

KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA KALİTE GÜVENCESİ

Dr. Bora SEVER

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Senior Auditor

İnsanlardaki klinik ilaç denemeleri sırasında araştırmacıların ve araştırmayı destekleyenlerin uyması gereken etik, bilimsel ve teknik kurallar 'İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu' şeklinde standartlaştırılmıştır.

İKU KILAVUZU

Bu kılavuzun amacı, tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için, yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktır. Bu bağlamda İKU kılavuzunun

destekleyiciye verdiği sorumluluklardan biri de klinik araştırmalarda kalite güvencesi sistemlerinin kurulmasıdır.

Bugün çok merkezde yürütülen bir araştırmada, destekleyici bir çok sorunla mücadele etmek durumundadır. Klinik çalışmanın yürütüldüğü ülkelerde yürürlükte olan ve

birbirinden farklılık gösteren yasa ve yönetmeliklerin bulunması, çok fazla sayıda yerel etik komite ile temas içinde olunması, ülkelerdeki medikal uygulamaların farklılık göstermesi, farklı sözleşmeli araştırma kuruluşları (SAK) ile çalışılması, araştırmada yer alan personelin bilgi ve tecrübelerinin birbirlerinden farklılık göstermesi gibi çok değişik konuları bu sorunlara örnek verebiliriz. Bu durumda akıllarda olan temel soru şudur: Destekleyici, yürüttüğü çalışmanın İKU'ya uyumunu (*compliance*) nasıl sağlayacaktır ve ilgili resmi kuruluşlar İKU'ya uyumu nasıl ortaya koyacaklardır (*verification*). Destekleyici tarafından kurulacak kalite kontrol sistemlerinin temel amacı bu sorulara doğru yanıt verilmesini sağlamaktır.

Bugün, imalat ve hizmet endüstrilerinde kalite güvencesi için kurulmuş ve ISO 9000 olarak



adlandırılan kapsamlı bir standartlar kümesi bulunmaktadır. ISO 9000 serileri bir firmanın kalite sisteminin geliştirilmesini, belgelenmesini ve çalıştırılmasını ister. Klinik ilaç araştırmalarında ise bu alanda kullandığımız kalite standardı İKU'dur. Ancak, İKU ile ISO 9000 standartlar kümesini karşılaştırdığımızda benzerlikler olduğunu da görmekteyiz. Örneğin, ISO 9001'in doküman kontrolü (4.2.3) ile ilgili bölümü, kullanılacak dokümanların etkinliklerinin (*adequacy*) kullanılmadan önce onaylanması, periyodik gözden geçirme, güncelleştirilme, yeniden onay, kullanılmayanların kullanımdan kaldırılması ile ilgili iken; İKU'da buna benzer olarak Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY), protokol, olgu rapor formu (ORF), araştırmacı broşürü gibi dokümanlar hakkında uyulacak standartları görebiliriz. Yine ISO 9001'de ölçüm, analiz, sistem iyileştirmeleri ve müşteri memnuniyetinin ölçümüne ilişkin standartlar verilirken, İKU'da da buna karşılık gelen izleme, yoklama ve uyumsuzluk durumlarında alınması gereken aksiyonlar ile ilgili standartlar vardır.

Bugün klinik ilaç araştırmalarına dahil olan herkes, bir şekilde, İKU'da tarif edilen ve ilgili gruplar tarafından oluşturulan kalite güvencesi sistemi içinde faaliyet göstermektedirler. Destekleyicinin SÇY'leri, İzleyici'nin (Monitör) kullandığı kalite kontrol formları, araştırmacılara verilen İKU eğitimi, çalışmada yer alan personelin eğitim dosyaları gibi çok çeşitli aktiviteler bu sistemin parçalarını oluşturmaktadır. Klinik ilaç

araştırmalarında faaliyet gösteren uluslararası firmalara ya da SAK'lara bakıldığında, genelde hepsinde kalite güvencesi sistemlerinden sorumlu bir departmanın bulunduğunu görmekteyiz. Bu departmanların faaliyet alanları genelde 3 temel alanı kapsamaktadır:

- 1 Süreç Kontrol (*Process Control*)
- 2 Eğitim (*Training*)
- 3 Süreç İzleme (*Process Monitoring*)

Organizasyonların büyüklüğüne ya da projelerin şartlarına göre bu alanlardan sorumlu eleman sayıları değişmekle birlikte, yapılan tüm faaliyetler temelde benzerlik göstermektedir. Son yıllarda internet kullanımının artması ve teknolojik gelişmelere paralel olarak bu alanda da aktiviteler elektronik ortama doğru taşınmaktadır. Buna örnek olarak artık pek çok araştırıcı tarafından kullanılan elektronik ORF'nun kendi kendine kalite kontrolü yapması ya da destekleyicinin çalışma ile ilgili SÇY'lerini "web" tabanlı bir ortamda bulundurmasını verebiliriz.

Süreç Kontrol

Klinik ilaç araştırmalarında destekleyicinin, protokole nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak gösterilmeyen belirli etkinliklerin ve testlerin yapılması için verdiği standart ve ayrıntılı talimatlarla Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY) denir. Bu talimatlar, bir araştırma ile ilgili bütün işlevlerin ve faaliyetlerin verimli bir şekilde uygulanmasını ve yürütülmesini

sağlayan genel bir çerçeveyi teşkil eder. Ancak, SÇY'nin hazırlanması ve uygulanması araştırmalarda yalnızca destekleyicinin sorumluluğunda değildir. Araştırmacılar ve Etik Kurullar da çalışmalarını yazılı esaslara ve yöntemlere göre yürütür. Klinik ilaç araştırmalarında istenilen kalitenin tutturulması, verilerin güvenilirliği ve çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumu açısından SÇY'nin varlığı son derece önemlidir. Bu nedenle, bugün klinik ilaç araştırmalarının hemen hemen her alanında SÇY hazırlanmaktadır. Ancak, SÇY'nin varlığı, arzu edilen hedefleri tutturmada ne kadar faydalı bir araç ise de, bir çok problemi de beraberinde getirmektedir. Bu problemlerin en önemlisi, kullanıcının SÇY'lere uymamasıdır. Bu durum çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenleri şöyle sıralayabiliriz:

- Kullanıcının ilgili SÇY'lerle ilgili eğitimi almamış olması veya yürürlükteki SÇY'lerin farkında olmaması,
- İlgili kişiye kullanacağı SÇY'lerin dağıtımının yapılmaması,
- SÇY'lerdeki değişikliklerin farkında olmaması,
- Hazırlanan SÇY'lerin çok karmaşık olması ve kullanıcılar tarafından hayata geçirilememesi, vb.

Eğer bir SÇY takımı hazırlanacaksa, birinci kural, ilgili SÇY'lerin nasıl hazırlanacağını tarif eden bir SÇY hazırlanmasıdır. Bu da çeşitli kısımlardan oluşmaktadır. Bu

kısımları şöyle sıralayabiliriz:

- **Giriş:** Genel bilgiler verilir. Bu bilgi içinde SÇY'leri hazırlayan kurumun bu alandaki kalite politikası ya da beklentileri, hedefleri anlatılabilir.
- **Amaç:** SÇY'lerin hangi amaçla hazırlandığını tarif eder.
- **Kapsadığı alan:** SÇY'lerin kapsadığı alanlar tarif edilir.
- **Tanımlar:** SÇY'lerde kullanılan tanımlar açıklanır.
- **Sorumluluklar:** SÇY'lerde görev verilen pozisyonların sorumlulukları tarif edilir.
- **Prosedür:** SÇY'lerin hazırlandığı alandaki prosedürün işleyişi tanımlanır. Örneğin, bir SÇY takımının nasıl hazırlanacağı anlatılacaksa, bu bölümde hazırlık, yazma (formatı ve ekleri tarif edilir), çeşitli gruplarca gözden geçirme, onay, dağıtım ve bunun izlenmesi, eğitim ve dokümantasyonu, uygulamaya nasıl ve ne zaman geçileceği, yeni kullanıcılara SÇY eğitimi, SÇY güncellenmesi, değişiklik gerekirse nasıl yapılacağı, kullanımdan kalkacak ise bunun nasıl yapılacağı, arşivleme ve varsa özel durumlar belirtilmelidir.

Bir SÇY takımının uygulamadaki başarısı, hazırlanacağı sırada mevcut proses ile ilgili olarak geliştirilen kalite kontrol sistemlerini içermesine de bağlıdır. Böylelikle hem SÇY kullanıcısının uyumu ortaya konmakta, hata payı düşürülmekte ve prosesin geliştirilmesine imkan verilmekte,

hem de kalite konseptine uygun hareket edilmektedir.

Eğitim

Klinik ilaç araştırmaları ile uğraşanların ve bu alanda çalışmak isteyenlerin üzerinde önemle durmaları gereken bir konu da eğitimidir. Eğitim o kadar önemlidir ki, bugün bazı uluslararası ilaç firmalarının verdikleri şirket içi eğitimler, örneğin ABD'de, bazı üniversiteler tarafından hazırlanmakta ve kredilendirilmektedir. İş başvuruları sırasında bu alanda alınmış olan eğitimler elemanların işe girme şanslarını büyük ölçüde artırmaktadır. Bir çok firma içinde eğitim departmanları bulunmaktadır. Gelişen teknolojiye paralel olarak internet ortamında da eğitimler verilebilmekte, hatta kişiler çeşitli konulardan sınava da girebilmektedirler. Şirketlerin eğitim için hazırlanmış oldukları eğitim malzemeleri de bulunmaktadır. Amaç, bir projeye dahil olacak kişilerin, nerede bulunurlarsa bulunsunlar, işi belirli bir standarda uygun şekilde yapabilmek için gerekli bilgi ve becerilere sahip olması, bunun belgelenmesi ve varsa eksikliklerin tespit edilerek giderilmesidir.

Eğitim alanları çok değişiklik gösterebilmektedir. Araştırmacıların İKU ve mevcut yasa ve yönetmeliklerle ilgili eğitimlerinden, çalışmada kullanılacak SCY'lerinin eğitimine kadar çok çeşitli konularda eğitim verilebilmektedir. Sektörde eğitim üzerine uzmanlaşmış firmalar bulunmaktadır. Klinik ilaç

araştırmaları alanında çalışan şirketlerin genelde eğitim ile ilgili SCY'leri bulunmaktadır. Bu prosedürler şirket içinde uygulanacak olan eğitim program ve metodlarını tarif ederler. İçerikleri hakkında örnek verecek olursak, bu prosedürlerde şirkete yeni katılanların oryantasyon programlarını, almaları gereken mecburi şirket içi ve dışı eğitimleri, çalışacakları alanlar ile ilgili hangi SCY eğitimlerinin alınması gerektiğini, alınan eğitimlerin nasıl değerlendirileceğini, çalışanların eğitim ve kariyer planlarını, eğitim kayıtlarının nasıl tutulacağını, eğer projeye bir de SAK dahil ise SAK elemanlarının eğitim prosedürlerini bulabiliriz.

Sektörde bugün yaygın olan uygulama, bu alanda çalışanların bir adet eğitim dosyalarının bulunmasıdır. Bu dosyada, çalışanın güncelleştirilmiş özgeçmişi bulunur. Bundaki amaç, çalışmada yer alan kişilerin eğitim durumlarının ve tecrübelerinin ortaya konmasıdır. Bazı ülkelerde bu alanda çalışanların sağlık bilimlerinden diploması olması şart koşulmuştur. Yine diğer bir yaygın uygulama da, çalışanların iş tanımlarının eğitim dosyasında bulunması ve bunun çalışan ve çalışanın amiri tarafından onaylanmasıdır. Böylece, çalışmada rol alanların iş tanımları ile aldıkları eğitim arasında ilişki kurulabilmekte, yapacakları işler ve işin sınırları hakkında bilgi sahibi olunmakta ve kişilerin işleriyle ilgili eğitim ihtiyaçları kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Eğitim dosyasında genellikle bulunan

diğer bir doküman ise eğitim kayıtlarıdır. Kabul gören uygulama, genelde şirket dışı eğitimlerde verilen diploma ve sertifikaların bir kopyasının eğitim dosyasına konması, şirket içi eğitimlerde ise bu aktivitenin bir forma işlenmesidir. Bu formda genelde eğitimin nerede ve ne zaman, kimin tarafından, hangi dilde, hangi konularda verildiği ve kimlerin katıldığı (isimleri ve pozisyonları) gibi bilgiler bulunur. Katılımcılar tarafından da imzalanan bu formların bir kopyası eğitim dosyasına konulmak üzere katılımcıya da verilir.

Süreç İzleme

Klinik ilaç araştırmalarındaki süreçlerin doğru işlediğinden emin olmak için yoklama (*audit*) yapılır. Yoklama, kalite güvencesi aktivitelerinin bir parçasıdır. Amacı, rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmanın yürütülüşünün ve protokol, İKU, Türkiye İçin İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir. Araştırmadan bağımsız, eğitimi ve deneyimi bakımından yoklamaları tam anlamıyla gerçekleştirebilecek nitelikte kişiler yoklama için görevlendirir. Yoklayıcılar (*auditor*) genelde klinik ilaç araştırmalarında deneyim kazanmış kişiler arasından seçilmektedir. En önemli özellikleri, destekleyici tarafından görevlendirilmiş olsalar da, yürütülen projeye bir bağlantısının olmamasıdır. Yoklayıcılar gözlemlerini yoklama raporlarına yazarlar ve ilgili karar

mercine gönderirler. Destekleyici, araştırmanın ya da sistemlerin yoklaması için neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağını ve yoklama raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SCY'ler hazırlamak ve yoklamayı buna uygun olarak yaptırmak zorundadır. Destekleyicinin yoklama planı ve yöntemleri, resmi makamlara yapılacak bildirimlerin araştırma bakımından önemine, araştırmada yer alan gönüllü sayısına, araştırmanın tipi ve karmaşıklığına, gönüllüler için öngörülen riskin düzeyine ve belirlenen sorunlara göre saptanmalıdır. Bu konuda belirli bir standart yoktur. Ancak, yoklama planı hazırlanırken proje yöneticisinin karar vermede kullandığı en önemli kaynaklardan biri izleyici raporlarıdır. Destekleyicinin görevlendirdiği kişi ve kuruluşların, araştırıcının veya araştırma yapılan kurumun protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uymadıklarının saptanması halinde, destekleyicinin uyuncun sağlanması için derhal harekete geçmesi, gerekli önlemleri alması ve gerektiğinde araştırmayı durdurması gerekir. Yoklama sırasında araştırcının yukarıda sayılan hususlara ciddi ve/veya sürekli uyumsuzluğu saptanırsa, destekleyici araştırcıyı araştırma dışında bırakma hakkına sahiptir. Araştırcı, gerekli kurallara uyumsuzluğu nedeniyle araştırma dışı bırakılırsa, durum derhal ilgili etik kurullara ve resmi makamlara bildirilmek zorundadır.

Yoklamalarda neler ölçülür?

Öncelikle mevcut yazılı prosedürlerin varlığına bakılır. Daha sonra bunlara uyum ortaya konur. Çalışmanın hedefine ulaşabilmesi için mevcut proseslerin etkinliği de değerlendirilir. Klinik ilaç araştırmalarında, yoklama raporlarında şu konular da ortaya konur:

- Çalışmada yer alan araştırmacının, izleyicinin ve personelin işlerini ne kadar doğru yaptıkları,
- Elde edilen verilerin resmi kurumlara verilip verilemeyeceği ve kullanılıp, kullanılmayacağı,

Destekleyici tarafından yapılan yoklamalar ilerde resmi kurumlarca da yapılabilecek istek ve yoklamaları kolaylaştırıcı zemin hazırlamaktadır. Şöyle ki: yoklama yapanın/yapanların gözlemleri ve bulgularının belgelendiği yoklama raporları, rutin olarak istenmemekle birlikte, ilgili resmi kurumlarca istendiği takdirde resmi makamlara verilir. Yine destekleyici, yoklama sertifikalarını, istendiğinde Sağlık Bakanlığınca ibraz eder.

Klinik ilaç araştırmaları ile ilgili yoklamalar üç gruba ayrılırlar:

- Araştırmacı yoklamaları
- Destekleyici yoklamaları
- Sistem yoklamaları

Yoklamalar zamanlama açısından da üçe ayrılırlar:

- **Tamamlanmış işlere yapılan yoklamalar:** Buradaki amaç

çok sınırlı da olsa, yapılan işlerde oluşan hatalarda düzeltme yapılabilmesi, ileride yapılacak işlerde oluşabilecek hataların önceden tespitinin mümkün olması ve yapılan işin mevcut kontrata uygunluğunun, mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumunun ve elde edilen verilerin doğru ve güvenilir olduğunun ortaya konmasıdır.

● **Mevcut işlere yapılan**

yoklamalar: Sorunların erken dönemde ortaya konulmasına ve bunların düzeltilmesine imkan verir. Bunlara ek olarak, işin kontrata uygun yürütüldüğü hakkında bilgi verir ve çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uygunluğunu ortaya koyar ve böylece, çalışmadan elde edilecek verilere güveni de artırır.

● **Gelecekte yapılacak işlere**

yapılan yoklamalar: Özellikle klinik ilaç araştırmalarının yürütüleceği kuruluş ya da çalışmada yer alacak kişilerin bu konudaki yeterliliklerinin ortaya konması açısından önemlidir. Yine, varsa mevcut eksikliklerin ortaya konması ve düzeltilmesine de imkan verir.