



Klinik Araştırmalarda Merkezi Laboratuvar Deneyimi

Dr. Uğur ifti
Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara

Abstract

Clinical trials involving novel drugs require long terms and considerably large amount of financial resources. Maintaining reliability in every phase of the trial, especially obtaining reliable data is the basic principle of clinical trials. It is universally accepted that the clinical laboratories involved in these trials should be in accordance with standards related to Good Laboratory Practice (GLP).

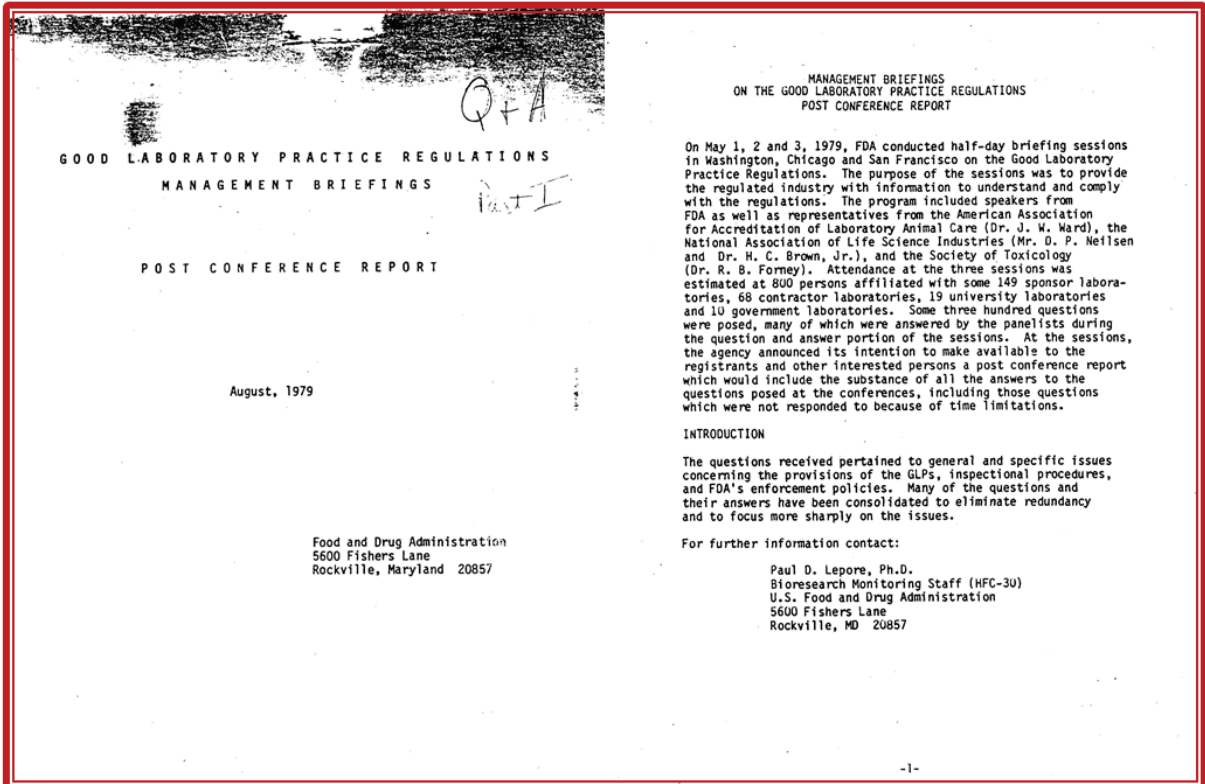
At Duzen Laboratories Group, a separate department was established at 1998 regarding only clinical trials services. Tests performed in our laboratory have been accredited since 2004. All samples related to a clinical trial are tested with the same method at the same instrument. At least 2 levels of internal quality samples were also tested with each run to monitor repeatability. International concurrency of test results are verified and documented through external quality control programs.

Duzen Laboratories Group has involved in 172 clinical trials since 2002 as a central clinical laboratory. Accreditation and reference ranges compatible with international standards were requested in all of the clinical trials. A validated system for the orderly transportation of the samples from the study center to the laboratory is also requested in most of them. When the statistical data of these trials are assessed, it was concluded that multicentered trials mostly completed within 1-3 years are predominant in Turkey. Average number of visits is 4.2 among these trials, clinical chemistry tests being the largest requested test group. Number of clinical trials per year increased gradually between 2002 and 2009; however, decreased after 2009 until 2012 probably due to the legal regulations during that time frame in Turkey.

As a conclusion, we believe that our statistical data regarding clinical trials in Turkey is important in terms of reflecting our national research capacity.

İlaçlar ile yapılan klinik araştırmalar uzun zamana ve büyük parasal kaynaklara ihtiyaç göstermektedir. Elde edilen sonuçların güvenilir olması

ve çalışmanın her aşamasında güvenilirliğin sağlanması temel ilkedir. Bu yönde yapılan araştırmalara katılan klinik laboratuvarların iyi uygulamalar için



Şekil 1. İyi Klinik Uygulamalar Yönetim Konferansı Sonrası Raporu

uygun standartlara ihtiyacı olduğu uluslararası düzeyde kabul görmüştür.

Özellikle 1947 Nürnberg kodu ve 1962'deki talidomid trajedisi sonrası 1964'de oluşturulan Helsinki Deklarasyonu ile Dünya Tıp Birliği (World Medical Association) insanlar üzerinde biyomedikal araştırmalar yapan tıp doktorları için rehber öneriler belirlemiştir. Bugün kullanılmakta olan etik prensiplerin temelleri burada yer almıştır. 1996'da ülkeler arasındaki İyi Klinik Uygulama (İKU) mevzuatlarındaki uyumsuzlukları gidermek amacıyla Uluslararası Uyum Konferansı (*International Conference on Harmonization - ICH*) toplanmış ve İKU konusunda güçlendirilmiş rehberlik oluşturulmasını sağlamıştır. ICH-İKU insan deneklerin haklarını, güvenliğini, refahını koruyan harmonize bir standart oluşturmuştur.

Araştırmaların ayrılmaz bir bileşeni olan laboratuvar çalışmalarındaki düzenleyici kavramlar ise tarihsel perspektif içinde çeşitli aşamalardan geçerek bugünkü durumuna gelmiştir. İlk olarak 1972'de Yeni Zelanda ve Danimarka'da sunulmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Gıda ve İlaç Dairesine (*Food and Drug Administration - FDA*) sunulan toksikoloji laboratuvarı verilerinde yapılan sahtekarlığın ortaya çıkması sonucu oluşan kamuoyu baskısı, 1976'da İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) mevzuatının hazırlanmasını ve 1979'da da yayınlanmasını sağlamıştır. Takiben, Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (*Organization for Economic Co-operation and Development - OECD*) rehberleri, *FDA* kuralları, *Avrupa Birliği* (AB) direktifleri, bugünkü laboratuvar anlayışı içinde laboratuvar çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydedilmesi, rapor edilmesi ve organizasyonla ilgili yöntemleri, işlemleri ve koşulları belirleyen bir standart haline getirmiştir.

Klinik araştırmaların tabi olduğu düzenleyici mevzuat gelişmeye devam etmektedir. Bu alanda yapılan değişiklikler klinik araştırmaların organizasyonunda hasta güvenliği ve üretilen verilerin güvenilirliği konularında daha titiz bir yaklaşım üzerine odaklanmaktadır. İLU, test verisinin

kalite ve geçerliliğini artırmayı hedeflemekte, organizasyonel süreçleri, laboratuvar çalışmalarının planlanması, uygulanması, izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanması koşullarını kapsamaktadır.

Düzen Laboratuvarlar Grubu, 2002 yılından bu yana 172 klinik araştırmaya merkezi laboratuvar olarak katkı sağlamıştır. Bu yazıda, klinik araştırmalardaki alt yapımız ve tecrübemiz sayısal değerlendirmeler ışığında sunulmaktadır.

Düzen Laboratuvarlar Grubunun Klinik Araştırmalardaki Alt Yapısı ve İş Akışı

Klinik çalışmalarla ilgili laboratuvar hizmetlerinin yürütülmesi için 1998 yılında bünyemizde ayrı bir birim oluşturulmuştur. Laboratuvarımız kapsamındaki tüm aktivitelerde 2004 yılından beri akredite olduğumuz TS EN ISO/IEC 17025 ve 2011 yılından itibaren de TS EN ISO 15189 kalite standartları uygulanmaktadır. Çalışılacak testlerle ilgili laboratuvar sonuçlarının uluslararası uyumluluğu, eksternal kalite kontrol programlarında elde edilen sonuçlarla doğrulanmakta ve belgelenmektedir.

Klinik araştırma örneklerinin analizinde Düzen Laboratuvarı iş akışı Şekil 2'deki şemada verilmektedir. Klinik bir araştırma için laboratuvarımıza başvurulduğunda, öncelikle çalışmanın laboratuvar hizmetlerinin çerçevesini çizen bir sözleşme yapılmaktadır. Her klinik çalışma için çalışmada yer alan testlerin niteliklerini dikkate alarak numunelerin alınması ve transferi ile ilgili talimat hazırlanmaktadır. Çalışmanın gerektirdiği numunelere uygun tüpler, barkod etiketleri, numunelerin paketlenme malzemesi yazılı talimat ile birlikte her hasta için ayrı poşetlere yerleştirilmekte ve nakledileceği ısı yalıtımlı darbelere dayanıklı kutularla merkezlere gönderilmektedir.

Numunelerin gönderisi için özel ısı koşulları gerekiyorsa, çalışma başlamadan önce gönderinin bu koşullara uyup uymadığının validasyonu çipli ısı ölçüm ve kayıt cihazları ile yapılmaktadır. Merkezlerde talimata uygun olarak alınan numuneler merkezlerin haber vermesini takiben kuryelerimiz tarafından elden teslim alınmakta

ve merkez laboratuvarımıza yönlendirilmektedir. Merkez laboratuvarda teslim alınan kutulardaki numunelerin uygunluk kontrolü yapıldıktan sonra Laboratuvar İşletim Sistemine (LİS) kaydedilmekte ve numuneler analitik birim(ler)e yönlendirilmektedir. Numunelerin pre-analitik olarak hazırlanması görev hedefli otomasyon sistemi ile el değmeden yapılmaktadır.

Çalışma kapsamındaki tüm örnekler aynı metot ve aynı cihaz ile çalışılmaktadır. Her çalışmada tekrarlanabilirliği göstermek için en az 2 düzeyde internal kontrol çalışmaya ilave edilmektedir. Her bir parametre için kalibrasyon kesinliği, tekrarlanabilirlik, toplam hatanın biyolojik varyasyondan güvenli olarak düşük olduğu, gerektiğinde matriks etkisinin olmadığı veya kontrol edilebileceği, ölçüm linearitesinin teyit edildiği, örneklerin kabul edilebilir farklılık içinde ölçülür olduğu, çoklu katılımcıların da iştirak ettiği eksternal kalite kontrol programlarıyla teyit edilmektedir.

Cihazlardan veri transferi için kullanılan uluslararası standartlara uygun olarak hazırlanmış

yazılım valide edilmiştir. Tüm test sonuçları ilgili birim uzmanları tarafından onaylandıktan sonra rapor edilmektedir.

LİS verileri ikinci bilgisayar sunucusunda yedeklenmekte ve süresiz olarak saklanmaktadır. Klinik araştırmalarla ilgili tüm veriler arşivde 15 yıl süre ile saklanmaktadır.

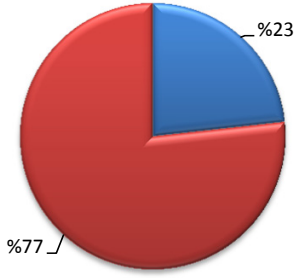
Ülkemizde Merkezi Laboratuvar Olarak Görev Aldığımız 172 Klinik Araştırmanın Yapısal Özelliklerine Göre Dağılımları

Laboratuvarımızın 2002 yılından bu yana merkezi laboratuvar olarak yer aldığı klinik araştırmalar, akreditasyon, referans aralıkları ve örneklerin merkezlerden transfer talepleri ile tek merkezli/çok merkezli çalışma, araştırma süresi (1 yıldan az, 1-3 yıl, 3 yıl ve üzeri), ziyaret sayısı ve test grupları kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.



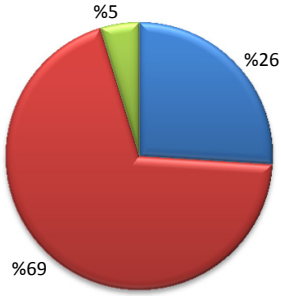
Şekil 2. Klinik araştırma örneklerinin analizinde Düzen Laboratuvarlar Grubu iş akış şeması

(a) n=172



■ Tek merkezli çalışmalar ■ Çok merkezli çalışmalar

(b) n=127

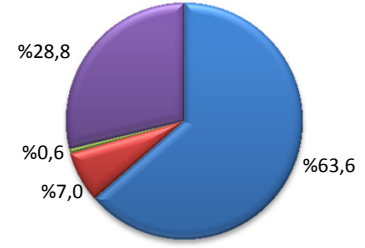


■ 1 yıl içinde tamamlanan çalışmalar
■ 1-3 yıl içinde tamamlanan çalışmalar
■ 3 yıldan uzun çalışmalar

Şekil 3. Merkezi laboratuvar olarak görev aldığımız klinik araştırmaların (a) merkez sayısına ve (b) çalışma sürelerine göre dağılımları

Klinik araştırmalarda verilen laboratuvar hizmeti için vazgeçilmez unsurların başında laboratuvarın akredite olması ve analizleri Klinik ve

n=455.271



■ Klinik kimya testleri ■ Hematoloji testleri
■ Görüntüleme testleri ■ Diğer

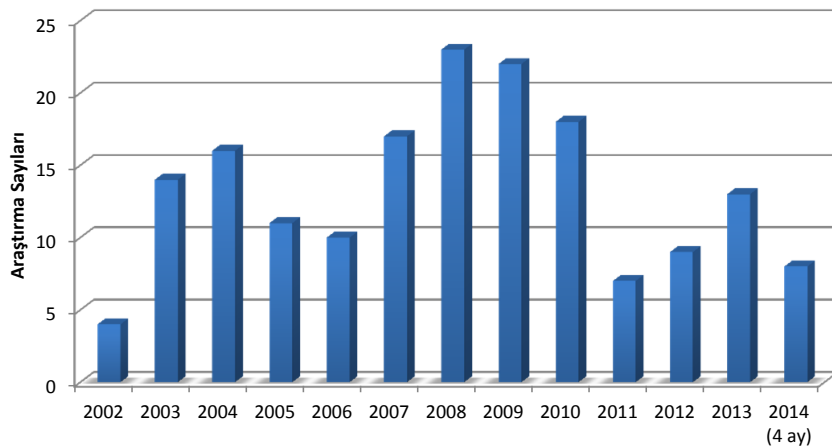
Şekil 4. Merkezi laboratuvar olarak görev aldığımız 172 klinik araştırmada çalışılan testlerin gruplara göre dağılımları

Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI*) kılavuzları doğrultusunda çalışmakta olmasının geldiği bilinmektedir. Dahil olduğumuz 172 çalışmanın hepsinde, laboratuvarın akreditasyon belgesi ve referans aralıkları talep edilmiştir.

Merkezlerden gelen talepler içerisinde, örneklerin sağlıklı transferini sağlayacak valide edilmiş bir yapının kurulmuş olması da önemli yer tutmaktadır. Laboratuvarımızda yürütülen çalışmaların %90'ında talep edilen bu hizmet kurumumuz tarafından sağlanmıştır.

Yürüttüğümüz klinik araştırmaların merkez sayısına göre dağılımına baktığımızda, %77'sinin çok merkezli ve %23'ünün tek merkezli çalışma olduğu gözlenmiştir (Şekil 3a). Son 1 yıl içerisinde

n=172



Şekil 5. Merkezi laboratuvar olarak görev aldığımız klinik araştırma projelerinin yıllara göre dağılımı

çok merkezli çalışmalardaki %4'lük artış dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir.

Son 12 yıl içerisinde katılmış olduğumuz 172 çalışmanın toplam 127 tanesi sonlanmıştır. Sonuçlanan çalışmaların %26'sı 1 yıl içerisinde tamamlanırken, %69'u 1-3 yıl içinde tamamlanmış, %5'i 3 yıldan uzun sürmüştür (şekil 3b). Son 1 yıllık veriler değerlendirildiğinde, önceki 10 yılın kümülatif verilerine göre, 1 yıl ve daha kısa sürede tamamlanan çalışmaların oranında belirgin bir artış (%13) olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni, sonlanım noktalarının daha kısa hedefli seğilmesi olabileceği gibi, gönüllülerin klinik araştırmalara daha kolay dahil edilmeleri olabilir. Bu durum hakkında olası bir açıklama, popölasyonda klinik araştırmalar hakkındaki farkındalığın ve buna bağlı olarak güvenin artması olabilir.

Katıldığımız çalışmalarda toplam ziyaret sayısının 723 olduğu görölmektedir, çalışma başına ortalama 4,2 ziyaret denk gelmektedir.

Çalışmalardaki toplam örnek sayısı 34.917 ve çalışılan test sayısı da 455.271'dir. Test gruplarına göre dağılım incelendiğinde, çalışılan testlerin %64'ü klinik kimya, %7'si hematoloji test guruplarından olup görüntüleme testleri toplam test sayısının %0,6'sını teşkil etmektedir (şekil 4). Yüzde 29'u teşkil eden diğer testler içerisinde son 1 yılda en göze çarpan değişlik genetik ve moleküler testlerdeki artıştır. Bu, dünyada ilaç

sektörünün hedefe yönelik tedaviye ayırmış olduğu payla doğrudan ilişkili olarak değerlendirilebilir. Çalışma merkezlerinin, günümüzde hedefe yönelik tedavinin en fazla uygulandığı hematoloji-onkoloji kliniklerinde yoğunlaşması da bu görüşü desteklemektedir.

Klinik araştırmaların sayısında 2002 yılından 2009 yılına kadar yıllık ortalama %16 oranında kademeli artış gözlenirken, 2010 tarihinden itibaren belirgin bir düşüş yaşanmıştır. 2010 ve 2011 yıllarında ortalama %40 civarına ulaşan bu düşüş, Mart 2010 tarihinde Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte yapılan değişiklik ve bunu müteakiben Ekim 2010 tarihinde de Danıştay tarafından Yönetmelik'in tümünün yürürlüğünün durdurulması nedeniyle klinik araştırma sektörünün almış olduğu travmayı doğrudan yansıtmaktadır. 2012 yılından itibaren klinik araştırmaların ortalama yıllık %37 oranında bir büyümeyle eski potansiyeline yükseldiğini gözlenmektedir (şekil 5).

Ülkemizde Sözlümelili Araştırma Kuruluşlarının kurulmasını takiben akademik hedeflere yönelik çalışan resmi ve özel kurumlarımızın uluslararası klinik araştırmalarda yer alması hem ülke ekonomisine katkıda bulunmuş hem de araştırmacılarımızın uluslararası kimlik kazanmasını hızlandırmıştır. Bütün bunların sonucunda geldiğimiz noktada kurumumuzun biriktirmiş olduğu verinin yalnızca kurumsal olarak değil, ulusal araştırma hafızamız için de önemli olduğu kanısındayız.