

Klinik Araştırma Yönetimi

Araştırmanın başlatılması, kaynak dokümanlar ve protokole uyum

17 Şubat 2017

Dr. Emel Tetik
Klinik Araştırma Ünitesi Direktörü
Türkiye ve Ortadoğu Ülkeleri
Sanofi

Toplam 7.000 yeni ürün için hedeflenen tedavi alanları



CANCERS

1,919



CARDIOVASCULAR DISEASE

563



INFECTIOUS DISEASES

1,261



IMMUNOLOGICAL DISORDERS

1,123



DIABETES

401



MENTAL HEALTH DISORDERS

510



HIV/AIDS

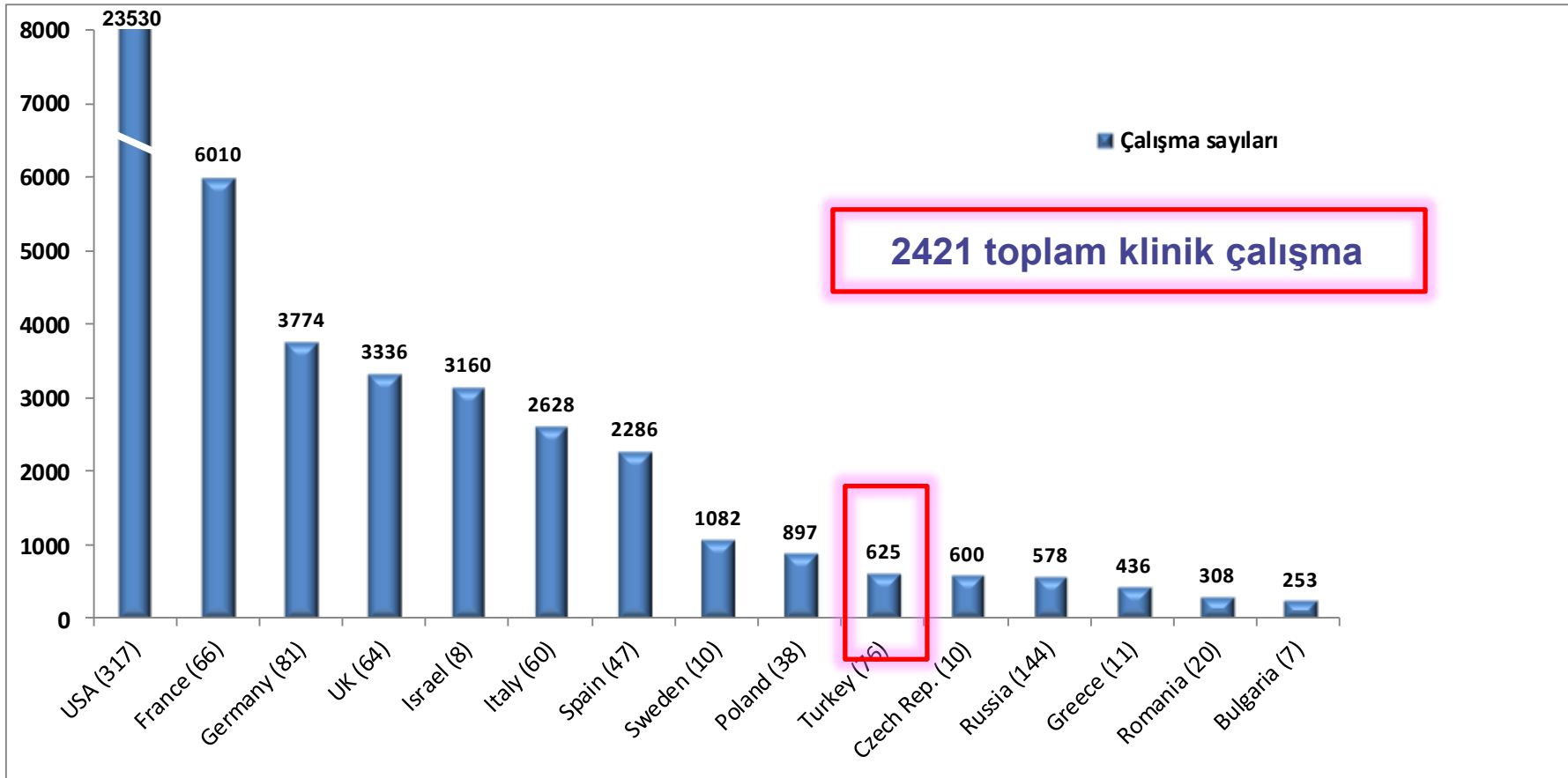
208



NEUROLOGICAL DISORDERS

1,308

Devam eden klinik alışmalar...



Klinik Araştırmalarda gelecek için ümit veren ülkeler...



Klinik Araştırmaların batı ülkelerinde daha yoğun olması

Hasta alımının zorlaşması

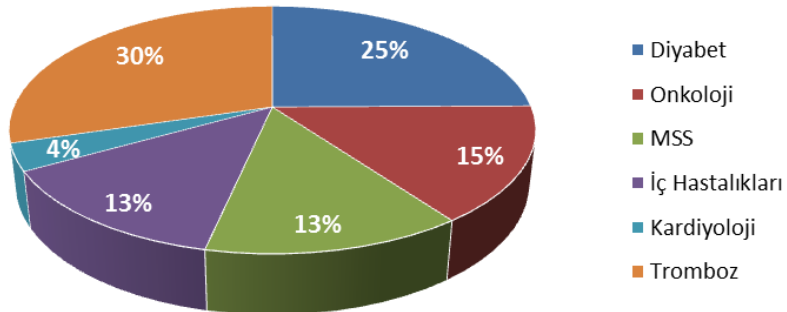
Yüksek maliyetler

Ref: Nature Biotechnology V: 31, 195–201 (2013)

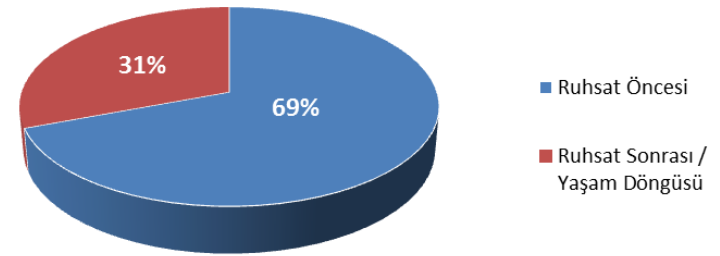


- **Toplam çalışma sayısı** **2.421** **230.000**
- **Onkoloji Çalışmaları** **560** **57.800**

Beş Yıllık Klinik Araştırma Yatırımının Tedavi Alanına Göre Dağılımı



Beş Yıllık Klinik Araştırma Yatırımının Ruhsat Durumuna Göre Dağılımı



SANOFI

Klinik Araştırmalarda Taraflar



Klinik Araştırmalarda Temel İlke

Bilimsel araştırmalara katılan sağlıklı veya hasta “gönüllülerin”;

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

Korunmalı ve garanti altına alınmalıdır.



Araştırmacı-I



- Öğrenim, eğitim ve deneyim açısından da yetkin olmalıdır.
- Protokol, araştırma broşürü, İKU, Helsinki ve ilgili yerel mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalıdır.
Merkezindeki:
 - Kaynaklar uygun ve yeterli olmalıdır
 - Gönüllülerin tıbbi bakımı için şartlar sağlanmalıdır
 - Protokole uyum (sapmaların EK ve SB bildirimini)
 - Araştırma ürünlerinin protokole göre uygulanması ve muhafaza edilmesi için uygun şartlar bulunmalıdır
 - Olgu rapor formları tutarlı, düzenli, eksiksiz olarak ve zamanında tamamlanmalıdır

Araştırmacı-II



- **Randomizasyon yöntemlerinin uygulanması ve kodun protokole uygun kırılması**
- **Merkezdeki araştırma ilaçlarının sorumluluğu**
 - Muhafaza, protokole uygun dağıtım ve stok kontrolü yapılabilmelidir
- **Kaynak belgelerin düzenli olarak tutulması**
- **Tüm belgelerin asgari 14 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 verilmesi**
- **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF) mevzuat ve kurallara uygun olarak alınması**

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, araştırmayı yapan araştırmacının ismini/imza/tarih içermeli**
 - Dokümantasyon araştırmanın temelidir...
 - Dokümante edilmeyen yoktur... Yapılmamıştır...

Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)-II



- Radyolojik görüntülemeler
- Laboratuvar sonuçları
- Hemşire notları
- Tıbbi cihaz veri çıktıları (EKG, EEG, Holter...)
- Biyopsi sonuçları
- Ateş ve vital bulgu kayıtları
- Araştırma sonu veya erken sonlandırmalar
- İlaç kayıtları
- Hasta günlükleri
- Randevu kayıtları
- BGOF
- Fotoğraflar
- Konsültasyonlar
- Advers Olaya ait tüm bilgiler

İsim - tarih - imza

Destekleyici Sorumlulukları-I



- **Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü**
 - Protokole, İKU' ya ve ulusal/uluslar arası mevzuata uygun kalite kontrol sistemleri uygulamak ve sürdürmek
- **Protokol ve araştırma ürünü ile ilgili olarak tıbbi danışmanlık vermek**
- **Araştırmanın tasarımı(protokol, ORF, ara-son rapor, vs.)**
- **Araştırmanın yönetimi, verilerin işlenmesi, kayıtların tutulması ve Bağımsız Veri İzleme Komitesi oluşturmak**
- **Araştırmacı ve araştırmanın yapılacağı merkez seçimini yapmak**

Destekleyici Sorumlulukları-II



- Gönüllülerin ve araştırmacıların zararını karşılamak
- Araştırmanın finansmanı sağlamak
- EK ve SB başvuruları ile sürecin takibini yapmak
- Araştırma ürünü hakkında bilgilerin teminini (IB) sağlamak
- Araştırma ürününün üretilmesi, ambalajlanması, etiketlenmesi, kodlanması, temini ve işlenmesi sağlamak
- **Monitorizasyon (İzleme)**

Monitorizasyon (İzleme)



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

Klinik Araştırmalar neden izlenmelidir?

- **Çalışmaların izlenmesinin (monitorizasyonun) 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, İyi 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:**
 - Merkez in 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 uyumun ayrıntılı biçimde tartışılması**
 - **Merkezin gezilmesi**
-

Tamamlanması Gereken Belgeler



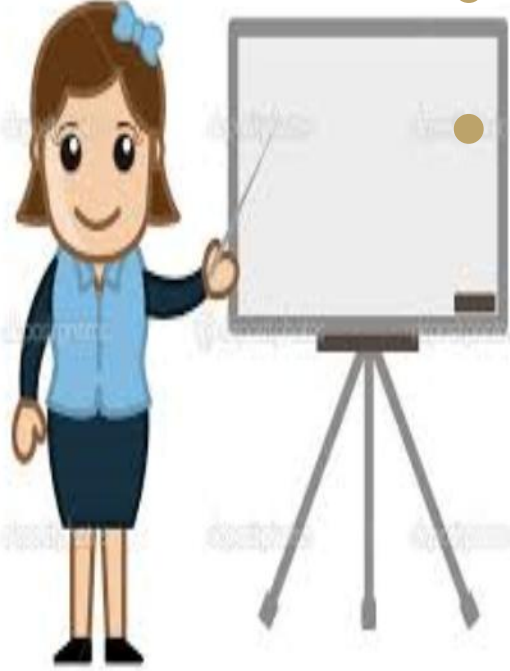
- Araştırıcı-Sponsor arasındaki anlaşmalar
 - Araştırma merkezinin çalışma ile ilgili kurumuna bilgi vermesi (anlaşma ve diğer belgeler)
 - Özgeçmişler (TC SB TİTCK formatında)
 - Düzenleyici otorite- T.C. Sağlık Bakanlığı veya FDA gibi) ile ilgili imzalı belgelerin toplanması
 - Protokol'ün imza sayfaları
 - Araştırıcı Broşürünün (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/saklanması

İzleme Viziti



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

Data Query'ler (Veri Soru Formları)



- **Olgu Rapor Formlarının sayfaları toplandıktan sonra yapılması gereken düzeltmeler için basılan bilgisayar çıktılarına, “data query” (soru formu) olarak tanımlanmaktadır**
 - **Soru formları , araştırıcı ile birlikte tamamlanmalı ve araştırıcı 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

- Kinik 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

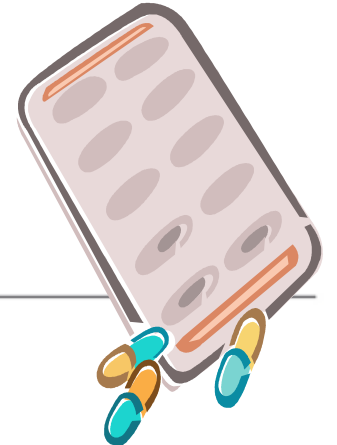
● Araştırmacı sorumlulukları

● 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 14 yıl süreyle saklama zorunluluğu
- İmal/ithal edilecek araştırma ürünlerinin ürün spesifikasyonlarına uygun üretim yapılması/kontrolü
- Dış ambalaj ve etiket hazırlanması konusundaki Yönetmeliği kapsamında yayınlanan İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu esas alınmalıdır

Randomizasyon



- GemiŖte kapalı zarflar içinde kayıtlı belgelere göre yapılırdı
 - KarŖılıklı FAKS yöntemi
 - Günümüzde genelde “İnteraktif Sesle Cevap Verme Sistemi” (IVRS) uygulanmaktadır
-

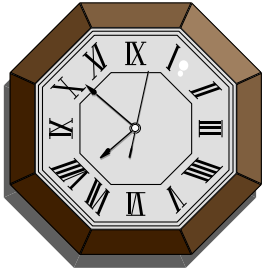
Klinik Araştırmaların çok etkileşimli ortamı

Belge
zorunluluğu



Çalışma
ilaçları

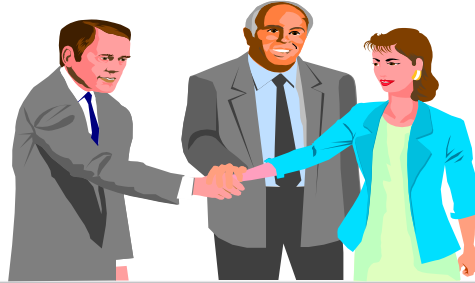
Zaman ayırabilme



Çalışma
ekibi ve
Eğitim



Monitorizasyon ve
Kontrol



Kliniğin koşulları

Yoklama (Audit)

**Kaliteye yardımcı olmak
veya
var olan kalitenin devamını
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?



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**
- **İlacın 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