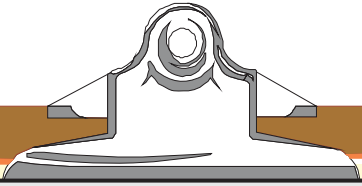


FORUM: Kaynak Belgeler

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 ve meslektaşlarınıza ışık tutabilirsiniz...



From: PJB.
Subject: Kapanmış bir çalışmada kaynak belgeler

Merhaba, gruba bir sorum olacak:

OLAY

Sponsor, çalışma ilacıyla ilgili formülasyon problemleri nedeniyle sözleşmeli araştırma kuruluşuna (SAK) verdiği tek merkezli bir çalışmayı erken bitirdi. Çalışma neredeyse son hastanın çalışmayı tamamladığı gün iptal edildi. Sponsor, çalışmanın derhal durdurulmasına dair yazılı talimat gönderdi. Toplanan veri miktar ve ziyaret yoğunluğuna göre olgu rapor formlarının (CRF) tüm hasta vizitleri bittiğinde tamamlanmış olması gerekmektedir. Sponsor, geri kalan tüm çalışma ilacı ve materyallerinin kaynak kopyayla beraber iade edilmesini istedi. Problem, çalışmanın tamamlanmadığı gerekçesiyle sponsorun yeni bir ücret belirlemek istemesinden çıktı. Sponsorla olan sözleşmemiz ödemenin eksiksiz olarak yapılması şartıyla verilerin sponsora ait olduğunu öngörmekte (örnek: sonuç raporu, istatistikler vb.). Bu durumda, sponsorun standartlarını karşılamak için büyük bir temizlik yapmak gerekeceğinden kaynak belgeleri iade etmek istemiyoruz. Bu hizmet için spondordan bir ödeme talep etmemiz de söz konusu değil.

SORU:

SAK, kaynak belgenin tüm kopyalarını şartlar ne olursa olsun sponsora iade etmek zorunda mıdır?

From: KG
Subject: Re: Kapanmış bir çalışmada kaynak belgeler

Sevgili PJB,

Bu soruyu cevaplamak için iki bilgiye ihtiyaç var.

Sponsor'un tam olarak hangi sorumlulukları SAK tarafından üstlenilmiştir?

Yazılı sözleşmeniz neyi öngörmektedir?

Sonuçta, ben olsam şayet sponsor çalışmanın tüm sorumluluğunu tekrar üzerine alacaksa elimde ne var ne yok iade eder ve verilerin tüm sorumluluğunu sponsora devrederdim. Sözleşmenizde öngörülen konularla ilgili tahsilatı yaparsınız. Şayet sponsor daha fazla iş istiyorsa karşılığını ödemelidir. Yapmış

From: KL
Subject: Re: Kapanmış bir çalışmada kaynak belgeler

Sevgili PJB,
Kaynak belgeleri temizlemek sadece bilimselliğe değil aynı zamanda etiğe de aykırı olacaktır.

From: AH
Subject: Kaynak Belgeler

Merkez denetimlerimizde kaynak belgelerle ilgili soru ve tartışmalarla oldukça sık karşılaşyoruz.

Aşağıdaki konularla ilgili yorumlarınızı bekliyoruz:

1. Çalışmaya ilgili özel kaynak belgeler kabul ediyor musunuz? Eğer ediyorsanız, orijinal hasta dosyalarından (hastanın araştırmaya yabancı olmadığını farzedin) beklentiniz ne? Tıbbi öykü ve birlikte kullanılan tedaviyle ilgili çalışma özel dosyaları (*study specific files*) varsa orijinal hasta dosyaları kaynak verilerin sağlamlığında (*verification*) kullanılmalı mı?
2. Eğer araştırmacının elinde hem kağıt dosyalar, hem de elektronik dosyalar varsa monitör her iki dosyanın da sağlamlasını yapmalı mıdır?
3. Çalışma merkezi daha büyük bir organizasyon içinde yer alıyorsa (örn: bir hastane departmanı) kaynak belgelerin sağlamlası belli bir departmanın hasta dosyalarıyla sınırlı kalabilir mi?
4. Aşağıdaki olay dizisini ele alınız:

Araştırmacının (PI) kendisine hasta bulan altaraştırmacıları (SI) bulunmaktadır. SI'nin yürütmekte olduğu işler olup PI/IC süreçlerini yürütmekte, fakat CRF girişi yapmamaktadır. Gerek tıbbi öykü, gerek birlikte uygulanan tedavi ve gerekse çalışmaya alma/çalışma dışı bırakma kriterleri anemnez boyunca sadece PI'dadır. PI tarafından oluşturulan "yeni" kaynak verileri kabul mu edersiniz (hastanın daha önce hiç PI ile karşılaşmadığını farzedin), yoksa SI'nin hasta dosyalarının kaynak veri sağlamlasını yapmak konusunda ısrar mı edersiniz?

Yukarıdaki konularla ilgili teftiş kurulu (FDA, EMEA veya yerel otoriteler) kararlarına dair bilgisi olan var mı?

AH,

Denetim Kurulu Başkanı

Bir İlaç Şirketi

From: NJS
Subject: Re: Kaynak Belgeler

Sayın Dr. H,

1) İlk sorunuzu ben de bir FDA görevlisine yöneltmişim. Biz orijinal verileri doğrudan olgu rapor formlarına kaydetmiştik, yani olgu rapor formları aynı zamanda kaynak belgeydi. Görevli, olgu rapor formlarının her birinin fotokopisini almamızı ve "Sertifikalı Kopya" diye kaşeleyip, imzalayarak üzerine tarih atmamızı önerdi. Bu şekilde olgu rapor formlarının orijinal veya fotokopisi sponsora gönderilip, diğeri hastanın veya araştırmacının dosyasına konulabilmekte.

2) FDA görevlisiyle kağıt dosya ve bilgisayar ortamında olan dosyalarla ilgili olarak da görüşüm. FDA'nın kaynak dosya olarak orijinal dosyayı kabul ettiğini belirtti. Şayet veriler bir hekim tarafından direkt olarak bilgisayar ortamındaki veri tabanına girilmişse elektronik veri tabanını da kaynak dosya olarak kabul ediyorlar. Denetleme (audit) için veri tabanının yazılı bir çıktısını veya elektronik kopyasını isteyecekleri kanısındayım.

3)-4) Bence kaynak belgelerin sağlamlasının yapılması çalışma merkezi dışındaki bir hastanede bulunan bölümleri de kapsamalı. Fakat bunu başarmakta ben de zorlandım. Görünen o ki, Avrupa'da hastane departmanları çalışma merkezile kolay kolay işbirliğine gitmemekte ve dosyalarını monitörizasyona açmada isteksiz davranmaktalar. ABD'de benim de katıldığım çalışmada çalışma merkezi hastanın temel bakımıyla ilgilenmemiş ve hiçbir hasta öykü kaynağı belge elde edilememişti.

NJS, PhD
Chicago, IL

From: BD
Subject: Re: Kaynak Belgeler

Sayın AH,

Bir CRA olarak, aldığım eğitimlere ve yaşadığım tecrübelerle dayanan önerilerim sırasıyla aşağıdaki gibidir:

1. Çalışma özel kaynak belgeleri (*study specific source documents*) kabul edilebilir, fakat tüm kaynak dosyaların monitörizasyonu yapılmalıdır. Çalışma özel dosyalarının diğer kaynak belgelerde bulunan bilgileri içermesi gerekmez, ama onlarla tutarlı olmalıdır. Merkezin sahip olduğu veya elde edebileceği tüm kaynak belgeler incelenmelidir.
2. ICH / FDA kaynak belgeyi "bilginin ilk alındığı herhangi bir yer" olarak tanımlıyor. Yani yazılı, bilgisayar ortamında ya da CRF olması farketmesizin hepsinin monitörizasyonu yapılmalıdır.
3. Mümkünse daha büyük organizasyon şemaları oluşturulmalı ve monitörizasyonu yapılmalıdır.
4. Ben olsam her ikisine de bakardım. IC süreci de monitörizasyonu yapılması gerekenler arasındadır, yani her ikisinin de monitörizasyonu yapılmalıdır.

BD

From: PB
Subject: Re: Kaynak Belgeler

Son gelen mektuplardan birinde NJS şöyle diyor: "Şayet veriler bir hekim tarafından direkt olarak bilgisayar ortamındaki veri tabanına girilmişse, elektronik veri tabanını kaynak dosya olarak kabul ederler. Denetleme (audit) için veri tabanının yazılı bir çıktısını veya elektronik kopyasını isteyecekleri kanısındayım."

Web tabanlı klinik çalışmalarla ilgili çıkabilecek sorunlar nedeniyle şirketimiz kaynak belgelerle ilgili mevzuata titizlikle uymaktadır. Elektronik kaynak verilerle çalışma süreci bazen kafa karıştırıcı olabiliyor. Konuyla ilgili yorumlarımızı sizlerle paylaşmak istiyorum.

Kaynak veriler kağıt üzerinde bulunmayıp, elektronik ortamda kayıtlı olduğunda (hard disk, disket, CD-ROM, kaset vb.) kaynak belge elektronik ortamdaki orijinal belgeler oluyor. Klinik Çalışmalarda Bilgisayar Sistemleri Rehberi bu konuyu Bölüm III.D' de ele almaktadır:

"Orijinal gözlemlerin direkt olarak bir bilgisayar sistemine aktarılması durumunda elektronik kayıtlar kaynak belge niteliği taşır."

Burada iki çok önemli nokta var:

1. Elektronik kaynak belgenin yazılı çıktısı FDA denetimi veya kayıtları için yeterli değildir.
2. Web tabanlı klinik veri yönetimi sistemleriyle klinik bölge dışında da (kliniğe gitmeye gerek kalmadan) önemli veri toplanabilmektedir. "Sertifikalı kopya (aslı gibidir)" kavramı kaynak niteliği taşıyacak bu çeşit veriler için uygun bir mekanizma sağlar.

Açıklama 1.

21 CFR Bölüm 11, giriş yazısının 4 ve 70'nci bölümlerinde elektronik kayıtların kağıt kopyalarına işaret etmektedir (1). Bu bölümlerde FDA, kağıt kayıtlardan çok elektronik olanların gerekliliğinden bahsetmektedir: "Kuruluşumuz, denetim raporu (metadata) eksik olan kayıt kopyalar tam ve okunaklı olmayabildiklerinden belli bazı elektronik kayıtların elektronik kopyalarının FDA'ya ulaştırılmasının da gerekli olabileceği görüşündedir. Bu gibi bilgiler kayıtların güvenilirliğini artırabilir."

Son birkaç mahkeme kararı da bu açıklamayı destekler niteliktedir (2, 3). Ayrıca, FDA bir klinik merkezi denetlerken sponsordan aynı teknolojik imkanların kendisine sağlanmasını da istemektedir: "FDA elektronik kayıtları denetlemede trendleri, tutarsızlıkları ve olası problemleri belirleyebilmek için bilgisayar ve benzeri sistemleri (ihtiyaca göre hem merkezde hem de merkez dışında) kullanma imkanına sahip olmalıdır. FDA elektronik kayıtların sadece kağıt kopyalarının incelenmesiyle sınırlı bırakıldığı takdirde elde edilen sonuçlar gerekli işlemlerin yapılmasına engel olacaktır."

Açıklama 2.

Web tabanlı sistemlerle ilgili ikinci bir husus da şudur: Gerçek veri tabanlı bir ortamda CRF'ler önce doğrudan servise (server) yüklenir. Çoğu durumda bu işlem merkezde değil, sponsorda veya CRO'da yapılır. Bu durum İyi Klinik Uygulamalar'ın (IKU) kaynak belgelerin merkez kontrolünde depolanması gerektiğini söyleyen kuralının ihlal edilmesine yol açacaktır. Bu yüzden web tabanlı CRF sistemi kullanılırken her zaman için ayrı bir kaynak belgenin de (örnek: bizdeki InForm sistemi) hazır bulundurulmasını öneriyoruz.

Diğer yandan yeni kılavuz belge bu konu hakkında ilginç bir lisan kullanmaktadır. Yine Bölüm III: III E'de şöyle denmektedir: Bilgisayar sisteminin dizaynı, klinik araştırmalarda kayıt saklama ve tutma için uygulanabilir tüm düzenleyici gerekliliklerin kağıt sistemiyle eşit derecede güvenli bir biçimde karşılandığını garanti etmelidir.

III.F: Klinik araştırmacıları sponsora veya SAK'a gönderilmiş olan soru (query) çözümleme yazışmaları dahil tüm kaynak belgelerin orijinal ya da onaylı bir kopyasını tutmalıdır.

Kılavuzda yer alan "Onaylı Kopya", orijinal kopyanın doğruluğu onaylanmış ve orijinaliyle birebir aynı bilgi ve niteliğe sahip kopyası anlamına gelir.

Kılavuz'da yer alan tanımla Kaynak Belge; "...okunabilir ve tam olduğu onaylanmış kopya veya suretler" dir.

Bu anlamda merkez arşivinde tarihli sertifikalı bir kopyasını bulundurduğu sürece temel (birincil) kaynak veri girişinde web tabanlı bir merkezleştirilmiş servis (server) sisteminin kullanılmasını önermek akılcı olacaktır.

PB, PhD
Genel Müdür
Birleşik PF