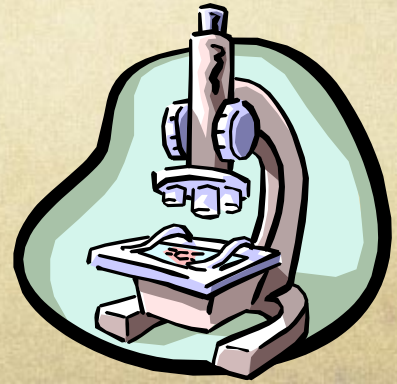


Klinik Araştırmadaki Tarafların Grev ve Sorumlulukları -

Araştırmacı ve Destekleyici

Dr. Servet Akar



1.12 Clinical Trial/Study

Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

Klinik araştırma neydi

İnsanlar üzerinde yapılan.....

**Bu kavramları belirleyen /
düzenleyen nedir?**

Düzenlemeye ihtiyaç var mıydı?

Olaylar

Düzenlemeler

Sifiliz çalışmasının başlaması-
Nazi Deneyleri 1932

Thalidomide Trajedisi

Beecher'ın makalesi 1966

Alabama Sifiliz Çalışmasının sonu
(1932-1972)

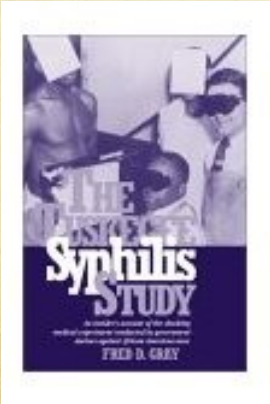


← Nuremberg Kodu 1947

← Helsinki Bildirgesi 1964

← Belmont Raporu 1979

← CIOMS'un ilkeleri 1982



Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi

İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler

Dünya Tıp Birliği'nin 18. Genel Kurulunda (Helsinki, Finlandiya, Haziran 1964) benimsenmiş, 29. Genel Kurulunda (Tokyo, Japonya, Ekim 1975), 35. Genel Kurulunda (Venedik, İtalya, Ekim 1983), 41. Genel Kurulunda (Hong Kong, Eylül 1989), 48. Genel Kurulunda (Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti, Eylül 1996), 5. Genel Kurulunda (Edinburgh, İskoçya, Ekim 2000) 53. Genel Kurulunda (Washington 2002-29. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir.) 55. Genel Kurulunda (Tokyo 2004-30. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir.) 59. Genel Kurulunda (Seul, Ekim 2008) ve 64. Genel Kurulunda (Fortaleza, 2013) geliştirilmiştir.

Yani temel görevimiz:

Araştırma dahil insan sağlığı, esenliği ve haklarını korumak, geliştirmek

4. Hekimin görevi, üzerinde tıbbi araştırma yapılan gönüllüler de dahil olmak üzere, insan sağlığını, esenliğini ve haklarını korumak ve geliştirmektir. Hekimin bilgisi ve vicdanı bu görevin yerine getirilmesine adanmıştır.

İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK ⁽¹⁾

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı, taraf olunan uluslararası anlaşmalar ile Avrupa Birliği standartları ve iyi klinik uygulamaları çerçevesinde, insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılması ve gönüllülerin haklarının korunmasına dair usûl ve esaslar ile Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ve etik kurulların teşkili, görevleri, çalışma usûl ve esaslarını düzenlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) (Değişik:RG-25/6/2014-29041) Bu Yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dâhil, ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.

(2) Retrospektif çalışmalar bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

t) Klinik araştırma: Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmaları,

Düzenleyici başka ne var



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- 1 23 July 2015
- 2 EMA/CHMP/ICH/135/1995
- 3 Committee for Human Medicinal Products

- 4 **Guideline for good clinical practice E6(R2)**
- 5 Step 2b

1997'de FDA ICH-GCP'yi klinik araştırmalar için standard olarak kabul etmiş

1. GİRİŞ

Temelini güncel Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelerden alan iyi klinik uygulamaları, insanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardıdır.

İyi klinik uygulamaları araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğu ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence verir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'nun amacı, klinik verilerin uluslararası karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamaktır.

Bu kılavuz, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve etik kurullara sunulacak olan klinik verilerin toplanmasına rehberlik etmekte ve ülkemizde yürütülen veya yürütülmesi planlanan klinik araştırmalara ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

- Sağlık, esenlik, mahremiyet
- Veri güven(ilir)liği konusunda güvence

İKÜ Tanımlama ve Amaç

Rehberde aşağıdaki bölümlere işaret edilmiştir

Sorumluklar

- Etik kurullar
- Araştırmacı
- Destekleyici

Bu sunumun konusu
ARAŞTIRICININ ve
DESTEKLEYİCİNİN
SORUMLULUĞUDUR

Gereklilikler

- Protokol
- Araştırmacı broşürü
- Dökümantasyon

Araştırmacı kimdir?

2.3. Araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişidir.

2.50. Sorumlu Araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir.

2.56. Yardımcı Araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetimi ve denetimi altında araştırma yerinde çalışmak üzere, araştırmayla ilgili kritik yöntemleri uygulanması veya araştırmayla ilgili önemli kararların alınması hususlarında sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen araştırma ekibinin üyesidir.



1.34 Investigator

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible

Bir araştırma merkezinde klinik araştırmanın yürütülmesinden sorumlu kişi. Bir ekip söz konusu ise sorumlu lidere sorumlu araştırmacı (principal investigator) diyoruz.



Türkiye'de araştırmacı olmak

- İş yükünüzü artırır
- Size bakış (etik kurul, başta hasta ve meslektaşlarınız) değişir
- Hasta ve hasta yakınları ile daha yakın ilişkiler kurarsınız (nikah?)
- Kurumunuz iyi para kazanır, sizin muhasebeci ihtiyacınız olmaz
- Çalışma açılış, monitorizasyon ve kapanış gibi (acılı) dönemleriniz olur





Türkiye'de araştırmacı olmak

- Şaşırırsınız veya şaşırmayı unutursunuz
- Bekleme konusunda antrenman yaparsınız

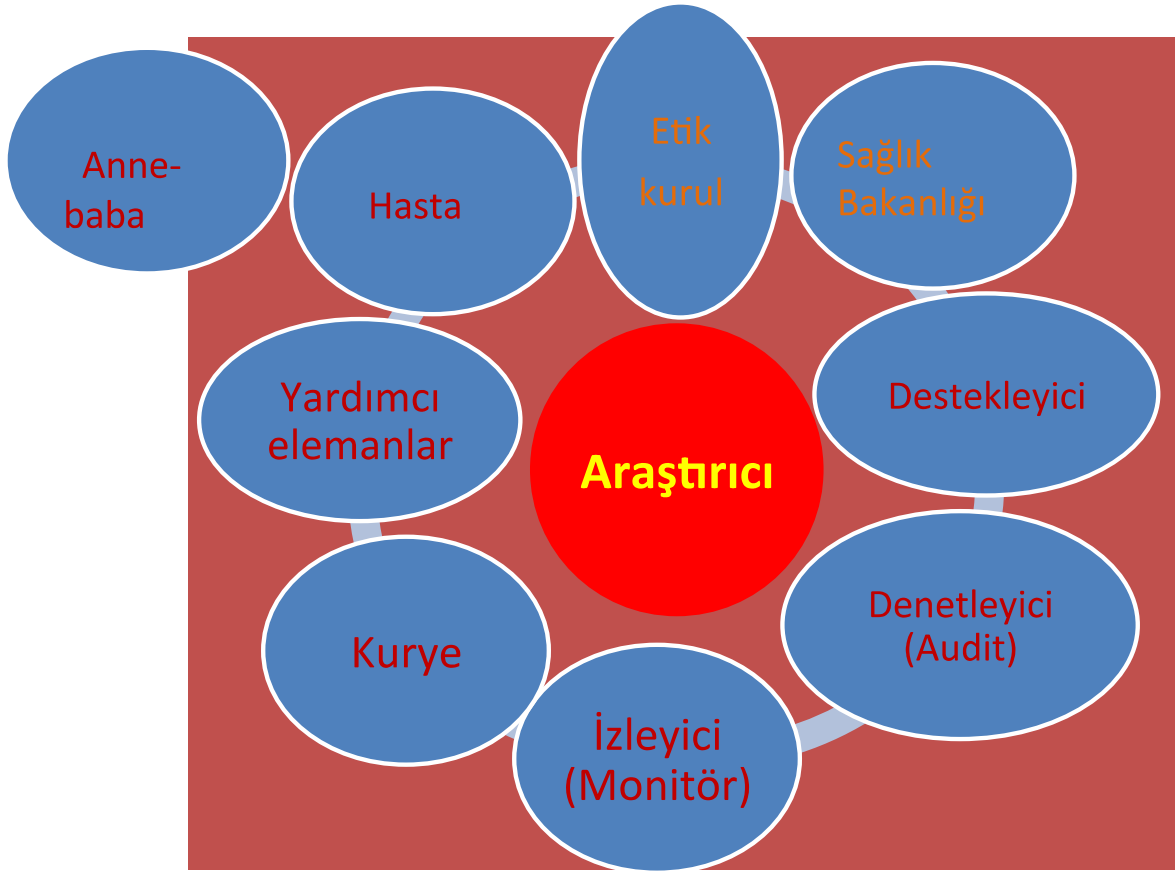
Kimler araştırmacı olabilir?

- Araştırıcı çalışmanın arkaplanına hakim olmalıdır
 - Çalışmaya- protokol ve ilgili dökümanlara ve SOP
- Helsinki, İKU vb yasal düzenlemelere hakim olmalıdır
- ETKİN bir araştırmacı olmak için OKUMANIN ESANSİYEL olduğu HATIIRLANMALIDIR

Araştırıcının genel sorumlulukları

- Araştırma ile ilgili her tür hukuki, cezai ve mali sorumluluk araştırmayı yapan kişi, kurum veya kuruluş, destekleyici ve/veya araştırmacı ve/veya sözleşmeli araştırma kuruluşunca ortak taşınır.
- Klinik araştırmalarda araştırılan ürünün ve klinik araştırmada kullanılan her türlü diğer ürün/lerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemelerin, tetkik ve tahlillerin bedeli hasta veya sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmez ve ödettirilemez; araştırmacı veya destekleyici tarafından karşılanır.

Araştırmacı: etkin işbirliği



Araştırmacının zaman ve uygunluğu

Araştırımcı araştırmanın yürütülmesi için aşağıdaki durumlara uygun zamanı ve kaynakları olmalı:

- Denetleyici ile düzenli vizitler
- Bireylerin saptanması ve taranması
- Standard pratikten daha uzun ve sık vizitler
- Olgu rapor formu (elektronik veya kağıt) vb evrak işlerini tamamlamak
- nc şahıslarla toplantılar
- Diğer araştırma personeli ile gidişatı gözden geçirme toplantıları

Araştırmacının bazı sorumlukları

Araştırma protokolü

Araştırma personeli

Araştırma ekipmanı

Etik kurullar

Hasta alımı

Bilgili onam formu alınması

Çalışma ürünü

Veri kayıtları (kaynak döküman dahil)

Kayıt ve raporlama

Güvenlik bildirimleri

Araştırmacı sorumlukları: Protokol

Araştırmacı;

- Protokol ve daha sonraki değişiklikler
- Araştırıcı broşürü
- Ürün bilgisine hakim OLMALI ve (sıkıca) UYMALIDIR

Bu durum protokolün imzalanması ile gösterilmeli

Tarafların bilgisi dışında YALNIZCA 'bireye oluşulabilecek ani zararın' önlenmesi için veya yalnız logistik vb sapmalar söz konusu olabilir.

Söz konusu sapmalar dökümante edilmeli ve nedenleri ile birlikte taraflara bildirilmelidir

Araştırmacı sorumlukları: Personel

- Araştırmanın tüm yönleri ile yürütülmesi için gerekli 'niteliklere' sahip çalışma personel bulunmalı. Araştırıcı gerekli durumlarda çalışmanın yürütülebilmesi için; araştırma hemşiresi, saha görevlisi, yardımcı araştırmacı veya nitelikli bir kişiyi görevlendirebilir (Türkiye İlac ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve etik kurulu bilgilendirmek koşulu ile)

Araştırmacı; söz konusu personelin

- Protokol
- Araştırma ürünü
- Delege edilen işler ve görevler konusunda yeterli bilgi ve eğitim sahibi olduğundan emin olmalı

Personel listesi güncellenmelidir

Etik kurul



- içgörü sağlar!!!!
- algılamaya yardımcı olur,
- öngörüye zemin hazırlar.

Araştırmacı sorumlukları: Etik kurul

Çalışmadan önce etik onam alınmalı, güncellemeler ilgililere temin edilmeli. Etik kurula sunulacak dökümanlar:

- Protokol, onam formu, araştırıcı broşürü, CV'ler
- Hasta alım yöntemleri vb

Araştırma süresince yeni bilgiler elde olunur veya dökümanların yeni versiyonları oluşturulursa (protokol değişiklikleri, yeni onam formu) kurula onam için sunulmalı. YALNIZCA hasta güvenliğinin idamesi söz konusu ise sunumdan önce uygulamaya sokulabilir

Yıllık durum ve çalışma sonuçlandığı takdirde kurula bildirilmeli

Araştırmacı sorumlukları: Hasta alımı

Araştırıcı;

Sözleşmede belirtilen zaman içerisinde, uygun birey alımına ait potansiyel verileri destekleyiciye temin etmelidir.

- Öngörüler realistik olmalıdır
- Taranan ve alınan kişilere ait bir 'log' tutulmalıdır

Çalışmaya alım ve dışlama kriterleri çok iyi anlaşılmalı

Gerektiğinde potansiyel sorunlar vb destekleyici ile tartışılmalıdır



Araştırmacı sorumlukları: Bilgilendirilmiş onam

Hastalardan veya küçük veya kısıtlıların yasal sorumlularından BOF alınmalıdır

- BOF tedavi protokolüne başlamadan
- Randomize bir çalışma ise randomizasyondan önce

BOF söz konusu düzenlemelere uygun minimum bilgi sağlanmalı

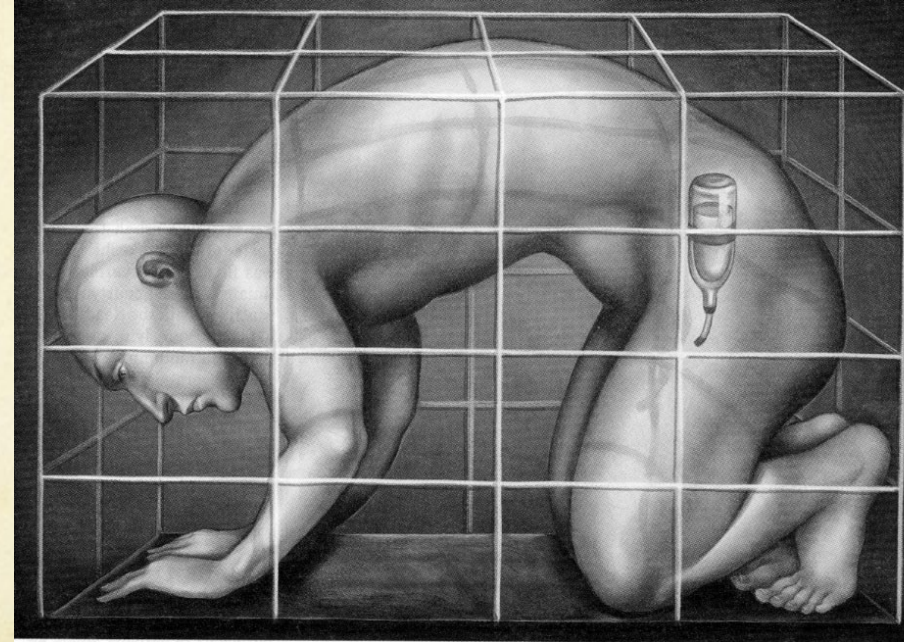
- Bireye anlayabileceği dilde sözlü ve yazılı bilgi verilmeli
- Bireye soru sorabilmesi için yeterli zaman tanınmalı
- Formun imzalı bir kopyası gönüllüye temin edilmeli

Araştırmacı sorumlulukları: Bilgilendirilmiş onam

1. Bilgili onam hastanın formu imzalaması ile bitmeyen bir 'SÜREÇ'tir

2. Hasta ve ekip arasında devam eden bir etkileşimdir

- Hasta çalışmayı
- Çalışmaya katılmanın gerekliliğini anlamalıdır



Araştırmacı sorumlukları: Bilgilendirilmiş onam

- Kolay hasarlanan-vulnerable
- Onam veremeyecek hastalar (örn; yoğun bakım, bilinci kapalı vb) bireylere özel prosedürler gerekli olabilir
- Birey yerine yasal temsilcisi onam verdiyse ve birey iyileşir iyileşmez bilgilendirilmeli ve gerekirse onamı alınmalıdır

Araştırmacı sorumlukları: Verilerin kaydı

Destekleyiciye rapor edilen veriler:

- Uygun
- Tam
- Açık ve
- Zamanında tamamlanmış olmalıdır

ORF'da bildirilen veriler kaynak döküman ile uyumlu olmalıdır

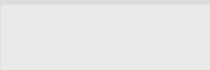
ORF'da yapılacak düzeltmeler orjinal girişi gizlememelidir ve tarih ve 'initials' içermeli (hatta çok açık değilse nedeni)

- Monitör, ORF'da hoşgörülebilir düzeltmeleri açıklığa kavuşturabilir!

Scrubbing out?

(a) 12  2008

Tippex?


(b) 12  2008

Over writing?

(c) 12/0  /2008

Line through, add correction, initial & date?

08 SAT 31/OCT/2009

(d) 12/  /2008

Araştırmacı sorumlukları: Kaynak Döküman

Kaynak döküman; Orjinal dökümanlar, veriler, kayıtlar ve doğruluğu gösterilmiş kopyalardır. Örnekleri:

- Hasta notları, hastane kayıtlar
- Günlükler
- Lab sonuçları
- İlaç kullanma kayıtları
- Grafiler, BT veya MRI'lar vb

ORF'daki veriler kaynak dökümanlara uygun olarak yeniden oluşturulabilir!

Araştırmacı sorumlukları: Kaynak Döküman

İyi dökümantasyon için başlıca öneriler:

- Tüm dökümanlarda ilgili kişi açıkça belirtilmelidir
- Kayıtlar sürekli ve düzenli olmalıdır
- Kayıtların kaybolmaması için uygun önlemler alınmalı
- Orjinallerin her türlü kopyası doğrulanmış olmalıdır
- Mümkünse tek bir alanda kayıt tutulmalıdır

Monitör/Denetleyici kaynak dökümanı ve ORF kontrol etmeli

- Verilerin tutarlılığını, düzeltmeleri, uygunsuzlukları saptamalı
- Kaynak dökümanının uygun ve doğru olduğundan emin olmalıdır

Denetleyici ve araştırmacı en iyisi çalışmanın başında kaydedilecek min veri, kayıt yeri vb için anlaşmalıdır

Araştırmacı sorumlukları: Araştırma ilacı

Araştırmacı/Kurum alışma ilacınından sorumludur. Araştırmacı bu işi uygun bir kişiye (eczacı vb) delege edebilir

Araştırma ilacı ile ilişkili olarak (tarih ve miktar dahil olmak üzere)

- Destekleyiciden alındığına dair doğrulama
- Her birey için kullanılan ve geri dönen ilaçlar
- Destekleyiciye geri gönderilen ilaçlar ile ilgili deyatlı kayıtlar olmalıdır

Destekleyici ile bu yönde bir anlaşma yoksa hiç bir şekilde kullanılmayan veya geri dönen ilaçlar imha edilmemelidir

Saklama koşullarına özen gösterilmelidir

Araştırmacı sorumlukları: Güvenlik bildirimi

Tüm advers olaylar kaynak döküman ve ORF'da kaydedilmelidir

Tüm ciddi advers olaylar 24 saat içinde (farkedilen)

destekleyiciye bildirilmeli. Ayrıca etik kurula bildirilmelidir

Destekleyiciye takip raporları sunulmalı

Destekleyici ve etik kurula gerekirse diğer dökümanlar (otopsi

raporu, epikriz vb) sağlanmalı

Araştırmacı sorumlukları: Kayıt ve Raporlama

DÖKÜMANTE EDİLEMEYEN BİR ŐEY YOKTUR

(If it is not documented it does not exist)

Araştırmacı sorumlukları: Kayıt ve Raporlama

- Araştırmacılar, alışma ile ilgili dökümanların arşivlenmesinden sorumludur (asgari 4 yıl). Süre sonunda söz konusu dökümanların imha edilmesinden önce destekleyiciye bilgi verilmelidir
- Arşivin yeri değiştirilecekse destekleyiciye bilgi verilmelidir
- Lokal düzenleme ve yasal mevzuat bilinmeli ve takip edilmelidir
- Çalışma sonunda etik kurul bilgilendirilmelidir

Araştırmacının Karşılaşacağı Sorunlar

- Etik Kurul başvurularının, yazışmalarının ve bildirimlerinin yapılması
- Gönüllü bulunması, sigortalanması
- Zaman ve Eleman organizasyonu
 - Ülkemizde araştırmacıların bir çoğu, araştırmada 3-5 görevi aynı anda üstlenirler
 - **“eczacı”, çalışma sekreteri = “coordinator”= çalışma hemşiresi, hastayı izleyen klinisyen..**
 - CRF'lerin doldurulması ve çalışmalar ile ilgili yazışmalara günlük işlerinden çok daha fazla vakit ayırmak zorundadır.

- Destekleyici ve yetkilendirdiği Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (CRO) çalışmanın başvuru aşamasından yayınlanmasına kadar **araştırmacıya** (güncel mevzuatı ihlal etmemek koşuluyla) her türlü desteği ve yardımı vermektedir.
- Sorumlu araştırmacı ve ekibi çalışma süresince destekleyici ve izleyici ile sürekli iletişim halinde olmalıdır.

Destekleyici

Klinik araştırmanın başlatılması, yürütülmesi veya finanse edilmesinden sorumlu kişi, kurum veya kuruluştur

Başlıca Sorumlulukları:

1. Protokole, Helsinki bildirgesi, IKU ilkelerine ve mevzuata uygun şekilde araştırmanın gerçekleşmesi, veri üretilmesi, kaydedilmesi ve raporlanması için SOP olulturmak, kalite kontrol sistemi ve devamlılığını sağlamak
2. TITCK ve ilgili otorite ve kendisi tarafından uygun denetim ve bu konuda uzlaşmaları temin etmek

3. Destekleyici araştırma ile ilgili görevlerin tamamı veya bir kısmını CRO'ya devredebilir, ama nihai sorumluluk araştırıcıya aittir
4. Destekleyici her aşamada uygun kişilerle alıřmalídır
5. Gerektiğinde bağımsız izleme komisyonu ile çalışılabilir
6. Ürünün onaylandığı veya onaylanması düşünülen ülkelerin mevzuatına uygun tüm belgeleri saklamalıdır
7. Tüm belgeleri en az 5 (!) yıl saklamalıdır

8. Tazminat verilecekse mevzuata uygun olmalı
9. Mali yönleri; destekleyici ve sorumlu araştırıcı tarafından bir anlaşma ile belgelenmelidir
10. Gerektiğinde tüm güncellemeler yapılmalıdır
11.
12.
13.

Ve aklınıza gelebilecek çalışma ile ilgili tüm detaylar görev ve sorumlulukları arasında sayılabilir



TEŞEKKÜRLER