

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 gereklerinin yerine getirilip getirilmediğini belirlemektir. Bu nedenle ilgili mevzuata ve İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine uyum şarttır.

Denetçi klinik araştırmanın yürütülmesi, gidişatı ve sonlandırılmasına ilişkin yasal ve idari konuları incelemelidir. Bu inceleme asgari olarak aşağıdaki hususları içermektedir:

2.1 Etik Kurul ve Bakanlık ile iletişim

Amaç:

- Bu merkezden sorumlu Etik Kurulun belirlenmesi ve merkezin organize olduğuna ve geçerli ve ilgili mevzuata uygun olarak faaliyet gösterdiğine ilişkin bir beyan sunup sunmadığının kontrol edilmesi,
- Etik Kurulun Bakanlık tarafından onaylanıp onaylanmadığı,
- Merkezde araştırmaya başlanmadan ve herhangi bir değişiklik yapılmadan önce Etik Kurulun ve Bakanlığın onayının/olumlu görüşünün (imza ve tarih atılmış olmalı) alınıp alınmadığının ve araştırmayı, araştırmacıyı, incelenen dokümanları ve bu dokümanların versiyonlarını açıkça belirtip belirtmediğinin belirlenmesi,
- Koordinasyondan sorumlu araştırmacının veya destekleyicinin araştırma başlatıldığında Etik Kurula sunulan bütün raporların kopyalarını ve onay/olumlu görüş ve diğer bildirimlerin alınmasından önce bütün işlemlerin ve modifikasyonların raporlarının kopyalarını saklayıp saklamadığını belirlemek,
- Yıllık raporların Etik Kurula ve Bakanlığa sunulup sunulmadığını belirlemek,
- Gerekli ve mevcut yazılı çalışma yöntemlerini kontrol etmek,
- İlgili mevzuat hükümlerinin yerine getirip getirilmediğini belirlemek; araştırmanın bildirimlerinin/izninin, protokolda yapılan değişikliklerin, advers olaylarla ilgili bilgilerin, raporların aktarımının ve her türlü bilgi alış verişinin İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yapılıp yapılmadığını kontrol etmektir.

2.2 Diğer iletişimler

Merkezde araştırmayı yürütmek için alınması gereken başka bir izin olup olmadığı ve araştırma merkezindeki ilgili kişilere, araştırmayla ilgili kişilere (anabilim dalı başkanı, başhekim, klinik şefi, eczane, laboratuvar gibi) yeterli bilginin verilip verilmediğini kontrol etmek gerekli olabilir.

Sigorta ve tazminat dokümanları da kontrol edilmelidir.

3 KURUMSAL KONULAR

3.1. Organizasyon ve Personelin Kontrol Edilmesi:

- Organizasyon şemaları (tesis yönetimi ve bilimsel organizasyon şemaları),

- Sorumlu araştırmacı tarafından yapılan sorumluluk dağıtımına ilişkin dokümantasyon,
- Varsa Kalite Güvence ve Kalite Kontrol Sistemleri,
- Varsa Standart Çalışma Yöntemi (SÇY) sistemi,
- Acil eylem planları (örneğin donanım hatalarına bağlı meydana gelebilecek istenmeyen durumlarda neler yapılacağının ele alınması gibi),
- Personel (nitelikleri, sorumlulukları, deneyimi, uygunluğu, aldığı eğitim programları, eğitim kayıtları, özgeçmişi),
- Yapılan klinik araştırma sayısı ve özellikleri,
- Klinik araştırma işlerine ayrılan zamanın oranı.

3.2. Araştırmanın merkezde yürütölme koşullarının kontrol edilmesi:

- Destekleyici ve araştırmacı arasındaki sözleşmeler,
- Araştırma ekibinin nitelikleri ve söz konusu klinik alandaki deneyimi,
- Araştırmanın yürütölmesi için görev ve işlev dağılımlarını açıklayan dokümantasyon,
- Araştırmacının ve personelin iř yükünün araştırmanın gereklerine uygunluğu,
- Merkezin araştırma için düzenlenmesi:
 - Organizasyon şeması,
 - İyi Klinik Uygulamalar eğitimi,
 - Araştırmaya özel eğitim,
 - Araştırmaya özel donanım,
 - Araştırmaya özel yöntemler.
- Araştırma için planlanan zaman çizelgesine uyum,
- Protokolün ve eklerinin doğru versiyonlarının doğru biçimde uygulanması.

Denetçi, ayrıca denetlenen merkezde bir hastanın/gönüllünün araştırmaya dahil edildiği/seçildiği ilk tarihi ve son hastanın/gönüllünün son ziyaret tarihini kontrol etmelidir.

3.3. Tesisler ve donanım

Amaç araştırmanın yürütölmesi sırasında kullanılan yöntemlerin ve donanımın uygun kullanım, yeterlik ve validasyon durumunun doğrulanmasıdır. Denetim aşağıdakilerin incelenmesini içerebilir:

- Kullanılan donanım,
- Tesisler,
- Bunların protokol gereklerine ve denetlenen araştırmanın niteliklerine uygunluğu.

3.4. Biyolojik numunelerin kontrolü

Amaç biyolojik numunelerin kontrolüne ilişkin koşulları ve dokümanları incelemektir. Buna göre:

- Toplama: Bu görevi yürütmekle sorumlu kişi, tarihler ve etiketleme dahil ambalajlama yöntemleri,

- Numunelerin analizden veya nakliyattan önce saklanması koşulları,
- Nakliyat koşulları.

3.5. Dokümantasyonun organizasyonu

Amaç araştırmaya ait genel dokümantasyonun hazır bulunup bulunmadığını, tarih ve imza içerip içermediğini ve uygunsuz araştırma merkezinde arşivlenme şartlarını belirlemektir. Ayrıca aşağıdaki gönüllü/hastalara ait dokümanların hazır bulunup bulunmadığı, tamamlanıp tamamlanmadığı ve araştırma merkezinde arşivlenip arşivlenmediği belirlenmelidir. Buna göre:

- Kaynak dokümanlar (hasta çizelgeleri, röntgen, vs.),
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dokümanları,
- Olgu Rapor Formu (ORF).

Araştırma raporundan veya ORF'den alınan verilerin bir örneği kaynak dokümanlarla karşılaştırılarak doğrulanmalıdır.

3.6. İzleme ve yoklama

Mümkünse aşağıdaki hususlar incelenmelidir:

- Destekleyici tarafından izleme: Destekleyiciden talep edildiğinde araştırma merkezindeki ziyaretlerin sayısı, kapsamı ve tarihleri, ayrıca monitör ziyaret raporlarının içeriği,
- Monitörün yapması gereken işlemler: Ziyet günlüğünü takip etmek, planı ve SÇY'leri takip etmek.

3.7. Bilgisayarlı sistemlerin kullanılması

Bilgisayarlar, araştırmaya özel ve destekleyici tarafından tedarik edilmiş olabilir (e-ORF'ler, e-hasta günlükleri, sesli randomizasyon sistemleri (Interactive Voice Response Systems (IVRS)), veya merkeze özel olabilir ve merkezdeki olağan donanımın bir parçası olabilirler (tıbbi kayıtlar, çevrimiçi laboratuvar verileri, EKG kayıt verileri gibi). Araştırma için bilgisayarlı sistemler kullanılmışsa bu sistemlerin validasyon durumunun sorgulanması gerekmektedir.

4 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Amaç gönüllülerden/hastalardan (tıbbi kayıtları incelenen gönüllüler/hastalar dahil) veya gönüllülerin yasal temsilcilerinden araştırmaya girmeden önce ilgili mevzuata uygun olarak bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınıp alınmadığını belirlemektir. Bunun için en az aşağıdakiler kontrol edilmelidir:

- Gönüllülerin araştırmaya alınması sırasında Etik Kurul tarafından onaylanmış ve Bakanlık tarafından izin verilmiş bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (ilgili mevzuata göre imzalanmış ve tarih atılmış),
- Etik Kurul ve Bakanlık tarafından onaylanan gönüllü bilgilendirme sayfasının ilgili mevzuata uygun olup olmadığının belirlenmesi,
- Merkezin gönüllüye/hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir kopyasını vermek için yaptığı uygulama yöntemi,
- Yetkililerin tıbbi kayıtlara ulaşması için verilen onay.

5 GÖNÜLLÜ VERİLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç araştırma ekibinin kaynak veri doğrulaması yoluyla klinik araştırmayı onaylı protokole ve eklerine uygun olarak yapıp yapmadığını kontrol etmektir. Kaynak veri doğrulamasında kaynak kayıtlarını, organizasyonlarını, eksiksizliklerini ve okunabilirliklerini dikkate alarak değerlendirmek gerekir. ORF'ye kayıtlı verilerin düzeltmelerinin ilgili mevzuata göre yapılıp yapılmadığının değerlendirilmelidir.

Denetleme planında gönüllüler için aşağıdakiler kontrol edilmelidir:

5.1 Klinik araştırmaya dahil edilen gönüllülerin nitelikleri

Amaç gönüllülerin araştırmaya dahil edilmesi işlemlerinin onaylı protokole uygun olarak yapılıp yapılmadığının ve/veya protokol ihlallerinin belgelenip belgelenmediğinin ve çalışma raporunda bu hususların açıklanıp açıklanmadığının kontrol edilmesidir.

Bu amaçla asgari olarak aşağıdakiler kontrol edilmelidir:

- Araştırmaya alınan gönüllülerin var olup olmadıkları, araştırmaya katılıp katılmadıkları,
- Gönüllülerin katılımının tıbbi kayıtlara geçirilip geçirilmediği,
- Katılan gönüllülerin dahil olma kriterlerine uygun olup olmadıkları ve protokolde belirtilen dahil edilmeme kriterlerinden herhangi birisinin mevcut olup olmadığı.

5.2 Gönüllülerin ziyaret takvimi

Amaç protokolde belirtilen gönüllü ziyaret takvimine uyulup uyulmadığını belirlemektir. Bu kontrol araştırmaların doğru tarihlerde yapılıp yapılmadığını değerlendirmek amacı ile araştırma ziyaretlerinin gerçekleştiği tarihlerin bir incelemesini içermelidir.

5.3 Etkililik ve güvenilirlik verileri

Amaç ORF'ye kaydedilen etkililik ve güvenilirlik verilerinin araştırma sırasında elde edilen kaynak verilerle uyum içinde olduğunun ve yeterli veri yönetimi yöntemlerinin uygulandığının doğrulanmasıdır.

Sonlanım noktalarıyla ilişkili veriler, gerekirse denetimin kapsamına uygun olarak kaynak dokümanlarla karşılaştırılmalıdır.

Etkililik ve güvenlik verileri, araştırma merkezinin kayıtlarına geçirilen advers olayların ORF'ye de geçirilip geçirilmediğine ve ilgili mevzuata uygun olarak destekleyiciye, etik kurula ve Bakanlığa iletilip iletilmediğine ilişkin incelemeleri içermelidir.

Güvenlilik verilerinin doğrulanması sırasında, tedavilerden erken çekilmelerin ve araştırma dışı kalma durumlarının da değerlendirilmesi gerekir.

5.4 Eşzamanlı tedavi ve araya giren hastalıklar

Eşzamanlı tedavilerin ve araya giren hastalıkların protokole uygun olarak kontrol edildiği ve ORF'ye ve kaynak dokümanlara kaydedildiği doğrulanmalıdır.

6 ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KONTROLÜ

Amaç araştırma ürünüyle ilgili bütün faaliyetlerin protokole ve diğer çalışma dokümanlarına uygun olarak yapıldığını doğrulamaktır.

Asgari olarak aşağıdaki dokümanların incelenmesi gerekir:

- Araştırma ürünün/ürünlerinin ve araştırmayla ilişkili materyallerin kullanımıyla ilgili talimatlar (protokole veya araştırma broşürüne dahil edilmemişse),
- Araştırma ürünün/ürünlerinin nakliye kayıtları:

- Ürünün teslim alındığı tarihler ve miktarlar.
- Bu kayıt seri numaralarını (destekleyicinin merkezinde saklanan bilgilerle tutarlılığı kontrol edilmeli), son kullanma tarihlerini, ürüne ve gönüllülere atanan kodları da içermelidir.
- Tedaviye atanma, randomizasyon ve kodların kırılmasıyla ilgili dokümantasyon,
- Araştırma ürünü/ürünleri ile ilgili merkezdeki sorumluluk:
 - Ürünün dağıtıldığı veya iade edildiği tarih ve miktar, alıcıların kimliği (hastanın/gönüllünün veya yetkili kişinin kodu). Bu kayıt seri numaralarını, son kullanma tarihlerini, ürüne ve gönüllülere atanan kodları da içermelidir.
 - Varsa tekrar etiketlemeyle ilgili dokümantasyon.
 - Destekleyiciye iade edildiği tarih ve miktar: İade alındı belgesi (kayıt seri numaralarını, son kullanma tarihlerini, ürüne ve gönüllülere atanan kodları da içermelidir).
- Ürün merkezde imha edilmişse araştırma ürünün/ürünlerinin imha edildiğine ilişkin dokümantasyon:
 - Tarihler ve miktar,
 - Dokümantasyon veya alındı belgesi.
- Tedaviye uyum,
- Diğer geçerli faaliyetler:
 - Saklama koşullarının ve kayıtlarının uygunluğunun kontrol edilmesi (soğutucu, dondurucu ve kontrole tabi maddeler gibi),
 - Bu faaliyete ait eczaneden veya kurumdan alınan belirli SÇY'lerin incelenmesi,
 - Araştırma ürünün/ürünlerinin teslim alınmasından dağıtılmasına kadar ürüne kontrollü erişim sağlanıp sağlanmadığının kontrol edilmesi,
 - Etiketlemenin geçerli gereksinimlere uygun olduğunun doğrulanması,
 - Araştırma ürünün/ürünlerinin ücretinin kim tarafından karşılandığının kontrol edilmesi.

Denetçiler gerektiğinde bu dokümanlara araştırma merkezinin ve/veya destekleyicinin SÇY'ne ve/veya araştırma ürünün/ürünlerinin kontrolüne ilişkin gereksinimlere uygun olarak imza ve tarih atılıp atılmadığını kontrol etmelidir.