



TFD-KFÇG
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
www.tfd.org.tr/kfcg

e-Bülten
e-Bülten



TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2010-02 Şubat 2010

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Prof. Dr. Zafer Güney
zguney@gazi.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA DENETİM

Dr. Ecz. Hilal İLBARS

**Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü
Klinik İlaç Araştırmalar ve İlaç Güvenliği Daire Başkanı
ANKARA**



Denetim, İyi Klinik Uygulamaları (İKU) standartlarında klinik ilaç araştırmalarının vazgeçilmez bileşenlerinden birisidir. Klinik araştırmaya katılan ilgili taraflar tarafından nispeten az bilinen denetim konusunun tanımı, yasal düzenlemeleri ve yürütülme süreci gibi önemli ayrıntıları bu derleme yazıda ele alınmaya çalışılmıştır.

28 Aralık 2008 tarih ve 27089 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” de 4. maddenin (ı) bendinde *denetim*, “araştırmaya ait belgelerin, kayıtların, kalite güvencesi düzenlemelerinin ve Bakanlıkça klinik araştırma yapılması uygun görülen yerlerin, destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna ait merkezlerin veya araştırma ile ilgili olan diğer kurum, kurul ve kuruluşların bu Yönetmeliğe ve ilgili diğer mevzuata uygunluğu açısından Bakanlık tarafından incelenmesi faaliyeti” olarak tanımlanmıştır.

İKU standartlarına uyumun doğrulanmasını, araştırmadaki veri, bilgi ve belgelerin gerektiği gibi oluşturulduklarını, kaydedildiklerini ve rapor edildiklerini teyit etmek anlamı da taşıyan denetim, klinik ilaç araştırmalarının temel ilkesi olan araştırmaya katılan gönüllülerin haklarını korumak ve esenliklerini sağlamak açısından yapılmak zorundadır.

Klinik ilaç araştırmalarında araştırmaya katılan gönüllülere ait bilgi ve belgelere yönelik denetim yapabilmek için bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda mutlaka araştırmaya katılan gönüllünün kişisel bilgilerinin gizli tutulacağı, kamuya ilan edilmeyeceği, ancak bu bilgilerin sağlık otoritesi tarafından yapılacak denetim süresince incelenebileceğine dair olurunun olması gerekmektedir.

Ocak 2009 tarihinde yayımlanan “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu”nun tanımlar bölümünde *yoklama*, “araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, İKU ve ilgili diğer mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve dokümanın bağımsız ve sistematik olarak incelenmesi” olarak tanımlanmıştır. Ayrıca aynı kılavuzda *yoklama sertifikası* “yoklamanın gerçekleştirildiğine dair yoklamayı yapan kişinin hazırladığı belge” olarak belirtilmiştir. *Yoklama raporu* ise, “yoklamayı yapan kişi tarafından, yoklamanın sonuçlarıyla ilgili olarak hazırlanan yazılı değerlendirmesi, *yoklama izlemi* de “olayların akışını gösteren dokümantasyon” olarak tanımlanmıştır.

“Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” de 30. maddede denetçi tanımı verilmiş olup, İKU denetçilerinin tıp doktoru, eczacı veya çalışmanın niteliğine uygun klinik branş uzmanı olan ve İKU konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip bulunan kişiler arasından seçileceği belirtilmiştir. Denetçiler, araştırmacının ve denetim yapılacak merkezin kapsamına göre bir veya birden fazla kişi olabilir.

“İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu”nun 5.20.2 bölümünde “Yoklama Yapan Kişilerin Seçimi ve Nitelikleri” belirtilmiş olup buna göre, “destekleyici klinik araştırma/veri toplama sisteminden/sistemlerinden bağımsız kişileri yoklamayı yürütmek üzere seçmeli” ve “destekleyici, yoklama yapan kişilerin eğitim ve deneyiminin yoklamayı uygun bir

şekilde yürütebilmek için yeterli olduğundan emin olmalı ve yoklama yapan kişinin nitelikleri belgelendirilmeli" ifadeleri yer almaktadır.

Denetim kararı ve denetim süreci, düzenleyici sağlık otoriteleri tarafından İKU konusunda ilgili mevzuatta tanımlanan niteliklere haiz kişilerden oluşturulan İKU denetim takımının sorumluluğundadır. Denetim;

- Etik ilkelerin izlendiğini doğrulamak, üretilen verilerin geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek ve kullanılan bilimsel metodun uygunluğunu incelemek için,
- Klinik araştırma ile ilgili olarak araştırmanın güvenilirliğiyle ve/veya verilerle ilgili sorunların oluşması üzerine ve etik kaygıların oluşması üzerine,
- Sahtecilik veya bilimsel kurallara uyulmaması şüphelerinin oluşması üzerine,
- Düzenleyici kuruma kalite sistemi ile ilgili ciddi bir aksaklığın bildirilmesi üzerine,
- İhtiyaç duyulduğunda veya tesadüfi örnekleme üzerine rutin veya dönemsel olarak klinik araştırmanın standartlarının izlenmesi üzerine bir programın parçası olarak gerçekleştirilebilir.

Klinik araştırmalarla ilgili aşağıda örnekleri sunulan durumlar, öncelikle denetlenmeye çalışılır;

- Aynı anda birden çok kapsamlı araştırma yürüten araştırmacı öncelikle denetlenebilir.
- Uluslararası araştırmalarda daha çok, o ülkede piyasaya çıkmak üzere olan ilaçların etkilik, güvenlilik veya doz ayarlamasına yönelik olan araştırmaların yürütüldüğü merkezler ile fazla sayıda gönüllü almış olan merkezler öncelikle denetlenebilir.
- Geri ödeme kurumlarına yük getirilmeyeceği taahhüt edilmiş olmasına rağmen tersi bir durum söz konusu ise, bu tür araştırmayı yapan araştırmacılar, araştırma merkezi ve destekleyici öncelikle denetlenebilir.
- Temel etik ilkelere, güncel "Helsinki Bildirgesi'ne, "İyi Klinik Uygulamaları" ilkelerine, "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" te belirtilen hükümlere aykırı davranıldığı düşünülen veya saptanan araştırmalara yönelik denetimler öncelikle gerçekleştirilir.



Klinik ilaç araştırmalarının denetiminde de genel denetim standartları ve denetim planı geçerlidir. Buna göre, denetimin planlanmasında, denetimin güvenilirliği ve geçerliliği için "7 temel kural" geçerlidir.

Bu, "7 temel kural" ana hatları ile şunları içermektedir.

- 1) *Niçin*: Denetimin amaç ve objektiflerini tanımlamak,
- 2) *Ne*: Denetimin faaliyet alanını belirlemek,
- 3) *Kim*: Denetimin kaynağını belirlemek,
- 4) *Nasıl*: Denetimin metodolojisini belirlemek,
- 5) *Nerede*: Denetimin alanını belirlemek,
- 6) *Ne zaman*: Denetimde zamanlamayı belirlemek,
- 7) *Raporlama*: Denetim sonuçlarını sunmak.

Destekleyicisi olan bir klinik ilaç araştırmasına yönelik bir denetimden örnek vermek gerekirse aşağıda belirtilen kişilerin denetim süresince bulunması gerekmektedir:

- Denetçi(ler)
- Sorumlu araştırmacı
- Yardımcı araştırmacı(lar)
- Monitör(ler)
- Destekleyicinin yetkili(ler)si
- Varsa, araştırma hemşiresi
- Varsa, laboratuvar yetkilisi
- Uluslararası bir denetim faaliyeti ise bağımsız tercüman
- Varsa, sözleşmeli araştırma kuruluşu yetkili(ler)si



Denetim haber vererek yapılabileceği gibi haber vermeden de gerçekleştirilebilir. Denetim haber vererek yapılacak ise, denetim planını ve denetim ekibini bildiren yazılı uyarı ilgili tarafa tercihen en azından bir ay öncesinden gönderilmelidir. Denetim sırasında araştırma merkezi dışındaki laboratuvar gibi bölümlerinde incelenmesi söz konusu ise bu bölümlerin de bilgilendirilmesi önceden yapılmalıdır.

Denetim, birden fazla denetçi varsa denetim ekibinin başı tarafından, tek bir denetçi varsa denetçi tarafından gerçekleştirilen açılış toplantısı ile başlamaktadır. Açılış toplantısında, denetçi araştırmacı ve ekibi ile tanışır. Tanışmayı takiben denetçi, denetim planı, denetimin amacı, denetimde izlenecek yöntem ve denetim zamanı hakkında kısaca bilgi verir.

Denetçi, açılış toplantısını ve denetim planı ile ilgili gerekli bilgilendirmeyi yaptıktan sonra aşağıda belirtilenler hakkında genel bilgi edinir ve gerekirse yerinde görür. Bunlardan bazıları;

- i. Araştırma merkezinin faaliyetleri,
- ii. Araştırma ekibi ve ekibindeki her bireyin araştırmadaki rolü,
- iii. Araştırmaya ait arşiv,
- iv. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin muayene edildiği yer,
- v. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının imzalandığı ve form hakkında bilginin verildiği yer,
- vi. Araştırmada kullanılan araştırma ürünlerinin saklandığı yer,
- vii. Varsa, biyokimya /patoloji vb. laboratuvar,
- viii. Varsa, araştırmaya ait kullanılan buzdolabı,
- ix. Varsa, alınan numunelerin saklandığı yer

Denetçi, genellikle denetim sırasında konu ile ilgili kişilerden bilgi alır. Örneğin, araştırma hemşiresini ilgilendiren bir konu ise, ona sormayı ve ondan cevap almayı tercih eder.

Denetimde en önemli nokta, araştırmacının yürüttüğü ülkenin ulusal mevzuatına uyulması ve belirtilen hükümlerin yerine getirilmesidir. Ancak, araştırmacının destekleyicisine ait standart işleyiş yöntemi esaslarına araştırma ekibinin uyumu da önemlidir.

Klinik araştırmalarda usul ve esasların belirlenmesindeki en büyük etmen gönüllünün haklarını ve esenliğini korumak olduğundan denetçinin denetim süresince en çok üzerinde durduğu ve cevabını aradığı sorular şunlardır:

- i. Araştırmaya dahil edilmesi planlanan gönüllülerin nasıl bulunduğu, ilan verilir verilmeyeceği,
- ii. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının nerede ve nasıl imzalandığı,
- iii. Gönüllülere bilgilendirmenin nasıl yapıldığı, yeterince süre tanınıp tanınmadığı,
- iv. Varsa, günlük hasta kartlarının nasıl doldurulduğu,
- v. Sorumlu araştırmacının ve araştırma ekibindekilerin İKU temel ilkelerini yeterince bilip bilmediği ve ne kadarını uyguladıkları.

Araştırmacının yürüttüğü ülkenin ulusal mevzuatı gereğince; (örneğin ülkemizde klinik ilaç araştırmaları için hem etik kurul onayı hem de Bakanlık izni) araştırmaya başlama izni alınıp alınmadığı ve bu iznin alınmasından sonra gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalatılıp imzalanmadığı mutlaka denetçi tarafından kontrol edilir ve uyumsuzluk olup olmadığı, araştırma başlama izninden önce bilgilendirilmiş gönüllü olur form(lar)unun imzalanıp imzalanmadığı karşılaştırılır.

**T.C. Sağlık Bakanlığı
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü**

Klinik Araştırma Merkezi ile İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz

KLİNİK ARAŞTIRMA MERKEZİ İLE İLGİLİ İYİ KLİNİK UYGULAMALARI DENETİMLERİNİN YÜRÜTÜLMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ

1 GİRİŞ
Bu kılavuz, klinik araştırma merkezlerinin denetlenmesinde dikkat edilecek hususları içerir.

2 YASAL VE İDARİ KONULAR
Amaç klinik araştırmanın bütün yasal ve idari gerekliliklerine yerine getirilip getirilmediğini belirlemektir. Bu nedenle ilgili mevzuata ve İyi Klinik Uygulamaları İkelerine uyum şarttır. Denetçi klinik araştırmanın yürütülmesi, gidicisi ve sonlandırılmasına ilişkin yasal ve idari konuları incelemelidir. Bu inceleme aşaması olarak aşağıdaki hususları incelemelidir:

2.1 Etik Kurul ve Bakanlık İle İletişim
Amaç:

- Bu merkezden sorumlu Etik Kurulun belirlenmesi ve merkezin organize olduğuna ve geçerli ve ilgili mevzuata uygun olarak faaliyet gösterdiğine ilişkin bir beyan sunulup sunulmadığının kontrol edilmesi,
- Etik Kurulun Bakanlık tarafından onaylanıp onaylanmadığı,
- Merkezde araştırmaya başlanmadan ve herhangi bir değişikliğin yapılmadan önce Etik Kurulun ve Bakanlığın onayını/olumlu görüşünün (imza ve tarih atılması) alınıp alınmadığının ve araştırmanın, araştırmacıyı, incelenen dokümanları ve bu dokümanların versiyonlarını açıkça belirtip belirtmediğinin belirlenmesi,
- Koordinasyondan sorumlu araştırmacının veya destekleyicinin araştırmaya başladığında Etik Kurula sunulan bütün raporların kopyalarını ve onay/olumlu görüş ve diğer bildirimleri alınmasından önce bütün işlemlerin ve modifikasyonların raporlarının kopyalarını saklayıp saklamadığını belirlemek,
- Yıllık raporların Etik Kurula ve Bakanlığa sunulup sunulmadığını belirlemek,
- Gerekli ve mümkün olan çalışmaların yürütülmesini kontrol etmek.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile ilgili denetçi tarafından yapılacak incelemede dikkat edilen diğer hususlarda şunlardır:

- Gönüllülerin bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıkları tarih
- Gönüllü ile sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacının yada gerekli olduğu durumlarda tanığın bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladığı tarih; örneğin araştırmacı gönüllüden daha önce mi imzalamış
- Gerekli olduğu durumlarda tanık imzası var mı, varsa araştırma ekibi dışından biri mi imzalamış
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu değişikliği olduysa, bu değişiklik olduktan sonra da gönüllülerle formun imzalatılıp imzalatılmadığı ve tarihleri.

Denetçi için, araştırma protokolüne uygunluk da oldukça önemli olan konulardan biridir. Bu noktada denetçi tarafından yapılan incelemede dikkat edilen konulardan bazıları şunlardır:

- Araştırma protokolünde belirtilen gönüllülerin araştırmaya dahil edilip edilmeme kriterlerine uyum
- Araştırma protokolünde belirtilen akış şemasına uyum

Kaynak dokümanlar ve araştırma süresince tutulan kayıtların incelenmesi verilerin güvenilirliği yönünden denetçi için önemlidir. Bu noktada denetçi tarafından yapılan incelemede dikkat edilen konulardan bazıları şunlardır:

- Araştırma süresince yapılan telefon görüşmeleri, e-postaların, yazışmaların kaydının tutulup tutulmadığı
- Varsa, araştırma protokolüne göre yapılması gereken tetkiklere ait kaynak dokümanların olup olmadığı, örneğin biyokimya laboratuvar sonuçları, elektro kardiyogram sonuçları gibi.
- Olgu rapor formlarının kaynak dokümandaki verilerle tutarlı olup olmadığı,
- Olgu rapor formlarının kim tarafından doldurulduğu
- Olgu rapor formlarının eksiksiz ve özenle doldurulup doldurulmadığı, varsa yapılan düzeltmelerin üzeri çizilerek ve tarihinde belirtildiği bir parafıyla yapıp yapılmadığı.

Araştırmanın İKU ilkelerine uygun yürütülüp yürütülmediğinin bir ölçütü de monitör (izleyici) ziyaret notlarının denetçi tarafından incelenmesi sonucunda ortaya çıkabilir.

Araştırmanın güvenilirlik açısından değerlendirilmesinde araştırma süresince görülen advers olay ve/veya reaksiyonların incelenmesi önemlidir. Bunların ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde yapıp yapılmadığı, ilgililere bildirilip bildirilmediği, söz konusu olay veya reaksiyonun görülmesi durumunun araştırmanın gönüllü dışlama kriterleri içerisinde olup olmadığı, advers olay veya reaksiyon görülmesi halinde başka bir tedavi uygulandıysa bunun protokole uygunluğu denetçi tarafından incelenir.

Araştırma ürünlerinin nerede saklandığı, saklama koşulları, bu ürünlere kimlerin ulaşabildiği ve iade edilen araştırma ürünleri için uygulanan yöntemler de denetçi tarafından incelenir.

Araştırmalarda kullanılan ilaçların sayımı ve bunlara ait kayıtlar, araştırmada numune transferi varsa bunların hangi koşullarda ve nasıl yapıldığı da denetçi tarafından incelenir.

Araştırmaya özel durumlar söz konusu ise, bunlar da değerlendirilir. Örneğin gebelik testi ile ilgili uygulamaların nasıl yapıldığına dair kayıtlar incelenir.

Denetim faaliyetlerine yönelik Sağlık Bakanlığı tarafından klinik araştırma merkezleri, destekleyici, klinik araştırmalara katılan laboratuvarların denetimi ile denetim raporu hakkında dört ayrı kılavuz hazırlanmış olup, bunlarda da detaylı olarak bilgiler yer almaktadır (<http://www.ieg.gov.tr>).

Klinik ilaç araştırmalarında yapılan denetimin sağladığı birçok fayda vardır. Bunlardan bazıları şunlardır:

- i. Sağlık otoritelerinin resmi gözetimine kanıt sağlar.
- ii. Araştırmalarda uluslararası standartların kullanıldığını doğrularak uluslararası güveni artırır.
- iii. Gönüllülerle ve yeni ilaçların potansiyel kullanıcılarına klinik ilaç araştırma verilerinin üretilmesinde kullanılan metodların bilimsel olarak geçerli ve etik olarak uygunluğuna, doğru ve tekrarlanabilir veriler ürettiğine dair güvence sağlar.
- iv. Yeni ilaçların geliştirilmesini ve uluslararası pazarlanmasını hızlandırır.
- v. Dünyanın farklı yerlerinde üretilen klinik araştırma verilerinin karşılıklı tanınmasını teşvik eder, böylece yapılan klinik araştırmanın gereksiz tekrarı önleyerek riskini azaltır.
- vi. Denetim sürecinin açık ve şeffaf olması, eğitici sürece de katkıda bulunur.
- vii. Yapılan denetim sonrası gelişen doğrulama ve değerlendirme süreci, sonraki düzeltici ve önleyici eylemlerin belirlenmesini sağlar. Böylece, denetim uzun dönemde kalite artışına katkı sağlamış olur.

Sonuç olarak denetim, hem denetçi için hem de denetlenen açısından gerçek anlamda bir eğitimidir. Denetim, klinik araştırmalarda sunulan verilerin uluslararası standartlara uygunluğunu, etik ve bilimsel yönden geçerliliğini ve savunulabilirliğini gösteren ve verilerin karşılıklı tanınmasına yol açan bir süreçtir.

**T.C. Sağlık Bakanlığı
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü**

Klinik Araştırmalara Katılan Laboratuvarlarla İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz

KLİNİK ARAşTIRMALARA KATILAN LABORATUVARLARLA İLGİLİ İYİ KLİNİK UYGULAMALARI DENETİMLERİNİN YÜRÜTÜLMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

Bu kılavuz klinik araştırmalara katılan analitik kimya, klinik biyokimya, hematoloji, mikrobiyoloji, histopatoloji, stoloji, genetik gibi laboratuvarların kontrolünde kullanılabilir. Kılavuzda sadece bu laboratuvarlar denetlenirken dikkate alınması gereken asgari unsurların genel bir taslağı bulunmaktadır.

Klinik araştırmalara katılan laboratuvarların denetiminde temel olarak Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuat dikkate alınmalıdır.

Denetim sırasında asgari olarak aşağdaki kontrol edilmelidir:

2. GENEL KONULAR

2.1. Arka Plan

2.1.1. İjin kapsamı ve sorumluluklar
2.1.2. Varsa, laboratuvarın akreditasyon durumu (örneğin: GLP, GMP, ISO, EN gibi)
- Ulusal akreditasyon gereksinimlerinin karşılanması,
- Klinik araştırma/araştırmalar bağlamında akreditasyonun ilşkisi.
2.1.3. Klinik araştırmalarla ilgili ijin oranı.

2.2. Organizasyon ve Personel

KAYNAKLAR

1. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik.
2. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu.
3. Nickols PC. Audits and inspections. Ignazio G, Hayes R. (ed) Principles of clinical research, Wrightson Biomedical Pub Ltd 2001;405-431.

Ekler

Cv- Dr. Ecz. Hilal İlbars