

İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA DENETİM

Ecz. Hilal İLBARS, Dr. Seyfullah DAĞISTANLI
Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

GİRİŞ

Bilindiği gibi, ilaç araştırmalarında sağlıklı veri elde etmenin olmazsa olmaz koşullarından biri denetimdir. Terminoloji olarak “monitörizasyon”dan “audit”e, denetimin, adı konmamış olsa bile belli bir derecelendirmesinden söz edilebilir.

Denetim, monitör aracılığı ile, ya da bağımsız profesyonellerden hizmet satın alınarak gerçekleştirilecek bir “iç denetim” olabileceği gibi, sırasında sağlık otoritesinin, yaptırımla sonuçlanabilecek denetimi de olabilir. Bu yazı, ilaç araştırmalarında denetim konusunda genel bir bilgi vermek, Dünya örneklerinden bahsetmek ve bir denetimde dikkat edilmesi gerekenler ve izlenmesi gereken yol hakkında ışık tutabilecek öğeleri derlemek amacıyla hazırlanmıştır.

GENEL ÖGELER

Güvenilir ve kaliteli bir denetim görüşüne ulaşmak için, denetim, gerekli eğitim ve yeteneğe sahip kişi veya kişilerce, bağımsız bir düşünce mantığı içinde, tarafsız ve dürüst olarak yapılmalıdır.

Denetim Öncesi Hazırlık

Bir denetime karar verildiğinde, işe planlama aşamasından başlanmalıdır. Öncelikle bir program hazırlanmalı, program konusunda tüm taraflara hazırlık yapmaya yetecek bir süre verilmeli, örneğin en az bir ay öncesinden denetim ile ilgili tüm taraflar yazılı olarak bilgilendirilmelidir.

Programda, iyi bir şekilde planlanmış bir denetim süreci ile, izlenecek yol ve denetim işleri ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

Denetleyicinin, denetime başlamadan önce, denetlenecek konu hakkında genel de olsa bilgi sahibi olmak amacıyla aşağıda sıralanan konularda bilgi edinmesi, denetimin kalitesini artırır:

- çalışma merkezinin bağlı bulunduğu kurum veya kuruluşun genel işleyişi hakkında bilgi,
- çalışmanın yapıldığı merkezin faaliyetleri,
- çalışma ekibi ve ekipteki her bireyin çalışmadaki rolü,
- çalışma dosyalarının saklandığı arşivin yeri,
- çalışmaya alınan gönüllülerin muayene edildiği yer,
- çalışmaya dahil edilen gönüllülerin bilgilendirilmiş



- gönüllü olur formunu imzaladıkları ve çalışmanın detaylarının anlatıldığı yer,
- çalışmaya özel buzdolabı ve alınan numunelerin saklandığı yer,
 - çalışma ilaçlarının saklandığı yer,
 - varsa laboratuvarın yeri,
 - Çalışmanın yürütüldüğü ülkedeki mevzuat hakkında detaylı bilgi edinerek, ilgili tüm yönetmelikler, kılavuzlar ve standart işleyiş yöntemlerinin yürürlük tarihi ve isimleri kaydedilmelidir. Çalışmanın yürütüldüğü ülkede, klinik ilaç araştırmasından ilgili mevzuatlar doğrultusunda sorumlu kişi veya kişilerin kimler olduğu belirlenmektedir.

Denetim

Denetimde en önemli unsur, güven ve tüm işlemlerin belgelerle kanıtlanmasıdır.

Araştırmacının bilgilendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar denetim süresi boyunca merkezde hazır bulunmalı ve sorulan sorular ile yapılan toplantılara aktif olarak katılmalıdır.

Denetime başlamadan önce, araştırma ekibi ile bir toplantı yapılmalı ve

- gönüllülerin nasıl bulunduğu,
- bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının nerede ve nasıl imzalandığı,
- araştırmaya başlamadan önce sponsorla yapılan

- toplantılarda protokolde karşılaşılan sorunlar üzerinde tartışılıp tartışılmadığı,
- araştırma öncesi bilgilendirme toplantılarına katılımların olup olmadığı,
 - daha önce benzer bir denetim geçirip geçirmediikleri,
 - araştırmacı (lar)nın ilaç otoritesi ile bağlantılı başka çalışmalara katılıp katılmadıkları hakkında bilgi edinilmelidir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının imzalandıkları tarihlerin, çalışmanın onay aldığı tarihten önce olup olmadığı,
- tanık ve hekimin gönüllülerden önce mi sonra mı formu imzaladığı,
- gönüllü olur formuna aktarılması gereken protokol değişikliklerinin aktarılıp aktarılmadığı ve
- gönüllülerin imzalama tarihleri kontrol edilmelidir.

Protokole uygunluk

- Çalışmaya katılan gönüllülerin, çalışmaya dahil edilme edilmeme kriterleri ile ilgili protokolde belirtilen koşulları sağlayıp sağlamadığı tek tek ve gönüllülerin en az %50'sinde kontrol edilmelidir.
- Çalışmanın protokolünde yer alan akış şemasında belirtilen ve her hafta yapılması gerekenler tek tek kontrol edilmelidir.
- Çalışma protokolünde belirtilen laboratuvar tetkiklerine ait tüm kaynak dökümanların bulunması gerekmektedir.

Kayıtlar

- Çalışma süresince yapılan tüm telefon görüşmelerinin ve yazışmalarının kaydedilmesi gerekmektedir.
- Hasta takip formlarının özenle, kaynak dökümanlara uygun olarak ve eksiksiz doldurulması, karalamaların olmaması, düzeltmelerin üzeri çizilerek ve tarihin de belirtildiği bir paraflla yapılması gerekmektedir.
- Monitör ziyaret notları, tarihleri ve saptanan eksikliklerin listesi ile çalışmaya katılan monitörlerin listesi kontrol edilmelidir.

Advers olaylar

- Çalışma sırasında görülen advers olayların zamanında bildirilip bildirilmediği,
- saptanan advers olayın çalışmanın dışlama kriterlerinde yer alıp almadığı,
- advers olay sonrası başka bir ilaç tedavisi yapılıp yapılmadığı,
- bu ilaçların ülkemizdeki ticari isimlerinden etkin maddelerini belirleyerek söz konusu ilaçların protokol gereği kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilmelidir.

İlaçlar

- Çalışmada kullanılan ilaçların nerede saklandığı,
- dolabı kimin açabildiği,
- ilaçları dolaptan kimin çıkardığı,
- ilaçları hastaya kimin verdiği ve geri getirilen ilaçları kimin teslim aldığı detaylı olarak sorgulanmalı,
- ilaç sayımına ait dökümanlar tek tek kontrol edilmelidir.

Özel durumlar

Çalışmaya alınan hastalarda, gerekliyse hamilelik testlerinin 24 saat öncesinden yapılıp yapılmadığı ve kaynak dökümanın olup olmadığı ile hamile formunun imzalatılıp imzalatılmadığı kontrol edilmelidir.

Uluslararası Denetim Örnekleri

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) denetimleri

Sağlık ve İnsan Servisi Bölümü'ne ait "Form FDA 483(4/03)" kullanılmaktadır. Bu formda;

- Denetim tarihi,
- Denetim sayısı,
- Denetlenen araştırmacının adı/ adresi/kurum adı,
- Denetimin tipi (GMP/GCP/GLP/ GDP vb),
- Denetimi yapanın adı/imza/ tarih yer almaktadır.

Formda, bunun sonuç raporu olmadığı, sadece araştırmacıya verilen ön bilgilendirme olduğu ve 15 gün içinde itiraz hakkı olduğu belirtilmektedir.

FDA'nin denetim sonuçları üç şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Sınıflandırma kodları

NAI (*No Action Indicated*):

Denetim sırasında uygunsuz hiçbir koşul veya uygulama yoktur.

VAI (*Voluntary Action Indicated*):

Uygunsuz koşullar var, ama sorunlar düzenleyici hareketleri doğrulayıcı yönde değildir. Herhangi bir düzeltme, araştırmacının gönüllülük ilkesine bırakılmıştır.

OAI (*Official Action Indicated*):

Uygunsuz koşullar var. FDA tarafından düzenleyici ve/veya idari önlemler gösterilir.

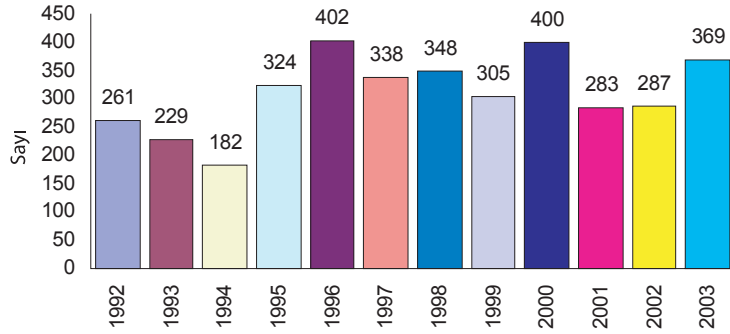
2. Eksiklik kodları:

| | | | |
|----|--|----|--|
| 00 | Hiçbiri | 10 | Otoritenin delegasyonunda uygunsuzluk |
| 01 | Kayıtların geçerliliği ile ilgili sorunlar | 11 | Araştırma ilacının ticarileştirme veya uygunsuz kullanımı |
| 02 | Gönüllü dur formunu sağlamada başarısızlık | 12 | 1572'de belirtilen ilave araştırmaların listesinde hata |
| 03 | Gönüllü dur formunda uyumsuzluk | 13 | Araştırma ilacını hastaların eşzamanlı olarak alması |
| 04 | İlaç sayımında uyumsuzluk | 14 | Eğer gerekiyorsa IRB (<i>Independent Review Board</i>) dokümanlarının temini ve onayındaki hatalar |
| 05 | Protokole uyumsuzluk | 15 | Değişikliklerin IRB'ye bildirilmesindeki ve gerekli raporlamaları bildirmedeki hatalar |
| 06 | Kayıtlarda uyumsuzluk ve yanlışlık | 16 | Advers reaksiyonları raporlamadaki hatalar |
| 07 | Onaylanmayan kararlı tedavi | 17 | Yanlış bilgilerin sunulması |
| 08 | Gönüllülere yapılan ödemelerde uyumsuzluk | 18 | Diğer |
| 09 | Araştırma ilacının sunulmasından önce ilacın onaysız kullanımı | | |

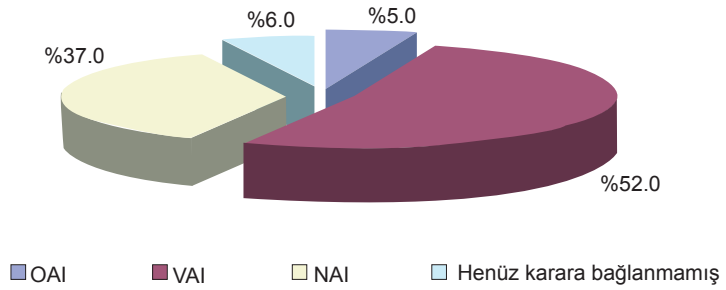
3. VAI ve VOAI eksikliklerinin toplam denetim sayısına oranı:

1998-31.12.2003 tarihleri arasında gerçekleştirilen 523 adet uluslararası FDA denetiminin ülkelere göre dağılımı aşağıdaki gibidir:

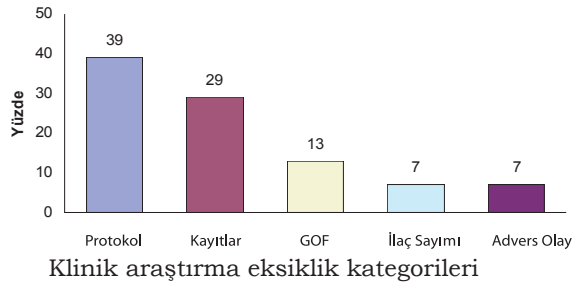
| | Denetim sayısı | | Denetim sayısı | | Denetim sayısı | | Denetim sayısı |
|--------------|----------------|------------|----------------|-------------|----------------|------------|----------------|
| Almanya | 37 | Yunanistan | 2 | Guatemala | 2 | Hong Kong | 3 |
| Macaristan | 6 | İrlanda | 1 | İsrail | 4 | İtalya | 27 |
| Japonya | 3 | Kenya | 1 | Litvanya | 3 | Letonya | 1 |
| Malawi | 1 | Meksika | 8 | Hollanda | 19 | Y.Zelanda | 3 |
| Nijerya | 1 | Norveç | 3 | Cezayir | 1 | Arjantin | 9 |
| Avustralya | 5 | Avusturya | 5 | Bahamalar | 1 | Belçika | 16 |
| Brezilya | 6 | Kanada | 107 | Şili | 1 | Çin | 2 |
| Kosta Rika | 5 | Çek Cum. | 3 | Hirvatistan | 2 | Danimarka | 8 |
| Dominik Cum. | 1 | Mısır | 1 | Estonya | 1 | Finlandiya | 13 |
| Fransa | 39 | Gabon | 1 | Panama | 1 | Peru | 4 |
| Filipinler | 1 | Polonya | 8 | Portekiz | 2 | Romanya | 1 |
| Rusya | 1 | Slovenya | 1 | G.Afrika | 18 | İspanya | 4 |
| İsveç | 26 | İsviçre | 1 | Tayvan | 1 | Tayland | 1 |
| İngiltere | 78 | Venezuela | 2 | Zambiya | 1 | | |



İlaç değerlendirme ve araştırma merkezinde gerçekleştirilen FDA denetimleri



Klinik denetimler (ulusal ve uluslararası) (1993) (n: 369)



Klinik araştırma eksiklik kategorileri

SONUÇ

Ulusal ölçekte çalışmaya alınan gönüllülerin korunmasını en temel unsur olarak alan denetim anlayışı, son yıllarda özellikle ruhsata yönelik uluslararası çalışmaların dünyada çok merkezli yürütülmeye başlanması ile, çalışmaların yanlılık açısından da denetimini ön plana çıkarmıştır. Bu doğrultuda ulusal otoriteler, ruhsata yönelik faz çalışmalarından pay kapabilmek için, ülkelerinde gerçekleştirilen

araştırmaların standardını yükseltmeye çalışmakta, denetimi de bu standartlara ulaşmanın bir aracı olarak algılamaktadırlar. Sağlık Bakanlığı, son yıllarda randomize gerçekleştirdiği denetimleri, gerek FDA ve diğer ilaç otoritelerinin uluslararası denetimine eşlik ederek, gerek ise gördüğü lüzum üzerine giderek sıklaştırmaktadır. Deneyimli denetirmcilerin yetişmiş olması ile, önümüzdeki dönemde rutin denetimler daha da sıklaşacaktır.