

A klinikai vizsgálat folyamata (SOP)

I. ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS.....	1
II. RÖVIDÍTÉSEK, SZEMÉLYEK ISMERTETÉSE, MAGYARÁZAT, ELÉRHETŐSÉGEK	3
III. MENETREND AZ ÚJONNAN INDULÓ VIZSGÁLATOK ESETÉN	5
IV. PUBLIKÁCIÓS SZABÁLYOK	11
V. A VEZETŐ KUTATÓ KÖTELEZETTSÉGEI	11

I. Általános bevezetés

A PTE Transzlációs Medicina Központ (TMK) egyik fő célkitűzése, hogy segítséget nyújtson klinikusoknak és/vagy alapkutatóknak klinikai vizsgálatok megtervezésében, indításában, lebonyolításában, az eredmények kiértékelésében és publikálásában. A PTE TMK segítségével a klinikai vizsgálat teljes folyamatára kiterjed, beleértve;

a klinikai vizsgálat elindulása előtt:

- a megvalósíthatóság felmérése
- megfelelő metodika kiválasztása
- a kutatási protokoll, az adatgyűjtés módjának kiválasztása
- biostatisztikai elemszámbebecslés

- szükséges magyarországi hatósági/etikai engedélyek beszerzése
- az engedélyben foglalt anonimitás és adatvédelmi jogszabályok garantálása
- a vizsgálat nemzetközi regisztrációja
- a pre-study publikáció összeállítása

a klinikai vizsgálat alatt:

- a vizsgálatok monitorozása
- az elemszámok, aktivitás monitorozása
- az adatok biostatistikai követése
- hazai és külföldi centrumok bevonását, a klinikai vizsgálat kiterjesztése

a klinikai vizsgálat lezárása után:

- a megfelelő hatósági/etikai jelentések elkészítése
- statisztikai elemzés
- publikációs segítség

A magyar jogszabályozás és a GDPR

A PTE TMK az (nem-intervenciós és intervenciós) klinikai vizsgálatok lebonyolítását mindenkor a hatályos magyar jogszabályi környezetben végzi el (235/2009. évi Kormányrendelet 1. cím: Az emberen végzett orvostudományi kutatások engedélyezése és 23/2002. évi EÜM Rendelet).

- A klinikai vizsgálatban résztvevő személyek minden esetben részletes, szóbeli tájékoztatást kapnak a klinikai vizsgálatban való részvétel előnyeiről és hátrányairól, a randomizálás folyamatáról, esetleges placebo alkalmazásáról.
- A betegek részvételi szándékukat a Beleegyező Nyilatkozat aláírásával fejezik ki.

- A PTE TMK alapvető segítséget nyújt a hatósági/etikai bizottsági engedélyezés dokumentumainak begyűjtéséhez és benyújtásához.

Emellett a PTE TMK a 2018. május 25-én életbelépett általános adatvédelmi rendelet (GDPR) szerint garantálja a betegek személyes adatainak kezelésére és védelmére vonatkozó szabályok betartását:

- A beteg adataihoz csak az adatkezelők (orvosok, nővérek) és adatfeltöltők (adminisztrátorok) férhetnek hozzá, azokat más személyek nem láthatják.

II. Rövidítések, személyek ismertetése, magyarázat, elérhetőségek

VK	Vizsgálatvezető kutató	
SK	Stratégiai konzulens	trials@tm-centre.org
KVK	Klinikai vizsgálat koordinátor	trials@tm-centre.org
IT	Informatikus	it@tm-centre.org
BIOS	Biostatistikus	biostatistics@tm-centre.org
AMV	Adatmenedzsment csoportvezető	datamanagement@tm-centre.org
EM	Etikai menedzser	ethics@tm-centre.org

VK: Vizsgálatvezető kutató: A vizsgálat létrehozásának és fenntartásának szakmai vezetése. A vizsgálat 'motorja'.

SK: Stratégiai konzulens: A vizsgálat struktúráját és támogatását érintő döntések meghozatala. Stratégiai döntések előkészítésének támogatása. Vizsgálatindítások státuszának monitorozása, kommunikáció elősegítése.

IT: Informatikus csoportvezető: Elektronikai felület fejlesztésének, tesztelésének és karbantartásának koordinálása. Kapcsolattartás az informatikai fejlesztő csoporttal.

BIOS: Biostatistikus csoportvezető: Adatbázislétrehozásával és elemzésével kapcsolatos statisztikai kérdések koordinálása (elemszámbecslés, adatok rendszerezése, statisztikai elemzések).

AMV: Adatmenedzser csoportvezető: Képzés megszervezése a vizsgálat menetét biztosító kollégák (klinikai kutatási adminisztrátorok, vizsgálatban részt vevő nővérek és orvosok) részére. A betegbevonás helyi megszervezése. Beérkező adatok ellenőrzésének megszervezése, adatminőség-ellenőrzés.

EM: Etikai menedzser: Etikai engedélyeztetés folyamatának ismertetése, az engedélyhez szükséges dokumentáció beszerzése, elkészítése és beküldése az adott hatóságokhoz. Egyeztetés a VK-val a folyamat során.

KVK: Klinikai vizsgálat koordinátor: A klinikai vizsgálat megvalósulásának támogatója, részt vesz a vizsgálat minden (nem szakmai) lépésében a tervezés első pillanatától a vizsgálat lezárását követő adminisztrációs feladatok befejezéséig.

III. Menetrend az újonnan induló vizsgálatok esetén

1. A felvetett klinikai kérdés szakmai megvitatása (Prekonceptió és megvalósíthatóság vizsgálata)

A vizsgálat céljának nagyon pontos meghatározása, megfogalmazása, annak eldöntése, hogy vajon a klinikai kérdés megválaszolására az obszervációs/intervenciós klinikai vizsgálat-e a legmegfelelőbb választás.

Amennyiben nem a klinikai vizsgálat a megfelelő kutatási eszköz a kérdés megválaszolására, a kérdésfelvetés átirányítása a regiszter- vagy meta-analízis-koordinátorhoz történik.

VK+KVK+SK

Eredmény: megvalósíthatóság vizsgálata

2. Protokoll elkészítése

A protokoll rövid bemutatása a kutatási téma irodalmi háttéréről, a klinikai vizsgálat célkitűzéseiről, a várható eredményekről illetve annak előnyeiről. Emellett egy folyamatábra (flowchart) elkészítése, ami a klinikai vizsgálat folyamatát bemutatja.

VK+KVK

Eredmény: összefoglaló és folyamatábra

3. Elemszámbeclés

Statisztikus elvégzi a beválasztandó betegekre vonatkozó elemszámbeclést és a statisztikai tervet a vizsgálati változók ismeretében.

VK+KVK+BIOS

Eredmény: a vizsgálat megvalósításához szükséges javasolt elemszám

4. Végző döntés a klinikai vizsgálat indításáról

Az SK bevonásával a végző vizsgálati típus eldöntése ((i) klinikai vizsgálat, (ii) regiszter vagy (iii) meta-analízis).

Feladatok:

- A klinikai **kérdésselvetés** véglegesítése.
- A bevonandó **betegszám** meghatározása.
- A vizsgálat sikerességéhez szükséges **időtartam** meghatározása.
- A bevásztási és kizárási **kritériumok** pontos definiálása.
- A vizsgálat megvalósíthatóságának személyi (kutatók, adminisztrátorok) és tárgyi (labor, fagyasztó, centrifuga, képalkotó eljárások, IT háttér...) **feltételeinek** megbeszélése.
- Az **adatgyűjtés** módszerének meghatározása.
- A lehetséges résztvevő **centrumok** kiválasztása.
- A **pénzügyi** forrás átbeszélése.
- **Szerződés** kötés a VK és a TMK között.

VK+KVK+SK+BIOS+AMV

Eredmény: döntés a vizsgálat részleteiről

5. A vizsgálati protokoll megírása, kérdőívek megszerkesztése

A vizsgálati protokoll leírja, hogy a vizsgálat során mely adatok begyűjtése szükséges: laborparaméterek, képalkotó eljárások, szubjektív skálák, kikérdezés alapú kérdőívek...

Az aktuális útmutató átbeszélése (equator network). A javasolt útmutató ellenőrző listájának kitöltése, az angol nyelvű protokoll elkészítése.

VK+KVK

Eredmény: kérdőívek elkészítése, a pre-study protokoll összeállítása

6. ITAB (International Trial Advisory Board) diszkusszió

A vizsgálat tervezetének bírálata egy nemzetközileg elismert szakértőkből álló csoport és a vizsgálatban résztvevő hazai kollégák által. A bírálók javaslatait figyelembe véve a protokoll véglegesítése, a szakmai diszkurzus lezárása. A nemzetközi ITAB-ra a VK tesz javaslatot.

VK+ KVK+a nemzetközi és a magyarországi szakértők

Eredmény: végső konszenzus

7. Párhuzamosan végezhető lépések

7.1 Informatikai fejlesztés

A CRF/eCRF véglegesítése. Adatgyűjtés fejlesztése. A végleges betegtájékoztató és betegbeleegyező nyilatkozat elkészítése.

Általában egy centrumos, kis elemszámú vizsgálatok esetében célszerű excel-ben gyűjteni az adatokat, míg multicentrikus, nagy elemszámú vizsgálatoknál indokolt lehet egy külön elektronikus felület létrehozása.

VK+IT

Eredmény: CRF/eCRF, betegtájékoztató és betegbeleegyező nyilatkozat

7.2 A magyar nyelvű dokumentumok elkészítése, fordítások

A klinikai vizsgálat lebonyolításához szükséges összes dokumentáció lefordítása angol és magyar nyelvre. A vizsgálat során szükséges használati útmutatók, hasznos információk összeállítása.

VK+KVK

Eredmény: dokumentumok véglegesítése

7.3 Az engedélyhez szükséges dokumentáció előkészítése, engedély beadása

Az engedélyeztetéshez szükséges teljes dokumentációs csomag összeállítása. Nem-intervenciós klinikai vizsgálatok esetén az engedélyező az ETT TUKEB, míg intervenciós klinikai vizsgálatok esetén az engedélyező az országos tisztifőorvos, de emellett az ETT TUKEB szakhatósági állásfoglalása is szükséges.

VK+KVK

Eredmény: teljes dokumentáció az engedélyeztetéshez, engedélyeztetés

7.4 Nemzetközi regisztráció

A vizsgálat egy ismert, széles körben elfogadott nemzetközi regiszterbe (pl.: ISRCTN) történő bejegyeztetése.

VK+KVK

Eredmény: nemzetközi regisztráció

7.5 Pre-study publikáció

A SK segítséget nyújt a protokollt megjelenítő folyóirat kiválasztásában is. A kiválasztott folyóirat követelményeinek megtekintése (VK+KVK). A pre-study publikáció elkészítése (VK).

VK+KVK

Eredmény: pre-study publikáció beküldése

7.6 Használati útmutatók, gyakorlati segédanyagok megírása

A klinikai vizsgálat precíz kivitelezését segítő használati útmutatók és segédanyagok elkészítése, amelyek a résztvevő orvosok, nővérek és adminisztrátorok munkáját segítik.

VK+KVK

Eredmény: segédanyagok elkészítése

8. A klinikai vizsgálat teszt-periódusa

A vizsgálatot indító centrum próbabetegyek beválogatásával teszteli a protokoll, a használati útmutatók, az adatfeltöltés és kiértékelés minőségét. Esetleges problémák esetén módosítások bevezetése történik. A teszt-periódus alatt a centrum adminisztrációs csoportjának képzése is folyik.

VK+KVK+AMV

Eredmény: gyakorlatban is kipróbált klinikai vizsgálat

9. Tréning a vizsgálat minden résztvevőjének, minden centrumban

Tájékoztató megbeszélés megszervezése a vizsgálat menetét biztosító kollégák részére, ahol a centrumok delegáltjai alapos, minden részletre kiterjedő információt kapnak a vizsgálati lépések precíz kivitelezéséről. A kollégák megkapják a vizsgálat kivitelezéséhez szükséges segédanyagokat is.

VK+AMV

Eredmény: vizsgálatindításhoz szükséges ismeretek átadása

10. A vizsgálat ideje alatt

Vizsgálat indításakor és a vizsgálat teljes ideje alatt fontos, hogy mindenki betartsa azokat a kronológiai, etikai és ellenőrzési lépéseket, melyek a szabályos működést, az adatvédelmet és a szerzői jogok teljes körű érvényesülését biztosítják!

A VK figyelemmel kíséri a bevont centrumok aktivitását, meghatározott időközönként jelentést küld az aktuális betegbevonásról. Az aktivitás fenntartásában, információk megosztásában a VK munkáját a KVK segíti.

A vizsgálat ideje alatt az AMV folyamatosan kapcsolatban áll a centrumok adminisztrátoraival. A biostatistikusok elvégzik az interim elemzéseket, ha szükséges módosító javaslatot tesznek a klinikai vizsgálat további menetére. A monitor felelős a klinikai vizsgálat minőségbiztosításáért.

A klinikai vizsgálat aktuális állásáról a bevont centrumok delegáltjai részére a TMK Steering committee meetingeket biztosít.

VK+AMV+KVK+BIOS

Eredmény: a vizsgálatok szakmai, etikai és statisztikai követése

11. Vizsgálat zárása

Jelentések elküldés a megfelelő hatóságnak/etikai bizottságnak. A biostatistikai analízis és a kapott eredmények alapján a közlemény megírása. Folyóirat kiválasztása.

VK+IT+BIOS+KVK+SK

Eredmény: a vizsgálat hivatalos zárása és publikáció

IV. Publikációs szabályok

- Teljes transzparencia a vizsgálat minden szereplője részéről
- A kutatást végzők határozzák meg az első és utolsó szerzőt, azonban a PTE TMK – teljes transzparencia mellett – jelölhet társszerzőket a betegszám illetve a vizsgálat sikerén dolgozók közül.
- A köszönetnyilvánításba a PTE TMK által megnevezett, a projekt megvalósításban részt vevő pénzügyi támogatást biztosítókat fel kell tüntetni.

V. A vezető kutató kötelezettségei

Az a kutató, aki klinikai vizsgálatot indít, teljes felelősséget vállal a vizsgálat lebonyolításáért. Vállalja, hogy a vizsgálatot folyamatos szakmai kontroll alatt tartja, biztosítja a vizsgálat aktivitását a teljes vizsgálati időtartam alatt, eleget tesz határidőn belül a TMK felé történő adminisztratív elvárásoknak (pl, eCRF/excel adaptálása, az űrlapok/adatok mielőbbi internetes feltöltése...), továbbá a vizsgálat lezárásával a vizsgálat eredményeiről közleményt készít. Emellett rendszeresen részt kell vennie a Multidiszciplináris Kutatócsoport

megbeszélésein (Skype-on vagy személyes megjelenéssel), ahol lehetőség nyílik az addig elért eredményeket, esetlegesen felmerülő problémákat megvitatni. A VK köteles a steering committee tagok közé egy PTE TMK munkatársat megválasztani egyetértésben a SK-val.

A PTE TMK-nak a klinikai vizsgálatot indító kutatók mellett az adatfeltöltők érdekeit is képviselnie kell. A PTE TMK jogosult arra, hogy a vállalt szakmai feladatot nem teljesítő vezető kutató helyére az adatokat feltöltő centrumokkal egyeztetve döntsön új vezető kutatóról!

Változtatások megítélése: Természetesen előfordulhat, hogy szükség van változtatásokra, akár a protokollban akár a kérdőívben stb. Minden felmerülő változtatásról KVK-t értesíteni kell. A SK tudja segíteni a döntést ebben a helyzetben, hogy indokolt-e etikai bejelentés a módosításról.