

1. AMAÇ VE KAPSAM

Bu kılavuz, gözlemsel ilaç çalışmalarının planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi için asgari şartları düzenlemek amacıyla hazırlanmıştır. Retrospektif çalışmalar bu kılavuz kapsamı dışındadır.

2. TANIMLAR

- 2.1. Gözlemsel İlaç Çalışmaları:** İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonlarında Bakanlığın, güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalardır. Bu tür çalışmalar, ilaçlar hakkında klinik ilaç araştırmalarına oranla daha geniş popülasyonlar üzerinden ek bilgiler elde etmeyi amaçlar.
- 2.2. Koordinatör Hekim veya Diş Hekimi:** Çok merkezli gözlemsel ilaç çalışmasında katılımcı hekimler, çalışmanın yürütüldüğü kurumlar/kuruluşlar ve destekleyici arasındaki koordinasyonu sağlamaktan sorumlu olmak üzere görevlendirilen uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış hekim (hekim veya diş hekimi) dir.
- 2.3. Katılımcı Hekim:** Hastalardan, gözlemsel ilaç çalışması planı/protokolüne uygun şekilde veri toplayan hekimdir.

3. GENEL ŞARTLAR

- 3.1.** Gözlemsel ilaç çalışmalarında prensip olarak hastayı çalışmaya dahil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış olunmalıdır. Hasta çalışmaya dahil edilmeden önce başlanılmış olan ilaç çalışma esnasında ya da sonrasında koordinatör hekim ya da katılımcı hekim tarafından da reçete edilebilir.
- 3.2.** Gözlemsel ilaç çalışmalarında; ilgili disiplinlerdeki Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına göre planlama, yürütme, değerlendirme yapılması gerekir.
- 3.3.** Bu çalışmalar önceden tasarlanmış bir soruya göre formüle edilmiş tıbbi bilimsel bir amaç taşımaktadır. Seçilen tasarım (karşılaştırmanın temeli, zaman aralığı ve hasta muayenesinin kapsamı, hastaların sayısı) ve verilerin toplanması ve değerlendirilmesi ile ilgili planlanan yöntemler bu soruya cevap bulunmasına uygun olmalıdır.
- 3.4.** Bir çalışmanın gözlemsel ilaç çalışması olarak kabul edilebilmesi için reçeteleyen hekim herhangi bir etki altında kalmamalıdır. İlaç, hastanın gözlemsel ilaç çalışmasına dahil edilmesi amacıyla reçete edilmemelidir. İlacın reçetelenmesi ve bir hastanın gözlemsel ilaç çalışmasına alınması birbirinden ayrı tutulması gereken iki konudur. Bu ayrım, bir hastanın ancak tedavi kararı verildikten sonra çalışmaya alınması örneğinde olduğu gibi sağlanır.
- 3.5.** Bu çalışmalar bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez.
- 3.6.** Gözlemsel ilaç çalışmaları promosyonel amaçla yapılamaz.

4. METODOLOJİ

- 4.1. Gözlemsel ilaç çalışmaları piyasadaki mevcut ilaçlar hakkında bilgi toplamaya yarayan birçok metodolojik araçtan birisidir. Uygun aracın seçimi gözlemlerin hedefine göre belirlenir. Bu nedenle, belirli bir soru için seçilen araç, o soruyu cevaplamak için metodolojik açıdan uygun, bilgi sağlayıcı ve hasta sayısı bakımından yeterli olmalıdır.
- 4.2. Gözlemsel ilaç çalışması planı/ndaprotokolünde, çalışmanın yapılma gerekçesi ve örneklem büyüklüğü, literatür ve diğer bilgiler eşliğinde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.
- 4.3. Gözlemsel ilaç çalışmalarının farklı tasarım ve formları mevcut olup, cevaplanacak soruya bağlı olarak gözlem şartları da farklı olabilir. Bu nedenle, tanıya yönelik tetkiklerin kapsamı belirlenmeli veya yayınlanmış kılavuzları referans olarak alınmalıdır.
- 4.4. Çalışmanın yapıldığı popülasyon, normalde genel kullanıcı popülasyonu için mümkün olduğunca temsil edici olmalı ve çalışmanın spesifik olarak hedeflenen amaçları dışında seçim yapılmamış bir popülasyon olmalıdır.

5. ÇALIŞMALARIN AMACI

- 5.1. Gözlemsel ilaç çalışmalarının olası amaçları aşağıdaki hususlardan bazıları olabilir:
 - 5.1.1. Gözlemsel ilaç çalışmaları, ilaçların güvenlilik sorunlarının saptanması veya pazarlama koşulları altında beklenen güvenlilik profiline doğrulanması amacıyla risk faktörlerini saptamak,
 - 5.1.2. Reçeteleme alışkanlıkları, tedaviyi kabul etme ve tedavi uyuncu, hakkında bilgi toplamak,
 - 5.1.3. Etkililikle ilgili daha fazla (örneğin, rutin kullanım koşulları altında; klinik çalışmalara dahil edilemeyen gruplarda, alt gruplarda; yanıt vermeyenleri karakterize etmek için) veri toplamak,
 - 5.1.4. Hastalığın ciddiyeti, eşlik eden hastalıkların ortaya konması, özel gruplar (yaşlılar, çocuklar vs.) hakkında veri toplamak,
 - 5.1.5. İlaçların yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında veri toplamak.

6. KOORDİNATÖR VE KATILIMCI HEKİMLER

- 6.1. Sağlık kurumlarında/kuruluşlarında yapılacak çok merkezli gözlemsel ilaç çalışmaları, bir koordinatör hekimin veya dış hekiminin başkanlığında, çalışmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür.
- 6.2. Medikal tedavide hangi ilaçların kullanılacağı ve tedaviye hangi durumlarda son verileceği veya hangi durumlarda değiştirileceği durumlarda koordinatör ve katılımcı hekime müdahale edilmez.

7. ÇALIŞMA PLANI/PROTOKOLÜ

- 7.1. Gözlemsel ilaç çalışmasına başlamadan önce, tıp ve istatistikteki son gelişmeleri de yansıtacak şekilde bir gözlem ve değerlendirme planı hazırlanmalıdır. Gözlem planı rutin uygulamaya yönelik olmalıdır.
- 7.2. Çalışma planı asgari olarak aşağıdaki hususları içermelidir:
 - 7.2.1. Gözlemsel ilaç çalışmasının hangi soruları cevaplamak için neden uygun bir araç olduğuna dair gerekçeler,
 - 7.2.2. Katılımcı hekimlerin veya merkezlerin çalışmaya seçilme kriterleri,

- 7.2.3. Çalışmaya alınacak hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri,
- 7.2.4. Hedef parametreler, bunların çalışma ile ilgisi ve soruları cevaplamadaki rolü,
- 7.2.5. Muhtemel kofaktörler/kovaryantlar ve bunların nasıl kontrol edileceği,
- 7.2.6. Çalışma süresi ve sonlandırma kriterleri,
- 7.2.7. Gözlem için gerekli veri toplama araçları,
- 7.2.8. Çalışmaya alınacak hasta sayısı, uluslararası bir çalışma ise bu ülkeler ve hasta sayıları,
- 7.2.9. Kullanılacak istatistiksel yöntemler,
- 7.2.10. Sorumlulukların belirtilmesi (çalışmanın denetlenmesi, koordinasyonu gibi).

8. ÇALIŞMA BAŞVURUSU VE İZİNİ

- 8.1. Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) Etik Kurul onayını aldıktan sonra, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne başvurmak ve izin almak zorundadır. Etik Kurul onayı ve İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden izin alınmadan kesinlikle çalışmaya başlanamaz.
- 8.2. Başvuru sahibi, başvuru ile birlikte sunacağı bir ön yazı hazırlamalı ve bunu imzalamalıdır. Ön yazının başlığında çalışmanın açık adı belirtilmelidir. Yazı metninde, çalışmanın yürütüldüğü özel popülasyonlar gibi başvuruya ilişkin özel konulara dikkat çekilmeli ve ilgili bilgi ve belgelerin başvuru dosyasında bulunduğu yerler belirtilmelidir.
- 8.3. Gözlemsel ilaç çalışması kamuya açık bir veritabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye'de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olduğu başvuru sahibi tarafından ön yazıda taahhüt edilmelidir.
- 8.4. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü internet sitesinde yayımlanan başvuru formu kullanılarak başvurunun yapılması gerekmektedir.
- 8.5. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü internet sitesinde yayımlanan başvuru ücretinin ödendiğine dair banka dekontunun aslı ve bir fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı çalışmalar için başvuru ücreti yatırılmasına gerek yoktur. Ancak, söz konusu çalışmanın uzmanlık tezi veya akademik amaçlı olduğuna dair Ana Bilim Dalı Başkanlığı veya Klinik Şefliğince onaylanan belgenin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 8.6. Başvuru dosyası, asgari olarak Ek-1'de belirtilen bilgi ve belgeleri içermelidir.
- 8.7. Çalışma ile ilgili yazışmalar, varsa destekleyici ile yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) ile yürütülmelidir.

9. GÖZLEMSEL ÇALIŞMA YAPILACAK YERLER

- 9.1. Gözlemsel çalışma kapsamında veri toplama işlemi sağlık hizmeti verilen her türlü sağlık kurumunda/kuruluşunda, ayrıca gerekli izinlerin alınması koşuluyla saha taraması şeklinde doğrudan çalışmaya katılanlara ulaşılarak ya da ilgili kurum ve kuruluşlardaki veri tabanları yoluyla yapılabilir.

10. BİLDİRİM YÜKÜMLÜLÜĞÜ

- 10.1. Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) çalışmalardan elde edilecek bulguları yıllık

bildirim raporunda (Ek-2), sonuç raporunu (Ek-3) ise çalışmanın bitiminde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirir. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, gerekli gördüğü durumlarda daha erken rapor isteyebilir.

- 10.2. Bildirimlerin İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne düzenli olarak iletilmesinden destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) sorumludur.
- 10.3. Çalışmada İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden izin alındıktan sonra sadece çalışma planı/protokolünde, varsa hasta olur formu veya veri kullanım izin formunda yapılan değişiklikler ve yıllık bildirim formu için Etik Kurul onayı alınmalı ve bu onay sonrasında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne başvurulmalıdır, bunların dışındaki değişiklikler için sadece İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün izin vermesi yeterlidir.
- 10.4. Çalışmanın başlamasından sonra yapılacak her türlü değişiklik izin alınmak üzere İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilir ve izin alınmadan çalışma devam ettirilemez.

11. HASTA BİLGİLENDİRME VE HASTA OLURU

- 11.1. Tedavi kararları açısından hekimin görevi olan olağan bilgilendirmenin dışında hastanın ayrıca bilgilendirilmesine gerek yoktur. Hasta verilerinin belgelenmesi, verilerin gizliliği ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır.
- 11.2. Çalışmaya dahil edilecek olan hastalar küçük ve/veya olur verebilecek durumda değil iseler velisinin veya yasal vasisinin izni alınmalıdır.

12. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN KORUNMASI İLE İLGİLİ GENEL VE ETİK ESASLAR

- 12.1. Çalışmaya katılan hastaların haklarının korunmasına azami dikkatin gösterilmesi ve etik kurallara uyulması esastır.
- 12.2. Çalışmaya katılan hastaların tıbbi bilgileri ilgili forma aktarılmaya başlanmadan önce; çalışmaya alınmak istenen kişi (olur gösterebilecek durumda değilse yasal temsilcisi), koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından yeterince ve anlayabileceği şekilde (çalışmanın amacı, süresi ve hasta hakları hakkında) bilgilendirilir.
- 12.3. Çalışmaya katılan hasta, istediği zaman çalışmadan ayrılabilir. Bundan dolayı sonraki tedavisinde ve takibinde normalde olan haklarından hiçbir kayba uğramaması esastır.
- 12.4. Hastaların çalışmaya iştiraki veya çalışmaya devamının sağlanması için destekleyici, koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından ikna edici herhangi bir teşvik veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak, çalışmaya alınan hastaların çalışmaya iştirakinden dolayı ortaya çıkan ek masraflar çalışma bütçesinde belirtilerek destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından karşılanır.
- 12.5. Destekleyici, koordinatör hekim veya katılımcı hekim hastanın bilgilerinin (hastalık, kimlik bilgisi gibi) gizli kalacağını garanti etmelidir. Çalışma sonucunda elde edilen bilgilerin yayınlanması durumunda, çalışmaya katılan hastaların kimlik bilgileri açıklanamaz.

13. VERİ GÜVENLİLİĞİ

- 13.1. Verilerin güvenli biçimde saklanması için uygun standartların ve geliştirilmiş yöntemlerin kullanılması gereklidir.

- 13.2.** Destekleyicinin, koordinatör hekimin veya katılımcı hekimin elinde bulunan verilerin, bunların kopyalarının muhafazasına ilişkin planların ana hatları çalışma planında yer almalıdır. Erişim kısıtlamaları ve açıklama için eğer varsa yasal zorunlulukların ana hatları çalışma planında açıkça belirtilmelidir.

14. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

- 14.1.** Gözlemsel ilaç çalışmasına ait veriler, uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmelidir. Planlanan yaklaşım, çalışma planında önceden belirlenmiş olmalıdır; değerlendirmede bu yaklaşımdan sapma olduğu takdirde, bu sapmanın nedenleri belirtilmelidir.

15. BÜTÇELENDİRME VE SİGORTA

- 15.1.** Gözlemsel ilaç çalışmalarında standart tıbbi bakımın dışında gerekli olabilecek tüm işlemler destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından karşılanmalı ve detaylı bir bütçe hazırlanmalıdır.
- 15.2.** Çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde hastanın sosyal güvencesinin var olup olmaması çalışmanın bilimsel amacını etkilememelidir.
- 15.3.** Gözlemsel ilaç çalışmalarında, çalışmaya katılan hastaların sigortalanması mecburiyeti yoktur.

16. ÇALIŞMANIN YAPILAMAMASI HALİNDE BİLGİ VERİLMESİ

- 16.1.** İzin alınmasına rağmen, çalışmanın herhangi bir sebeple başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan durdurulması halinde durum, gerekçeleriyle birlikte Etik Kurula ve İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilmelidir.

17. GÖREV VE SORUMLULUK PAYLAŞIMI

- 17.1.** Gözlemsel ilaç çalışmalarının her türlü hukuki, cezai ve mali sorumluluğu, çalışmayı destekleyen kişi, kurum veya kuruluşa, destekleyicisi bulunmayan çalışmalarda koordinatör hekime (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekime) aittir.
- 17.2.** Destekleyici; yazılı sözleşme yapılmak suretiyle kendi görevlerinin bir kısmını sözleşmeli araştırma kuruluşlarına devredebilir. Görevlerin sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi destekleyicinin, devredilen hususlara dair muhtemel hukuki ve cezai sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu iş ve işlemlerin sonuçlarından müteselsilen sorumludur.

18. DENETİM

- 18.1.** Bakanlık, yurtiçinde ve yurtdışında yürütülen gözlemsel ilaç çalışmalarını, çalışmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve varsa sözleşmeli araştırma kuruluşunu, bu kılavuz ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden denetler.

19. ARŞİVLEME VE GİZLİLİK

- 19.1. Gözlemsel ilaç çalışması tamamlandıktan sonra çalışma ile ilgili bütün belgelerin destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından en az beş (5) yıl süreyle saklanması gerekmektedir.
- 19.2. Çalışma kayıtlarının gizliliği esastır. Bu kayıtlar ancak, hukuken yetkili kişilerin veya mercilerin talebi halinde yetkili kişilere sunulur.

20. ÇALIŞMANIN GEÇİCİ OLARAK DURDURULMASI VEYA YASAKLANMASI

- 20.1. Çalışmanın yürütülmesi sırasında, çalışmaya izin verilirken belirtilen şartların karşılanmadığı veya bu şartlara aykırı davranıldığı tespit edilirse; Bakanlık, destekleyiciyi, koordinatör hekimi veya katılımcı hekimi uyarır, gerekirse çalışmayı geçici olarak durdurur ya da yasaklar.

21. YASAKLAR VE MÜEYYİDELER

- 21.1. Gözlemsel ilaç çalışmaları firmaların pazarlama ve satış birimleri tarafından tasarlanamaz ve yürütülemez. Pazarlama birimleri tarafından tasarlanmış ve/veya izlenmekte olan bu tipteki çalışmalar etik olmayan promosyon faaliyeti olarak kabul edilir ve ilgili mevzuata göre hareket edilir.
- 21.2. Çalışma planında/protokolünde pazarlama veya tohumlama yönünde çalışma planı/protokol ihlali tespit edilen durumlarda, bu ilaçların bedelinin ve varsa hastaya uygulanması ile ilgili diğer masrafların, destekleyici tarafından ödenmesi gerekmektedir.
- 21.3. Çalışma planı/protokolü ve anket gibi dokümanlarda, hekimi ve/veya çalışmaya katılan hastayı doğrudan ya da dolaylı olarak destekleyicinin çalışma konusu ilacın ve diğer ilaçların lehine veya aleyhine herhangi bir ifade bulunamaz.

22. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

09.04.2010 tarih ve 2224 sayılı Olur ile yürürlüğe konulmuş olan Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu yürürlükten kaldırılmıştır.

23. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

24. EKLER

24.1. EK-1: BAŞVURU DOSYALARINDA SUNULMASI GEREKEN TEMEL BİLGİLER

1. Ön yazı
2. Etik Kurul onayı
3. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü internet sitesinde yayımlanan güncel başvuru formu ve ekleri
4. Varsa, çalışmaya katılan hastalara yönelik bilgilendirme broşürü
5. Varsa, hasta bulmak için kullanılan ilan metni ve yöntemi
6. Varsa, hasta kartı ve günlükleri
7. Varsa, hekim tarafından yapılan ön değerlendirme
8. Varsa, çalışmayla ilgili literatür ve destekleyici dokümanlar
9. Varsa, her çalışma yerinde destek veren personel ile ilgili bilgi

24.2. EK-2: GÖZLEMSEL İLAÇ ÇALIŞMASI YILLIK BİLDİRİM RAPORU

1. Çalışmanın adı, varsa kodu/ protokol numarası
2. Koordinatör hekimin adı, soyadı, unvanı ve kurumu
3. Destekleyiciye ait bilgiler
4. Çalışma planı/protokol özeti
5. Çalışmanın başlamasından rapor döneminin sonuna kadar, çalışmada hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta sayılarını gösteren tablo

24.3. EK-3: GÖZLEMSEL İLAÇ ÇALIŞMASI SONUÇ RAPORU

1. Çalışmanın adı, varsa kodu/protokol numarası
2. Koordinatör hekimin adı, soyadı, unvanı ve varsa kurumu
3. Destekleyiciye ait bilgiler (unvan, iletişim bilgileri, yetkili kişiler)
4. Çalışmanın amacı
5. Çalışmanın tasarımı
6. Çalışma akış çizelgesi
7. Çalışmadan elde edilen bulgular
8. Çalışmada hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta sayılarını gösteren tablo
9. Çalışmanın sonuçları bir bilimsel yayına dönüştürüldü ise, bu yayının bir örneği