

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 ilaç çalışması: İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalarıdır.

2.2. Koordinatör hekim veya dış hekim: Çok merkezli gözlemsel ilaç çalışmasında katılımcı hekimler, çalışmanın yürütüldüğü kurum/kuruluş ve destekleyici arasındaki koordinasyonu sağlamaktan sorumlu olmak üzere görevlendirilen uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış hekim veya dış hekimidir.

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 dâhil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış olunmalıdır. Hasta çalışmaya dâhil 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 dâhil edilmesi amacıyla reçete edilmemelidir. İlacın reçetelenmesi ve bir hastanın gözlemsel ilaç çalışmasına alınması birbirinden ayrı tutulması gereken iki konudur. Bu ayırım, 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 planında/protokolünde, 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**
Gözlemsel ilaç çalışmalarının olası amaçları aşağıdaki hususlardan bazıları olabilir:
- 5.1. İlaçların güvenlilik sorunlarının saptanması veya pazarlama koşulları altında beklenen güvenlilik profilinin doğrulanması amacıyla risk faktörlerini saptamak,
- 5.2. Reçetelenme alışkanlıkları, tedaviyi kabul etme ve tedavi uyuncu, hakkında bilgi toplamak,
- 5.3. Etkililikle ilgili daha fazla (örneğin, rutin kullanım koşulları altında; klinik çalışmalara dahil edilemeyen gruplarda, alt gruplarda; yanıt vermeyenleri karakterize etmek için) veri toplamak,
- 5.4. Hastalığın ciddiyeti, eşlik eden hastalıkların ortaya konması, özel gruplar (yaşlılar, çocuklar gibi) hakkında veri toplamak,
- 5.5. 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, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurmak ve izin almak zorundadır. Etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 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 veri tabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye’de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olduğu başvuru sahibi tarafından ön yazıda taahhüt edilmelidir.
- 8.4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan başvuru formu ve ekleri kullanılarak başvurunun yapılması gerekmektedir.
- 8.5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan başvuru ücretinin ödendiğine dair banka dekontunun aslı ve bir fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 8.6. 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 başkanı veya eğitim sorumlusu tarafından onaylanan belgenin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 8.7. Çalışma ile ilgili yazışmalar, varsa destekleyici ile yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) ile yürütülmelidir.
- 8.8. İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerine ait veri toplamaya yönelik her türlü çalışmada etik kurul onayını aldıktan sonra, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na başvurmak ve izin alınmak zorundadır.
- 8.9. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak ilk başvuruda ve önemli değişikliklerde Kurumun belirlediği ve internet sayfasında yayınladığı başvuru ücretini geçemeyecek şekilde başvuru ücreti yatırılır ve dekontun aslı ve bir örneği başvuru dosyasına eklenir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı çalışmalar için başvuru ücreti talep edilmez.

9. VERİ TOPLAMA İŞLEMİ

Gözlemsel ilaç çalışması kapsamında veri toplama işlemi sağlık kurumlarında/kuruluşlarında ve ayrıca gerekli izinlerin alınması koşuluyla saha taraması şeklinde doğrudan çalışmaya katılanlara ulaşılarak ya da ilgili veri tabanları yoluyla yapılabilir.

10. BİLDİRİM YÜKÜMLÜLÜĞÜ

- 10.1. Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) çalışmalardan elde edilecek bulguları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan yıllık bildirim formu ile etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirilmelidir. Etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, gerekli gördüğü durumlarda daha erken rapor isteyebilir.
- 10.2. Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) çalışma tamamlandıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan sonlandırım bildirim formu ile etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirim yapmalıdır.
- 10.3. Bildirimlerin etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na düzenli olarak iletilmesinden destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) sorumludur.
- 10.4. Çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alındıktan sonra sadece çalışma planı/protokolünde, varsa hasta olur formu veya veri kullanım izin formunda yapılan değişiklikler için etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınmalıdır. Bunların dışındaki değişiklikler için sadece Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun izin vermesi yeterlidir.

- 10.5.** Çalışmanın başlamasından sonra yapılacak her türlü değişiklik izin alınmak üzere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirilir ve izin alınmadan çalışma devam ettirilemez.
- 10.6.** Çalışma sırasında ortaya çıkan güvenlilik bildirimlerinin yıllık güvenlilik raporu şeklinde etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na sunulması gerekmektedir.
- 11. HASTA BİLGİLENDİRME VE HASTA OLURU**
- 11.1.** Tedavi kararları açısından hekimin görevi olan olağan bilgilendirmenin dışında hastanın ayrıca en azından sözlü olarak bilgilendirilmesi gerekmektedir. Hasta verilerinin belgelenmesi, verilerin gizliliği ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır.
- 11.2.** Çalışmaya dâhil edilecek olan hastalar çocuk ise, çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin, ilgili mevzuat gereğince bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 11.3.** Çalışmaya dâhil edilecek olan hastalar kısıtlı ise, rızasını açıklayabilecek yetiye sahip ise kısıtlının rızası ile birlikte vasisinin ilgili mevzuat gereğince bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 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 kanuni 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 ulaşım, yemek gibi 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**
- 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

İzin alınmasına rağmen, çalışmanın herhangi bir sebeple başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan durdurulması halinde durum, gerekçeleriyle birlikte etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirilmelidir.

17. GÖREV VE SORUMLULUK PAYLAŞIMI

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

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 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 on dört 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

Çalışmanın yürütülmesi sırasında, çalışmaya izin verilirken belirtilen şartların karşılanmadığı veya bu şartlara aykırı davranıldığı tespit edilirse; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 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 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.

22. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

23.08.2011 tarih ve 7481 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu” yürürlükten kaldırılmıştır.

23. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.