

Klinik Araştırma Yönetimi

(Araştırmanın başlatılması, kaynak dökümanlar, protokole uyum)

Dr. Emel Tetik

Klinik Araştırma Ünitesi Direktörü

Türkiye ve Ortadoğu Ülkeleri

Sanofi

Klinik Araştırmalarda Taraflar

1- Etik Kurullar

2- Araştırmacı

3- Destekleyici

Klinik Araştırmalarda Temel İlke

**Bilimsel araştırmalara katılan sağlıklı veya hasta
“gönüllülerin”;**

- **Hakları**
- **Güvenliği**
- **Sağlığı**
- **Esenliği**

Korunmalı ve garanti altına alınmalıdır.

Araştırmacı-I

- Araştırmanın doğru bir şekilde yürütülebilmesi amacıyla öğrenim, eğitim ve deneyim açısından da yetkin olmalıdır.
 - Protokol, araştırma broşürü, İKU, Helsinki ve ilgili yerel mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalıdır.
 - Kaynakların uygunluğu ve yeterliliği
 - Gönüllülerin tıbbi bakımı
 - Protokole uyum (sapmaların EK ve SB bildirimini)
 - Merkezdeki araştırma ürünlerinin protokole göre uygulanması ve muhafaza edilmesi
 - Olgu rapor formlarının tutarlı, düzenli, eksiksiz ve zamanında tamamlanması
-

Araştırmacı-II

- **Randomizasyon yöntemlerinin uygulanması ve kodun protokole uygun kırılması**
 - **Merkezdeki araştırma ilaçlarının sorumluluğu**
 - Muhafaza, protokole uygun dağıtım ve stok kontrolü
 - **Kaynak belgelerin düzenli olarak tutulması**
 - **Tüm belgelerin asgari 5 yıl saklanması**
 - **Güvenlilik bildirimlerinin zamanında yapılması**
 - **Araştırmanın gidişatı hakkında EK ve SB bilgilendirmesi**
 - **Destekleyici/EK izleme ve yoklama yapmasına; SB ve diğer otoritelerin denetimine izin vermek**
 - **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF) alımı**
-

Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)-I

- **Bir verinin ilk kaydedildiği belge**
- **Bir klinik araştırma için gerekli klinik ve laboratuvar bilgilerin, gözlemlerin, veya diğer etkinliklerin orijinal kayıtları ya da onaylanmış kopyaları**
- **Gönüllü katılımının ve ziyaret tarihlerinin dokümantasyonu**
- **Tümü, yapan araştırmacının ismini/imza/tarih içermeli**
 - Dokümantasyon araştırmanın temelidir...
 - Dokümante edilmeyen yoktur... Yapılmamıştır...

Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)-II

- Radyolojik görüntüleme
- Laboratuvar sonuçları
- Klinisyen veya hemşire notları
- Alet veri çıktıları (EKG, EEG, Holter...)
- Biyopsi sonuçları
- Ateş ve vital bulgu kayıtları
- Araştırma sonu veya erken sonlandırmalar (nedenleri ile)
- İlaç kayıtları
- Hasta günlükleri
- Randevu kayıtları
- Fotoğraflar
- Konsültasyonlar
- Advers Olaya ait tüm bilgiler
- BGOF

Destekleyici Sorumlulukları-I

- **Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü**
 - Protokole, İKU' ya ve ulusal/uluslar arası mevzuata uygun kalite kontrol sistemleri uygulamak ve sürdürmek
- **Tıbbi danışmanlık**
- **Araştırmanın tasarımı(protokol, ORF, ara-son rapor, vs.)**
- **Araştırmanın yönetimi, verilerin işlenmesi, kayıtların tutulması ve Bağımsız Veri İzleme Komitesi oluşturma**
- **Araştırmacı ve araştırmanın yapılacağı merkez seçimi**
- **Gönüllülerin ve araştırmacıların zararını karşılama**
- **Araştırmanın finansmanı**
- **EK ve SB başvuruları ile sürecin takibi**
- **Araştırma ürünü hakkında bilgilerin temini (IB)**
- **Araştırma ürününün üretilmesi, ambalajlanması, etiketlenmesi, kodlanması, temini ve işlenmesi**
- **Monitorizasyon (izleme)**

Monitorizasyon (İzleme)

Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemenin izlenmesi, çalışmanın protokole, geçerli Standart alışma Prosedürlerine (SOP), İKU ve geçerli tüm yerel yönetmeliklere uygun biçimde yürütülmesini, kayıt altına alınmasını ve raporlanmasını sağlamak ve kontrol etmek

Klinik Araştırmalar neden izlenmelidir?

- **Çalışmaların izlenmesinin (monitorizasyon) temel amaçları:**
 - İnsan gönüllülerin iyilik hallerinin korunduğundan,
 - Çalışma bulgularının, hasta dosyalarından Olgu Rapor Formlarına doğru, tam ve kanıtlanabilir biçimde aktarıldığından
 - Çalışmanın protokolün onaylı en son versiyonuna veya protokol değişiklik(ler)ine, İy Klinik Uygulamalara ve geçerli tüm yönetmelik ve kurallara göre yönetildiğinden...
emin olmaktır.



İzleme vizitleri

- **Çalışma öncesi (pre-study) viziti**
 - Merkez değerlendirme/çalışmaya uyum(?)
 - **Çalışma Başlatma (initiation) viziti**
 - Protokol özellikleri/Olgu rapor Formu ve tüm çalışma işlemlerinin ayrıntılarının tartışılması
 - Düzenli İzleme (monitorizasyon) vizitleri
 - Merkez kapama viziti
 - Merkezin arşivlemeye hazırlanması
-

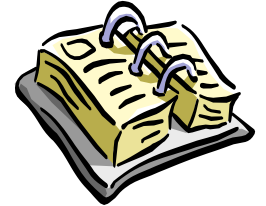
Çalışma Öncesi Viziti

- **Klinik çalışma merkezlerinin standardize edilmesi:**
 - Merkezin koşulları
 - Araştırma ekibinin oluşturulması
 - Laboratuvar koşulları
 - Belirli bir zaman diliminde “çalışma endikasyonunda” görülen hasta sayılarının kayıtları
- **Gizlilik anlaşması**
- **Protokolün sunulması ve tartışılması**
- **Araştırma Broşürünün (IB)**
- **GCP'ye uyum'un ayrıntılı biçimde tartışılması**
- **Merkezin gezilmesi**



Tamamlanması Gereken Belgeler

- Araştırıcı-Sponsor arasındaki anlaşmalar
- Araştırma merkezinin çalışma ile ilgili kurumuna bilgi vermesi (anlaşma ve diğer belgeler)
 - Özgeçmişler (T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK formatı)
 - Düzenleyici otorite- T.C. Sağlık Bakanlığı veya FDA gibi) ile ilgili imzalı belgelerin toplanması
 - Protokol'ün imza sayfaları
 - Araştırıcı Broşürü'nün (Investigator's Brochure) teslim alındığına dair belge
 - Etik Kurul Onayı/Bakanlık onayı



Klinik Çalışmanın Başlatma Viziti (Initiation visit)

- **Bir çalışmanın sağlıklı yürüyebilmesi için aşağıdaki belge/işlemlerin ayrıntılı bir biçimde tartışıldığı vizittir:**
 - Onaylanmış protokol ve varsa ekleri/Protokol Değişiklikleri
 - Bilgilendirilmiş Gönüllü olur formu
 - Olgu Rapor Formu (CRF)
 - Çalışma İlaçları
 - Prosedürler (Kan alma-gönderme/Randomizasyon sistemleri gibi)
 - Araştırmacı broşürü
 - **Diğer TEMEL konular:**
 - Ciddi Advers Olay Raporlaması/Advers Olaylar
 - Araştırmacı dosyasının (ISF) imzalanması/aktarılması
-

İzleme Viziti

- Her hastadan “**UYGUN ŞEKİLDE**” Gönüllü Oluru alınmış olmasından emin olmak
- Olgu Rapor Formları (CRF) ile Kaynak Dökümanlar (Hasta Dosyası) ve ilgili bütün hasta kayıtlarının (Radyolojik filmler/Raporları-Laboratuvar Sonuçları, anjiyografi raporları gibi) karşılaştırılması
 - CRF’lerin tamamlanmış olması
 - İstenen bilgilerin doğru girilmiş olması
 - Okunaklı olması
 - İşlemlerin/kayıtların protokol ile uyumlu olması
 - İKU (GCP)’ya uygunluk



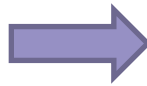
Izleme-Monitorizasyon İşlemleri

- Advers olayların, eş zamanlı ilaç ve hastalıkların doğru dökümantasyonu
- Gerekli düzeltmelerin İyi Klinik Uygulamalar (ICH-GCP) kurallarına göre yapılması
- Gönüllünün gelemediği/belirlenmiş tarihlere göre geç veya erken yapılmış vizitlerin /yapılmamış-eksik yapılmış testlerin CRF'lere kaydı (Protokolden Sapma)

- RAPORLAMA

- Her monitorizasyon ziyareti ayrıntılı biçimde destekleyiciye raporlanmalıdır.

Sponsor
Klinik Araştırma Uzmanı



Sponsor
Çalışma yönetimi



Data Query'ler (Soru Formları)

- Olgu Rapor Formlarının sayfaları toplandıktan sonra yapılması gereken düzeltmeler için basılan bilgisayar çıktılarına, “data query” (soru formu) olarak tanımlanmaktadır
- Soru formları,araştırmacı ile birlikte tamamlanmalı ve araştırmacı tarafından imzalanmalıdır
- Kopyaları Olgu Rapor Formları ile birlikte saklanır. Olgu Rapor Formlarının toplanmayan son sayfaları üzerinde kesinlikle düzeltme yapılmamalıdır



Çalışma Merkezinin Kapatılması (Close-out visit)

- Tüm “SORU FORMLARI” tamamlandıktan ve “veri-tabanı kilitlemesi” gerçekleştiikten sonra destekleyicinin izniyle gerçekleştirilir:
 - Olgu Rapor Formlarının Son Kez kontrolü
 - Çalışma ilaçlarının son envanterin çıkarılması ve tüm çalışma ilaçlarının toplanması
 - Çalışma ile ilgili malzeme/belgelerin toplanması
 - Araştırmacı dosyalarının (ISF) son kontrolü
 - Merkezde saklanacak CRF ve Araştırmacı dosyalarının (ISF) arşivlenmesinin gerçekleştirilmesi



“Çalışma İlaçlarının Yönetimi”

- **Klinik araştırmaların “deneysel” özelliğine bağlı olarak “İyi Klinik Uygulamalar” araştırma ilaçları konusunda taraflara ayrıntılı sorumluluklar yüklemektedir:**
 - **Destekleyici:**
 - İyi Üretim Pratiklerine (GMP) Uyumlu Üretim ve Kalite Kontrol
 - Etiketleme
 - Ambalajlama
 - İthalat ve taşıma kayıtları
 - Saklama koşulları kayıtları (ısı)
 - Randomizasyon (varsa) kodları ile ilgili sorumluluklar
 - İlaçların çalışma bitiminde sayımı, toplanması ve imhası



Çalışma İlaçlarının Yönetimi

● Araştırmacı sorumlulukları

● Araştırma ürünlerinin teslim alınması

- Saklanması (muhafazası)
- Yazılı metinlere göre araştırma ilaçlarının gönüllülere verilmesi
 - Araştırmacının çalışma ilaçları konusunda hastalar ile görüşmesinin önemi
- Stok kontrolü
- Çalışma sonunda artan ilaçlar konusundaki sorumluluklar

● Saklama Koşulları

- Çalışma ilaçlarına kısıtlı ulaşabilme
 - Isı kayıtlarının düzenli tutulma gerekliliği
-

Çalışma İlaçlarının Yönetimi

- Araştırmacı sorumlulukları (ICH-GCP)
- Çalışma ilaçlarının gönüllülere randomizasyona uygun verilmesi:
 - Randomizasyon kodları /Telefon-faks aracılığı ile otomatize randomizasyon
- Protokol ile uyumlu kullanım
 - Sadece çalışma hastasına uygulama
 - Protokolün iyi bilinmesi gerekliliği ve hastaya ilaçların kullanılmasının ayrıntılı anlatımı
 - Artan ilaçların başka hastalara kullanılmaması gerekliliği



Çalışma ilaçları

Destekleyici sorumlulukları

- **İmal ve İthal için T.C. Sağlık Bakanlığına başvurulmalı ve izin alınmalıdır. Bu izin (imal veya ithal izni) için destekleyici veya yetkilendirdiği sözleşmeli araştırma kuruluşu başvuruda bulunabilir**
 - **İlgili Başvuruda:**
 - İmal/ithal edilen serilerden numunelerin ve ilgili bilgi ve belgelerin en az 5 yıl süreyle saklama zorunluluğu
 - İmal/ithal edilecek araştırma ürünlerinin ürün spesifikasyonlarına uygun üretim yapılması/kontrolü
 - **Dış ambalaj ve etiket hazırlanması konusundaki gereklilikler (23/10/2003 tarih ve 25268 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Beşeri ve Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği kapsamında yayınlanan İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu esas alınmalıdır**
-

Randomizasyon

- Geçmişte kapalı zarflar içinde kayıtlı belgelere göre yapılır
 - Karşılıklı FAKS yöntemi
 - Günümüzde genelde “İnteraktif Sesle Cevap Verme Sistemi” (IVRS) uygulanmaktadır
-



Klinik Araştırmalarda Yoklama

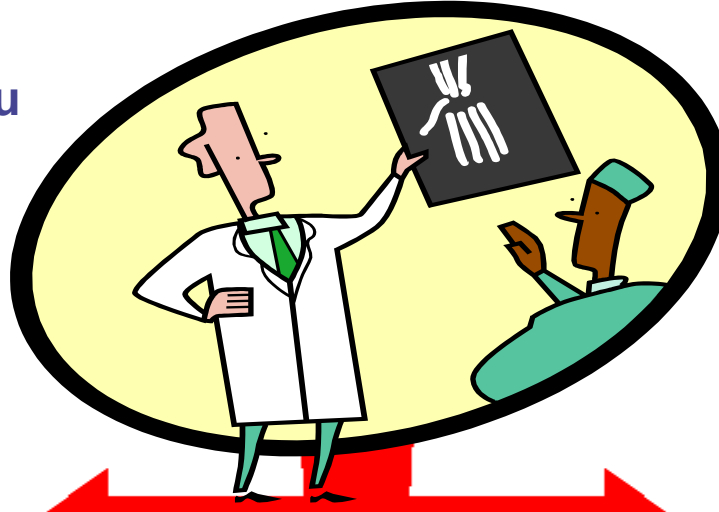
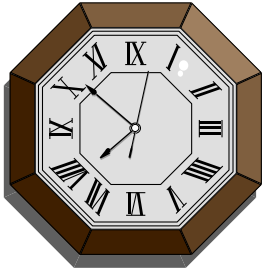
Klinik Araştırmaların çok etkileşimli ortamı

Belge
zorunluluğu



Çalışma
ilaçları

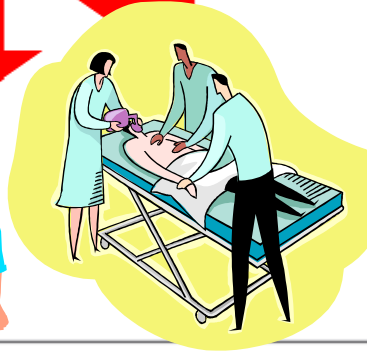
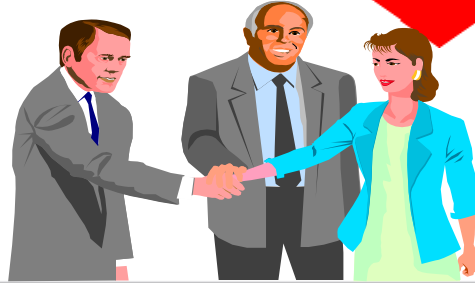
Zaman ayırabilme



Çalışma
ekibi ve
Eğitim



Monitorizasyon ve
Kontrol



Kliniğin koşulları

Genel Amaç

- **Kaliteye yardımcı olmak / var olan kalitenin devamını sağlamak**
- **Kalite sağlamak / gelecekteki kalitenin kalıcılığını sağlamak**

Yoklama (Audit)



- Araştırmayla ilgili faaliyetler ve elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart işleyiş yöntemleri, İKU ve ilgili diğer mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, bağımsız ve sistematik olarak incelenmesidir.
- 2 gün merkezde ve 1 gün ofiste
- Kritik/Önemli/Önemsiz Bulgular ve Öneriler
- 30 gün içinde detaylı rapor ve cevap süreci

Merkez seçimi?

- **Rastgele**
- **Çok hasta alımı yapanlar**
- **Az hasta alımı yapanlar**
- **Belirli bir neden ile**
- **Düzenleyici otoritelerin denetlemelerine hazırlık amacıyla**

Ne zaman *audit* planlanır?

- hasta alımı öncesi
- hasta alımı sonrası
- hasta alımı sırasında
- takip döneminde
- çalışma bittikten sonra

Audit Süreçleri: Merkez Ziyareti

Araştırma ekibi ile toplantı

- Merkez organizasyonu
- Araştırmanın yürütülme süreci

Araştırma dosyasının incelenmesi

- Gerekli belgeler
- BGOF

Kaynak belge doğrulaması

- ORF ve kaynak doküman karşılaştırılması

Lab ziyaretleri / Araştırma Ürün kayıtları

Kapanış toplantısı

Araştırma
Merkezi



Audit bulgularında “ilk on”

- **BGOF (tüm kriterler yerine getirilmemiş % 53)**
 - **Protokol bağı kalmama (% 30)**
 - **Kaynak dokümanlar ve ORF girişleri (yetersiz,eksik/hatalı kayıtlar % 25)**
 - **İlaç sayımı (yetersiz ve eksik ilaç sayımı % 20)**
 - **EK dokümantasyonu (problemler %12)**
 - **Dokümantasyon ve dosyalama**
 - **Hasta uyumu**
 - **AO raporlama**
 - **CAO raporlama**
 - **Laboratuvar dokümantasyonu**
-

Audit sonrası yapılması gerekenler

- öneriler için aksiyon almaktan sponsor ve araştırıcı sorumludur
- audit raporu dosyalanmalı
- audit sertifikası



Faydalar

- öğrenme ve standartları yükseltmek
- yasa,düzenleme ve IKU standartlarına uyum
- değişik ülkelerde veya projelerde kalitenin aynı standartta tutulmasının sağlanması
- ilacın ruhsatının alımında veya satışa sunum zamanlamalarında gecikmelerin azalmasının sağlanması
- düzenleme ve aksiyon alınması gereken konuların belirlenmesi
- eğitim ihtiyacının belirlenmesi

Denetim (Inspection)

- **Düzenleyici kurum/sağlık otoritesi (SB,EMA,FDA) tarafından önceden haber vererek veya haber vermeden yapılan resmi inceleme**
- **Yurtiçinde ve yurtdışında yürütülen araştırmalar**
 - Klinik araştırma yapılan yerler
 - Destekleyiciler
 - SAK
 - Araştırma ürünü imal ve saklama yerleri
 - Analiz laboratuvarları
 - Etik Kurul
 - Diğer kurul ve kuruluşlar



TEŞEKKÜRLER