

FORUM:**Monitorizasyon Sorumluluğu**

İyi Klinik Uygulamalar Dergisi'nin bu sayfalarında klinik araştırmalar sırasında meydana gelen sorunlar, sorular ve görüşler tartışılmaktadır. Siz de görüşlerinizi, pratikte doğan sorun ve soruları İyi Klinik Uygulamalar Dergisi'ne ulaştırabilir, meslektaşlarınıza ışık tutabilirsiniz...

From: EC
Subject: Monitorizasyon Sorumluluğu

Sizinle aşağıda anlatacağım bir senaryoyu paylaşıp monitorizasyon sorumlulukları ile ilgili görüşlerinizi almak istiyorum.

Bir klinik çalışmanın izlemi (monitorizasyonu) için bir sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK) sponsor tarafından görevlendirilmiştir. Monitör merkezlerden birinin İyi Klinik Uygulamalar (İKU) ilkelerine uymadığını saptar. Sorunlar şunlardır:

1. Merkezdeki personel protokol, İKU ve diğer yasal hükümlerle ilgili olarak eğitimli değildir.
2. Kaynak belgeler ya tamamen yok ya da eksiktir.
3. Kaynak belgeler eksik olduğu için, protokolün gereklerinin tamamen uygulanıp uygulanmadığı anlaşılamamaktadır.
4. Laboratuvar raporları da bulunamamıştır, bu nedenle hasta güvenliğiyle ilgili sorunlar olabilir.

Monitör araştırmacıyla bu konuları görüşmek üzere bir türlü direkt temas kuramaz. Sorunları anlatan bir mektup gönderir, ama cevap alamaz. SAK, monitörün bu bulgularını iki kez monitorizasyon raporu ile sponsora iletir. Bu konuları konuşmak üzere sponsorla bir toplantı planlanır. SAK merkezin kapatılması gerektiği yönünde görüş bildirir. Sponsor reddeder. Araştırmacı çalışmada aktif olarak kalmaya devam eder ve var olan problemler aynen devam etmektedir.

Sorularım:

1. Monitorizasyonla ilgili sorumluluklar SAK'a devredildiğine göre, FDA gözünde de bu sorunların çözülememesinden SAK sorumlu tutulabilir mi?
2. SAK'ın bu bulgularını ve sponsorun cevabını FDA'ya ya da etik kurula bildirme yükümlülüğü var mıdır? Hastaların güvenliğine ait kuşkular olması durumunda bu durum değişir mi?
3. Eğer SAK'ın bu bulgularını bildirme sorumluluğu varsa, bu kez sponsorla SAK arasındaki gizlilik sözleşmesi ihlal edilmiş olmaz mı?

Görüşlerinizi bekliyorum! Teşekkürler,
EC

From: DB
Subject: Monitorizasyon Sorumluluğu

Etik Kurulu'na bu durumu bildirme yükümlülüğü var mı?
Bence hastaların maruz kalabileceği riskin şiddetini değerlendirmek açısından Etik Kurulu'nun bilgilendirilmesi gereklidir.
DB
Bir akademik amaçlı kurumda çalışan yönetici

From: DW
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Anlattığınız olaydaki sorunlar çok ciddi, ama çok sıkı çalışarak ve merkezdeki araştırmacıyla yapılacak toplantıda daha esnek davranarak halledilebileceğini düşünüyorum. Tecrübesiz merkezleri sponsor da çalışmalara dahil etme konusunda kararlıysa, SAK'ın diğer merkezlere göre bu merkezlere daha fazla çalışma sorumluluğu olduğunu düşünüyorum.

Eğer araştırmacı defalarca geçerli bir neden göstermeden toplantıya katılmıyorsa, ya da erteliyorsa, sponsora artık bu merkezle ilgili sorumluluk kabul etmediğimi yazılı olarak bildiririm. FDA ve etik kurulunu bu işe karıştırmak araştırmacılarla SAK'nu karşı karşıya getirmekten başka bir işe yaramaz. Tehditler içeren bir atmosferde araştırma yapmak mümkün olmayacaktır. Tabii bu arada özellikle hastalar açısından tehlikeli olabilecek derecede ciddi bir protokol ihlali olup olmadığını bilmediğimi için bu konuda bir şey söyleyemeyeceğim.

DW

Bir SAK monitörü

From: KS
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Bence kesinlikle o merkezde çalışmayı onaylayan Etik Kurulu'na bildirme sorumluluğu olmalı. Eğer olumsuzlukları araştırmacı bildirmiyorsa, o zaman SAK ya da sponsor bildirmeli.

Öte yandan aynı yerde bu şekilde profesyonelce yürütülmeyen başka araştırmalar da olabilir; SAK bu durumu öğrenebilecek durumda değildir, ama Etik Kurulu öğrenebilir. Eğer SAK ve/veya sponsor araştırmacının bildirme işlevlerini üstlenmezlerse, o zaman hastaların riske maruz kalma durumları devam edecektir.

KS

Etik Kurul Koordinatörü

From: TH
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Bence bu hikayede SAK çok zor durumda bırakılmış. Anlaşılan ne sponsor, ne de araştırmacı araştırmacının doğru dürüst yürütülmesi ile pek ilgilenmiyor. SAK sözleşmeyi iptal edip, sorumluluk üstlenmediğini deklare edebilir, ama belki yasal olarak bu o kadar kolay olmayabilir. Yasal olarak değil ama, ahlaken SAK bu durumu FDA'ye rapor etmeli bence.

Ama sonuçta her durumda günah keçisi SAK olacaktır. Eğer durumu yetkililere bildirirse sponsor ve araştırmacı SAK'ı suçlamak yoluna gidebilir. Aksine SAK hiçbir şey yapmazsa bu durumda otoriteler tarafından yapılacak muhtemel bir denetimde suçlu durumda kalacaktır.

İyi şanslar dilerim !!!

TH

From: LN
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Sorunuza forum üyelerinden gayet doğru profesyonel ve hukuki tavsiyeler aldınız. Benim de size tavsiyem şöyle bir "eylem / operasyon planı" yapmanız:

1. Öncelikle sponsorla olan kontratınızı devredilen sorumluluklar açısından detaylı olarak tekrar gözden geçirin.
2. SAK'ların ve sponsorların çoğu yürütmekte oldukları merkezlerin belli bir yüzdesinde FDA yoklamasına hazırlık amacıyla yoklama vizitleri de yaparlar. SAK'ın yoklama departmanı varsa bu merkezin yoklama listesine alınması için gerekli uyarıyı yapın. Zaten bu konu sponsorla imzalanmış olan kontratta da yer almalıdır. Eğer yoksa sponsorla bu merkez ek yoklama viziti yapılmasının gerekli olduğunu bildirin. Sponsor cevap vermezse bile siz yoklama vizitini yapın. Eğer sponsor bu isteğinizi reddederse, o zaman SAK olarak hiç bir sorumluluğunuz kalmaz.
3. Yoklama raporunda 3 nokta için eylem planı önerilmeli:
 - Merkezin yoğun eğitimi
 - Olabildiğince retrospektif olarak yapılabilecek düzeltmelerin yapılması
 - Sponsora SAK'ın devam etmeyi istemediğinin bildirilmesi
4. Bu durumda sponsor şu cevapları verebilir:
 - Merkezde yapılacak düzeltmelerden kaynaklanan ek harcamaları öder, ya da
 - Merkezi yüksek maliyet nedeniyle kapatır ya da final raporda FDA ile karşı karşıya gelir.
 - Ya da yine cevap vermeyebilir (CEVAP VERMEMEK DE BİR CEVAPTIR!)

Takiben SAK merkezin uyumunu artırabileceğini ve merkezde çalışmaya devam edebileceğini ya da (kontrata da dayanarak) artık o merkezle çalışmayacağını sponsora bildirir.

Eğer gerçekten bu merkezde güvenlik ya da etkinlik verilerini takip etmeyerek hastalar riske maruz bırakılıyorsa ve üstelik bu merkezde çok sayıda hasta varsa, çalışmanın sonunda yapılacak istatistik analiz sonuçları güvenli olmayacaktır. Bu durumda SAK sponsorda bir üst yönetimle (başkan ya da yönetim kurulu başkanı) temas kurmalıdır.

LN

xx CRO

Clinical Trial Project and Site Crisis Management

From: CP
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Sorduğumuz soruyla ilgili olabilecek bir FDA uyarı mektubunu e-maile göndermeye çalıştım, ama çok büyük bir dosya olduğu için gönderemedim. FDA websitesinde "FDA Warning Letters"da "Clincon Nisan 1999 dosyasını inceleyin.

*Saygılar,
CP
xx CRO*

From: SG
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Şimdiye kadar gelen cevapların çoğuyla ben de hemfikirim. Sizin yerinizde olsam, problemi çözmek için tüm gücümle çalışırım.Yapacağım ilk işi sorumlu araştırmacıya merkezindeki aksaklıkları anlatan bir mektup ve ekinde bilgi için FDA Araştırmacının Sorumlulukları Belgesi'ni göndermek olur. Mektupta benim şirkette kendisine karşı sorumlu olduğum proje yöneticisinin de katılacağı ve araştırmacının yardımcılarının da katılmasını isteyeceğim bir toplantı için randevu rica ederim. Bu mektubun birer kopyalarının sponsora ve şirketimdeki Kalite Güvencesi Departmanı'na da gönderirim. Bu toplantıda eksik verileri tamamlamaya çalışır ve araştırmayla ilgili kişilerin tekrar eğitime ihtiyacı olup olmadığını değerlendiririm. Protokole uyum ve hasta emniyeti ile ilgili konuların önemini vurgularım. En önemlisi konuya duygusalıktan tamamen uzak bir şekilde yaklaşırım. Araştırmacıya eksik veriler ve merkezin kötü organizasyonu nedeniyle çalışmadan çekilmesinin kendisi için özellikle ileride yapılacak olan klinik çalışmalara seçilebilmek açısından en iyi çözüm olabileceğini anlatmaya çalışırım. Yine de bazı araştırmacılar, sorumlulukların neler olduğunu tam olarak kavramadıkları için ortay sorunlar çıktığında monitöre kızabilirler. Ben bu durumlarda CenterWatch'tan aldığım, klinik çalışmalarla ilgili ayrıntıları anlatan bir dokümanı araştırmacıya veriyorum. Böylece klinik araştırmaların ne kadar detaylı bir konu olduğunu görüp, kendi sorumluluklarının farkına varmalarına yardımcı olmaya çalışıyorum. Umarım bu önerilerim yardımcı olur.

Saygılar,
SG
CRO

From: KG
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Bence konuya yanlış bir yönden bakılıyor. Siz polis değilsiniz, bir memursunuz. Yani sizin işiniz aksaklıkların tespitinden ibaret olmalı. Eğer saatlik ücretle çalışıyorsanız, bu merkez için harcadığınız zamanı sponsora fatura edersiniz. Eğer sabit ödemeli bir kontratla çalışıyorsanız, bu merkezden kaynaklanan sorunların neden olduğu emek ve maliyet artışını bildirirsiniz. Çünkü Madde 21CFR'ye göre "Merkezin uyumundan SİZ sorumlusunuz". Merkezdeki personeli yeniden eğitir, mümkün olduğunca kaynak belgelerin tamamlanmasını sağlamaya çalışırsınız. Lab sonuçları biraz çaba göstererek bulunabilir. Ve bunu takiben merkezi "şahin gibi" izlemeye alırsınız. CRO'nun Etik Kurulu'na karşı herhangi bir sorumluluğu yoktur; sorumluluk araştırmacınınındır.

FDA 21CFR, Madde § 312.52'e göre (Sorumlulukların sözleşmeli araştırma kuruluPuna devri maddesi);

Sponsor, sorumluluklarını kısmen yada tamamen bir SAK'a devredebilir. Bu devir yazılı olarak belgelenmelidir. Tüm sorumluluklar devredilmişse, bunu ifade eden genel bir sözleşme yeterlidir, ancak sorumlulukların bir kısmı devredeilmişse, bunların neler olduğu açıkça tanımlanmalıdır. Tanımlanmayan sorumlulukların devredilmediği varsayılır. Sponsor sorumlulukların devredildiği SAK'a, ilgili mevzuata uyumsuzluk durumunda sponsorun maruz kalacağı tüm yaptırımlar uygulanır. Yani yasa ve yönetmeliklerde "sponsor"a refere edilen tüm yaptırımlar, SAK için de geçerli olur.

Eğer araştırma FDA kurallarına göre yapılıyorsa, sponsora ait FDA'e raporlama sorumluluğu da SAK'a devredilmiş sayılmalıdır. Eğer tüm sorumluluklar devredilmişse, merkezin tekrar tekrar uyarılmasına rağmen uyumsuzluğu düzelmiyorsa, o merkezi kapatmak doğrudan SAK'ın sorumluluğundadır.

Saygılar ve selamlar!

From: UH
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Anlattığınız sorun bana çok tanıdık geldi. Ben de benzeri sorunlarla karşılaştım (Ben SAK'da değil, bir üniversitede çalışıyorum, ama ben de klinik çalışmaların içindeyim). Benim anladığıma göre bir çalışmanın monitörizasyonla ilgili sorumluluklarının bir SAK'a devredilmiş olması, tüm sorumlulukların da devredildiği anlamına gelmez.

GCP (ICH E6, bölüm 5.2.1) bu konuya çok net bir açıklama getiriyor: "Bir sponsor kendisine ait çalışmayla ilişkili tüm görev ve işlevlerini bir SAK'a devredebilir, ama çalışmaya ait verilerin kalitesi ve bütünlüğü ile ilgili nihai sorumluluk her zaman sponsora aittir."

Benim görüşüm tüm sorunları sponsorla tartışmak ve tüm tartışmaları ve alınan kararları yazılı olarak tutmak. FDA, Etik Kurulu ya da başka bir resmi otoritenin bilgilendirilmesi gerektiğini düşünmüyorum, ama sponsor yazılı olarak bilgilendirilmeli.

UH

From: PU
Subject: Monitörizasyon Sorumluluğu

Sponsorla Etik Kurulu arasında direkt ilişki kurulması mümkün değildir. Sorunları Etik Kurulu'na sponsorlar sunmaz, bunu yapmak araştırmacıların sorumluluğundadır.

Bu genel kuralı atlayacağım tek durum, bir Ciddi Advers Olay'ın ya da ilaç güvenliği ile ilgili yeni bilgilerin Etik Kurulu'na bildirilmemesi gibi hastalara dönük GERÇEK bir tehlikenin var olması olabilir.