

Klinik Araştırma Yönetimi

Araştırmanın başlatılması, kaynak dokümanlar ve protokole uyum

Dr. Mustafa Cenk Ecevit
TUCRIN Müdür Yardımcısı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi KBB AD

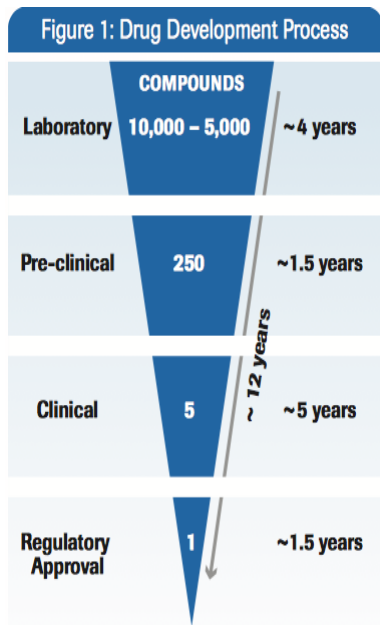
4 Haziran 2018, Adana

Klinik alışma

**Biyomedikal ve insan ilişkili
sonuçları insan üzerinde
gzlemleyen araştırmalardır.**

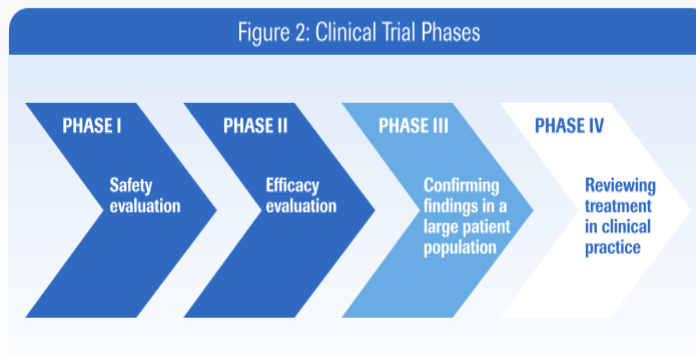
'interventional' alışmalar ----- klinik alışmalar

Gzlemsel alışmalar



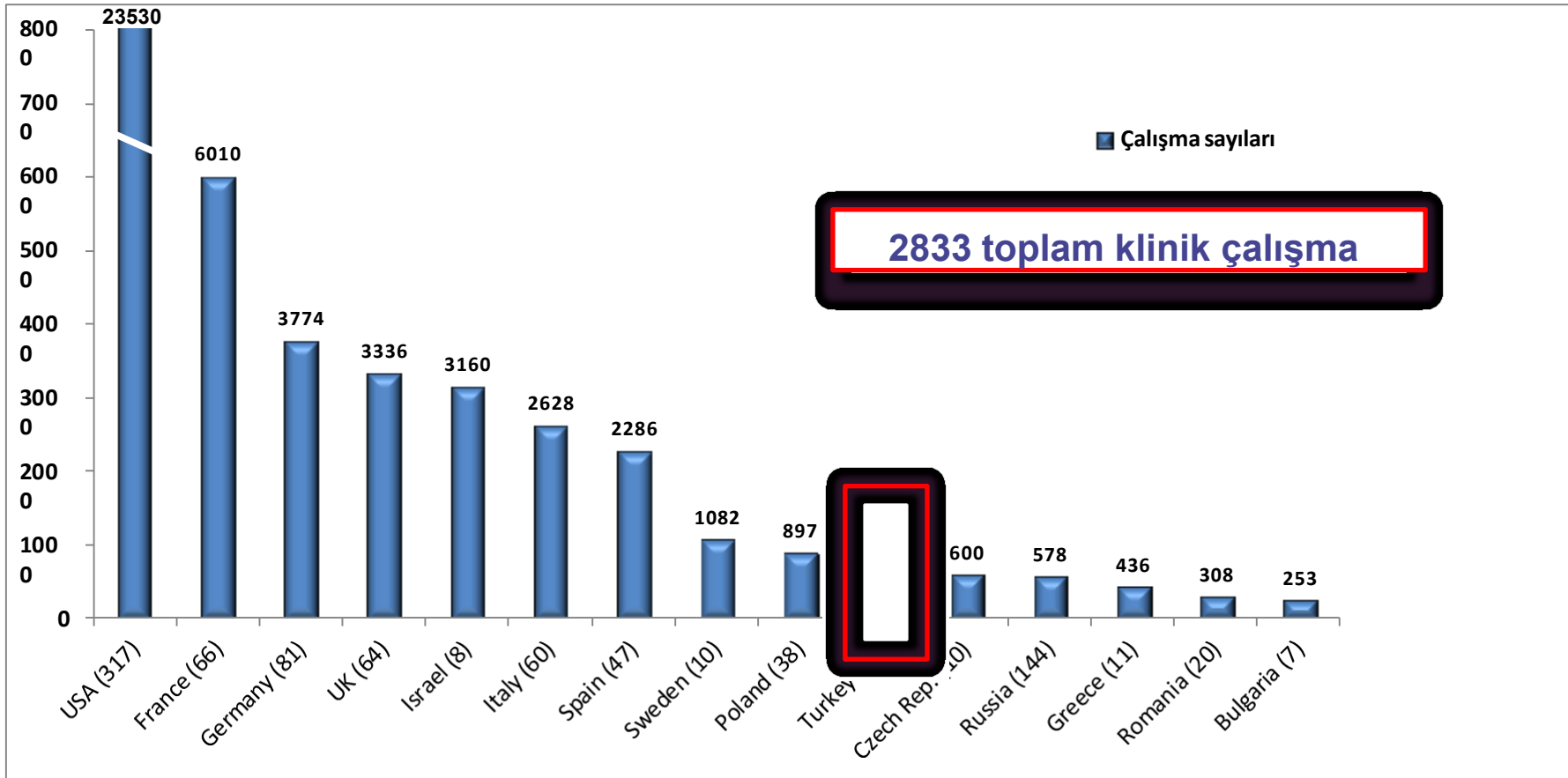
¹(Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). A Highly Regulated Industry. Accessed November 2012. Available at: <http://62.102.106.100/Content/Default.asp?PageID=361>)

Clinical trials are categorized by phases:

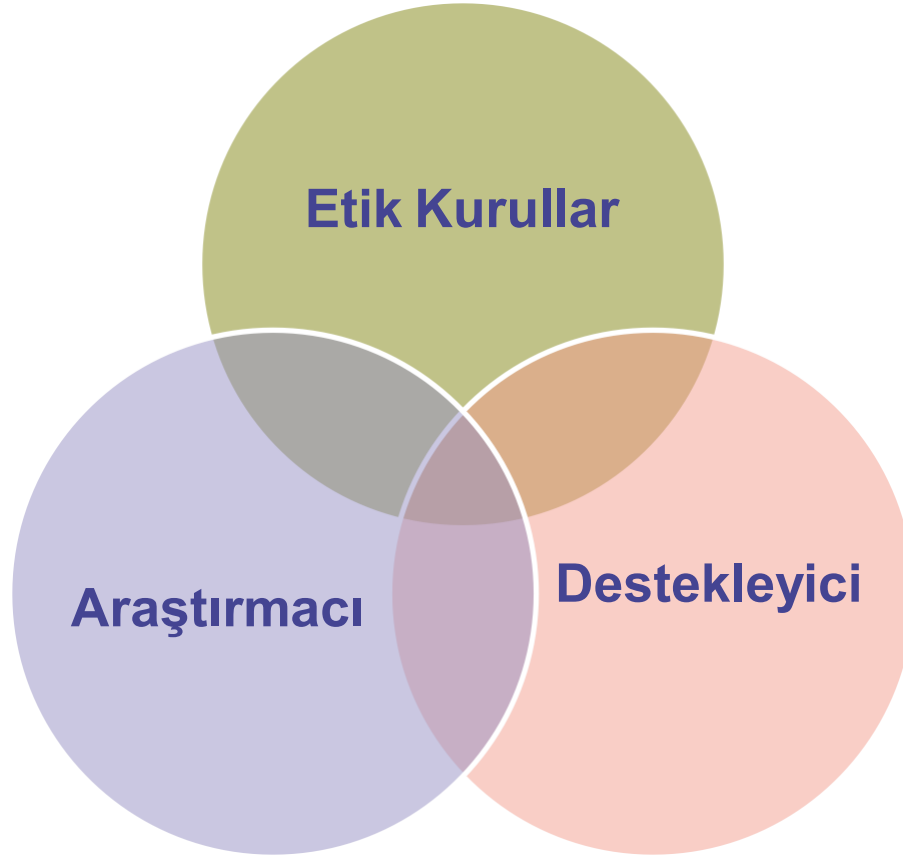


Trial Phase	Definition
I	The first investigation of a potential new drug in people, to determine how the drug reacts in the body, and how the body reacts to the drug - how it is absorbed, distributed and metabolized or altered / used by the body. Commonly conducted in a small number of healthy volunteers.
II	The first study to focus on the clinical effectiveness of the drug, and therefore performed in patients with the disease. At this stage the studies also determine any short-term side effects and safety risks associated with the investigational drug.
III	Studies carried out in large numbers of patients, comparing the investigational drug with the best existing treatment or standard of care in that particular disease. If positive results are obtained all data to date is compiled into a dossier and an application is made to regulatory authorities to request a license for clinical use.
IV	Also known as post-marketing studies, these are conducted after the drug is approved by regulatory authorities and may include thousands of patients. These trials are generally designed to evaluate the long-term safety and efficacy of a drug, and to test it in a "real world" setting of daily clinical practice.

Devam eden klinik alışmalar...



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
 - Olgular 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)



İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

13 KASIM
2015

2.37. Kaynak Belgeler: Hastane kayıtları, laboratuvar notları, bilgi notları, gönüllülerin günlükleri veya değerlendirme kontrol listeleri, ilaç dağıtım kayıtları, otomatik araçlardan elde edilen kayıtlı veriler, bunların doğru ve eksiksiz olduğu doğrulandıktan sonra onaylanan kopyaları, fotoğraf negatifleri, mikrofilm, röntgen filmleri ve araştırmaya katılan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerde tutulan kayıtlar gibi kayıtlar orijinal belgelerdir.

2.38. Kaynak Veriler: Klinik araştırmaya ait bulguların ve gözlemlerin, klinik araştırmayla ilgili diğer faaliyetlere ait ve orijinal kayıtlarda veya orijinal kayıtların onaylı suretlerinde bulunan bilgilerin tümüdür. Kaynak veriler kaynak belgelerde tutulur.

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, ı
- Biyopsi sonuçları
- Ateş ve vital bulgu kayıtları
- Araştırma sonu veya erken
- İlaç kayıtları
- Hasta günlükleri
- Randevu kayıtları
- BGOF
- Fotoğraflar
- Konsültasyonlar
- Advers Olaya ait

İsim - tarih - İmza

Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)-II

Hasta ~~45~~ yaşında

MCE 04.06.2018 İMZA

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 yürütülmesini, 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 , 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 “veritabanı 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
-

- 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

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

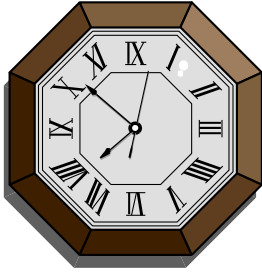
Klinik Araştırmaların çok etkileşimli ortamı

Belge
zorunluluğu



Çalışma
ilaçları

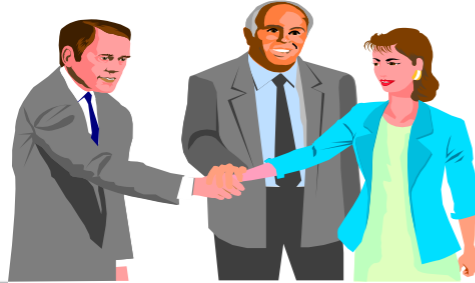
Zaman ayırabilme



Çalışma
ekibi ve
Eğitim



Monitorizasyon ve
Kontrol



Kliniğin koşulları

İLAC VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK (1)

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

MADDE 4 – (1) Bu Yönetmelikte geçen;

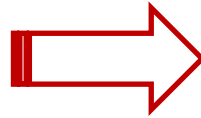
- a) Advers olay: Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllüde görülen ve uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olayları,
- b) Advers reaksiyon: Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen ve amaçlanmayan tüm cevapları,
- j) Ciddi advers olay veya reaksiyon: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa ya da maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers olay ya da reaksiyonu,

Advers olaylar

Advers ve ciddi advers olay raporlama

Çalışma sırasında olan tüm beklenmedik olayları (ilaçla ilişkili olduğu düşünülün veya düşünülmesin) ifade eder

Ciddi advers
olaylar



Fred

Doesn't

Have

Any

Money

Left

Serious Adverse Event

Fatal

Disability

Hospitalization

Anomaly

Medically Significant

Life Threatening



Beklenen vs beklenmedik

Beklenen

İlaçla ilişkisinin araştırma broşüründe, bilgilendirilmiş olur formunda ve genel araştırma planında belirtilen

Beklenmedik

İlaçla ilişkisinin araştırma broşüründe, bilgilendirilmiş olur formunda ve genel araştırma planında belirtilmemiş ilaç prospektüsünde de belirtilmemiş (eğer var ise)

Kaynak dokümanlar

Kayıt altına alma

Olay, ne zaman olduğu, grad (CTCAE), beklenen vs beklenmedik, ilaçla ilişkisi (PI tarafından), ne zaman çözüldüğü, hastanın bu advers olayla ilgili aldığı spesifik tedavi

İçermelidir

İlaçla ilişkisi 'Attribution'

- Definite – Clearly related to study agent
 - Probable – Likely related to study agent
 - Possible – May be related to study agent
 - Unlikely – Doubtfully related to study agent
 - Unrelated – Clearly not related to study agent
-

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



TEŐEKKÜRLER