

DESTEKLEYİCİ VE SÖZLEŞMELİ ARAŞTIRMA KURULUŞU İLE İLGİLİ İYİ KLİNİK UYGULAMALARI DENETİMLERİNİN YÜRÜTÜLMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

Bu kılavuz, destekleyicinin merkezinde veya destekleyicinin araştırmayla ilişkili görevlerini yürüten sözleşmeli araştırma kuruluşlarında denetlenebilecek ve doğrulanabilecek olan asgari konuları içermektedir.

Denetlenecek konuların listesi denetimin kapsamına bağlı olup, denetim planında belirtilmelidir.

Açıklanan sürecin sorunsuz işlediğini doğrulamak için araştırmalardan elde edilen verilerin/belgelerin uygun bir örneği denetim sırasında kontrol edilmelidir.

2. DESTEKLEYİCİ VEYA SÖZLEŞMELİ ARAŞTIRMA KURULUŞUNUN KALİTE SİSTEMİNİN DENETİMİ

Bu tip denetimlerin amacı, klinik araştırmaların veri oluşturma, kaydetme ve raporlama işlemlerinin araştırma protokolüne, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesini sağlamak için destekleyici/sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından uygulanan kalite güvence ve kalite kontrol sistemlerini değerlendirmektir.

Destekleyici/sözleşmeli araştırma kuruluşu kalite sisteminin denetiminde asgari olarak aşağıdaki konular incelenmelidir:

2.1. Organizasyon ve personel

Amaç destekleyicinin/sözleşmeli araştırma kuruluşunun klinik araştırma faaliyetleri için iyi yapılandırılmış bir organizasyonunun ve her alanda yeterli sayıda nitelikli ve eğitimli personelinin bulunup bulunmadığını değerlendirmektir.

Asgari olarak aşağıdakiler incelenmelidir:

- Her alandaki önemli personeli tanımlayan organizasyon şemaları,
- Kalite güvence biriminin bağımsızlığı,
- Klinik araştırma sürecinin bütün aşamalarında görev alan personelin görev tanımı, nitelikleri ve aldığı eğitim.

2.2. Tesisler ve donanım

Amaç validasyon durumlarını ve denetlenen araştırmanın gereksinimlerine uygunluklarını belirlemek için tesisleri (arşivleme, araştırma ürününün saklanması gibi) ve kullanılan donanımı (bilgisayar donanımı, yazılım, iletişim gibi) tanımlamak ve değerlendirmektir.

2.3. Destekleyicinin/sözleşmeli araştırma kuruluşunun çalışma yöntemleri

Çalışma yöntemleri İyi Klinik Uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uygunluk yönünden incelenmelidir.

2.3.1. Klinik araştırmanın yürütülmesi ve sonlandırılması

Amaç klinik araştırmanın yürütülmesi ve sonlandırılması için uygulanan yöntemleri incelemektir.

Yöntemler asgari olarak aşağıdaki açılardan değerlendirilmelidir:

- Dokümanların hazırlanması: Protokolün, protokol değişikliklerinin, bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının (BGOF), araştırma broşürünün, olgu rapor formlarının ve diğer araştırma dokümanlarının formatı, içeriği ve dağıtımı,
- Araştırmacıların seçimi ve eğitimi,
- Yönetmeliklere ve kılavuzlara uygunluk.

2.3.2. İzleme

Amaç klinik araştırmaların izlemi için uygulanan sistemi değerlendirmektir.

Yöntemlerin asgari olarak aşağıdakileri içerip içermediği belirlenmelidir:

- İzlem faaliyetlerine ilişkin açıklama: izlem faaliyetlerinin planlanması, sıklığı, boyutu ve niteliği (vizitler, veri incelemesi gibi),
- İzlem raporlarının içeriği, yönetimi ve takibi,
- Destekleyicinin personelinin (veya atanmış temsilcilerinin) kaynak dokümanlara doğrudan erişimi için yapılan anlaşmalar ve gönüllülerin bilgilerinin gizliliğinin nasıl sağlandığı.

2.3.3. Araştırma Ürünü

Amaç araştırma ürününün İyi İmalat Uygulamaları ve İyi Klinik Uygulamaları konusunda mevzuata uygun olup olmadığını belirlemektedir.

Bu yöntemlerin asgari olarak aşağıdakileri sağladığı saptanmalıdır:

- Kalite kontrol gereksinimleri,
- Üretim, ambalajlama ve etiketleme,
- Saklama ve taşıma,
- Tedarik, sorumluluk, iadeler ve imha işlemleri,
- Randomizasyon ve kodların kırılması.

2.3.4. Numune kontrolü

Klinik araştırma sırasında kullanılan ve/veya elde edilen numunelerin kontrolü için uygulanan yöntemler incelenmelidir.

2.3.5. Güvenlilik ve advers olay bildirim

Amaç gönüllülerin güvenliğini ve ciddi advers olayların Bakanlığa, araştırmacılara ve etik kurullara bildirimini olumsuz etkileyebilecek bulguların incelenmesi ve iletilmesidir.

Asgari olarak aşağıdaki konulara ilişkin hususlar incelenmelidir:

- Araştırmacı tarafından advers olay/ciddi advers olay/SUSAR'ların belirlenmesi,
- SUSAR bildirim,

- Araştırmacılar tarafından ciddi advers olayların bildirilmesi,
- Araştırmacılar tarafından bildirilen ciddi advers olayların yönetimi,
- Güvenlilik güncellemeleri ve periyodik güvenlik raporları,
- Kullanılan bilgisayar sistemlerinin validasyonu.

2.3.6. Verilerin işlenmesi ve klinik araştırma/çalışma raporu

Amaç destekleyici/sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından klinik araştırma sırasında elde edilen verilerin işlenmesi ve klinik araştırma/çalışma raporunun bildirilmesi için kullanılan sistemi değerlendirmektir.

Yöntemlerin asgari olarak aşağıdakileri belirleyip belirlemediği saptanmalıdır:

- Verilerin işlenmesi, veri analizi ve bunlarla ilgili kontrol yöntemleri,
- Klinik araştırma/çalışma raporunun İyi Klinik Uygulamaları standartlarına uygun olarak hazırlanması,
- Kullanılan bilgisayarlı sistemlerin validasyonu.

2.3.7. Dokümanların arşivlenmesi

Amaç destekleyici/sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından uygulanan sistemin destekleyicinin/sözleşmeli araştırma kuruluşunun merkezinde arşivlenmesi gereken genel dokümanların ilgili mevzuatta belirtilen süre boyunca kullanılabilir, eksiksiz ve iyi koşullarda olmasını garanti edip etmediğinin belirlenmesidir.

Yöntemlerin asgari olarak aşağıdakileri içerip içermediği belirlenmelidir:

- Dokümanların arşivlenmesi için kullanılan sistem,
- Arşivlere kontrollü erişim.

2.3.8. Destekleyicinin/sözleşmeli araştırma kuruluşunun yoklama ve kalite güvence sistemi

Amaç destekleyicinin/sözleşmeli araştırma kuruluşunun klinik araştırmalarla ilişkili faaliyetlerini değerlendirmek için kendi kalite güvence sisteminin bir parçası olarak bir yoklama sistemi oluşturup oluşturmadığını belirlemektir.

Bütün yöntemlerin asgari olarak aşağıdakileri içerip içermediği belirlenmelidir:

- İzleme, veri yönetimi, güvenlik bildirim, klinik çalışma raporu oluşturulması ve bilgisayarlı sistemlerin validasyon işlemleri gibi önemli klinik süreçlerin denetimi,
- Yüklenicilerin denetimi.

Denetçiler asgari olarak aşağıdakileri de incelemelidir:

- Yoklama raporlarının formatı ve dağıtımının değerlendirilmesi,
- İyi Klinik Uygulamalarına ciddi ve/veya sürekli uyumsuzluk durumunda uygulanacak yöntemler,
- Yoklama programlarının/planlarının oluşturulması ve uygulanması için kullanılan yöntemler.

2.3.9. Görev tayini

Amaç çalışmayla ilişkili görevlerin yüklenicilere verilmesiyle ilişkili yöntemleri doğrulamaktır.

Denetçiler asgari olarak aşağıdakilerle ilgili yöntemleri incelemelidir:

- Yüklenicilerin ön seçimi ve devam eden seçimleri,
- Görev tayininin dokümantasyonu ve süre kayıtları,
- Sözleşme değişikliklerinin yönetimi,
- İlgili sözleşmelerin incelenmesi.

3. KLİNİK ARAŞTIRMAYA ÖZGÜ DENETİM

Bu tip denetimlerin amacı klinik araştırmaların ve veri oluşturma, kaydetme ve raporlama işlemlerinin araştırma protokolüne, İyi Klinik Uygulamalarına ve destekleyicinin SÇY'ne uygun olarak yürütülüp yürütülmediğini doğrulamaktır.

Araştırma sırasında geçerli olan yöntemler ve ihtiyaçlar dikkate alınmalı ve gerektiğinde denetim sırasında geçerli olanlarla karşılaştırılmalıdır.

Kontrol edilmesi gereken asgari noktalar şunlardır:

3.1. Klinik araştırmanın yürütülmesi ve sonlandırılması

Amaç klinik araştırmanın yasal ve idari gereklerinin yerine getirilip getirilmediğini belirlemektir. Buna göre asgari olarak aşağıdakiler incelenmelidir:

- Destekleyicinin görev ve işlevlerinin dağıtımı,
- Eğitim kayıtları,
- Araştırmacı seçimi ve anlaşmaları,
- İlgili mevzuat hükümlerinin yerine getirilmesi,
- Değişikliklerin sunulması ve onayı,
- Önemli tarihler:
 - Araştırmanın başlatılma tarihi,
 - Gönüllü/hasta kayıt dönemi,
 - Araştırma merkezlerinin kapatılması gibi.

3.2. İzleme (monitorizasyon)

Asgari olarak aşağıdakilerin kontrol edilmesi gerekir:

- İzleme planı/SÇY'lerin kullanılabilirliği, içeriği ve mevzuata ve İyi Klinik Uygulamalarına uygunluğu,
- Yürütülen izleme faaliyetlerinin sıklığı ve boyutu,
- İzleyicinin (monitörün) nitelikleri,
- İzleyici ziyaret raporları ve raporların destekleyici/sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından incelenmesi,
- Monitör ziyaretleri sonucu düzeltilmesi istenen işlemler.

3.3. Araştırma Ürünü

Asgari olarak aşağıdakilerin kontrol edilmesi gerekir:

- Üretim, ambalajlama, etiketleme ve kalite kontrolü,

- Araştırma ürününün tedarik edilmesi, üründen sorumlu kişiler, ürünün iade ve imha işlemleri (araştırma ürünü izleme sistemi),
- Randomizasyon ve kodların kırılması,
- Araştırmanın körlenmesi, maskelenmesi,
- Araştırma ürününün nakliyesi (soğuk zincir kurallarına uyulması gibi),
- Gönderilen ürünün teslim alındıktan sonra ve saklama sırasındaki durumu.

3.4. Güvenlilik ve advers olay bildirim

Asgari olarak aşağıdakiler kontrol edilmelidir:

- Araştırma protokolü uyarınca hızlandırılmış raporlama yapılmasını gerektiren ciddi advers olayların ve diğer advers olayların bildirim, takibi ve raporlanması,
- Güvenlilik güncellemeleri ve bunların iletilmesi.

3.5. Olgu Rapor Formu (ORF) veri doğrulaması

Aşağıdakilerin doğrulanması için seçilen ORF'ler kontrol edilmelidir:

- Araştırma protokolüne bağlı kalınması ve verilerin doğruluğuna, okunaklı olmasına ve zamanında sunulmasına dikkat edilmesi,
- ORF düzeltmeleri,
- İlk gönüllünün/hastanın ve son gönüllünün/hastanın çalışmaya dahil edildiği, çalışmayı tamamladığı ve araştırma ürününün gönüllüye/hastaya verilme tarihlerin tutarlılığı.

3.6. Veri yönetimi ve klinik araştırma/çalışma raporu

Asgari olarak aşağıdakiler kontrol edilmelidir:

- ORF'den veritabanına kadar veri izleme sistemi,
- Kullanılan bilgisayarlı sistemlerin validasyonu,
- Veri yönetimi,
- Araştırma protokolünde belirlenen istatistiksel analizler,
- Klinik çalışma raporunun içeriği,
- Uygulanan kalite kontrolü,
- İmzalar dahil klinik çalışma raporunun incelenmesi için kullanılan sistem.

3.7. Klinik çalışma dokümantasyonu ve arşivleme

İlgili mevzuat gereğince bütün gerekli belgelerin denetim sırasında hazır bulunup bulunmadığının belirlenmesi gerekir.

3.8. Denetim

Aşağıdakilerin belirlenmesi gerekir:

- Klinik araştırmanın önceden denetlenip denetlenmediği ve denetim raporlarının bulunup bulunmadığı,
- Denetçilerin nitelikleri.