

## GOOD CLINICAL PRACTICE: SPONSOR VE MONİTORUN ROLÜ VE SORUMLULUKLARI

Hüseyin DEMİRCAN

*Role and responsibilities of the sponsor and monitor in good clinical practice.*

Good Clinical Practice (GCP) son yıllarda giderek daha çok sözü edilen bir kavram haline gelmiştir. A.B.D. ve diğer gelişmiş ülkelerde, geliştirme safhasındaki ya da kullanımda bulunan ilaçlarla yapılan klinik araştırmaların bilimsel geçerliliğini ve ruhsat otoritelerince kabul edilebilirliğini arttırmak amacı ile ortaya konmuş olan öneriler ve kurallar giderek diğer ülkeler tarafından da benimsenmekte ve kabul görmektedir.

GCP'nin uygulanmasında başlıca üç taraf rol oynamaktadır: Sponsor (Destekleyici), Investigator (Araştırmacı) ve Monitor (İzleyici). Bu yazıda sponsor ve monitorun rolü ve sorumluluklarından bahsedilecektir.

### SPONSOR

Bir klinik çalışmanın başlatılmasında, yürütülmesinde ve/veya finansmanında sorumluluğu üstlenen kişi ya da kuruluş sponsordur. Günümüzde bu genellikle ilaç endüstrisidir. Bazı durumlarda ruhsatlandırma amacıyla yapılan bir klinik çalışmayı araştırmacı kendisi başlatır. Bu durumda araştırmacı sponsorluk rolünü de üstlenir. Sponsor, klinik araştırmaların başlatılması, izlenmesi ve sonlandırılmasında uygulanacak ilkeleri ve ayrıntıları belirleyen **Standart Çalışma İlkeleri** (Standard Operating Procedures=SOP) hazırlamak zorundadır.

Sponsorun başlıca sorumlulukları şu şekilde sıralanabilir:

#### 1. Uygun araştırmacının seçimi:

Mekan ve imkanlar: Araştırmanın yapılacağı yer, hasta kapasitesi, araç-gereç donanımı, yetişmiş yardımcı personel, laboratuvar olanakları bakımından yeterli ve uygun olmalıdır.

Araştırmacının nitelikleri: Araştırmacının tecrübeli, alanında bilgili ve daha önce GCP'ye uygun bir araştırma yürütmüş ya da yürütülmesine yardım etmiş olması gerekir.

Çalışmaya katılımın sürekliliği: Çalışma süresi bitimine kadar yukarıdaki koşulların devamlılığı da önemli bir noktadır.

#### 2. Araştırmacının çalışma ilacı hakkında bilgilendirilmesi:

İlaç henüz ruhsatlanmamış ise (Faz 3 çalışmaları), ilacın kimyasal/farmasötik, toksikolojik, farmakokinetik ve klinik özelliklerini kapsayan ve o ana kadar yapılan çalışma sonuçlarını özetleyen "investigators brochure" (araştırmacı broşürü), ilaç ruhsatlanmış ise ürün prospektüsü araştırmacıya verilir. Bunların dışında ürüne ait literatür de sağlanmalıdır.

### **3. Yetkili makamlara başvurma ve etik komite onayı için gerekli dökümanların sağlanması:**

Bu dökümanların içinde araştırma protokolü de yer alır. Çalışma protokolü üzerinde karşılıklı mutabakat sağlandıktan sonra taraflarca imzalanmalı ve zorunluluk olmadıkça sonradan değiştirilmemelidir.

### **4. İyi Üretim Teknikleri (GMP)'ne uygun hazırlanmış çalışma ilacının sağlanması:**

Eğer tek kör, ya da çift kör plasebo kontrollü çalışma yapılacaksa uygun şekilde ambalajlanmış ve etiketlenmiş çalışma numunelerinin temini sponsorun sorumluluğudur. Daha ileride gerekli olduğu takdirde biyoyararlanım, stabilite gibi analizlerin yapılabilmesi için her lottan yeterli sayıda numune saklanmalıdır.

### **5. Monitor ve destek personelin eğitimi:**

Araştırmanın gidişini izleyecek ve sponsor adına denetleyecek olan izleyici kişi ya da kuruluştur ve yardımcı personeli, araştırma hakkında bilgilendirmek, olgu, rapor formlarının doldurulması, izlenecek yöntemler, laboratuvar tetkikleri, yan etkilerin rapor edilmesi gibi konularda eğitmek de sponsorun sorumlulukları arasındadır.

### **6. Yan etkilerin dökümanite edilmesi ve bildirilmesi:**

Sponsor, araştırmacı ile işbirliği yaparak çalışma esnasında ortaya çıkabilecek tüm advers etkilerin dökümanite edilmesini, ciddi bir yan etki söz konusu ise gerekli önlemlerin alınmasını sağlamalıdır. Bu gibi durumlarda ne şekilde davranılacağı protokolda yer almalıdır.

### **7. Yeni bilgilerin ve gelişmelerin araştırmacıya iletilmesi:**

Araştırma sürerken kendisine ulaşan yeni bilgilerin ve önemli gelişmelerin süratle araştırmacıya iletilmesi ve eğer gerekiyorsa bu bilgilerin etik kurula ulaşımının denetlenmesi sponsorun sorumluluğudur (daha önce gözlenmeyen bir yan etki ya da sonuçlanan önemli bir araştırmanın raporu gibi).

### **8. Çalışma raporunun hazırlanmasının sağlanması:**

Ruhsatlandırma amacı ile yapılan araştırmalarda, araştırma tamamlanmasa dahi, her hastaya ait bulguların ayrı ayrı verildiği ayrıntılı çalışma raporu hazırlanmalıdır. Sponsorun sorumluluğu bu raporun hazırlanmasını sağlamaktır.

### **9. Analiz ve yayın konusunda işbirliği:**

Çalışmada kullanılacak analiz yöntemleri, istatistik hesaplar, sonuçların rapor edilmesi ve yayınlanması konularında sponsor ile araştırmacı anlaşmaya varmalıdır. Bu genellikle araştırma protokolünde yer alır ve çalışma başlamadan önce üzerinde mutabakata varılır.

### **10. Dökümanların denetime hazır tutulması:**

Araştırmaya ait tüm dökümanların (advers etki raporları dahil) araştırma master dosyasında bulundurulması ve gerektiğinde ilgili otoritelerin denetimine sunulması sponsorun sorumluluğundadır.

### **11. Olgu rapor formlarının saklanması:**

Araştırmanın bitiminden sonra o araştırmaya ait olgu rapor formları en az 15 yıl ya da ilaç piyasada bulunduğu sürece sponsor tarafından saklanmalıdır. Bu süre ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir.

## **MONİTOR**

Sponsor ile araştırmacı arasındaki iletişimi sağlayan ve araştırmanın seyrini sponsor adına takip eden kişidir. Bu, sponsorun bir elemanı olabileceği gibi, ülkemizde henüz örneği bulunmayan Klinik Araştırma Kuruluşları (CRO)'nın bir

elemanı da olabilir. CRO, klinik araştırmayı sponsor adına başlatan, takip eden ve sonlandıran kuruluşlardır. Her iki halde de monitorun gerekli kalifikasyona ve yeterli tecrübeye sahip olması gereklidir.

Monitorun başlıca sorumlulukları şu şekilde sıralanabilir:

**1. Önceden belirlenmiş prosedürlere göre çalışması:**

Sponsor tarafından belirlenmiş Standard Operating Procedures (SOP)'e göre çalışarak araştırmanın başlamasından önce, araştırma sırasında ve sonrasında araştırıcıya düzenli ziyaretler yapar. Bu ziyaretlerde, herhangi bir sorun olup olmadığını, protokole uyumu, araştırmanın hızını, başlangıçta ekipman, olanaklar ve yardımcı personel açasından mevcut olan koşulların devam edip etmediğini gözlemler ve sponsor adına denetler.

**2. Yardımcı personelin izlenmesi:**

Araştırıcıya yardım eden personelin araştırma hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıklarını, protokole uyumlu çalışıp çalışmadıklarını izler.

**3. Haberleşme:**

Monitor, sponsor ile araştırıcı arasında sürekli haberleşmeyi sağlayan temel kişidir.

**4. Kaynak belgelerin kontrol edilmesi:**

Monitor, olgu rapor formlarındaki verileri kaynak dökümanlarla (laboratuvar test raporları, EKG, radyografi, antibiyogram raporları v.s) karşılaştırmalı olarak kontrol etmeli ve eğer yanlışlık veya atlama varsa araştırıcıyı haberdar etmelidir. Yanlış girilen bilgiler araştırıcı tarafından ya da onun onayı ile, eski bilgi okunacak şekilde, karalama ya da tipekseleme yapmadan düzeltilmelidir. Kaynak belgelerin kontrolü en hassas ve tartışmalı konulardan biridir ve uygulanmasında ülkeden ülkeye değişen zorluklar vardır. Ancak bu konudaki kültür farklılıkları ve önyargılar giderek yumuşamaktadır.

**5. Araştırma numunelerinin denetimi:**

Araştırma numunelerinin saklanması, dağıtımı, kullanılmayanların geriye gönderilmesi ve dökümantasyonunun emniyetli ve yerel yönetmeliklere uygun bir biçimde yapılıp yapılmadığının denetlenmesi monitorun sorumlulukları arasındadır.

**6. Bilgilerin sponsora iletilmesi:**

Araştırma ile ilgili bilgilerin ve sonuçların sponsora iletilmesinde araştırıcıya yardım etmek monitorun bir diğer sorumluluğudur.

**7. Ziyaret raporlarının düzenlenmesi:**

Monitor, sponsora ya da (varsa) yürütme kuruluna, araştırıcıya yaptığı her ziyaret ya da önemli telefon görüşmesi veya yazışmayı takiben yazılı bir rapor vermelidir (monitor raporu).

**KAYNAKLAR**

1. Commission of the European Communities: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, Vol 1, Brussel-Luxembourg (1989).
2. Spriet A, Dupin-Spriet T: *Good Practice of Clinical Drug Trials*, Karger, Basel (1992).