

# KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA KALİTE GÜVENCESİ - 2 ARAŞTIRICI YOKLAMALARI

Dr. Bora SEVER  
Pfizer, New York

**B**ir önceki makalede (bkz. İKU Dergisi 7, s: 30-35) belirttiğim gibi, klinik ilaç araştırmalarında yoklama (*audit*), klinik ilaç araştırmalarındaki kalite güvence aktivitelerinin bir parçasıdır.

**K**linik ilaç araştırmalarındaki yoklamalar 3 gruba ayrılırlar.

- Araştırmacı yoklamaları
- Destekleyici yoklamaları
- Sistem yoklamaları

Diğer bir yaklaşım ise klinik ilaç araştırmalarına zamanlama açısından yapılan yoklamalardır ki bunlar da 3'e 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 kontrata uygunluğunun, mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumunun ve elde edilen verilerin doğru ve güvenilir olduğunun ortaya konmasına yöneliktir.
- **Mevcut işlere yapılan yoklamalar:** Sorunların erken dönemde ortaya konması ve bunların düzeltilmesine

imkan verir. Bunlara ek olarak işin kontrata uygun biçimde yürütüldüğü hakkında bilgi vermesinin yanı sıra, çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uygunluğunu ortaya koyar ki çalışmadan elde edilecek verilere güveni de arttırmaktadır.

- **Gelecekte yapılacak işlere yapılan yoklamalar:** Özellikle klinik ilaç araştırmalarının yürütüleceği ya da çalışmada yer alacak kişi/kuruluşların bu konudaki yeterliliklerinin ortaya konulması açısından önemlidir. Yine, varsa mevcut eksikliklerin ortaya konması ve düzeltilmesine de imkan vermektedir.

Bu makalemizde ise klinik ilaç araştırmaları sırasında yapılan araştırmacı yoklamalarını tartışacağız. Klinik ilaç araştırmaları çok boyutlu olaylardır. Bu tür araştırmalara bir çok ülke dahil olmakta, projelerde farklı dil, kültür ve bilgi seviyesindeki insanlar çalışmaktadır. Çalışmalar



belli kurallar dahilinde yürütülmekte ve herkese her aşamada çeşitli sorumluluklar yüklenmektedir. Klinik ilaç araştırmalarında yapılan "yoklama"nın amacı, rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmamanın yürütülüşünün, Protokol, İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir.

Klinik ilaç araştırmalarında destekleyici yoklamalarına ek olarak, gelişmiş ülkelerin sağlık yetkilileri de kendi ülkelerinde yürütülmekte olan klinik ilaç araştırmalarında "yoklama" yapmaktadırlar. Hatta bu aktiviterler ülkeler arası işbirliğine dönüşmüş olup, ülkelerin resmi yetkilileri, yapılan yoklama sonuçlarını gerektiğinde birbirleriyle de paylaşmaktadırlar.

Destekleyici firmalar tarafından yapılan klinik ilaç araştırmalarında ise yoklama sonuçları ancak talep durumunda ilgili resmi kurumlara bildirilmekte, aksi takdirde "Gizli" sınıflandırması içinde tasnif edilmektedirler. İKU Kılavuzu'nun bu konudaki ilgili maddeleri "Yoklama raporları rutin olarak istenmemekle birlikte, Bakanlık tarafından istendiği takdirde resmi makamlara verilir (Madde 12.6)" ve "Destekleyici, yoklama sertifikalarını istendiğinde Bakanlığa ibraz eder (Madde 12.7)" şeklindedir.

Denetçiler "yoklama" sırasında yoklama için hazırlanmış Standart Çalışma Yöntemleri'ne (SÇY) göre hareket etmektedirler. Bu süreç ise İKU Kılavuzu'nda şöyle tarif edilmiştir:

*"Destekleyici, araştırmamanın veya sistemlerin yoklamasının, neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağını ve yoklama*

*raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SÇY'ye uygun olarak yapılmasını sağlar (Madde 12.3)".*

*"Destekleyici firmalarda yoklamaların sorumluluğu destekleyici firmaların kalite güvence departmanlarında çalışanlar elemanlarındadır. Destekleyici tarafından yaptırılan yoklama ve denetleme, araştırmadan sorumlu kişilerden bağımsız ve tarafsız kişiler ve kuruluşlar tarafından yapılır (İKU Kılavuzu Madde 11.1.4)".*

Kişisel tecrübelerime göre, araştırmacı yoklamalarındaki en büyük zorluk, "yoklama" prosedürünün araştırmacı tarafından tam olarak algılanamamasının getirdiği sıkıntılardan doğmaktadır. "Yoklama" konusunda deneyimsiz araştırmacılar genellikle yanlış olarak bilgisinin, tecrübesinin, elmanlarının ya da çalıştığı kurumun denetleneceği duygusuna kapılarak böyle bir süreç dahil olmaktan rahatsızlık duymaktadırlar. Bu rahatsızlık, araştırmacıda kendini "yoklama" sırasında saldırgan bir tutum almaya, veya süreçte hiç karışmama ya da olaya abartılı bir ilgi gösterme şeklinde gösterebilmektedir. Bazen de ne yapacağını tam olarak bilemediğinden yanlış anlamalara da yol açabilecek eylemde bulunulabilmekte ve sonrasında da oluşan olumsuzlukların düzeltilmesi için daha çok emek ve zaman harcanmaktadır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan "yoklamalar" yabancılar tarafından yapıldığı için, işin içine dil problemleri ve kültürel farklılıklar kaçınılmaz bir şekilde girmekte, zaten zor ve hassas olan yoklama süreci iyice sıkıntılı ve bazen içinden çıkılmaz bir hal alabilmektedir. Araştırmacılara bu konuda verilecek eğitimler, oluşabilecek olumsuzlukların önüne

geçmek için atılabilecek en etkili adımdır. Bunun yanında araştırmacının çalışmanın izleyicisi (monitör) ile yapacağı yakın işbirliği, yoklama sürecinin başarısı için en önemli şarttır. Olayın endüstri tarafında ise, yoklama yapacak kişiler için bir çok kriter aranmaktadır. Yoklama yapanların birden fazla dil konuşmalarının istenmesi, farklı kültürleri anlama, insan ilişkilerindeki deneyim, sorunları çözüme kabiliyetleri ve en önemlisi bu konudaki tecrübeleri destekleyici firmaların aradıkları temel özelliklerdendir.

## Neden araştırmacı yoklamaları yapılır?

1. Çalışmaya katılan gönüllülerin sağlık ve esenliğinin güvence altında olması.
2. İKU Kılavuzu ve yönetmeliklere, protokolün gereklerine ve uygulanmasına araştırmacının uyumunun ortaya konması.
3. Destekleyici firma prosedürlerinin çalışma sırasında ne derece izlendiğinin anlaşılması.
4. Ciddi ve sistemik olabilecek problemlerin bu prosedürlerin başarı ile uygulanması sonucu gözden kaçmadığının ortaya konması.
5. Güvenilir, doğru ve kanıtlanabilir bilgilerin elde edildiğinin kanıtlanması.
6. İleride prosedürlerin geliştirilmesine imkan verecek fırsatların tespiti.

Bu çeşit yoklamalar, çalışmanın yürütüldüğü merkez resmi kurumlara denetlenecek ise, size ve destekleyici firmaya ortada çözülmemiş ve farkedilmemiş ciddi ve sistemik bir sorun olmadığı konusunda güvence verir.

## Araştırmacılar "yoklama" için nasıl seçilirler?

Genellikle bir çok destekleyici firma, projenin yürütüldüğü tüm merkezler için yoklama istemez. Kabul gören uygulama, belirli sayıda araştırmacının seçilmesidir ve bu sayı, ilgili projede sorumluluğu olan herkese sistemlerin, prosedürlerin ve izleme aktivitelerinin etkin çalıştığı konusunda güvence vermemelidir.

Genelde aşağıdaki kriterlere uyan merkezler ve araştırmacılar "yoklama" için seçilirler.

1. Ruhsatı alınacak ilacı kullanacak hasta grubu üzerinde yapılan etkinlik, emniyet ya da doz ayarlamasına yönelik çalışmaların (*Pivotal Study*) yürütüldüğü merkezler ve araştırmacılar.
2. Çalışmaya oldukça fazla miktarda hasta alan araştırmacılar.
3. Bir seferde birden fazla çalışma yürüten araştırmacılar.
4. Rutin periyodik yoklama için seçilen ülkeler.
5. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK) tarafından yürütülen çalışmalar.

Burada akılda tutulması gereken en önemli nokta, pivotal çalışmaya katılan ülkeler aynı zamanda resmi makamlarca yapılacak yoklamalara da aday ülkelerdir.

## "Yoklama" çalışmanın hangi aşamasında yapılır?

Genellikle, araştırmacılar tespit edildikten sonra, devam eden çalışmaya gönüllülerin katılımını takiben, yoklama için koşullar oluşmaktadır. Zamanlama şu açıdan

önemlidir: Yoklama sırasında toplanacak veriler ileride çalışmada oluşabilecek ciddi ve sistemik sorunların tespitine ve çözümüne yardımcı olacak şekilde hem yeterince olmalı, hem de olabildiğince erken elde edilmelidir. Gerekirse bir merkezden elde edilen verilere dayanılarak diğer merkezlerin de yoklamasına karar verilebilir.

## "Yoklama" neleri kapsar?

### 1. Hazırlık:

Yoklama gününün tespiti önemlidir. Gün için tüm katılımcılar (araştırmacı, izleyici ve yoklamayı yapacak kişi ya da kişiler) önceden anlaşır. Yoklama sırasında eğer ziyaret edilecek ise eczane, laboratuvar gibi bölümlerden de randevu alınmalıdır. Yoklama günü ile ilgili bu gelişmeler mutlaka dokümanite edilmelidir. Denetçiler yoklama hazırlığına, denetlenecek merkez ziyareti öncesi başlarlar. Bu hazırlıkta destekleyicide bulunan çalışma ile ilgili dokümanlar ve varsa örnek olgu rapor formu incelenir. Detaylar denetçiler tarafından not edilir ve yoklama sırasında kullanılırlar. Tüm bu hazırlıkların diğer bir faydası da merkez yoklamasında zaman tasarrufu sağlamaktır. Yoklamalar genellikle bir kaç gün sürmekte, ancak araştırmacının tüm zamanını denetçi ile birlikte geçirmesine gerek duyulmamaktadır. Araştırmacıların yoklama günü üzerinde anlaşıldıktan sonra yoklamanın gidişini kolaylaştırmak bakımından bazı ön hazırlıklar yapmalarında fayda vardır. Araştırmacı dosyası, Olgu Rapor Formları, hasta kayıtları, Bilgilendirilmiş Olur Formları ve

çalışmayla ilgili her türlü orijinal doküman, yoklama günü için bir araya getirilmelidir. Eğer bazı veriler araştırmacının bilgisayarında tutuluyorsa ise denetçi, bilgisayardaki bu verileri de görmek isteyecektir.

Yoklama süresince mümkünse, denetçinin çalışacağı sessiz bir oda ve bir masa da ayarlanmalıdır. İzleyicinin yoklamaya katılmasında büyük bir fayda vardır, çünkü izleyici hem araştırmacıyı hem de merkezi yakından tanımaktadır. İzleyici aynı zamanda yoklama sırasında kaynak dokümanların yerini bulmada, gerekli bilgilere nasıl ulaşılabileceği konusunda ve gerekiyorsa dokümanların tercümesinde de katkıda bulunabilir. Bazı soruların cevaplandırılmasında araştırmacıya yardımcı da olabilir.

### 2. Araştırmacı ziyareti:

Yoklama, açılış toplantısı ile başlar. Bu toplantıda denetçi, araştırmacı ve ekibi ile tanışır. Tanışmayı takiben denetçi, yoklamanın amacı ve yoklama prosedürü hakkında bilgi verir. Daha sonra, çalışmanın nasıl yapıldığı, çalışmaya katılanların sorumlulukları, hangi kaynak dokümanların mevcut olduğu, gönüllülerin çalışmaya nasıl alındığı, bilgilendirilmiş olur formlarının nasıl doldurulduğu vb. sorular sorarak çalışma hakkında bilgi toplamaya çalışır. Gerekliyse çalışmayı yürüten ekip ile bire bir de görüşme yapabilir. Bu aktiviteleri takiben Olgu Rapor Formları incelenmeye başlanır. Olgu Rapor Formları'na kaydedilmiş bilgiler, hasta kayıtları ve ilgili diğer dokümanlar (laboratuvar sonuçları, bilgisayar

çaktıkları vb.) ile karşılaştırılır. Hasta kayıtlarının incelenmesi sırasında incelenen kayıtların hepsi resmi kayıtlar olmalıdır. Gerekliyse denetçiden gizlilik sözleşmesi istenebilir. Denetçi, çalışmanın nasıl yürütüldüğü ve elde edilen verilerin kalitesinin ortaya konması için gönüllüleri belli bir örnek içinde seçer. İncelenmek üzere seçilecek kayıtlar önceden bildirilmez. Bu nedenle, yoklama sırasında çalışmaya alınan tüm gönüllülerin kayıtları ve Olgu Rapor Formları hazır bulundurulmalıdır.

Araştırmacı dosyası da detaylı bir şekilde incelenir. Araştırmacının çalışmada kullanılan araştırma ürünlerinin depolanması ve kayıtlarının tutulması ile ilgili bir sorumluluğu var ise, ürünlerin depolandığı yer ve kayıtlar da incelenir. Bu sorumluluk eczaneye ait ise bu sefer eczane ziyareti yapılarak tutulan kayıtlar incelenir.

Araştırma sırasında, eğer araştırılan ilacın etkinliği ve emniyeti ile ilgili veri üretmek için araştırma merkezinde başka bölümler de (laboratuvar vb.) kullanılıyorsa buralara da ziyaretler yapılır ve çalışmada kullanılan donanım incelenir, kalibrasyon ölçümlerine ve bakım kayıtlarına bakılır. Bugün genellikle çok merkezli çalışmalarda merkezi bir laboratuvar kullanılmakta ve bu laboratuvarın yoklaması ayrı olarak yapılmaktadır.

Olgu Rapor Formları'nun ve araştırmacı dosyasının nasıl arşivlendiği, çalışma ve bilgisayar kayıtları da nasıl saklandıkları bağlamında incelenirler.

### 3. Kapanış ve Rapor:

Denetçi, yoklamanın son aşamasında araştırmacıya ve izleyiciye anlaşılmayan konular hakkında sorular sorar, yoklama sonucunu özetler ve araştırmacının sorularını yanıtlar. Araştırmacının çalışma ile ilgili, destekleyici ya da sözleşmeli araştırma kuruluşu ile olan teması hakkında yorumlar da alınabilir. Araştırmacın bu bakımdan yoklama açılış ve kapanış toplantılarına katılması önemlidir. Her ne kadar araştırmacının tüm yoklama sürecine katılması gerekirse de arzu ettiği an istediği safhada yoklamayı gözlemleyebilir.

Yoklama sonrasında yoklama raporu destekleyici firmanın bu konuda koyduğu prosedüre göre dağıtılır. Raporda gözlem ve bulgulara ek olarak, destekleyici firma ya da SAK tarafından sistem ve süreçte yapılması gereken değişiklik önerileri de bulunmaktadır. Bu nedenle bu doküman, şirket açısından "Gizli"dir ve araştırmacı ile paylaşılmaz. Yoklama raporu çalışma dosyasına konmaz.

Yoklama raporları resmi kurumlarca rutin olarak istenmez, ancak, Bakanlık tarafından istendiği takdirde resmi makamlara verilir (*İKÜ Kılavuzu Madde 12.6*). Yoklama sonrası denetçi, yoklama sırasındaki yardımlarından dolayı araştırmacıya bir teşekkür mektubu yazar. İzleyici, yoklama ile ilgili olarak - eğer gerekiyorsa daha fazla bilgi edinmek-ya da bazı belirsizlikleri açığa çıkarmak için araştırmacı ile temas edebilir. Yoklama raporunda belirtilen öneriler yerine getirildiği zaman ise destekleyici araştırmacı

merkeze yoklama yapıldığını kanıtlamak için yoklama sertifikası hazırlar.

## RESMİ MAKAMLARCA YAPILAN YOKLAMALAR

**A**merikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından araştırcıların yoklamasına yönelik çok kapsamlı programlar hazırlanmıştır. Bu program, ABD dışında da yürütülen pivotal çalışmalarını kapsamaktadır. Avrupa'daki resmi kurumlar da benzer programları son yıllarda uygulamaya koymuştur. Bu nedenledir ki, son yıllarda araştırcı yoklamalarının sayısı artmıştır ve bu tür çalışmalara katılan araştırcılar herhangi bir zaman yoklama sürecine tabi tutulabilirler.

FDA yoklamalarından elde edilen tecrübelerle göre, araştırcı yoklamalarında denetçilerin, çalışmanın nasıl yürütüldüğüne ve çalışma süresince yapılan izleme faaliyetlerinin belli bir standart içinde yapıldığını gösteren belgelere baktıkları görülmüştür. Çalışmalar başladıktan bir kaç yıl sonra da bu yoklamalar yapılabilirdiğinden, araştırcılar ve destekleyici firmalar çalışma dokümanlarının tam ve her zaman ulaşılabilir olmasını sağlamakla yükümlüdürler. Bu yoklamaların temel amacı, araştırcıların İKU'ya ve ilgili yönetmeliklere uyumunu ortaya koymak, izleme (*monitoring*) faaliyetlerinin süreçlere uygunluğunu anlamak, resmi kurumlara iletilen verilerin kayıtlarını incelemek ve bu kayıtlar ile iletilen bilgilerin doğruluğunu karşılaştırmaktır.

Bu yoklamaların 3 temel bölümü vardır:

1. Çalışma dokümanlarının incelenmesi,
2. Olgu Rapor Formlarındaki verilerin doğruluğunun kanıtlanması,
3. Araştırcılar ile mülakat yapılması.

Eğer bir araştırcı resmi makamlar tarafından yoklama için seçilirse, yoklamaya hazırlık için gerekli yardım destekleyici firma tarafından yapılacaktır. Bu nedenle, araştırcı resmi makamlarca yoklama için seçildiğini öğrendikten sonra en kısa sürede destekleyici firma ile temas kurmalıdır.

Araştırcı, resmi makamlarca yoklama için seçildiğini öğrendikten sonra en kısa sürede destekleyici firma ile temas kurmalıdır.