oulu University Hospital, Dept of Children and Adolescents	Oulu, Finland, 90029	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
75.	Finland	University of Oulu and Oulu University Hospital, Dept of Children and Adolescents	Oulu, Finland, 90029	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
76.	Finland	University of Oulu, Department of Pediatrics	Oulu, Finland, 90014	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
77.	Finland	University of Tampere and Tampere University Hospital	Tampere, Finland, 33520	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
78.	Finland	University of Turku and Turku University Hospital	Turku, Finland, 20520	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
79.	Finland	University of Turku, Department of Virology	Turku, Finland, 20520	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
80.	Finland	Vaasa Central Hospital	Vaasa, Finland, 65130	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
81.	France	AP-HP, Hôpital Robert Debré	Paris, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
82.	France	Centre d'Investigations Cliniques, CHU-HOPITAL HAUTEPIERRE	Strasbourg, Alsace, France, 67098	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
83.	France	Centre d'Investigations Cliniques, HÔPITAL CIVIL	Strasbourg, Alsace, France, 67098	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
84.	France	CHRU de Lille, Hôpital Claude Huriez Service d'endocrinologie	Lille, Nord-Pas-de-Calais, France, 59037	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
85.	France	CHU d'Angers	Angers, France, 49000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
86.	France	CHU de Tours, Hôpital Clocheville	Tours, France, 37000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
87.	France	CHU Montpeller - Hôpital Lapeyronie	Montpellier, France, 34985	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
88.	France	CIC 9202 CHU Rober Debré	Paris, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
89.	France	CIC Paris-Est (Adultes), Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Charles Foix	Paris, Ile De France, France, 75013	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
90.	France	CIC pédiatrique - CHU de Necker	Paris, France, 75015	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
91.	France	CIC pédiatrique Hôpital Necker Enfants Malades	Paris, Ile De France, France, 75015	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
92.	France	CIC Pédiatrique, Hôpital d'enfants Robert Debré	Paris, Ile De France, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
93.	France	CRCM adulte, Centre Hospitalier Lyon-Sud	Lyon, France, 69495	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
94.	France	CRCM AdulteCHU de Grenoble, Hôpital A. Michallon	Grenoble, France, 38 043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
95.	France	Endocrinologie gynécologie diabétologie pédiatriques, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades.	Paris, Ile De France, France, 75015	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
96.	France	Endocrinologie-Diabétologie-Maladies de la nutrition, Centre Hospitalier Lyon-Sud	Lyon, Rhones-Alpes, France, 69495	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
97.	France	Hopital G&R Laënnec , Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition	Saint Herblain, Pays De La Loire, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
98.	France	Hôpital Robert Debré	NANTES Cedex 1 Paris, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
99.	France	Institut E3M, Hôpital Pitié-Salpêtrière	Paris, Ile-de France, France, 75013	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
100.	France	Lorenzon Roberta	Paris, France, 75013	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
101.	France	Médecine pédiatrique, CHU Jean Minjoz	Besançon, Franche-Comté, France, 59037	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
102.	France	Nephrologie, CHU Grenoble	Grenoble, France, 38043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
103.	France	Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique, Hôpital Michallon	Grenoble, France, 38043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
104.	France	Service d' Endocrinologie Diabétologie CHRU DE RENNES	Rennes, Brittany, France, 35033	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
105.	France	Service d' Endocrinologie HOPITAL CAVALE BLANCHE	Brest, Brittany, France, 29609	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
106.	France	Service d' Endocrinologie, maladies métaboliques HOPITAL NORD	Marseille, Paca, France, 13015	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
107.	France	Service d'Anesthésie-Réanimations chirurgicales, Nouvel Hôpital Civil	Strasbourg, France, 67091	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
108.	France	Service de Chirurgie Cardiaque, CHU Grenoble	Grenoble, France, 38043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
109.	France	Service de Chirurgie Thoracique et Transplantation Pulmonaire - Hôpital Foch	Suresnes, France, 92151	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
110.	France	Service de Chirurgie Thoracique, HOPITAL LOUIS PRADEL	Lyon, France, 69677	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
111.	France	Service de chirurgie, Nouvel Hôpital Civil	Strasbourg, France, 67091	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
112.	France	Service de la Clinique d'Endocrinologie, maladies métaboliques et Nutrition	Nantes, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
113.	France	Service de médecine de la transplantation et immunologie clinique, Hôpital Edouard Herriot	Lyon, France, 69437	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
114.	France	Service de Néphrologie et Immuno-transplantation	Nantes, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
115.	France	Service de Nutrition - Maladies Métaboliques - Endocrinologie HOPITAL DE LA CONCEPTION	Marseille, Paca, France, 13385	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
116.	France	Service de Pédiatrie - CHU de Nîmes	Nîmes, France, 30029 cedex 9	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
117.	France	Service de pédiatrie ICHU de HAUTEPIERRE	Strasbourg, Alsace, France, 67098	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
118.	France	Service de Pédiatrie CHRU DE NANTES	Nantes, Brittany, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
119.	France	Service de Pédiatrie, HOPITAL MORVAN	Brest, Brittany, France, 29609	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
120.	France	Service de Pneumologie	Nantes, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
121.	France	Service de Pneumologie - Hôpital Foch	Suresnes, France, 92151	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
122.	France	Service de Pneumologie, Hôpital A. MICHALLON, CHU de Grenoble	Grenoble, France, 38700	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
123.	France	Service de pneumologie, Hôpital Louis Pradel	Lyon, France, 69677	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
124.	France	Service de pneumologie, Nouvel Hôpital Civil	Strasbourg, France, 67091	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
125.	France	Service de Radiologie	Nantes, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
126.	France	Service de Radiologie Interventionnelle, CHU de Grenoble	Grenoble, France, 38043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
127.	France	Service de Radiologie, Hôpital de Hautepièrre	Strasbourg, France, 67098	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
128.	France	Service d'endocrinologie Diabétologie pédiatrique CHU Robert Debré	Paris, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
129.	France	Service d'Endocrinologie Pédiatrique	Le Kremlin Bicêtre, France, 94275	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
130.	France	Service d'endocrinologie pédiatrique - CHU de Neckler	Paris, France, 75015	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
131.	France	Service d'Endocrinologie pédiatrique - HFME	Bron, France, 69677	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
132.	France	Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital d'enfants Robert Debré	Paris, Ile-de France, France, 75019	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
133.	France	Service d'Endocrinologie, CHU de Grenoble	Grenoble, France, 38043	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
134.	France	Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Strasbourg, France, 67091	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
135.	France	Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, et nutrition, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut Levêque	Pessac, Aquitaine, France, 33604	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
136.	France	Service d'Endocrinologie, Pavillon médical	Lyon, France, 69495	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
137.	France	Service Diabétologie - Endocrinologie, CHU Jean Minjoz	Besançon, Franche-Comté, France, 59037	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
138.	France	Service d'Imagerie - Hôpital Foch	Suresnes, France, 92151	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
139.	France	Service d'imagerie radiologique et de médecine nucléaire, Centre Hospitalier Lyon-Sud	Lyon, France, 69495	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
140.	France	Service d'Urologie et chirurgie de la Transplantation, Groupement Hospitalier Edouard Herriot	Lyon, France, 69 437	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
141.	France	Service Pédiatrie - Gastro-entérologie, Hépatologie, Nutrition, Diabétologie, Hôpital des Enfants Pôle enfants	Toulouse, Midi Pyrénées, France, 31059 Toulouse cedex 9	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
142.	France	Structure d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition et Addictologie HOPITAUX UNIVERSITAIRES NHC	Strasbourg, Alsace, France, BP421 - 67091	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
143.	France	Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques, CHU de Marseille, Hôpital La Timone Enfants	Marseille Cedex 5	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
144.	France	Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine Métabolique - Hôpital Foch	Suresnes, France, 92150	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
145.	France	University Hospital of Angers Service of Pediatric Diabetology and Endocrinology	Angers, Pays de Loire, France, 49933	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
146.	France	University Hospital of Brest	Brest, Bretagne, France, 29200	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
147.	France	University Hospital of Lyon	Lyon, Rhône Alpes, France, 69000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
148.	France	University Hospital of Nantes	Nantes, Pays de Loire, France, 44093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
149.	France	University Hospital of Toulouse	Toulouse, Midi-Pyrénées, France, 31059	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
150.	France	University Hospital of Tours	Tours, Région Centre, France, 37000	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
151.	Germany	AUF DER BULT, Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hanover, Germany	Hanover, Lower Saxony, Germany, 30173	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
152.	Germany	Charité-Hochschulmedizin Berlin	Berlin, Germany, 12200	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
153.	Germany	Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine II, University Hospital of Freiburg	Freiburg, Baden-Württemberg, Germany, 79106	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
154.	Germany	Division of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases, University Hospital of Freiburg, Department for children and adolescents	Freiburg, Baden-Württemberg, Germany, 79106	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
155.	Germany	Forscherguppe Diabetes	Munich, Germany	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
156.	Germany	Forscherguppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes der Technischen Universität München	München, Germany, 80804	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
157.	Germany	Hannoversche Kinderheilstalt auf der Bult	Hannover, Germany	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
158.	Germany	Herz- und Diabetozentrum Nordrhein-Westfalen	Bad Oeynhausen, North Rhine-Westphalia, Germany, 32545	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
159.	Germany	Hopital Schwabbing	Munich, Germany	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
160.	Germany	Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München	München, Bayern, Germany, D 80804	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
161.	Germany	Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Germany	Dresden, Germany, 01307	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
162.	Germany	Medizinische Universitätsklinik Ulm	Ulm, Baden-Württemberg, Germany, 89070	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
163.	Germany	Novartis Investigative Site	Augsburg, Germany, 86179	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
164.	Germany	Novartis Investigative Site	Dusseldorf, Germany	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
165.	Germany	Novartis Investigative Site	Hannover, Germany, 30173	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
166.	Germany	Novartis Investigative Site	Munich, Bavaria, Germany, 80939	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
167.	Germany	Novartis Investigative Site	Newwed, Germany	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
168.	Germany	Universitätsklinik Giessen	Giessen, Germany, 35392	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
169.	Germany	Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg, Baden-Württemberg, Germany, 69120	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
170.	Hungary	Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház (Site 705)	Gyula, Hungary	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
171.	Hungary	GSK Investigational Site	Bordány, Hungary, 6795	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
172.	Hungary	GSK Investigational Site	Győr, Hungary, 9024	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
173.	Hungary	GSK Investigational Site	Hódmezővásárhely, Hungary, 6800	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
174.	Hungary	GSK Investigational Site	Szeged, Hungary, 6720	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
175.	Hungary	GSK Investigational Site	Szeged, Hungary, 6723	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
176.	Hungary	GSK Investigational Site	Zsombó, Hungary, 6792	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
177.	Hungary	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet	Budapest, Hungary, 1089	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
178.	Hungary	Investigational Site Number 3480002	Miskolc, Hungary, 3529	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
179.	Hungary	Investigational Site Number 3480006	Pécs, Hungary, 7623	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
180.	Hungary	Investigational Site Number 3480007	Székesfehérvár, Hungary, 8000	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
181.	Hungary	Josa András Teaching Hospital	Nyíregyháza, Hungary	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
182.	Hungary	Markhot Ferenc Kórház	Eger, Hungary, 3300	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
183.	Hungary	Markusovszky Kórház, Belegyógyászati Osztály	Szombathely, Hungary, 9700	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
184.	Hungary	Novo Nordisk Investigational Site	Budapest, Hungary, 1025	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
185.	Hungary	Novo Nordisk Investigational Site	Miskolc, Hungary, 3501	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
186.	Hungary	Óbudai Egészségügyi/ Centrum	Budapest, Hungary, 1036	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
187.	Hungary	Pétery Hospital, Outpatient Clinic	Budapest, Hungary, 1076	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
188.	Hungary	Réthy Pál Hospital	Békéscsaba, Hungary, 5600	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
189.	Hungary	Sanofi-Aventis Investigational Site Number 3480002	Szeged, Hungary, 6701	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
190.	Hungary	Sanofi-Aventis Investigational Site Number 3480003	Miskolc, Hungary, 3526	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
191.	Hungary	Sanofi-Aventis Investigational Site Number 3480004	Budapest, Hungary, 1023	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
192.	Hungary	Semmelweis Medical University	Budapest, Hungary, 1083	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
193.	Hungary	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Oktatókórház	Nyíregyháza, Hungary, 4400	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
194.	Hungary	Szent János Kórház Gyermek és Csecsemő Osztály	Budapest, Hungary, 1125	Child (birth-17)	All	Phase 3	Diabetes
195.	Italy	ASST FBF Sacco	Milan, Italy, 20157	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
196.	Italy	Bambino Gesù Children's Hospital	Rome, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
197.	Italy	Catholic University	Rome, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
198.	Italy	IRCCS Ospedale San Raffaele	Milano, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
199.	Italy	Novartis Investigative Site	Firenze, FI, Italy, 50139	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
200.	Italy	Novartis Investigative Site	Milano, MI, Italy, 20132	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
201.	Italy	Novartis Investigative Site	Roma, RM, Italy, 00165	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
202.	Italy	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Roma, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
203.	Italy	San Raffaele Hospital	Milan, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
204.	Italy	San Raffaele Hospital	Milan, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
205.	Italy	San Raffaele Hospital	Milan, Italy, 20132	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
206.	Italy	Sandro Pertini Hospital	Rome, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
207.	Italy	University Campus Bio Medico	Rome, Italy, 00128	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
208.	Italy	University Sapienza	Rome, Italy	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
209.	Latvia	P. Stradins Clinical University Hospital	Riga, Latvia, 1002	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
210.	Netherlands	Center for Pediatric and Adolescent Diabetes Care and Research	Rotterdam, Randstad Holland, Netherlands, 3011 TG Rotterdam	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
211.	Netherlands	Diabetar Center for Pediatric and Adolescent Diabetes Care and Research	Rotterdam, Netherlands, 3011TG	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
212.	Netherlands	Diabetar Rotterdam	Rotterdam, Netherlands, 3011 TA	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
213.	Norway	Pediatric department, Oslo University Hospital	Oslo, Norway, 0514	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
214.	Poland	I. Szpital Miejski im. Dr. E. Sonnenberga w Łodzi	Kodz, Poland, 92115	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
215.	Poland	Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego	Wroclaw, Poland, 51-376	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
216.	Poland	Medical University of Lodz	Lodz, Poland, 91-738	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
217.	Poland	Medical University of Warsaw, Department of Paediatrics, Warsaw, Poland	Warsaw, Poland, 00-001	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
218.	Poland	Oddzial Diabetologiczny Klinika Pediatrii	Gdansk, Poland, 80-952	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
219.	Poland	Powiatowy Zespól Szpitali w Olesnicy, Oddzial Chorob Wewnetrznych	Olesnica, Poland, 56400	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
220.	Poland	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Akademii Medycznej w Białymstoku	Bialystok, Poland, 15-276	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
221.	Poland	Slaski Uniwersytet Medyczny w Katowicach	Katowice, Poland	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
222.	Poland	Uniwersytecki Szpital Kliniczny	Lodz, Poland, 91-738	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
223.	Poland	Wojewodzki Specjalistyczny Szpital Dzieciacy	Kielce, Poland, 25-734	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
224.	Romania	Centrul Medical "Sanataatea Ta"	Bucuresti, Romania, 20725	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
225.	Romania	Institutul de Diabet	Bucharest, Romania, 020045	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
226.	Romania	S.C. Minimed S.R.L.	Bacau, Romania, 600164	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
227.	Romania	Spitalul Clinic Județean de Urgenta	Iasi, Romania, 700111	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
228.	Romania	Spitalul Județean Satu Mare	Satu Mare, Romania, 440055	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
229.	Romania	Spitalul Clinic Județean de Urgenta Cluj	Cluj-Napoca, Romania, 400006	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
230.	Slovenia	Novartis Investigative Site	Ljubljana, Slovenia, 1525	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
231.	Slovenia	University Medical Centre Ljubljana	Ljubljana, Slovenia	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
232.	Spain	Adult and Pediatrics Endocrinology and Diabetology, Hospital Miguel Servet	Zaragoza, Spain, 50009	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
233.	Spain	Adult and Pediatrics Endocrinology and Diabetology, Hospital Universitario Cruces	Barakaldo, Spain, 48903	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
234.	Spain	Adult Endocrinology and Diabetology, Hospital Carlos Haya	Málaga, Spain, 29009	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
235.	Spain	Adult Endocrinology and Diabetology, Hospital Macarena	Sevilla, Spain, 41009	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
236.	Spain	Adult Endocrinology and Diabetology, Hospital Ramón y Cajal	Madrid, Spain, 28033	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
237.	Spain	Adult Endocrinology and Diabetology, Hospital val D' Hebrón	Barcelona, Spain, 08035	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
238.	Spain	Fundación Jimenez Diaz	Madrid, Spain, 28040	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
239.	Spain	Hospital Clinic Provincial	Barcelona, Spain, 8036	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
240.	Spain	Hospital Germans Trias i Pujol	Badalona, Spain, 8916	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
241.	Spain	Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona	Girona, Girona, Spain, 17007	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
242.	Spain	Hospital Universitario Central de Asturias	Oviedo, Asturias, Spain, 33006	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
243.	Spain	Hospital Universitario Principe de Asturias	Alcala de Henares, Madrid, Spain, 28805	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
244.	Spain	Novartis Investigative Site	Barcelona, Vizcaya, Spain, 48903	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
245.	Spain	Novartis Investigative Site	Barcelona, Catalonia, Spain, 08950	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
246.	Spain	Novartis Investigative Site	La Coruna, Galicia, Spain, 15006	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
247.	Spain	Novartis Investigative Site	Malaga, Andalucía, Spain, 29010	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
248.	Spain	Pediatrics Endocrinology and Diabetology, Hospital Materno-fantil	Málaga, Spain, 29011	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
249.	Spain	Pediatrics Endocrinology and Diabetology, Hospital Vail D'Hebrón	Barcelona, Spain, 08035	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
250.	Spain	Pediatrics Endocrinology and Diabetology, Hospital Virgen del Rocío	Sevilla, Spain, 41013	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
251.	Spain	Unidad de Gestión Clínica Almería Periferia. Distrito Sanitario Almería	Almería, Spain, 04120	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
252.	Sweden	Astrid Lindgren Children's Hospital	Stockholm, Sweden, SE-171 76	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
253.	Sweden	Astrid Lindgren Children's Hospital - Huddinge	Huddinge, Sweden, SE-141 86	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
254.	Sweden	Barn- och ungdomskliniken, Uddevalla Sjukhus	Uddevalla, Sweden, 45180	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
255.	Sweden	Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset	Linköping, Sweden, 58185	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
256.	Sweden	Barnmottagningen, Norrlands Universitetssjukhus	Umeå, Sweden, 901 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
257.	Sweden	Barn-och Ungdomsmedicinnmottagningen and Endokrinmottagningen, Skånes Universitetssjukhus	Malmö, Sweden, 20502	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
258.	Sweden	Borås Hospital	Borås, Sweden, SE-501 82	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
259.	Sweden	Clinical Research Center, Pediatric Endocrinology, Jan Waldenströms gata 35, 60:11	Malmö, Sweden, 205 02	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
260.	Sweden	Dept. of Clinical Sciences Lund University, Skåne University Hospital.	Malmö, Öresund Region, Sweden, 205 02 Malmö	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
261.	Sweden	Diabetesmottagningen, Uddevalla Sjukhus	Uddevalla, Sweden, 45180	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
262.	Sweden	Endokrinmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset	Linköping, Sweden, 58185	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
263.	Sweden	Halmstad Hospital	Halmstad, Sweden, SE-301 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
264.	Sweden	Helsingborg Hospital	Helsingborg, Sweden	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
265.	Sweden	Kalmar Hospital	Kalmar, Sweden, SE-391 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
266.	Sweden	Kliniska Forskningsenheten (Hudmottagningen), Universitetssjukhuset Linköping	Linköping, Sweden, 581 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
267.	Sweden	Linköping University	Linköping, Sweden, SE-581 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
268.	Sweden	Lund University and Skåne University Hospital	Malmö, Sweden, 205 02	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
269.	Sweden	Lund University Dep. of Clinical Sciences Malmö, Skåne University Hospital MAS, Malmö, Sweden	Malmö, Sweden, 202 13	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
270.	Sweden	Lund University Hospital	Lund, Sweden	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
271.	Sweden	Lund University Hospital	Lund, Sweden, SE-221 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
272.	Sweden	Örebro University Hospital	Örebro, Sweden, SE-701 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
273.	Sweden	Ryhov Hospital	Jönköping, Sweden, SE-551 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
274.	Sweden	Sachska, Södersjukhuset	Stockholm, Sweden, SE-118 83	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
275.	Sweden	Skåne University Hospital	Malmö, Sweden, 20502	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
276.	Sweden	Skåne University Hospital, UMAS	Malmö, Sweden, SE-205 02	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
277.	Sweden	Sodersjukhuset AB	Stockholm, Sweden, 11883	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
278.	Sweden	The Queen Silvia Children's Hospital	Göteborg, Sweden, SE-416 85	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
279.	Sweden	The Queen Silvia Children's Hospital / Sahlgrenska University Hospital	Göteborg, Sweden	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
280.	Sweden	Uddevalla Hospital	Uddevalla, Sweden, SE-451 80	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
281.	Sweden	Universitetssjukhuset i Linköping	Linköping, Sweden, 58185	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
282.	Sweden	Universitetssjukhuset i Lund	Lund, Sweden, 22185	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
283.	Sweden	University Hospital, MAS	Malmö, Sweden, SE-205 02	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
284.	Sweden	Uppsala University Hospital	Uppsala, Sweden, 75185	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
285.	Sweden	Västerås Hospital	Västerås, Sweden	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
286.	Switzerland	Endocrinology and Diabetes department, University Hospital of Basel	Basel, Bâle-Ville, Switzerland, 4031 Basel	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
287.	Ukraine	Donetsk Regional Children Clinical Hospital	Donetsk, Ukraine, 83052	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
288.	Ukraine	Kharkiv Regional Children's Hospital	Kharkiv, Ukraine, 61093	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
289.	Ukraine	Regional Clinical Endocrinological Dispensary	Vinnitsa, Ukraine, 21010	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
290.	Ukraine	Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery	Kyiv, Ukraine, 02175	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
291.	Ukraine	Ukrainian Children Specialised Clinical Hospital	Kyiv, Ukraine, 02175	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
292.	Ukraine	V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems	Kharkiv, Ukraine, 61070	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes

#	Country	Site	City	Age	Sex	Phase	Conditions
293.	Ukraine	Zaporizhzhya Regional Pediatric Hospital	Zaporizhzhya, Ukraine, 69035	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
294.	United Kingdom	Addenbrookes Hospital	Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom, CB20QQ	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
295.	United Kingdom	Birmingham Children Hospital	Birmingham, United Kingdom, B4 6NH	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
296.	United Kingdom	Bristol Royal Hospital for Children	Bristol, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
297.	United Kingdom	Cambridge University Hospitals NHS Trust	Cambridge, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
298.	United Kingdom	Department of Paediatrics Clinical Vaccine Research and Immunisation Education, Children's Hospital, Headington, Oxford, UK	Oxford, United Kingdom, OX3 9DU	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
299.	United Kingdom	Department of Paediatrics, Weston paediatric diabetes centre	Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom, CB2 0QQ	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
300.	United Kingdom	Harrogate and District NHS Foundation Trust	Harrogate, North Yorkshire, United Kingdom, HG2 7SX	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
301.	United Kingdom	Leeds Teaching Hospitals	Leeds, United Kingdom, LS9 7TF	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
302.	United Kingdom	Nottingham Children's Hospital	Nottingham, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
303.	United Kingdom	Nottingham University Hospitals	Nottingham, United Kingdom, NG7 2UH	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
304.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Bristol, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
305.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Exeter, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
306.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Hull, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
307.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Leeds, United Kingdom, LS9 7TF	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
308.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Liverpool, United Kingdom, L12 2AP	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
309.	United Kingdom	Novartis Investigative Site	Nottingham, United Kingdom, NG7 2UH	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
310.	United Kingdom	Oxford Children's Hospital	Oxford, Oxfordshire, United Kingdom, OX3 9DU	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
311.	United Kingdom	Plymouth Diabetes Clinical Research Unit	Plymouth, Devon, United Kingdom, PLG88X	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
312.	United Kingdom	Royal Devon and Exeter Hospital	Exeter, Devon, United Kingdom, EX2 5DW	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
313.	United Kingdom	The Great North Children's Hospital	Newcastle Upon Tyne, United Kingdom	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
314.	United Kingdom	University College London Hospital	London, United Kingdom, NW1 2BU	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
315.	United Kingdom	University Hospitals Birmingham	Birmingham, United Kingdom, B15 2TH	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
316.	United Kingdom	University of Bristol	Bristol, UK, United Kingdom, BS10 5NB	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
317.	United Kingdom	University of Cambridge	Cambridge, United Kingdom, CB2 0QQ	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes
318.	United Kingdom	Wellcome Trust Clinical Research Facility, Addenbrooke's Hospital	Cambridge, United Kingdom, CB20QQ	Child (birth-17)	All	Phase 2	Diabetes



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Betegbevonási terv

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

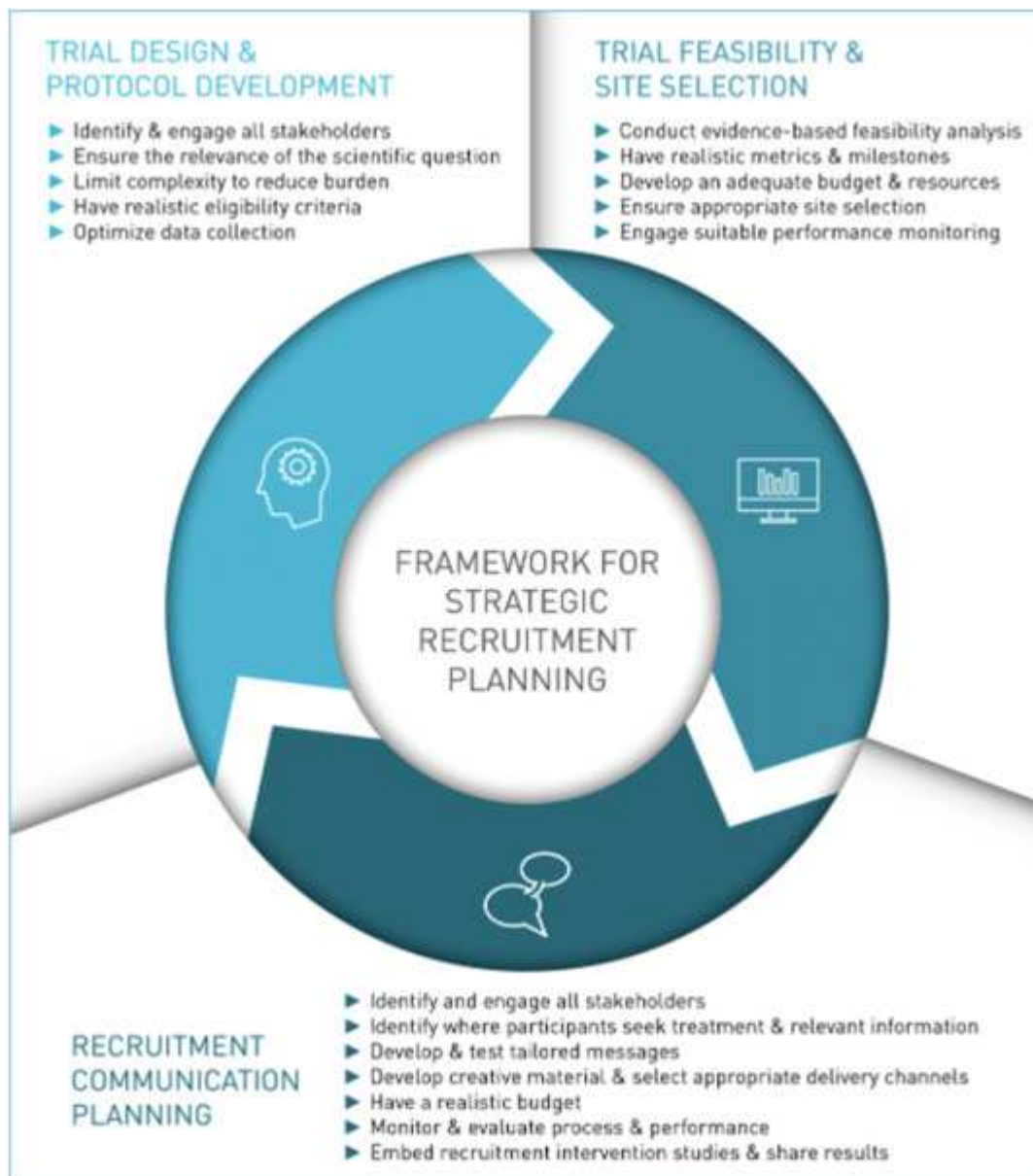
Betegbevonási terv készítésének szempontjai

Általánosan elismert tény, hogy a betegek toborzása a klinikai vizsgálatok sikerének kulcsfontosságú tényezője. A regisztrált vizsgálatok 2015-ös elemzése kimutatta, hogy 19%-ukat azért zárták le vagy fejezték be idő előtt, mert nem tudtak elegendő résztvevőt bevonni. A vizsgálatok során a toborzással kapcsolatban is jelentős késedelmeket tapasztaltak. A klinikai vizsgálatok 86%-a nem éri el a toborzási célokat a megadott határidőn belül. Az adatok azt sugallják, hogy a tényleges vizsgálati időszakok az alacsony toborzási arányok miatt a tervezetthez képest gyakran megduplázódtak. A toborzási célok elérésének elmaradása fontos tudományos, pénzügyi, etikai és politikai következményekkel jár. Az elvesztett lehetőségek miatti csalódástól kezdve a munka elmaradásából eredő etikai aggályokig terjedő, nem kézzelfogható következmények demoralizáló hatással vannak a vizsgálókra, a résztvevőkre és a szponzorokra is. Talán a legfontosabb, hogy a toborzási és az általános vizsgálati célok teljesítésének képtelensége a betegekre is hatással van, mivel akadályozza a betegségek hatékonyabb diagnosztizálására, kezelésére vagy megelőzésére irányuló erőfeszítéseket. Annak ellenére, hogy több évtizeden keresztül erőfeszítéseket tettek a vizsgálati résztvevők azonosításának és bevonásuk akadályainak szisztematikus felmérésére, a toborzási kihívások továbbra is fennállnak.

A toborzás sikeréhez potenciálisan hozzájáruló tényezők áttekintése során vizsgálták a vizsgálatok tervezését, a vizsgálati személyzet kérdéseit, a toborzási stratégiákat, valamint a toborzási célok és határidők felülvizsgálatának szükségességét. Szintén elemezték a toborzás és a megtartás fokozásának lehetőségét a résztvevőkkel való kapcsolattartás és a kényelem, a betegtoborzás pénzügyi támogatása, a részvételért járó ösztönzők és kompenzáció, valamint egyéb emberi tényezők fokozottabb figyelembevételével. A klinikai vizsgálóhelyeken alkalmazott folyamatok és erőforrások szintén a toborzást befolyásoló tényezők közé tartoznak, még akkor is, ha elegendő beteg áll rendelkezésre. Az eredmények azt sugallják, hogy a klinikai vizsgálat életciklusának kritikus időszaka - a tervezés és a tervezés előkészítő szakasza - lehet a legjobb célpont a későbbi toborzási erőfeszítések pozitív befolyásolására. Tekintettel azonban a "sikeresen toborzó" vizsgálat tervezésének és végrehajtásának összetettségére, a hatékony tervezéshez nemcsak azoknak kell hozzájárulni, akikre hagyományosan hárul ez az erőfeszítés - a klinikai vizsgálók, a biostatistikusok és a vizsgálati csoport tagjai -, hanem számos érdekelt félnek is, beleértve a betegeket és a betegjogi csoportokat, a szponzorokat, a finanszírozókat, a vizsgálóhelyek személyzetének és az egészségügyi szolgáltatóknak is.

A klinikai vizsgálatokba történő toborzást befolyásoló tényezők köre azt sugallja, hogy alapvetően szükség van olyan inkluzívabb és proaktívabb megközelítésekre, amelyek túlmutatnak a közös, vizsgálat-specifikus stratégiákon.

A klinikai vizsgálatok hatékonyabb tervezésének (ide értve a betegbevonás kérdéseit is) kulcs-elemeit az alábbi angol nyelvű ábrán szemléltetjük. (Forrás: Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. Huang, GD et al. , Contemporary Clinical Trials 66 (2018): 74-9)



A klinikai vizsgálatok általános szabályai gyermek célcsoportú klinikai vizsgálatok esetében is érvényesek, azonban számos további egyedi szempont figyelembe vétele is szükséges.

Multicentrikus vizsgálatok során a flexibilis tervezés elengedhetetlenül szükséges, mivel az egyes országok jogrendjei között olyan eltérések vannak, melyek figyelmen kívül hagyása a tervezett célok megvalósítását megnehezítheti. A tervezett betegbevonási célokhoz szükséges vizsgálóhely-szám megtervezése során túl kell lépni a felnőttek esetében már jól működő tervezési gyakorlaton, mivel a gyermekek körében a krónikus betegségek incidenciája jellemzően alacsonyabb, mint felnőttek esetében, így egy-egy vizsgálóhelyre általában alacsonyabb bevonható betegszám esik.

Gyermekek bevonása esetén számolni kell az univerzálisan kötelező tájékozott beleegyezés megszerzésének sajátosságaira is. Tájékozott beleegyezést ugyanis csak jogképes személy (tehát a szülő vagy gondviselő adhat), ám ugyanakkor a bevonni tervezett gyermektől is szükséges ún. tájékozott hozzájárulás megszerzése. Ez többszörös tájékoztatási többletmunkát igényel, hiszen mind a szülőt/gondviselőt, mind pedig a gyermeket tájékoztatni kell a vizsgálattal kapcsolatban, a gyermeket ráadásul életkorának megfelelő módon – tehát egy adott klinikai vizsgálathoz akár 3-4 féle tájékoztató anyag összeállítása is szükséges lehet. A gyermekkorú beteg bevonása pszichológiai szempontból is kihívást jelent, mivel le kell győzni azt a még ma is fennálló meggyőződést, hogy a klinikai vizsgálat egyfajta kísérletezés, aminek természetesen negatív a kicsengése a szülő számára. Bár lassan túllépünk a „védjük meg gyermekeinket a klinikai vizsgálatoktól” szemléleten, még messze vagyunk a „védjük meg gyermekeinket klinikai vizsgálatok által” szemlélet megerősödésére még várni kell.

A következőkben a betegbevonási terv fontosabb kulcskérdéseit foglaljuk össze röviden.

Vizsgálattervezés és protokollfejlesztés:

Ezek a toborzástervezési elemek az inputforrásokra, a tervezési elemekre és a toborzást elősegítő tevékenységekre összpontosítanak. Ezek az elemek hatással vannak a toborzásra, de a vizsgálat megkezdése után nem lehet őket könnyen módosítani.

Feasibility és a vizsgálóhelyek kiválasztása:

Ezek a tervezési elemek elősegítik a vizsgálat megvalósíthatóságával és a helyszín kiválasztásával kapcsolatos kérdések proaktív megfontolását az idővonal korábbi szakaszában, mivel ezek olyan emberektől és tényezőktől függenek, amelyeket a vizsgálat megkezdése után nehéz megváltoztatni. Bár ezek közül sokat gyakran figyelembe vesznek a tervezés során, a döntések megalapozásához mélyebb vagy szélesebb körű nézőpontok figyelembevételére lehet szükség. Tekintettel arra, hogy a toborzási célok elérése végső soron a helyszínekre támaszkodik, ezek az elemek a vizsgálat életképességét biztosító jobb partnerségek beépítésére, valamint a résztvevői kohorszok és helyszínek

jobb azonosítását szolgáló adatok, eszközök és bizonyítékok (például elektronikus egészségügyi nyilvántartások lekérdezése, ICD-9 és ICD-10 azonosítatlan rekordok, valamint a betegségek földrajzi célú adatai) felhasználására összpontosítanak.

Toborzási kommunikáció tervezése:

A klinikai vizsgálatokat végzők a vizsgálat fejlesztési szakaszában a kommunikációt gyakran feltételes funkciónak tekintik. Mégis, nem mindig világos, hogyan lehet a potenciális betegeket a lehető legteljesebb mértékben bevonni hozzáállásuk és nézőpontjuk mélyebb megértése révén. Egy vizsgálat sikeres befejezéséhez elengedhetetlen, hogy a vizsgálat tervezői tisztában legyenek az érdekelt felek igényeivel, hogy maximalizálják elkötelezettségüket és támogatásukat. A megfelelő csatornákon keresztül terjesztett, vonzóbb üzenetek kidolgozásával a tervezők jobban elnyerhetik a célcsoportok figyelmét.

Az alábbi táblázatban foglaltuk össze a sikeres betegbevonás szempontjából fontos kulcselemeket, és a megvalósításukhoz megtenni szükséges lépéseket.

Kulcselem	Megvalósítást elősegítő lépések
<i>A vizsgálat tervezése és a vizsgálati protokoll fejlesztése</i>	
<p>Az összes érdekelt fél azonosítása és egyenrangú partnerként való bevonása a folyamatba.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az érdekelt felek minél szélesebb körének bevonása, beleértve a betegeket, gondozókat, betegcsoportokat, vizsgálókat, szponzorokat, finanszírozókat, vizsgálóhelyi személyzetet, kulcsfontosságú véleményformálókat és szolgáltatókat. • Az érdekelt fele megfelelő partneri képviselőtének biztosítása a bizottságokban (pl. tanácsadó, irányító, protokollíró bizottságok)..
<p>Igazolni kell a tudományos kérdés relevanciáját az érdekeltek számára.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A tudományos kérdés relevanciájának és hatásának meghatározása a vizsgálat lezárásakor (pl. kielégítetlen szükséglet kielégítése, az eredmények relevanciája a betegek számára, általánosíthatóság).
<p>A protokoll összetettségének korlátozása a betegek részvételi terhe csökkentése érdekében</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az alkalmazott eljárásokat a tudományos kérdéshez közvetlenül kapcsolódó eljárásokra kell korlátozni. • Figyelembe kell venni az invazivitást és a kockázatokat. • Korlátozni kell a betegek és a vizsgálóhelyek számára többletmunkát okozó eljárásokat.

Kulcselem	Megvalósítást elősegítő lépések
<p>Realisztikus bevonási/kizárási kritériumrendszer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A résztvevők biztonságának garantálásához nem szükséges elemek azonosítása és kiküszöbölése.. • Azon elemek kizárása, amelyek nem kapcsolódnak közvetlenül az elsődleges kutatási kérdés megválaszolásához.
<p>Az adatgyűjtés optimalizálása a betegbiztonság fenntartásához és a tudományos kérdés megválaszolásához szükséges adatokra.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Csak a résztvevők biztonságának fenntartásához és/vagy az elsődleges és másodlagos célok eléréséhez szükséges adatok gyűjtése..
<p><i>Feasibility és vizsgálohelyek kiválasztása</i></p>	
<p>Tényadatokon alapuló megvalósíthatósági vizsgálat elvégzése</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Végezzen környezeti vizsgálatot vagy SWOT-elemzést (erősségek, gyengeségek, lehetőségek, veszélyek). A célok között szerepelhet a verseny, a szezonális ingadozások, a tudatosság, a betegség stádiuma és ritkasága, a jelenlegi terápiákkal való elégedettség és a gazdasági aggályok..
<p>Reális mérőszámok és mérföldkövek felállítása</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A vizsgálohely indításának, a szűrés és bevonás tényezőinek figyelembe vétele • Mérje fel a várható eseményeket, hogy azonosítsa a lehetséges buktatókat és szűk keresztmetszeteket az elvárások meghatározásakor. • Szakirodalmi és összehasonlító adatok felhasználása a reális határidők becsléséhez..
<p>Költség- és erőforrás-tervezés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • -Toborzási költségvetés kidolgozása, amely figyelembe veszi a megfelelő tényezőket és a betegek megfelelő elérését. • - A vizsgálohelyek beindítási határidői és a reális bevonási időszakok hangsúlyozása az erőforrások meghatározásakor.
<p>Megfelelo vizsgálohelyek kiválasztása</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ideális helyszínprofil kidolgozása, amely tartalmazza a vizsgálok tapasztalatát, a helyszín képességeit, a helyszín

Kulcselem	Megvalósítást elősegítő lépések
	infrastruktúráját, az intézményi erőforrásokat és a célcsoport elérhetőségét.
<p>A vizsgálóhely teljesítményének megfelelő monitorozása</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Megfelelő kapcsolattartási terv kidolgozása a vizsgálóhellyel • Telekonferenciák/megbeszélések szervezése a toborzási sikerek és kihívások megvitatására. • Rövid felmérés a betegekről, akiknek a bevonást felajánlották, de a részvételt elutasították • Egyeztetés a vizsgálóhelyekkel a hatékony betegbevonás támogatását elősegítő lehetőségekről.
<i>A toborzás kommunikációjának megtervezése</i>	
<p>Az összes érdekelt fél és partner azonosítása</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A vizsgálat kommunikációja szempontjából kritikus fontosságú érdekelt felek azonosítása és bevonása..
<p>Vizsgálati helyszín azonosítása az alapján, hogy a résztvevők hol kereshetnek kezelést és releváns információkat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Azonosítani kell a lehetséges résztvevői utakat a vizsgálatba, hogy az akadályokat és a szűk keresztmetszeteket már a protokoll kidolgozása során kezelni lehessen.
<p>Személyre szabott üzenetek kidolgozása és tesztelése</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A vizsgálatához kapcsolódó kulcsfontosságú üzenetek kidolgozása (pl. a vizsgálat oka, fontossága, értéke) a vizsgálatban résztvevők, a vizsgálóhelyi személyzet és a szolgáltatók számára.
<p>Kreatív anyagok kidolgozása és a megfelelő terjesztési csatornák kiválasztása</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatív anyagok kidolgozása és a célközönség eléréséhez szükséges csatornák meghatározása. • Formális kutatások, például fókuszcsoportok, közösségi figyelési gyakorlatok és félig strukturált interjúk készítése.
<p>Realisztikus kommunikációs költségterv készítése</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tervezze meg a költségvetést idejekorán, hogy a toborzási költségeket előre láthassa és fedezhesse. • Biztosítsa, hogy a hatékony és eredményes kommunikáció és tájékoztatás érdekében jól megalapozott kommunikációs stratégiát alkalmazzanak.

Kulcselem	Megvalósítást elősegítő lépések
<p>Mind a toborzási folyamat, mind a teljesítmény nyomon követése és értékelése érdemi mérőszámokkal</p>	<ul style="list-style-type: none">• - Módszer kidolgozása a sikeres toborzási teljesítmény nyomon követésére és értékelésére.:<ul style="list-style-type: none">○ az érdekelt felek részvételének biztosítása.○ Mérhető toborzási cél meghatározása○ A célokhoz érdemi mérőszámok azonosítása○ Az egyes mérőszámok sikerességének definiálása○ Az egyes mérőszámokhoz szükséges adatok azonosítása○ Folyamat- és teljesítményadatok gyűjtése○ Az adatok elemzése



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Fázis II klinikai vizsgálati protokoll tervezet – gyermek
2. számú módosítás

Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

Az Európai Gyermekgyógyászati Hálózattal (Connect for Children, C4C - <https://conect4children.org/>) történt többszörös szakmai egyeztetés után az európai gyermek diabetológus szakértők javaslatot tettek a fejlesztés további lépéseire. A fejlesztés során további preklinikai adatokra is szükség lesz, de a klinikai javaslatok, és az európai hálózat szakértőinek javaslata alapján a protokoll tervezetét tovább fejlesztettük, és elkészítettük a következő verziót.

UNIVERSITY OF DEBRECEN

Trial Protocol

Protocol No: TBD
EudraCT Number: TBD
Phase: phase 2

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

This clinical trial protocol belongs to the University of Debrecen. The protocol is confidential and it can be applied in connection with this trial only. Application and reproduction of any part of this protocol anywhere is not allowed without written contribution of SPONSOR. Informing anybody, who is not involved in this trial, about the content of this protocol, is not allowed.

Sponsor: University of Debrecen
Address: H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Hungary

Clinical Study Sites: 30-35 Departments of Diabetology in the EU and UK

Investigational medical products:
Oral insulin capsules
Matching placebo

State of protocol: Draft 3

Date: 14 November 2022

CONFIDENTIAL

Declaration and Signature of Persons Responsible for the Study

The Sponsor and investigator agree with the protocol and declare that they will carry out the study according to the protocol, current legislations, GCP guidelines as well as requirements of authorities. If any intentional change from the protocol turns out to be necessary the Sponsor and the Investigator should make an agreement on amendment of protocol in a written form.

Sponsor:

University of Debrecen
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1.,
Hungary

Responsible study supervisor:

Name/Signature

Date /dd.mmm.yyyy./

Clinical Study Sites:

30-35 Departments of Diabetology in
the EU and UK

Coordinating Principal
Investigator:

Name/Signature

Date /dd.mmm.yyyy./

Table of Contents

1. SYNOPSIS.....	5
2. STUDY FLOW CHART	8
3. ABBREVIATIONS AND ACRONYMS.....	9
4. GENERAL INFORMATION	10
5. RESPONSIBILITIES AND ADDRESSES	10
6. BACKGROUND AND RATIONALE	12
6.1. DESCRIPTION OF THE INVESTIGATIONAL DRUG: IMP.....	12
6.1.1. <i>Mode of action of IMP</i>	12
6.1.2. <i>Indications of (IMP):</i>	12
6.1.3. <i>Side effect profile of IMP</i>	12
6.1.4. <i>Pharmacokinetic profile of IMP</i>	12
6.2. RATIONALE FOR STUDY	13
6.3. REFERENCES RELEVANT TO THE BACKGROUND AND RATIONALE FOR THE STUDY	14
7. STUDY OBJECTIVE(S).....	18
7.1. PRIMARY OBJECTIVE	18
7.2. SECONDARY OBJECTIVE	18
7.3. PRIMARY ENDPOINT	18
7.4. SECONDARY ENDPOINTS.....	18
8. STUDY POPULATION	18
8.1. SAMPLE SIZE.....	18
8.2. SELECTION OF STUDY POPULATION	18
8.3. SUBJECT RECRUITMENT PROCEDURES	18
8.4. SUBJECT INCLUSION CRITERIA	19
8.5. SUBJECT EXCLUSION CRITERIA	19
8.6. SUBJECT COMPLIANCE	19
8.7. SUBJECT WITHDRAWAL CRITERIA	19
8.8. REPLACEMENT OF DROP-OUTS	20
8.9. PREMATURE TERMINATION OF THE STUDY.....	20
9. STUDY DESIGN.....	21
9.1. ASSIGNMENT TO TREATMENTS AND RANDOMIZATION PROCEDURES	21
9.2. BLINDING	21
9.3. PROTOCOL ADHERENCE.....	21
9.4. STATISTICAL ANALYSIS.....	21
10. STUDY MEDICATION, DOSAGES AND DURATION OF TREATMENT.....	21
10.1. SUPPLY, PACKAGING AND LABELLING.....	21
10.2. STORAGE, HANDLING PROCEDURES, ACCOUNTABILITY	22
10.3. DETAILED DESCRIPTION OF STUDY MEDICATIONS	22
10.4. DOSAGE AND ADMINISTRATION	23
10.5. DURATION OF TREATMENT	23
10.6. CONCOMITANT THERAPY	23
11. STUDY PROCEDURES	23
11.1. SCREENING.....	23
11.2. STUDY PROCEDURES IN THE TREATMENT PERIOD	24
11.3. POST-STUDY PROCEDURE	24
11.4. SAFETY ASSESSMENTS	24

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

12. DETERMINATION OF SAFETY	25
12.1. DEFINITION	25
12.2. DOCUMENTATION AND REPORTING OF ADVERSE EVENTS.....	25
12.2.1. Reporting procedure	25
12.2.2. Documentation of adverse events	27
12.3. VALIDATION, EVALUATION OF ADVERSE EVENT REPORTS	28
12.4. CODING DICTIONARY	29
12.5. ANALYSIS OF SAFETY DATA.....	29
12.6. EMERGENCY PROCEDURES	29
12.7. CLINICAL LABORATORY TESTS	29
13. QUALITY CONTROL AND QUALITY ASSURANCE	29
13.1. MONITORING.....	29
13.2. AUDITING.....	30
14. REGULATORY AND ETHICAL ISSUES	30
14.1. DECLARATION OF HELSINKI	30
14.2. ETHICS COMMITTEE AND REGULATORY AUTHORITIES	30
14.3. INFORMATION FOR SUBJECTS AND INFORMED CONSENT	30
14.4. CONFIDENTIALITY	31
15. DATA MANAGEMENT	31
15.1. INVESTIGATOR’S FILE	31
15.2. CASE REPORT FORMS.....	31
15.3. ARCHIVING.....	32
15.4. DISCLOSURE OF INFORMATION	32
16. PROTOCOL AMENDMENTS AND DEVIATIONS	32
17. FINANCIAL ASPECTS	33
18. INSURANCE	33
19. CLINICAL STUDY REPORT	33
20. PUBLICATION POLICY	33
21. GENERAL REFERENCES	34

1. Synopsis

Name of the Sponsor/Company: University Debrecen	Study Code:
Name of the Investigational Product: Oral insulin formula	EudraCT No:
Development Phase of the Study: Phase II	
TITLE OF THE STUDY: Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance	
OBJECTIVES: Primary objective: Prevention of the development of T1D in high-risk young individuals. Secondary objective: Evaluation of the long-term efficacy and safety of oral insulin formula in young children with increased risk for the development of T1D.	
ENDPOINTS: Primary endpoint: The difference in the newly appearing T1D in the active ingredient and placebo treated groups. Secondary endpoints: Change in c-peptide level. Change in insulin autoantibody level. Insulin demand at the end of the treatment period.	
STUDY DESIGN: Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study in children (6-16 years of age) with high-risk T1D defined by the presence of autoantibodies and impaired glucose tolerance. Subjects will be enrolled in 1:1 ratio into the active ingredient and placebo groups. Participants will take one capsule of active ingredient or placebo once per day. 90 children with high-risk T1D are planned to be enrolled.	
TREATMENT DURATION: Treatment starts immediately after randomization. Treatment ends (whichever comes first): <ul style="list-style-type: none">• after two years• development of T1D Estimated study period: 2023-2026 The total maximum duration per patient is up to 25 months The study consists of minimum 11 visits: <ul style="list-style-type: none">• A screening and randomization visit on Day 0 and Day 1.	

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

- During the treatment period visits will be at the end of the 1., 3., 6., 9., 12., 15., 18., 21., 24. months.
- The Follow-up Visit will be performed 30 days after the End of Treatment Visit
- For individuals who discontinue the study early, all the assessments listed for the Early Discontinuation Visit as specified in the schedule of visits (End of Treatment) will be performed.

First patient in: Q2 2023

Last patient in: Q2 2026

Last patient out: Q4 2026

INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT:

Name: Oral insulin formula

Active ingredient: insulin, Humulin R

Dose: 20 IU Humulin R + 300 mg Acepramin once daily (Dose subject to change in light of ongoing preclinical study data)

Administration: oral

Formulation: capsule

Developed by: CeraMed Kft. / University of Debrecen

Manufactured by: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Name: **Placebo**

Active ingredient: None

Daily Dose: 1 capsule once daily

Administration: oral

Formulation: capsule

Manufactured by: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Investigational Medicinal Products will be taken with 100 ml water.

Storage: According to the Certificate of Analysis

STUDY POPULATIONS:

90 children/adolescents with anti-islet antibodies positivity (one of the antibodies is anti-insulin) and decreased mixed meal glucose tolerance test aged 6-16 years.

NUMBER OF STUDY CENTRES:

20-25 Departments of Diabetology in the EU and UK

MAIN INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA:

Inclusion Criteria:

1. 6-16 years age
2. Presence of two anti-islet antibodies (one of them anti-insulin)
3. Ability to comprehend and willingness of parents/guardians to sign statements of the Informed Consent Form. Giving informed assent is sought from the subjects themselves.

Exclusion criteria:

1. Pre-existing T1D
2. Any disease if the investigator considers that it can significantly influence the development of T1D.
3. Long-term steroid treatment.
4. Ongoing immunosuppressive or immunomodulator treatment
5. Cytostatic therapy
6. Coeliac disease

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

7. Any disease that can be negatively influenced by insulin treatment.

Study procedures

Screening after signing the ICF.

Personal data, medical history, physical examinations (height, weight, 12-lead ECG), vital signs (blood pressure, heart rate, temperature) and laboratory tests. (including: GTT, c-peptide, anti-islet antibody assay)

Randomization to treatment: 1:1 ratio receiving oral insulin formula or placebo respectively.

Blood samples:

The prescribed blood samples are drawn at the appropriate timepoints.

- Screening: 5 ml
- In every six months: routine labs, c-peptide (capillary method), anti-islet antibodies, mixed meal glucose tolerance test
- End of Treatment: 5 ml
- Total taken blood volume per patient: Up to 110 ml.

SAFETY ASSESSMENTS:

Clinical safety:

- physical examination
- 12 lead ECG
- Pulse rate, body temperature
- Concomitant medication
- Adverse Events

Laboratory Safety:

- Clinical chemistry
- Urinalysis
- Hematology

EFFICACY AND SAFETY VARIABLES:

Efficacy Variables:

- Appearance of T1D
- Blood glucose level
- Changes in mixed meal glucose tolerance test results
- C-peptide level
- Anti-islet autoantibody level

Safety Variables:

- Adverse Events
- Vital signs: pulse rate, body temperature

Sample size: Using a two-sided alpha level of 0.05, a total of 90 subjects is required to achieve 80% power if the change in the appearance T1D is 30%.

Statistical Analysis:

Statistical analysis will be described in a separate Statistical analysis Plan

This study will be conducted in compliance with GCP guidelines (CPMP/ICH/FDA).

2. Study Flow Chart

<i>Visit</i>	<i>Screening</i>	<i>Rando- mization</i>	<i>Visit 2</i>	<i>Visit 3</i>	<i>Visit 4</i>	<i>Visit 5</i>	<i>Visit 6</i>	<i>Visit 7</i>	<i>Visit 8</i>	<i>Visit 9</i>	<i>End of treatment*</i>	<i>Follow- up</i>
<i>Study Day, Month</i>	<i>Day -1</i>	<i>Day 1</i>	<i>Month 1</i>	<i>Month 3</i>	<i>Month 6</i>	<i>Month 9</i>	<i>Month 12</i>	<i>Month 15</i>	<i>Month 18</i>	<i>Month 21</i>	<i>Month 24</i>	<i>Month 25</i>
<i>Informed consent</i>	X											
<i>Inclusion/exclusion criteria</i>		X										
<i>Randomization</i>		X										
<i>Demography</i>	X											
<i>Medical History</i>	X											
<i>Concomitant Medication</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Physical examination</i>	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Height and Weight</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>Vital signs</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>12 lead ECG</i>	X						X				X	
<i>Blood sampling (routine labs)</i>	X				X		X		X		X	
<i>Urine sampling</i>	X				X		X		X		X	
<i>Blood sampling (Se insulin, C-peptide, islet antibodies)</i>	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>Mixed meal glucose tolerance test</i>	X				X		X		X		X	
<i>Pregnancy test (for female subjects only)</i>	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>IMP dispensation</i>		X		X	X	X	X	X	X	X		
<i>IMP return</i>				X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>AE recording</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Subject compliance check</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

- In case of early withdrawal an Early Termination Visit should be performed. The Early Termination Visit will be identical to the End-of-Treatment Visit

3. Abbreviations and Acronyms

AE	Adverse Event
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine amino transferase
ANOVA	Analysis of Variance
AST	Aspartate amino transferase
CEC	Central Ethics Committee
CK	Creatine phosphokinase
CRF	Case Report Form
ECG	Electrocardiography
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma glutamyl transpeptidase
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HbsAg	Hepatitis B surface antigen
HCV	Hepatitis C
HIV	Human immunodeficiency virus
ICH	International Council for Harmonization
IMP	Investigational Medical Product
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactate dehydrogenase
Max	Maximum
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
Min	Minimum
mmol/l	millimol(liter
OD	Once daily
PP	Per Protocol
SD	Standard deviation
SOP	Standard Operating Procedure
SAE	Serious Adverse Events
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SDV	Source document verification
TBD	To be defined (later)

4. General Information

Name and address of the Sponsor	University of Debrecen H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Hungary ☎: (+36 1) TBD Fax. (+36 1)
Name and address of the clinical investigational site	TBD
Statistical evaluation	TBD
Safety data analysis	TBD
In case of adverse drug reaction should be informed	TBD
Estimated start of the study	Q1 2023 Q3 2026
Estimated end of the clinical part of the study	
Final report	Q1 2027

5. Responsibilities and Addresses

Sponsor

Study Supervisor: Name and address, phone, mail

Study Manager: Name and address, phone, mail

Monitor: Name and address, phone, mail

Drug Safety: Name and address, phone, mail

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

Safety analysis and Reporting

Safety data analysis:

Name and address, phone, mail

Author of Integrated Study Report:

Name and address, phone, mail

6. Background and rationale

6.1. Description of the Investigational Drug: IMP

6.1.1. Mode of action of IMP

Oral administration of insulin, i.e. absorption from the intestinal tract, has several benefits. The oral medicine avoids the risk of infection with frequent use of parenteral insulin. Oral drug compliance, as it is not unpleasant, is not painful is also superior to injectable treatment. During enteral absorption, insulin gets closer to the pathway of its physiological action, as first it enters the liver through the portal veins, and the highest insulin levels will not be observed at the periphery as it happens subcutaneous administration.

6.1.2. Indications of (IMP):

Diabetes mellitus (both Type 1 and Type 2) is a common illness affecting more and more people – both adults and children. One of the mainstays of diabetes therapy is insulin, known and used for over 100 years. The insulin, being a protein is not absorbed from the gastrointestinal tract intactly, thus it can be administered only parenterally (subcutaneously or intravenously). While this does not limit its use, an insulin preparation that could be administered orally offer huge advantage and increase patient compliance.

Another potential use of the oral insulin could be the prevention or at least delaying onset of Type 1 diabetes in children.

6.1.3. Side effect profile of IMP

At this stage of development human adverse event profile is unknown yet.

It can be expected that potential blood glucose lowering may occur with its linked side-effects (e.g. hypoglycaemia, weakness, feeling faint, feeling hungry, fainting), but at the doses administrated in this study such events are unlikely.

Also, allergic reactions to all components of the preparations may be expected.

6.1.4. Pharmacokinetic profile of IMP

Absorption: IMP is rapidly absorbed. Available data show that 30' after administration of the oral insulin preparation the blood glucose levels are already decreasing.

Distribution: Oral insulin enters the circulation in a near-physiological way, and enters the liver in the portal system. Thus its distribution follows the physiological process.

Elimination: Elimination of the insulin also occurs by a physiological pattern.

Important and favourable feature of IMP is that no dose adjustment is necessary in liver or kidney diseases because due to its metabolism it does not cumulate.

Changes of pharmacokinetic properties under special circumstances (e.g. age, accompanying diseases): This was not examined in depth. Further clinical trials are necessary to define this aspect.

6.2. Rationale for study

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is one of the most common hormonal and metabolic diseases that occur in childhood. The main feature of the disease, i.e. elevated blood sugar levels, is caused by the destruction of insulin-producing β cells in the pancreatic islets of Langerhans (1). In the vast majority of cases, the death and loss of function of β cells is caused by the autoimmune process against β cells. The cause of β -cell death in a small proportion of patients is unknown (2). The incidence of T1DM is increasing by 2-3% per year worldwide, with growth even faster in the under-5 age group (3).

Figure 1 illustrates the incidence and prevalence of childhood T1DM worldwide.

Figure 1. Incidence and prevalence of childhood T1DM worldwide

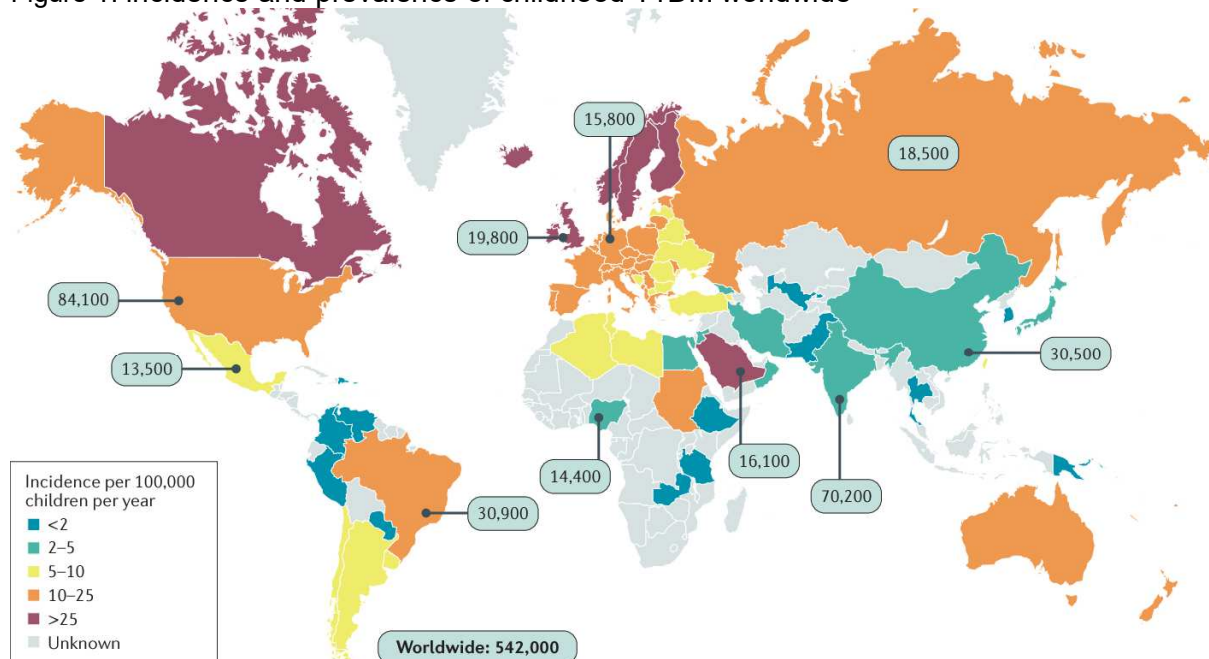


Figure 2 | The incidence and prevalence of T1DM in children. The estimated number of new cases of type 1

The direct cause of autoantibody production is not precisely known, an essential prerequisite is the antigen presentation by dendritic cells and the interaction of B cells with antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells.

Treating T1DM requires an interdisciplinary approach, and collaboration between physician, dietitian, psychologist, patient, parents, and environment is essential to success. The goal of treatment is to maintain a long-term glycemic balance in a healthy lifestyle and to avoid severe hypoglycemic and hyperglycemic ketoacidosis. From the third stage of the disease, continuous insulin treatment is essential due to severe insufficiency of endogenous insulin production.

Since the mid-1970s, a number of open-label, uncontrolled studies have aimed to maintain or increase the amount and insulin-producing capacity of residual insulin-producing β cells through inhibition of the autoimmune process.

A new procedure to prevent the development of the disease has been started in the last few years. In a mouse model the chronic administration of oral insulin significantly decreased the incidence of Type 1 diabetes.

Given the autoimmune origin of the disease, the procedure attempts to desensitize the patient's body by an analogy to allergic diseases, which is also an abnormal immune response. In doing so, different amounts of insulin (oral insulin therapy) were given orally to at-risk children.

The aim of the current drug development is an oral insulin preparation that can be used in the everyday clinical practice.

6.3. References relevant to the background and rationale for the study

1. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1360-8.
2. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S8-S16.
3. Chobot A, Polanska J, Brandt A, Deja G, Glowinska-Olszewska B, Pilecki O, et al. Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabet Med.* 2017;34(9):1252-8.
4. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15:255.
5. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, Nystrom L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia.* 2014;57(7):1375-81.
6. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):122-9.
7. Zhang R, Cai XL, Liu L, Han XY, Ji LN. Type 1 diabetes induced by immune checkpoint inhibitors. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(21):2595-8.
8. Cooper JD, Howson JM, Smyth D, Walker NM, Stevens H, Yang JH, et al. Confirmation of novel type 1 diabetes risk loci in families. *Diabetologia.* 2012;55(4):996-1000.
9. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2849-50.
10. Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, Sharp S, Wentworth JM, Weedon MN, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1887-94.
11. Erlich HA, Valdes AM, McDevitt SL, Simen BB, Blake LA, McGowan KR, et al. Next generation sequencing reveals the association of DRB3*02:02 with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(7):2618-22.
12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark A, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980-7.
13. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet.* 2011;12(11):781-92.
14. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):754-65.
15. Hyoty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:56-64.
16. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1506s-13s.
17. Rešić Lindehammer S, Honkanen H, Nix WA, Oikarinen M, Lynch KF, Jönsson I, et al. Seroconversion to islet autoantibodies after enterovirus infection in early pregnancy. *Viral Immunol.* 2012;25(4):254-61.
18. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity.* 2008;41(1):11-8.
19. Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. IA-2 antibodies--a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia.* 1998;41(4):424-9.
20. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama.* 2013;309(23):2473-9.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

21. Mao RF, Chen YY, Zhang J, Chang X, Wang YF. Type 1 diabetes mellitus and its oral tolerance therapy. *World J Diabetes*. 2020;11(10):400-15.
22. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
23. Oling V, Reijonen H, Simell O, Knip M, Ilonen J. Autoantigen-specific memory CD4+ T cells are prevalent early in progression to Type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2012;273(2):133-9.
24. McLaughlin RJ, Spindler MP, van Lummel M, Roep BO. Where, How, and When: Positioning Posttranslational Modification Within Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2016;16(7):63.
25. Babon JA, DeNicola ME, Blodgett DM, Crèvecoeur I, Buttrick TS, Maehr R, et al. Analysis of self-antigen specificity of islet-infiltrating T cells from human donors with type 1 diabetes. *Nat Med*. 2016;22(12):1482-7.
26. Burrack AL, Martinov T, Fife BT. T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:343.
27. Lampeter EF, McCann SR, Kolb H. Transfer of diabetes type 1 by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1998;351(9102):568-9.
28. Rodriguez-Calvo T, Richardson SJ, Pugliese A. Pancreas Pathology During the Natural History of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):124.
29. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S39-46.
30. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1258-66.
31. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
32. Skyler JS. Immune intervention for type 1 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011(170):61-70.
33. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes*. 1988;37(11):1574-82.
34. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1692-8.
35. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2143-52.
36. Atkinson MA, Roep BO, Posgai A, Wheeler DCS, Peakman M. The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):52-64.
37. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, et al. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(3):719-31.
38. Wasserfall C, Nick HS, Campbell-Thompson M, Beachy D, Haataja L, Kusmartseva I, et al. Persistence of Pancreatic Insulin mRNA Expression and Proinsulin Protein in Type 1 Diabetes Pancreata. *Cell Metab*. 2017;26(3):568-75.e3.
39. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(15):1541-9.
40. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol*. 2017;30:3-11.
41. Knoop KA, Miller MJ, Newberry RD. Transepithelial antigen delivery in the small intestine: different paths, different outcomes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):112-8.
42. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254-8.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

43. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):107-17.
44. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-7.
45. Carel JC, Bougnères P, Vardi P. Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. *J Endocrinol Invest*. 1994;17(7):573-80.
46. Bresson D, Togher L, Rodrigo E, Chen Y, Bluestone JA, Herold KC, et al. Anti-CD3 and nasal proinsulin combination therapy enhances remission from recent-onset autoimmune diabetes by inducing Tregs. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1371-81.
47. Raab J, Haupt F, Scholz M, Matzke C, Warncke K, Lange K, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011144.
48. Wan X, Unanue ER. Unique features in the presentation of insulin epitopes in autoimmune diabetes: an update. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:30-7.
49. Zhang ZJ, Davidson L, Eisenbarth G, Weiner HL. Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(22):10252-6.
50. Pham MN, Gibson C, Rydén AK, Perdue N, Boursalian TE, Pagni PP, et al. Oral insulin (human, murine, or porcine) does not prevent diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Clin Immunol*. 2016;164:28-33.
51. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, Cavallo MG, Buzzetti R, Crinò A, et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VII). *IMDIAB Group. Diabetologia*. 2000;43(8):1000-4.
52. Chaillous L, Lefèvre H, Thivolet C, Boitard C, Lahlou N, Atlan-Gepner C, et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabète Insuline Orale group. Lancet*. 2000;356(9229):545-9.
53. Pozzilli P, Gisella Cavallo M. Oral insulin and the induction of tolerance in man: reality or fantasy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(5):306-7.
54. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1068-76.
55. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(19):1891-902.
56. Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Mizushima Y, Katagiri K, Tochino Y. Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice. *Jikken Dobutsu*. 1980;29(1):1-13.
57. Racine JJ, Stewart I, Ratiu J, Christianson G, Lowell E, Helm K, et al. Improved Murine MHC-Deficient HLA Transgenic NOD Mouse Models for Type 1 Diabetes Therapy Development. *Diabetes*. 2018;67(5):923-35.
58. Xu H, Wang B, Ono M, Kagita A, Fujii K, Sasakawa N, et al. Targeted Disruption of HLA Genes via CRISPR-Cas9 Generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility. *Cell Stem Cell*. 2019;24(4):566-78.e7.
59. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, Rossini AA, Greiner DL. Rat models of type 1 diabetes: genetics, environment, and autoimmunity. *Ilar j*. 2004;45(3):278-91.
60. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015;70:5.47.1-5..20.
61. Nelson RW, Reusch CE. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol*. 2014;222(3):T1-9.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

62. Wong FS, Visintin I, Wen L, Flavell RA, Janeway CA, Jr. CD8 T cell clones from young nonobese diabetic (NOD) islets can transfer rapid onset of diabetes in NOD mice in the absence of CD4 cells. *J Exp Med.* 1996;183(1):67-76.
63. Serreze DV, Fleming SA, Chapman HD, Richard SD, Leiter EH, Tisch RM. B lymphocytes are critical antigen-presenting cells for the initiation of T cell-mediated autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol.* 1998;161(8):3912-8.
64. Abiru N, Yu L, Miao D, Maniatis AK, Liu E, Moriyama H, et al. Transient insulin autoantibody expression independent of development of diabetes: comparison of NOD and NOR strains. *J Autoimmun.* 2001;17(1):1-6.
65. Bowman MA, Leiter EH, Atkinson MA. Prevention of diabetes in the NOD mouse: implications for therapeutic intervention in human disease. *Immunol Today.* 1994;15(3):115-20.
66. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell.* 1996;85(3):291-7.
67. Thébault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, Briand JP, Halbout P, Vallon-Geoffroy K, et al. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice. *J Clin Invest.* 2003;111(6):851-7.
68. Elso CM, Scott NA, Mariana L, Masterman EI, Sutherland APR, Thomas HE, et al. Replacing murine insulin 1 with human insulin protects NOD mice from diabetes. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225021.
69. Mao R, Chen Y, Wu Q, Zhang T, Diao E, Wu D, et al. Oral delivery of single-chain insulin (SCI-59) analog by bacterium-like particles (BLPs) induces oral tolerance and prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Immunol Lett.* 2019;214:37-44.
70. Shehadeh N, Weis R, Teninboum G, Benderly A, Etzioni A, Shamir R. The influence of oral insulin on the development of autoimmune diabetes in NOD mice fed a hypoallergenic diet. *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(1):1-5.
71. Peppia M, He C, Hattori M, McEvoy R, Zheng F, Vlassara H. Fetal or neonatal low-glycotoxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2003;52(6):1441-8.
72. Brezar V, Culina S, Gagnerault MC, Mallone R. Short-term subcutaneous insulin treatment delays but does not prevent diabetes in NOD mice. *Eur J Immunol.* 2012;42(6):1553-61.
73. Atkinson MA, Maclaren NK, Luchetta R. Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes.* 1990;39(8):933-7.
74. Identification of infants with increased type 1 diabetes genetic risk for enrollment into Primary Prevention Trials—GPPAD-02 study design and first results
Christiane Winkler et al. (the GPPAD Study Group) *Pediatr Diabetes.* 2019 Sep; 20(6): 720–727.
75. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes – The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives
A.G. Ziegler, T. Danne, D.B. Dunger, R. Berner, R. Puff, W. Kiess, G. Agiostratidou, J.A. Todd, E. Bonifacio. *Mol Metab.* 2016 Apr; 5(4): 255–262.
76. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol
Anette-Gabriele Ziegler et al. *BMJ Open.* 2019; 9(6): e028578
77. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial
Robin Assfalg et al. *Diabetologia.* 2021; 64(5): 1079–1092.
78. 5: Insulin Immunotherapy for Pre-Type 1 Diabetes
Laura M. Jacobsen, Desmond A. Schatz. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Author manuscript; available in PMC 2022 Aug 1. Published in final edited form as: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Aug 1; 28(4): 390–396

7. STUDY OBJECTIVE(S)

7.1. Primary objective

Prevention of the development of T1D in high-risk children/adolescents.

7.2. Secondary objective

Evaluation of the long-term efficacy and safety of oral insulin formula in children/adolescents with increased risk for the development of T1D..

7.3. Primary endpoint

- The difference in the newly appearing T1D in the active ingredient and placebo treated groups.

7.4. Secondary endpoints

- Change in c-peptide level.
- Change in insulin autoantibody level.
- Insulin demand at the end of the treatment period.

8. STUDY POPULATION

8.1. Sample size

90 eligible children and adolescents (6-16 years of age) will be enrolled into the study. (Drop-outs will not be replaced.)

8.2. Selection of study population

There will be three subject populations defined for the study:

- The full analysis set is defined to be as close to the idea of including all randomized subjects (by intention-to-treat principle, ITT). Subjects will be excluded from the full analysis set for the following reasons:
 - Failing to satisfy major entry criteria
 - Failing to take at least one dose of the study medication
 - Lack of any data post randomization
- The per-protocol (PP) population will include all randomized subjects who were included in the ITT and who completed the 3 treatment periods according to the protocol. Subjects will be excluded from the PP set for the following reasons:
 - Failing to satisfy full analysis set criteria
 - Presence of a major protocol violation
 - Pharmacokinetic target parameters not available for any of the periods.
- The safety population will include all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

8.3. Subject recruitment procedures

Subjects will be recruited from the patient population of the study sites. Study sites may also receive referrals from other departments/physicians.

Potential male and female subjects will be screened for eligibility within 14 days after given written informed consent. Screening will consist of demographic data, medical and medication histories,

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

physical examination, body measurements (height, weight, BMI, body temperature), vital signs, 12 lead ECG, clinical laboratory safety tests (haematology, biochemistry, urinalysis, HBsAg, anti-HCV and HIV I & II), efficacy tests (se insulin, C-peptide, islet antibodies).

A person is considered eligible if the results of the screening test meet all the inclusion and none of the exclusion criteria

Any laboratory value outside the normal range could generally not be regarded as an exclusion criterion provided that:

- they were not accompanied by clinical symptoms, and
- the context of related laboratory values gave no indication of pathological process, and
- the Investigator classified them as clinically irrelevant in written form in the CRF.

8.4. Subject inclusion criteria

Subjects enrolled in this study will be patients identified by and/or referred to the clinical study sites. They must meet all of the following criteria in order to be included in the study:

- 6-16 years age
- Presence of two anti-islet antibodies (one of them anti-insulin)
- Ability to comprehend and willingness of parents/guardians to sign statements of the Informed Consent Form. Giving informed assent is sought from the subjects themselves.

8.5. Subject exclusion criteria

Subjects to whom any of the following applies will be excluded from the study:

- Pre-existing T1D
- Any disease if the investigator considers that it can significantly influence the development of T1D.
- Long-term steroid treatment.
- Ongoing immunosuppressive or immunomodulator treatment
- Cytostatic therapy
- Coeliac disease
- Any disease that can be negatively influenced by insulin treatment.

8.6. Subject compliance

The study will be run on outpatient base. Subject compliance will be checked by the study team during study visits.

8.7. Subject withdrawal criteria

In accordance with the Declaration of Helsinki and the applicable regulatory requirements, the subject involved in the study can withdraw his consent at any time without giving any reason, and it should not be announced in written form. It is sufficient to inform the investigator about his decision orally.

Subjects may be withdrawn for the following reason:

- at their own request with or without giving reasons,
- at the discretion of the Investigator for reason of medical prudence,
- at the proposal of the Sponsor.

The principal investigator or the institutional ethics committee should initiate the withdrawal in the following cases:

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

- If circumstances defined as exclusion criteria are registered.
- Onset of any disease demanding any medicinal treatment during the study period, which can influence the validation of the results, even if any relationship between the illness and the study treatment seems not to be likely.
- In cases of adverse events that are dangerous to the health of the subject.
- If the subject does not cooperate with the investigator, and does not comply with the regulations prescribed in Subjects' Information Sheet.
- If personal circumstances suggest that the visits required by the protocol cannot be guaranteed any longer.
- In case of serious protocol deviation.

Each subject being withdrawn should undergo a complete final examination within one week after the withdrawal with regard to the subject's health conditions and for safety aspects.

In case of any withdrawal from the study (whether voluntary or not) the Sponsor should be immediately notified. The date and reason of withdrawal should be clearly stated in the subject's CRF.

The Sponsor should also be immediately consulted / notified in the following cases:

- Vomiting within $2 \times t_{\max}$ of the active ingredients (namely within 2 hours after drug administration).
- Protocol violations which are potentially serious, and thus being potential reasons to withdraw the subjects from the trial.
- Concomitant medication or other events which can influence the authenticity of data collected throughout the study.
- Serious adverse events, whether expected or unexpected.

8.8. Replacement of Drop-outs

Subjects being withdrawn will not be replaced

8.9. Premature Termination of the Study

If the study sponsor or the Principal Investigator discovers conditions arising during the study which indicate that the clinical investigation should be stopped, the study can be terminated after appropriate consultation among the study sponsor and the Principal Investigator.

In addition, conditions which may warrant study termination include, but not limited to the following:

- Unexpected and significant or unacceptable risks for the subjects are revealed during the study.
- The sponsor's decision to suspend or discontinue the trial for administrative or other reason.

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor has to inform promptly the investigators, the authorities and the EC of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension.

If premature termination of the study is unavoidable, investigators must take measures to safeguard the interests of the included subjects.

Premature termination does not affect the documentation responsibilities of the investigator and the sponsor.

9. Study design

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study on children and adolescents (6-16 years of age at inclusion) with high-risk T1D defined by the presence of autoantibodies and impaired glucose tolerance.

Subjects will be enrolled in 1:1 ratio into the active ingredient and placebo groups.

9.1. Assignment to treatments and randomization procedures

The randomization scheme will be prepared by the study statistician. Subject codes will be made available to the investigators in individual closed envelopes, showing only the treatment number on the outside. Following admission to the study, subjects will be assigned the next available treatment number. Instructions for code breaking will be provided to the Investigators.

9.2. Blinding

In the event of a medical emergency when management of a subject's condition requires knowledge of the trial medication, the sealed "code-break" envelope provided may be opened to determine the nature of the trial medication dispensed. If possible, such emergencies should be discussed with Sponsor's representative prior to disclosure of the treatment allocation.

Reasons for breaking a code must be clearly explained and justified in the CRF. The date on which the code was broken together with the identity of the person responsible must also be documented.

9.3. Protocol adherence

The protocol must be read thoroughly and the instructions followed exactly. Any intentional change should be agreed by both the Sponsor and the Investigator, with the appropriate written and approved protocol amendments made to reflect the changes agreed upon. Where the change occurs for the wellbeing of the subject, the Sponsor must be informed of the action.

9.4. Statistical analysis

The statistical analysis methods will be described in a separate Statistical Analysis Plan

Individual and summary blood pressures, heart rate, ECG parameters, and clinical laboratory data will be presented in tabular form with mean, median, standard deviation and range (min and max) as appropriate.

For the laboratory safety data, out of range values will be flagged in the data listings and a list of clinically significantly abnormal values will be presented.

Adverse events will be tabulated and summarised according to the current version of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

10. STUDY MEDICATION, DOSAGES AND DURATION OF TREATMENT

10.1. Supply, packaging and labelling

The study medications will be produced and packaged by an appropriate GMP-compliant facility selected by the Sponsor.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

Individual subject study medications will be packaged in bottles for each subject and each study period separately according to the randomization list.

Analytical certificates with the batch numbers will be attached to the study medications. Study medications should be released before transport to the clinical study site by a Qualified Person.

Labelling instructions (in Hungarian):

- Name, address of the sponsor;
- The batch and/or code number to identify the contents and packaging operation,
- Dosage and administration as detailed in Section 10.4
- Investigator's name, phone,
- Study code number,
- Expiry date,
- Storage conditions,
- "For clinical trial use only",
- Subject identification number,
- Name and formula of the study medication,
- Name and strength of the active ingredient,
- Study period number,

10.2. Storage, handling procedures, accountability

All study medication will be stored as stated in the Certificate of Analysis.

No special procedures for the safe handling of the medication are required.

The Investigator will dispense the study medication only to subjects included in the study, by following the procedure set in this protocol. It is forbidden to use the study medication for any other purpose.

The sponsor will be permitted upon request to audit the supply storage and dispensing procedures and records.

All unused supplies of study medication will be returned to SPONSOR., at the end of the study. Copies of the study drug accountability record will be provided to the sponsor.

10.3. Detailed description of study medications

Name:	IMP capsule 20 NE (Dose subject to change in light of ongoing preclinical study data)
Formulation:	Capsule (If possible, formulation in small size capsule to suit the subject population)
Manufacturer:	TBD
Active ingredient:	Insulin humanum
Unit dose:	20 NE
Mode of administration:	Oral
Regimen:	See Section 10.4
Batch number:	See the Certificate of Analysis
Expiry date:	See the Certificate of Analysis
Storage conditions:	As stated in the Certificate of Analysis

Name:	Placebo capsule
Formulation:	Capsule
Manufacturer:	TBD
Active ingredient:	No active ingredient
Unit dose:	N/A
Mode of administration:	Oral
Regimen:	See Section 10.4
Batch number:	See the Certificate of Analysis
Expiry date:	See the Certificate of Analysis
Storage conditions:	As stated in the Certificate of Analysis

10.4. Dosage and administration

During the study patients are expected to take one capsule (containing oral insulin preparation or placebo) once daily with approx. 200 ml tap water. Subjects are encouraged to take their daily medication preferably at the same time each day.

In case the subject forgets taking a daily dose, he/she may take it within 4 hours to nominal intake time. If the elapsed time is longer than 4 hours, the dose should not be taken, and routine administration should resume the next day.

10.5. Duration of treatment

Treatment will last up to 24 months

10.6. Concomitant therapy

Any drugs taken routinely prior to the study may be continued with the approval of the Investigator. Any new drug treatments (including over-the-counter preparations, vitamins and dietary supplements) may only be started with the prior approval of the Investigator.

11. STUDY PROCEDURES

Prior to participation in the trial, the parents/guardians of each subject should give his/her consent to participate by signing and dating the informed consent form. Also, the informed assent of the subjects need to be actively asked for. The investigator should not undertake any investigations specifically required only for the clinical study until valid consent had been obtained.

The screening examination will be carried out not more than 1 week prior to the study drug administration.

Following evaluation of the screening results, in/exclusion criteria those subjects who are eligible will be included.

The study treatment period will be carried out on outpatient basis, with regular scheduled visits to the study site.

For each subject being withdrawn from the study due to any reason, a complete final examination has to be performed within one week after the withdrawal with regard to the subject's safety.

11.1. Screening

Within three weeks prior to beginning of the study:

- Signature of Informed Consent Form.
- Demography data (age, race), body weight and height, body temperature, BMI.
- Medical history.
- Physical examination (including measurements of blood pressure and heart rate after 5 minutes supine rest, and body temperature), standard 12 lead ECG.
- Routine laboratory tests (after 10 hours fasting): haematology, blood chemistry and urinalysis.
- Lab tests for efficacy parameters (se insulin, C-peptide, islet antibodies)
- Mixed meal glucose tolerance test
- Viral serology (HBsAg, Anti HCV, HIV 1+2, COVID PCR).

All laboratory tests will be carried out in the local laboratories of clinical study sites.

Single laboratory values other than those relevant to the study efficacy analysis outside the normal range will generally not be regarded as an exclusion criterion provided that:

- they are not accompanied by clinical symptoms,

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

- the context of related laboratory values gives no indication of a pathological process,
- the investigator regards them as clinically irrelevant.

11.2. Study procedures in the treatment period

During the treatment period there will be 8 scheduled visits and an End-of-Treatment Visit i.e. in Month 1, Month 3, Month 6, Month 9, Month 12, Month 15, Month 18, Month 21 and Month 24. In case of early withdrawal an Early Discontinuation Visit should be performed within 1 week following withdrawal. The Early Discontinuation Visit is identical to the End-of-Treatment Visit. 30 (\pm 3) days after the End-of-Treatment Visit or the Early Discontinuation Visit (whichever is applicable) a safety follow-up visit has to be performed.

At the regular visits (Month 1, Month 3, Month 6, Month 9, Month 12, Month 15, Month 18, Month 21) the following tests/procedures should be performed:

- Physical examination, including body height and weight measurement.
- Vital signs
- 12-lead ECG (Month 12 only)
- Blood and urine sampling for routine labs (Months 6, 12 and 18 only)
- Se insulin, C-peptide, islet antibodies (Months 6, 12 and 18 only)
- Mixed meal glucose tolerance test (Months 6, 12 and 18 only)
- Pregnancy test for female patients only
- Recording adverse events and concomitant medication
- Compliance check

At the End-of-Treatment Visit or the Early Discontinuation Visit (whichever is applicable) the following tests/procedures should be performed:

- Physical examination, including body height and weight measurement.
- Vital signs
- 12-lead ECG
- Blood and urine sampling for routine labs
- Se insulin, C-peptide, islet antibodies
- Mixed meal glucose tolerance test
- Pregnancy test for female patients only
- Recording adverse events and concomitant medication
- Compliance check

11.3. Post-Study Procedure

At the Safety Follow-up visit the following tests/procedures should be performed:

- Physical examination, including body height and weight measurement.
- Recording adverse events and concomitant medication
- Compliance check

11.4. Safety assessments

Complete medical history will be obtained at screening and will include evaluation for past or present cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, renal, hepatic, neurological, endocrine, lymphatic, haematologic, immunologic, dermatologic, psychiatric, genitourinary, drug, and surgical history or any other diseases or disorders.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

All physical examinations will be performed by a physician and will include body measurements (weight, height, BMI) and examination of the following: general appearance, head, ears, eyes, nose, throat, neck, skin, cardiovascular system, respiratory system, abdominal system, nervous system.

All adverse events will be monitored and recorded throughout the whole study period.

12-lead ECGs (with measurement RR, PQ, QRS, QT and QTc), blood pressure (supine systolic and diastolic) and heart rate and body temperature will be monitored at screening, during the treatment periods as described in Section 11.2.

Blood will be sampled for full blood counts and biochemistry during the treatment periods as described in Section 11.2. Routine urinalysis will be performed at the same time-points.

12. Determination of Safety

12.1. Definition

Adverse event (AE): any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.

Adverse reaction of an investigational medicinal product (AR): all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered.

Serious adverse event or adverse reaction (SAE, SAR): any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect. Additionally, based upon appropriate medical judgement, the adverse event can be regarded as serious if it may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition of serious.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR): a serious adverse event judged by either the investigator or the sponsor as having reasonable causal relationship to the investigational medicinal product, with the nature or severity of which is not consistent with the investigators brochure. They are subject to expedited reporting.

12.2. Documentation and Reporting of adverse events

Reporting requirements from a clinical trial are described in 35/2005. Hungarian Ministerial decree and the 20/2001 EU Clinical Trial Regulation (Eu No 536/2014).

12.2.1. Reporting procedure

12.2.1.1. The Investigator is responsible for:

Independently from the time of the next visit in case of adverse event the subject can revisit the investigator.

The starting point for the collection of AEs will be the time the subject signs the Informed Consent.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

All adverse events must be entered into the Case Report Form (CRF), whether or not they are considered to be drug-related. Signs and symptoms of each AE should be described in detail in the AE report form.

The investigator shall report any serious adverse events immediately (within 24 hours of the investigator's awareness) to the sponsor's representative and the Local Ethics Committee (IKEB). The immediate report shall be followed by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports shall identify subjects by unique code numbers assigned to the latter. For reported deaths of a subject, the investigator shall supply the sponsor and the Ethics Committee with any additional information requested.

The Investigator will be requested to complete a separate SAE (Serious Adverse Event) Report Form form in addition to the information on the CRF.

In the event of unexplained or unexpected laboratory values abnormalities encountered during or after the study, the tests have to be repeated as soon as possible and followed up until the results turn to normal range and/or adequate explanation for abnormality is found.

Adverse events which are related or possibly related to the Investigational Medicinal Product(s) should be followed until recovery or a trend towards recovery becomes evident. All specialized medical interventions needed in case of such adverse events should be documented.

The investigator will clearly mark in the Case Report Form all laboratory findings outside the normal range and will indicate which of these deviations are clinically significant.

Only clinically significant laboratory findings should be recorded on the AE Registration Form.

12.2.1.2. The Sponsor is responsible for:

Serious adverse events

The sponsor shall report any serious, unexpected, suspected adverse reactions (SUSAR) to the competent authority (OGYÉI) and the Central Ethics Committee (ETT KFEB).

The sponsor ensures that all relevant information about suspected serious unexpected adverse reactions (SUSAR) that are fatal or life-threatening is reported to the OGYÉI and to the ETT KFEB, as soon as possible but no later than seven days after knowledge by the sponsor of such a case, and that relevant follow-up information is subsequently communicated within an additional eight days.

All other suspected serious unexpected adverse reactions shall be reported to the OGYÉI and to the ETT KFEB as soon as possible but within a maximum of fifteen days of first knowledge by the sponsor.

Once a year throughout the clinical trial, the sponsor shall provide OGYÉI and ETT KFEB with a listing of all suspected serious adverse reactions which have occurred over this period and a report of the subjects' safety.

The sponsor will keep detailed records about all serious adverse events reported by the Investigators at any time during the whole clinical period of the study. All records are to be submitted on request of the competent authority.

Non-serious adverse events

Non-serious adverse events will be recorded in the CRF and will be entered into clinical database after closing the clinical phase of the study.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

The following table shows the reporting responsibility of the **Investigators**.

What	Reporting to	Timelines	Means
Serious adverse event /reaction (SAE / SAR)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sponsor ○ Local Ethics Committee 	Within 24 hours	Phone , fax, e-mail (following by a written confirmation on SAE report form)
Non-serious AE / AR	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sponsor 	On the occasion of monitor visit	Detection in CRF

The following table shows the reporting responsibility of the **Sponsor**.

What	Reporting to	Timelines	Means
Serious suspected and unexpected adverse reaction (SUSAR) resulting in death or being life-threatening	<ul style="list-style-type: none"> ○ OGYEI ○ ETT KFEB 	Within 7 calendar days Follow up report within 8 calendar day after 1 st report.	Fax or e-mail SAE form, to EMEA electronically.
Serious suspected and unexpected adverse reaction (SUSAR) which are not resulting in death or being life-threatening.	<ul style="list-style-type: none"> ○ OGYEI ○ ETT KFEB 	Within 15 calendar days	Fax or e-mail SAE form, to EMEA electronically.
All serious suspected adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> ○ OGYEI ○ ETT KFEB 	Once a year, or according to the authority's request	Written form in Line listing
Non-serious AE / AR	<ul style="list-style-type: none"> ○ OGYEI 	At the end of the study	Final Report

12.2.2.

Documentation of adverse events

AE report form:

1. Date of AE reporting
2. Type of report:
 - Initial
 - Follow up
3. Verbatim of the event
4. Description of event,
5. Severity:
 - Mild: It does not affect the daily activity of the subject.
 - Moderate: Interfere with the daily activity of the subject.
 - Severe: Severely interfere with the daily activity of the subject or there is a need of complex treatment or hospitalization.
6. Onset time and date of AE,
7. Outcome:
 - Recovered without sequelae

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

- Recovered with sequelae
 - Ongoing
 - Lost for follow up
 - Death
8. Offset time and date of AE.
9. Last date of administration of investigational product.
10. Dates of treatment
11. Criteria of seriousness:
- Death
 - Life threatening
 - Involved or prolonged subject hospitalisation
 - Involved persistence of significant disability or incapacity
 - Congenital anomaly
 - Medically important
12. Seriousness:
- Serious
 - Non serious
13. Relationship to investigational product:
- Related: Reasonable temporal relation to study medication administration, AND cannot be reasonably explained by other factors (such as the subject's clinical state, concomitant therapy, and/or other interventions).
 - Possibly related: Relationship to study medication could not be ruled out.
 - Not related: Data are available to identify a clear alternative cause for the reaction.
14. Action taken to the investigational product:
- there is no need to stop administration
 - there is a need to stop administration
 - protocol specific (tapering, reduction...)
15. Action taken due to AE:
- 1 = None
2 = Medication
3 = Intervention
4 = Medication and intervention
16. Need to follow-up:
- no
 - yes
17. Comments

The criteria of seriousness are listed above (see section "Definition"). Additionally, based upon appropriate medical judgement, the adverse event can be regarded as serious if it may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition of serious.

Adverse events which are definitely or possibly related to the investigational medicinal product(s) should be followed until recovery or a trend towards recovery becomes evident. All specialized medical interventions needed in case of such adverse events should be documented.

12.3. Validation, evaluation of adverse event reports

Validation and evaluation of adverse event reports are pursued according to regulations and standard operating procedures of the sponsor.

12.4. Coding dictionary

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) will be used as coding dictionary. Serious AE(s) / AR(s) will be coded as soon as they will be recorded in safety database by sponsor. Non-serious AE(s) /AR(s) will be coded after ending the clinical phase of the study.

12.5. Analysis of safety data

Safety data from the clinical trial will be regularly overviewed by the sponsor during the clinical phase of the study.

All subjects who received at least one dose of study medication will be included in the final safety data analysis (including those who did not complete the study).

12.6. Emergency Procedures

Emergency equipment and drugs should be available within the clinical unit. In that case if emergency treatment would be necessary, the treatment, and the drugs used during the emergency should be documented.

12.7. Clinical laboratory tests

All clinical laboratory (safety) tests will be performed at the lab of study site. Sample volumes and sampling conditions are according to the local lab requirements. Details of reference ranges are provided in the Trial Master File. Any clinically relevant deviation of laboratory parameters should be regarded as adverse events and should be handled accordingly.

13. Quality Control and Quality Assurance

13.1. Monitoring

The purposes of trial monitoring are to verify the following:

- The rights and well-being of human subjects are protected.
- The reported trial data are accurate, complete and verifiable from source documents.
- The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendments, with GCP, and with the applicable regulatory requirements.

The Sponsor should ensure that the trial be adequately monitored. The Sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. Sponsor has to be informed about the state of the trial. Representatives of Sponsor may conduct visits also at suitable intervals throughout the trial.

It is the responsibility of the Investigator to assure that the study will be conducted in accordance with the protocol and the valid data are entered into the CRF. The Investigator will permit the representatives of the Sponsor to monitor the study as frequently as necessary to determine that data recording and protocol adherence are satisfactory. The CRFs and related documents will be reviewed in detail in accordance with Good Clinical Practice regulations.

The monitor in accordance with the Sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities, when relevant and necessary:

- Verifying that the investigator has adequate qualification and resource and remain adequate throughout the trial period.
- Verifying if the study is conducted properly and complied with the Good Clinical Practice guidelines, the Helsinki Declaration and the applicable regulatory requirements.
- Verifying the compliance with the protocol
- Verifying if the CRFs are completed continuously and accurately and stored in accordance with the requirements.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

- Verifying the registration of the investigational drug.
- Verifying the signed Informed Consent.
- Checking the source data with the data in the CRF.
- Verifying if the necessary documents are available.
- Verifying if the works described in protocol are accurately done.
- Inform the principal investigator and Sponsor about the perceptions.

13.2. Auditing

The purpose of Sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP and applicable regulatory requirements.

14. REGULATORY AND ETHICAL ISSUES

14.1. Declaration of Helsinki

The study should be performed in accordance with the spirit and principles of the current revision of the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil, 2013).

14.2. Ethics Committee and Regulatory Authorities

Before the start of the study, the protocol and other appropriate documents must be submitted to the Medical Research Council Ethics Committee for Clinical Pharmacology (ETT-KFEB), as Independent Ethics Committee and the National Institute of Pharmacy (OGYÉI) as Regulatory Authority, for review and approval.

The trial should be conducted in compliance with the protocol.

If significant changes require a protocol amendment, the amendment has to be also submitted to the Regulatory Authority and Ethics Committee for review and approval. Non-significant changes that do not affect the conduct of the study or do not have a significant effect on the safety of the subjects or do not significantly reduce the scientific value of the trial, have to be submitted to the Ethics Committee and the Regulatory Authority for notification only.

It is the Principal Investigator's responsibility to get the approval of the leader of the institute. The leader of the institute declares that the investigational site is in possession of personal and material conditions for the study. The Principal Investigator informs the Local Ethics Committee about the study.

14.3. Information for Subjects and Informed Consent

Before the subject being admitted to the trial, she/he has consent to participate in the study, after that he has been given written and verbal information about the clinical study. These information forms, both the written and verbal should be clear to all. Neither the written, nor the verbal information should contain technical terms, and any formulation that causes the subject to waive or to appear to waive any legal rights or that releases or appears to release the investigators, institute, the Sponsor or their agents from liability for negligence.

Information Sheets and Informed Consent can be used to confirm the subjects' consents to participate in the trial. After the subject have read the Information Sheet and got oral information about the trial, they confirm their participation in the study by signing and dating the Informed Consent. The Investigator has to sign and date the Information for Subjects and the Informed Consent too. By signing and dating the Case Report Form the Investigator states that the Informed Consent has been obtained. The original signed and dated Consent Forms will be kept and archived by the Principal Investigator. All subjects will receive both the signed Informed Consent Form and the Subjects Information Sheet.

To ensure the medical confidentiality and data protection the signed Informed Consent Forms remain with the Principal Investigator and must be archived in accordance with the current legislation after the study has been completed. The Investigator who is responsible for archiving of the Informed Consent Forms will allow inspection of these documents by the competent authority, the ethics committee and the sponsor's representatives.

14.4. Confidentiality

Subjects' identity data (name, date, and place of birth) should be handled strictly confidential. The Principal Investigator is responsible for preserve the identity data in Subject Identification Forms and takes care of that the data will not be available to any unauthorized person. Each subject gets a randomization number. For further protection of the identity data, only the subjects' initials and randomization numbers will appear on the Case Report Form (data sheet).

Laboratory findings and other source documents made at the investigational site will contain the full name of the subjects; these should be reached only by the investigator staff, the monitor and auditor on behalf of Sponsor, the inspector of the Regulatory Authorities and the ethics committee.

Other person can gain access to only the data written in the CRFs or originated form these documents. Rules related to the handling of the identity data are stated in the Subjects Information Sheet too.

15. DATA MANAGEMENT

15.1. Investigator's File

Investigator's File will be set up according to the latest guideline (ICH Topic E6 Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95).

15.2. Case Report Forms

These forms are used to transmit the information collected during the clinical trial to the Sponsor. Case Report Forms must be completed for each subject enrolled in this study. All Case Report Form must be legible and completed in black or blue ball point pen. The Investigators may enter corrections on original CRFs. Data should not be obliterated by blacking out, correction fluid or an eraser.

The examination findings should be written into the Case Report Form as soon as possible, at least on the day of the examination or on that day, when the investigator receives the findings. At all times the investigator has final responsibility for the accuracy and authenticity of all clinical and laboratory data entered in the CRFs.

The Principal Investigator has to review the Case Report Form for completeness and accuracy and has to sign and date it on the first page at the end of the study. Selected pages should be signed by an investigator after filling in. These signatures serve to attest that data contained on the CRFs are true and have not been falsified.

The monitor and auditor will review the complete Case Report Forms against the subjects' medical records and verify that all data are complete and accurate.

Major corrections have to be justified.

Assurance of the completion, review and approval of all CRFs is the investigator's responsibility.

15.3. Archiving

The Screening LOG, the Subject Identification LOG, all Information for Subjects, Informed Consents, source documents (laboratory findings, case history), and copies of the CRFs, whether these CRFs are completed or not, should be archived in accordance with the current legislation at the investigational site.

The Sponsor archives all other documents (except Informed Consent Forms, and source documents) related to the study in accordance with the requirements of GCP guidelines and applicable regulatory requirements.

Any transfer of responsibilities for archiving should be documented.

15.4. Disclosure of information

Information concerning the study, patent applications, processes, scientific data or other pertinent information is confidential and remains the property of the sponsor. The investigator may use this information for the purposes of the study only.

It is understood by the investigator that the sponsor will use information developed in this clinical study in connection with the development of IMP, and therefore may disclose it as required to other clinical investigators and to regulatory agencies. In order to allow the use of the information derived from this clinical study, the investigator understands that he/she has an obligation to provide complete test results and all data developed during this study to the sponsor.

Verbal or written discussion of results prior to study completion and full reporting should only be undertaken with written consent from the sponsor.

16. Protocol Amendments and deviations

Anytime after the approval of the protocol (before, during, and after the start of the study) any amendment turns out to be necessary it should be done in written form by the completion of the form "Amendment of Approved Protocol".

If significant changes require a protocol amendment, the amendment has to be submitted to the Regulatory Authority for approval. Except for shifts regarding the quality of the investigational medicinal products and changes of administrative nature, the Regulatory Authority also should transmit the planned protocol amendments to the CEC for review and approval.

Minor changes, that do not affect the conduct of the study or do not have a significant effect on the safety of the subject's, do not imply changes of the Subject Information Leaflet, or do not significantly reduce the scientific value of the trial, do not need a re-submit to the Regulatory Authority for approval. These amendments will be sent to the Regulatory Authority only for information.

The approved amendment should be sent to everybody, who signed the original protocol; and they have to enclose it to the original protocol.

The Investigator should not implement any deviation from or changes of the protocol without agreement by the Sponsor and prior review and documented approval of the CEC and/or Regulatory Authority, except when necessary to eliminate an immediate hazard to trial subjects or when the changes involve only logistical or administrative aspects (e.g. changes of addresses).

Any deviation from the approved protocol should be regarded as protocol deviation. Any deviation will be recorded in the raw data of the study and covered in the final report.

Phase 2, double-blind, parallel assignment, randomized, placebo-controlled study to evaluate the preventive effect of oral insulin formula on the development of T1D in high-risk children and adolescents through the induction of immunological tolerance

As soon as possible, the implemented deviation or change, the reason for it and if appropriate, the proposed protocol amendment should be submitted to the

- Ethics Committee
- Sponsor for agreement and approval
- Competent Authorities.

17. Financial Aspects

Agreement on the amount and the methods of payment will be stated in a separate document signed and dated by the Sponsor and the study site.

The study is financed from Government grant No. TBD

18. Insurance

Subjects participating in the study will be duly insured for any study-related health deterioration for which the Sponsor is held legally liable.

The Sponsor will submit a copy of the certificate of insurance for the Trial Master File and the Investigator Site File of the study. This insurance, however, will be waived if the health deterioration is probably connected with the non-compliance of the subject or the professional misconduct of the study site personnel.

The subjects participating in the study can report their claim of damages in written form, directly to the Insurance Company mentioned above, or to the Principal Investigator, or to the Sponsor as soon as possible, but not later than 7 days after notice.

19. Clinical study report

The integrated study report will be prepared by Sponsor according to CPMP/ICH/137/95 (ICH Topic E 3) Structure and Content of Clinical Study Report. This report should include the results of efficacy and safety statistical reports.

20. Publication Policy

By signing this protocol the Principal Investigator agrees that the results of this study may be used for submission to national and/or international registration and supervisor authorities.

Inasmuch the principal investigator wants to write publication about the study, the manuscript of this publication should be handed over the Sponsor for approval. In this way the Sponsor can state whether the publication does or does not infringe patent or trade secret brake.

If the Sponsor initiates the publication or the expose of study results, he/she should notify the Principal Investigator and consider his/her professional opinion.

21. GENERAL REFERENCES

1. Declaration of Helsinki Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added), 55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added), 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008 and 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013
2. ICH Topic E6R2. Guideline for Good Clinical Practice.
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
3. 1997. évi XLVII tv. Az egészségügyről és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről
4. 1997. évi CLIV. tv. Az egészségügyről
5. 35/2005 EüM rendelet Az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról
6. 2005. évi XCV. törvény Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról
7. 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól
8. AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS 536/2014/EU RENDELETE emberi felhasználásra szánt gyógyszerek klinikai vizsgálatairól és a 2001/20/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről
9. ICH Topic E3 Structure And Content Of Clinical Study Reports
https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf