



Ecz. Hilal İlbars

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Bilindiği gibi, ilaç araştırmalarında sağlıklı veri elde etmenin olmazsa olmaz koşullarından biri denetimdir. Denetim, monitör aracılığı ile ya da bağımsız profesyonellerden hizmet satın alınarak gerçekleştirilecek bir “iç denetim” olabileceği gibi, sağlık otoritesinin, yaptırım ile sonuçlanabilecek denetimi de olabilir.

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.

Bakanlık olarak, bu yıl ağırlıklı olarak başlatılan ilaç araştırmalarına yönelik denetimler iki basamakta gerçekleştirilmektedir: Yerel etik kurulların denetimi ve randomize olarak seçilen gerekirse yurtdışındaki otoritelerle (FDA, EMEA) birlikte gerçekleştirilen ilaç araştırmalarına yönelik denetimler.

Yerel Etik Kurulların Denetimi

Merkezi Etik Kurul üyeleri ve Klinik Araştırmalar Şubesi’ndeki teknik personel tarafından oluşturulan ekip tarafından gerçekleştirilen Yerel Etik Kurul izlem formunda yandaki tabloda belirtilen sorular yer almaktadır.

Toplantı zamanında başladı mı?
Toplantıya katılan üye sayısı toplamın %50’sinden fazla mı?
Üyeler arasında sağlık mensubu olmayan üye var mı?
Üyeler arasında kurum dışı üye var mı?
Toplantıya belli bir süreden fazla katılmayanlar için yazılı bir yaptırım var mı?
Toplantı için toplam üye sayısının %50’si aranıyor mu?
Karar için toplam üye sayısının %50’si aranıyor mu?
Etik kurulun kendisine ait bir sekreteryası var mı?
Toplantı başında gündem ve görüşülecek dosyaların listesi dağıtılıyor mu?
Toplantıya sunulacak dosyalar önce sekreteryaya tarafından dosya düzeni açısından inceleniyor mu?
Dosyalar ilgi alanlarına göre katılanlara dağıtılıyor mu?
Dosyalar tüm üyeler tarafından tek tek okunuyor mu?
Dosya incelemesi için verilen süre makul mü? (Evet ise süreyi not kısmına giriniz)
Dosyaya yanıt vermek için belirli bir süre var mı? (Evet ise süreyi not kısmına giriniz)
Her bir toplantı gelen dosyaların tümü tartışılana kadar sürüyor mü?
Dosyalardaki sigorta belgesi, laboratuvar harcamaları, bütçe gibi kısımlar özellikle kontrol ediliyor mü?
Bilgilendirilmiş onama ayrı bir önem veriliyor mü?
Tez çalışmaları için özel bir süreç var mı?
Üyeler kendi çalışmalarını gündeme geldiği zaman odayı terk ediyor mü?
Üyeler kendi çalışmalarını oylandığı zaman odayı terk ediyor mü?

Denetim

Faz dosyalarının başvuruları için ayrı süreçler var mı?

Acil dosya (örneğin mevsimsel çalışmalar) bakılması için bir standart belirlenmiş mi? (Evet ise formun sonunda açıklayın)

Etik kurulun yazılı SOP'si var mı?

Etik kurula dosya başvurusu yapmak için gerekenler yazılı olarak var mı?

Etik kurul sonuç raporları için tüm üyelerin imzası açılıyor mu?

Etik kurul başvurusu için ücret almıyor mu? (Evet ise not kısmına yazınız)

Etik kurul üyelerine ayrı bir ücret ödeniyor mu? (Evet ise not kısmına yazınız)

Kabul edilen tüm Faz III dosyalar bakanlığa iletiliyor mu?

Kabul edilen tüm Faz IV dosyalarla ilgili bakanlığa bilgi iletiliyor mu?

Etik kurul üyeleri hizmet içi eğitim alıyor mu?

Araştırmacılara yönelik GCP eğitimi veriliyor mu?

Araştırmacının yıllık araştırma yapma sayısında bir sınırlama var mı?

Toplantı gündeminde yer alan dosyaların dağıtımını kim yapıyor?

Gündeme alınan dosyalara tarih/sıra no veriliyor mu?

Dosyalar tamamlanmazsa kalan dosyalar bir sonraki toplantıda ilk sırada mı ele alınıyor?

Kararlar oylama ile mi alınıyor?

Olumlu ve olumsuz oylar eşit olduğunda yapılan işlem nedir?

Araştırmacıya sunum/sözlü savunma hakkı tanınıyor mu?

Kararda tarih/versiyon var mı?

Arşiv yeri var mı?

Ayrı bir faks/telefon var mı?

Toplantı odasının ortamı (internet, kaynak kitap gibi)

İlaç Araştırmalarının Denetimi

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 arttırır:

- 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 mevzuata göre, ilgili tüm yönetmelikler, kılavuzlar ve standart işleyiş yöntemlerinin yürürlük tarihi ve isimleri
- çalışmanın yürütüldüğü ülkede, klinik ilaç araştırmasından ilgili mevzuatlar doğrultusunda sorumlu kişi veya kişilerin kimler olduğu

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

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 geçirmedikleri
- 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 yazışmaların kaydedilmesi gerekmektedir.
- Hasta takip formlarının özenle, kaynak dökümanlara uygun olarak ve eksiksiz olarak doldurulması, karalamaların yer almaması, yapılan düzeltmelerin üzeri çizilerek ve tarihin de belirtildiği bir parafla 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 yapıp yapılmadığı,
- bu ilaçların ülkemizdeki ticari isimlerinden etkin maddelerini belirleyerek söz konusu ilaçların pro-

tokol gereği kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilmelidir.

İlaç Saklama ve Teslimi

- 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 sorgulanmalıdır.
- ilaç sayımına ait dökümanlar tek tek kontrol edilmelidir.

Özel Durumlar

Çalışmaya alınan hastalara ait, gerekiyorsa hamilelik testlerinin 24 saat öncesinden yapıp yapılmadığı ve kaynak dökümanın olup olmadığı ile hamile formunun imzalatılıp imzalatılmadığı kontrol edilmelidir.

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 başlaması ile, çalışmaların yanlılık açısından da denetimini ön plana çıkarmıştır.

Bu doğrultuda ulusal otoriteler, ruhsata yönelik faz araştırmalarından 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 denetimcilerin yetişmiş olması ile, önümüzdeki dönemde rutin denetimler daha da sıklaşacaktır.

Not: Uluslararası denetim örnekleri hakkındaki detaylar, Hilal İlbars'ın İKU Dergisi'nin 12. sayısında yayımlanan aynı başlıklı yazısının son bölümünde bulunabilir.