

**Initieringsrapport**

Klinisk prövning av medicinteknisk produkt

**Detta dokument är framtaget och kvalitetssäkrat av Kliniska Studier Sverige.**

Vi utvecklar och erbjuder stöd för kliniska studier i hälso- och sjukvården.
Stödet vi erbjuder ger goda förutsättningar för kliniska studier av hög kvalitet.

## Om dokumentet

Detta dokument är framtaget och kvalitetssäkrat av Kliniska Studier Sverige. Våra mallar och stöddokument ses över och uppdateras regelbundet för att följa gällande regelverk. Detta är version 1, 2023-12-15.

Om mallen laddades ner för längesedan rekommenderar vi dig att besöka [Kliniskastudier.se](https://kliniskastudier.se/) för att säkerställa att den senaste versionen används.

Om du har förbättringsförslag eller frågor är du välkommen att kontakta oss på [info@kliniskastudier.se](file:///%5C%5Cvll.se%5Cgemensam%5CKliniskt%20Forskningscentrum%5C2.%20Projekt%20%28rensas%29%5CNationella%20projekt%2C%20arbetsgrupper%2C%20n%C3%A4tverk%5CArbetsgrupp%20f%C3%B6r%20medicinteknik%5CMallar%5CMonitoreringsrapportmallar%5CFinala%5Cinfo%40kliniskastudier.se).

## Instruktioner för mallen

De första sidorna ingår inte i rapportmallen och ska tas bort vid användning av mallen.

* Text i *rött och kursivt* utgör en instruktion som ger information om vad som kan eller bör beskrivas under respektive avsnitt. Texten ska raderas eller anpassas efter aktuell studie i slutgiltigt dokument.
* Text i svart är ett förslag på text som kan användas eller anpassas vid behov.
* Instruktionstext så som; ***Anpassa listan för studien/****Om aktuellt för studien* ***anpassa lista,*** förekommer på ett par ställen i avsnitt 7 och 8 och här är det viktigt att mallen justeras efter studien.
* Rader/moment kan tas bort helt för att vidare anpassa mallen till specifik klinisk prövningsplan/studie.
* Ja/Nej/NA svar: Ett Nej ska alltid åtföljas av en kort kommentar och/eller en utförlig beskrivning. Vid svar NA bör man bedöma om en kort kommentar kan vara till hjälp för mottagarens förståelse av rapporten.
* NA kan fyllas i då en aktivitet inte är aktuell på det gällande besöket eller om man ej hunnit utföra momentet.
* Möjlighet att göra en uppföljningsrapport (lägga till ny information till en befintlig rapport och signera om) kan förekomma vid initiering och stängning, då man följer upp åtgärder för att dokumentera att prövningsstället är klart för start respektive stängning.

Enligt SS-EN ISO 14155:2020, 9.2.4.7 ska monitorering dokumenteras och rapporteras till sponsor. Dokumentationen inkluderar en sammanfattning av vad monitor granskat, viktiga fynd, avvikelser och brister som noterats, samt slutsatser och åtgärder som vidtagits eller som ska vidtas för att säkerställa efterlevnad av klinisk prövningsplan, SS-EN ISO 14155:2020, lagar och regler. Slutsatser från monitoreringsbesöket bör dokumenteras tillräckligt detaljerat för att verifiera överensstämmelse med uppsatt monitoreringsplan. Om central monitorering utförs av någon part ska även detta rapporteras till sponsor, men då central monitorering kan vara oberoende av besök på plats kan andra mallar för rapportering användas.

Framtagen mall är anpassad för monitorering av kliniska prövningar av medicintekniska produkter och har sitt ursprung i principerna i ISO 14155:2020.

Dokument för händelse- och säkerhetsrapportering som anges i mallen hänvisar till mallar som finns tillgängliga på [kliniskastudier.se](https://kliniskastudier.se/).

Granskning och uppföljning av rapporter är sponsors ansvar och ska dokumenteras för att säkerställa sponsor oversight. Det är också sponsors ansvar att uppdateringar av studiens riskanalys och eventuellt monitoreringsplan görs vid behov.

Enligt SS-EN ISO 14155:2020 Annex E ska följande rapporter arkiveras.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Dokument**  | **Ändamål** | **Prövarpärm****Investigation site files** | **Sponsorpärm Sponsor files** |
| Initieringsrapport | För att verifiera att prövningsförfaranden har gåtts igenom med prövningsstället, att personalen tränats i att använda prövningsprodukt samt för att dokumentera att de är klara för att starta prövningen. | (X)[[1]](#footnote-1)\* | X |
| Monitoreringsrapport  | För att dokumentera besök och eventuella fynd. | (X)\* | X |
| Stängningsrapport  | För att dokumentera att alla aktiviteter som krävs för att avsluta studien är slutförda och att kopior av väsentliga dokument finns. | (X)\* | X |

\* Monitoreringsplanen ska beskriva om monitoreringsrapport eller uppföljande brev efter monitorering skickas till prövningsstället.

## Initieringsrapport

*Röd kursiv text är stöd/förslag vid användning av rapport och ska tas bort/anpassas efter aktuell studie innan signering.*

|  |  |
| --- | --- |
| Studietitel:  |  |
| CIV-ID/SIN: |  |
| Ansvarig prövare: |  | Sponsor/ Sponsors representant: *Den som signerar* |  |
| Monitor: |  |  |  |
| Närvarande och roll: | *Förnamn Efternamn*,monitor*Förnamn Efternamn*,prövare *Förnamn Efternamn*,forskningssjuksköterska/studiekoordinator*Förnamn Efternamn*,sponsors representant*Lägg till fler vid behov* |
| Besök vid andra funktioner:  | \_\_\_\_\_*till exempel apotek, laboratorium, röntgen.* |
| Datum besök: | Klicka och ange datum. | Besökstyp: | \_\_\_\_\_*till exempel besök på prövningsställe/ via telefon eller videolänk (remote).* |
| Om uppföljnings-rapport ange datum: *Datum för uppföljning* | Klicka och ange datum. | Besökstyp: | \_\_\_\_\_*till exempel besök på prövningsställe/ via telefon eller videolänk (remote).* |

### Rekrytering

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal planerade försökspersoner: |  | Inklusionsperiod:  | Välj från **-** Välj Till | Studielängd: | *till exempel x år/månader*  |

### Summering från besök

\_\_\_\_\_

*Generell sammanfattning som ger information om det aktuella prövningsställets status.*

*Är allt på plats eller saknas något inför studiestart?*

*Notera om oenigheter i godkännanden hittas Läkemedelsverket/Etikprövningsmyndigheten/Biobank/ Strålskydd, etc.*

*Är prövningsstället klart för studiestart?*

*Om PI inte är läkare behöver en medicinskt ansvarig läkare namnges och delegeras.*

*Åtgärder ska specificeras i listan sist i dokumentet.*

### Nedanstående punkter (1-8) har informerats om och diskuterats:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Försökspersonsinformation och samtycke**
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 1.1  | Rekryteringsprocedur | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 1.2  | Screeningförfarande | Välj | \_\_\_\_\_ *Gå igenom instruktion för att föra screeninglogg och försökspersons-identifikationslista.* |
| 1.3  | Inhämtande av informerat samtycke | Välj | \_\_\_\_\_ *Gå igenom hur och vem som är behörig att inhämta informerat samtycke.* |
| 1.4  | Inklusions- och exklusionskriterier | Välj | \_\_\_\_\_ |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Händelse-/säkerhetsrapportering**
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 2.1  | Rutin för Adverse Event-registrering inklusive bedömning | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 2.2 | Rutin för Device Deficiency-registrering inklusive bedömning | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 2.3  | Rutin för händelse-/säkerhetsrapportering till sponsor  | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 2.4 | Rutin för sponsors händelse-/säkerhetsrapportering till prövningsställe | Välj | \_\_\_\_\_ *Om multicenterprövning, annars ta bort rad. Sponsors ansvar att informera alla PI/site.* |
| 2.5  | Rutin för rapportering av graviditet | Välj | \_\_\_\_\_ *Om relevant, annars ta bort rad.* |
| 2.6 | Graviditetsrestriktioner och/eller övriga säkerhetsaspekter | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.* |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Datainsamling (t ex CRF/e-CRF) och källdataverifiering**
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 3.1  | Genomgång av flödesschema: besök, undersöknings- och provtagningsprocedurer och endpoints/utfallsmått. | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 3.2  | Instruktioner för CRF, så som access, ifyllnad och signering | Välj | \_\_\_\_\_ *Till exempel, ange om specifik CRF-träning görs/ska göras* |
| 3.3  | Patientdagbok, frågeformulär och eventuella arbetsblad | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.* |
| 3.4  | Krav på och dokumentation i medicinsk journal och övriga källdata | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 3.5 | Instruktioner för avvikelselogg och Note to file | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 3.6 | Information om monitoreringsomfattning och monitors tillgång till källdata. | Välj | \_\_\_\_\_ |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Prövningsprodukt och jämförelseprodukt** *(definierat enligt klinisk prövningsplan)*
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 4.1  | Rutin för randomisering/tilldelning till intervention/behandling/ prövningsprodukt | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 4.2 | Rutin för blindning | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.* |
| 4.3 | Rutin för kodbrytning | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.* |
| 4.4 | Produkthantering (leveranskontroll, märkning, förvaring, temperatur, loggar samt retur/destruktion) | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 4.5 | Finns prövningsprodukt på prövningsställe vid besök? | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 4.6 | Rutin för information till försöksperson om hur prövningsprodukten ska användas, förvaras och returneras | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.* |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Laboratorieprover**

*Om aktuellt, annars ta bort avsnitt.* | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 5.1 | Hantering, märkning, förvaring och transport av prover enligt prövningsplan (CIP)/provspecifik manual | Välj | \_\_\_\_\_ *Finns manual, ange version.**Ange om det är lokalt och/eller centralt lab.* |
| 5.2 | Finns studiespecifikt förbrukningsmaterial tillgängligt på laboratorium och klinik? | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 5.3 | Om specifik laboratorieutrustning behövs (t.ex. frys, centrifug), har prövningsställe tillgång till detta? | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 5.4 | Om initiering/kvalificeringsbesök hos laboratorium, är dokumentation inhämtad enligt överenskommelse med sponsor?  | Välj | \_\_\_\_\_ *Notera eventuella avvikelser i utförlig beskrivning nedan.* |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov.* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Resurser inklusive studiepersonal, utrustning och lokaler**
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 6.1 | Förutsättningar (studiepersonal, utrustning/material, lokaler eller annan avtalad tjänst) för att utföra studien | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 6.2 | Process för träning och delegering, samt uppdaterad och aktuell signatur- och delegeringslogg. | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 6.3 | CV inklusive dokumenterad adekvat GCP/ISO 14155-utbildning. | Välj | \_\_\_\_\_ *Kontrollera signerade och daterade av studiepersonal.* |
| 6.4 | Genomgång av prövarens ansvar i studien (t.ex. att delta i, samt hålla data och essentiella dokument tillgängliga för audit och inspektion) samt den medicinskt ansvariges ansvar, om tillämpligt. | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 6.5 | Specifik utrustning/apparatur som ska användas i studien | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt, annars ta bort rad.**Ange utrustning/apparatur till exempel våg, blodtrycksmanschett, termometer, samt datum för senaste validering/kalibrering om relevant.* |
| 6.6 | Om initiering/kvalificeringsbesök genomförts på extern facilitet, är dokumentation inhämtad enligt överenskommelse med sponsor?  | Välj | \_\_\_\_\_ *Ange var, till exempel röntgen, apotek.**Notera eventuella avvikelser i utförlig beskrivning nedan.* |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov.* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Studiedokumentation** *Avsnitt 7 ska anpassas efter studiens behov*
 | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej, alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| **Nedanstående dokument finns i Prövarpärm:** |
| 7.1 | Godkänd/aktuell prövningsplan (CIP) *(signerad av ansvarig prövare)*  | Välj | Version/Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.2 | Case Report Form (CRF) *(tom version)* | Välj | Version/Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.3 | Godkänd/aktuell patientdagbok/ frågeformulär/patientkort *(tom version)* | Välj | Version/Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.4 | Godkänd/aktuell försökspersons-information och samtyckesformulär *(tom version)*  | Välj | Version/Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.5 | Ansökan/anmälan till och tillstånd från Läkemedelsverket. Inklusive ev. ändringsansökningar. | Välj | Godkännande datum:\_\_\_\_\_*Observera att beroende på typ av prövning så varierar typen av besked från Läkemedelsverket (godkännande/bekräftelse på valid ansökan/bekräftelse på anmälan).*   |
| 7.6 | Ansökan till och godkännande från Etikprövningsmyndigheten.Inklusive ev. ändringsansökningar | Välj | Godkännande datum:\_\_\_\_\_*Beslut om godkännande ska inkludera en lista över personer delaktiga i beslutet. I de fall Etikprövningsmyndighetens yttrande ingår i Läkemedelverkets beslut finns inget separat godkännande.*  |
| 7.7 | Övriga Avtal/registreringar: ***Anpassa listan för studien*** 1. Avtal för studieutförande (prövaravtal)
2. Biobanksavtal/MTA
3. Röntgen/andra funktionsenheter
4. Lokalt/centralt laboratorium
5. Anmälan om behandling av personuppgifter
6. Registrering i Offentlig databas *(om sponsors prövningsställe)*
7. *Övrigt (till exempel apotek*, *lokalt godkännande av strålskydd, om tillämpligt)*
 | Välj | \_\_\_\_\_*Om något dokument saknas ska det anges här.* |
| 7.8 | Signatur- och delegeringslista *(uppdaterad och aktuell)* | Välj | \_\_\_\_\_ *Om kommenterat under 6.2 behövs ej ytterligare kommentar här, utan kan endast refereras.* |
| 7.9 | Träningslogg | Välj | \_\_\_\_\_ *Om kommenterat under 6.2 behövs ej ytterligare kommentar här, utan kan endast refereras.* |
| 7.10 | CV *(signerade och daterade av studiepersonal)* samt dokumenterad adekvat GCP/ISO 14155-utbildning | Välj | \_\_\_\_\_ *Om kommenterat under 6.3 behövs ej ytterligare kommentar här, utan kan endast refereras.* |
| 7.11 | “Declaration of conflict of interest” från alla prövare  | Välj | \_\_\_\_\_*Om aktuellt, annars ta bort rad.* |
| 7.12 | Investigators Brochure (IB) inklusive mottagningskvitto/Tillverkarens bruksanvisning (IFU) *(om tillämpligt)* | Välj | Version/ Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.13 | Dokument för prövningsprodukt: ***Anpassa listan för studien*** 1. Instruktion för hantering/användarmanual
2. Prövningsproduktslogg (lagerjournal och/eller device accountability log)
3. Destruktions-/returformulär
4. Temperaturloggar *(rum, kyl/frys)*
 | Välj | \_\_\_\_\_*Om något dokument saknas ska det anges här.*  |
| 7.14 | Dokument för Randomisering: ***Anpassa listan för studien*** 1. Randomiseringsrutin
2. Rutin för akut kodbrytning
3. Resultat av kodbrytning *(efter avslutad studie)*
 | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt för studien annars ta bort rad.* *Om något dokument saknas ska det anges här.* |
| 7.15 | Dokument för Laboratorieinformation: ***Anpassa listan för studien*** 1. Referensvärdeslista inklusive uppdatering vid förändring *(om tillämpligt)*
2. Ackreditering inklusive bilagor eller CV för relevant personal
3. Laboratoriemanual och remisser
4. Dokumentation av skickning av prover
5. Temperaturlogg för förvaring *(rum, kyl/frys)*
6. Samlad provlogg
 | Välj | \_\_\_\_\_*Om något dokument saknas ska det anges här.* |
| 7.16 | Källdatahänvisningsdokument *(ifyllt och signerat)* | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.17 | Screeninglogg | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.18 | Försökspersonsidentifikationslista | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.19 | Besökslogg för monitor *(uppdaterad och signerad)* | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.20 | Sekretessförbindelse för monitor *(ifylld och signerad)* | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.21 | Dokument för händelseregistrering och säkerhetsrapportering *(för försöksperson och andra)*: 1. Adverse Event Form *(tom version)*
2. Device Deficiency Form *(tom version)*
3. Safety Report Form *(tom version)*
4. Instruktion
 | Välj | Version/Datum:\_\_\_\_\_ |
| 7.22 | Dokument för Avvikelserapportering: 1. Note to file-formulär *(tom version)*
2. Avvikelselogg *(tom version)*
 | Välj | \_\_\_\_\_ |
| 7.23 | Övrigt:***Anpassa listan för studien***Försäkringa) På klinik *(Patientförsäkringen, om inom regionens hälso- och sjukvård)*b) Produktansvarsförsäkring *(tecknad av sponsor, om bolag)*  | Välj | \_\_\_\_\_ *Om aktuellt för studien annars ta bort rad.*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov.* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Övrigt**

*Avsnitt 8 ska anpassas efter studiens behov* | **Ja** | **Nej** | **NA** | **Kommentar** Om Nej alltid kommentar *Kort kommentar av vikt/alternativt hänvisa till utförlig beskrivning* |
| 8.1 | Har följande bilagor inhämtats och/eller skickats till sponsor? ***Anpassa listan för studien*** 1. Agenda initieringsmöte
2. Deltagarlista initieringsmöte (*kopia*)
3. Signeringssida klinisk prövningsplan (CIP)(*kopia*)
4. Signerat mottagningsbevis IB (*kopia*)
5. Signatur- och delegeringslista (*kopia*)
6. CV samt dokumenterad adekvat GCP/ISO 14155-utbildning (*kopia*)
7. *xx*
 | Välj | \_\_\_\_\_*Om aktuellt för studien annars ta bort rad.**Ange om original eller kopia fins på prövningsställe och vad som finns hos sponsor (generellt bör original finnas där det skapades).* |

|  |  |
| --- | --- |
| **Punkt**  | **Utförlig beskrivning:** |
| x.x*(enligt ovan)* | \_\_\_\_\_ *Lägg till fler rader vid behov.* |

|  |
| --- |
| **Frågor och åtgärder att följa upp** *Hänvisa från punkter ovan* |
| **#***(enligt ovan)* | **Datum***(när upptäckt)* | **Fråga/Åtgärd** | **Ansvarig** | **Datum åtgärdat** *(när verifierat)* |
|  |  | \_\_\_\_\_*Kopiera från kommentarer ovan, alternativt skriv fråga/åtgärd med referens till stycke ovan om relevant.* |  | \_\_\_\_\_ *När en åtgärd är utförd/ kontrollerad skriv in datum här. Låt post ligga kvar som åtgärdad i nästa rapport och ta bort därefter.* |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**Monitor**

Signatur: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Namnförtydligande: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Sponsor/sponsors representant**

Signatur: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Namnförtydligande: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*Lägg gärna in en kort stödtext för monitor om hur rapport ska kommuniceras. Informationen bör vara samstämmig med det som står i Monitoreringsplanen, till exempel: Signerad rapport skickas med post/ skannas in och mejlas till xxx.*

1. [↑](#footnote-ref-1)