

1. AMAÇ

Bu kılavuz, gözlemsel ilaç çalışmalarının planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi için asgari şartları düzenlemek amacıyla hazırlanmıştır.

2. KAPSAM

Bu kılavuz, ülkemizde yürütülen ve yürütülmesi planlanan gözlemsel ilaç çalışmalarını kapsamaktadır.

Retrospektif çalışmalar bu kılavuz kapsamı dışındadır.

3. TANIMLAR

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

3.2. Koordinatör 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 Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve askeri eğitim-araştırma hastaneleri dâhil üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma geliştirme merkezleri ve Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanelerinde görevli hekim veya diş hekimidir.

3.3. Katılımcı hekim: Hastalardan, gözlemsel ilaç çalışması planına/protokolüne uygun şekilde veri toplayan hekimdir.

4. GENEL ŞARTLAR

4.1. Gözlemsel ilaç çalışmalarında prensip olarak hastayı çalışmaya dâhil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış ve tedavide kullanılacak olan ilacın reçete edilmiş olması gerekmektedir. Hasta çalışmaya dâhil edilmeden önce başlanılmış olan ilaç çalışma esnasında ya da sonrasında koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından da reçete edilebilir.

4.2. Gözlemsel ilaç çalışmalarında, ilgili disiplinlerdeki Sağlık Bakanlığının güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına göre planlama, yürütme, değerlendirme yapılması gerekir.

4.3. Bu çalışmalar önceden tasarlanmış bir soruya göre formüle edilmiş tıbbi bilimsel bir amaç taşımalıdır. Seçilen tasarım, verilerin toplanması ve değerlendirilmesi ile ilgili planlanan yöntemler bu soruya cevap bulunmasına uygun olmalıdır.

4.4. Bir çalışmanın gözlemsel ilaç çalışması olarak kabul edilebilmesi için reçeteleyen hekim herhangi bir etki altında kalmamalıdır.

4.5. 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.

4.6. Bu çalışmalar bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez.

4.7. Bu çalışmaların planında/protokolünde müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır ve çalışmaya hakkında bilgi toplanması hedeflenen piyasadaki mevcut tüm ilaçlar dâhil edilmelidir.

4.8. Gözlemsel ilaç çalışmaları promosyonel amaçla yapılamaz.

5. METODOLOJİ

5.1. 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.

- 5.2. Gözlemsel ilaç çalışması planında/protokolünde, çalışmanın yapılma gerekçesi ve örneklem büyüklüğü, literatür ve diğer bilgiler eşliğinde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.
- 5.3. 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 kılavuzlar referans olarak alınmalıdır.
- 5.4. 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.

6. ÇALIŞMA AMACI

Gözlemsel ilaç çalışmalarının olası amaçları aşağıdaki hususlardan bazıları olabilir:

- 6.1. İlaçların güvenlilik sorunlarının saptanması veya pazarlama koşulları altında beklenen güvenlilik profilinin doğrulanması amacıyla risk faktörlerini saptamak,
- 6.2. Reçetelenme alışkanlıkları, tedaviyi kabul etme ve tedavi uyuncu hakkında bilgi toplamak,
- 6.3. Rutin kullanım koşulları altında, klinik araştırmalara dâhil edilemeyen gruplarda, alt gruplarda, yanıt vermeyenleri karakterize etmek gibi amaçlar doğrultusunda etkililikle ilgili daha fazla veri toplamak,
- 6.4. Hastalığın ciddiyeti, eşlik eden hastalıkların ortaya konması, yaşlılar, çocuklar gibi özel gruplar hakkında veri toplamak,
- 6.5. İlaçların yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında veri toplamak.

7. KOORDİNATÖR HEKİM VEYA KATILIMCI HEKİMLER

- 7.1. Sağlık kurumlarında/kuruluşlarında yapılacak çok merkezli gözlemsel ilaç çalışmaları, koordinatör hekimin sorumluluğunda, çalışmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür.
- 7.2. Tedavide hangi ilaçların kullanılacağı ve tedaviye hangi koşullarda son verileceği veya değiştirileceği hususlarında koordinatör hekim veya katılımcı hekime müdahale edilemez.

8. ÇALIŞMA PLANI/PROTOKOLÜ

- 8.1. 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.
- 8.2. Çalışma planı asgari olarak aşağıdaki hususları içermelidir:
 - 8.2.1. Gözlemsel ilaç çalışmasının hangi soruları cevaplamak için neden uygun bir araç olduğuna dair gerekçeler,
 - 8.2.2. Katılımcı hekimlerin veya merkezlerin çalışmaya seçilme kriterleri,
 - 8.2.3. Çalışmaya alınacak hastaların dâhil edilme ve dışlanma kriterleri,
 - 8.2.4. Hedef parametreler, bunların çalışma ile ilgisi ve soruları cevaplamadaki rolü,
 - 8.2.5. Muhtemel kofaktörler/kovaryantlar ve bunların nasıl kontrol edileceği,
 - 8.2.6. Çalışma süresi ve sonlandırma kriterleri,
 - 8.2.7. Gözlem için gerekli veri toplama araçları,
 - 8.2.8. Çalışmaya alınacak hasta sayısı, uluslararası bir çalışma ise çalışmaya katılan ülkeler ve bu ülkelerdeki hasta sayıları,
 - 8.2.9. Kullanılacak istatistiksel yöntemler,
 - 8.2.10. Çalışmanın denetlenmesi, koordinasyonu gibi sorumlulukların belirtilmesi.

9. ÇALIŞMA BAŞVURUSU VE İZİNİ

- 9.1. Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurmak ve izin almak zorundadır.
- 9.2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na eş zamanlı başvuru yapılabilir.
- 9.3. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"u onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınmadan kesinlikle çalışmaya başlatılamaz.
- 9.4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan başvuru formu, üst yazı örneği ve ekleri kullanılarak başvurunun yapılması gerekmektedir.
- 9.5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak olan ilk başvuruda, başvurunun değerlendirilmeye alınabilmesi için Kurumun belirlediği ve internet sayfasında yayımladığı başvuru ücreti yatırılmalıdır, başvuru ücretinin ödendiğine dair banka dekontunun aslı ve iki fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 9.6. 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.
- 9.7. Başvuru sahibi, üst yazıda varsa çalışmanın yürütüldüğü özel popülasyonlar gibi başvuruya ilişkin özel konulara dikkat çekmeli ve ilgili bilgi ve belgelerin başvuru dosyasında bulunduğu yerler belirtmelidir.
- 9.8. Gözlemsel ilaç çalışmalarının kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi gerekmektedir.
- 9.9. Kamuya açık bir veri tabanına kaydedilen gözlemsel ilaç çalışmasına ait bilgiler ile Türkiye'de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olduğu başvuru sahibi tarafından başvuru üst yazısında taahhüt edilmelidir.
- 9.10. Çalışma ile ilgili yazışmalar, varsa destekleyici ile yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) ile yürütülmelidir.
- 9.11. İlaçların, Türkiye'de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerine ait veri toplamaya yönelik gerçekleştirilen her türlü çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"unun onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması zorunludur. Ancak, söz konusu ilaçların ülkemizde geri ödemedede olsun ya da olmasın Türkiye piyasasında bulunması şarttır.
- 9.12. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak olan önemli değişiklik başvurularında başvurunun değerlendirilmeye alınabilmesi için, Kurumun belirlediği ve internet sayfasında yayımladığı başvuru ücreti yatırılmalıdır, başvuru ücretinin ödendiğine dair banka dekontunun aslı ve iki fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.

10. 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.

11. BİLDİRİM YÜKÜMLÜLÜĞÜ

- 11.1. 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 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirilmelidir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"u veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, gerekli gördüğü durumlarda daha erken bildirim talep edebilir.
- 11.2.** 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 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirim yapmalıdır.
- 11.3.** Bildirimlerin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na düzenli olarak iletilmesinden destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) sorumludur.
- 11.4.** Çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alındıktan sonra sadece çalışma planında/protokolünde, varsa hasta olur formu veya veri kullanım izin formunda yapılan değişiklikler için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" unun 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, ancak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una da bildirimde bulunulması gerekmektedir.
- 11.5.** Çalışmanın başlamasından sonra yapılacak her türlü değişiklik izin alınmak üzere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirilir ve izin alınmadan çalışma devam ettirilemez.
- 11.6.** Çalışma sırasında ortaya çıkan güvenlilik bildirimlerinin yıllık güvenlilik raporu şeklinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na sunulması gerekmektedir.
- 12. HASTA BİLGİLENDİRME VE HASTA OLURU**
- 12.1.** 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.
- 12.2.** Çalışmaya dâhil edilecek olan hastalar çocuk ise, çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin, ilgili mevzuat gereğince bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 12.3.** Çalışmaya dâhil edilecek olan hastalar kısıtlı ise, kısıtlı rızasını açıklayabilecek yetiye sahip ise kendi rızası ile birlikte vasisinin ilgili mevzuat gereğince bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 12.4.** Çalışmaya dâhil edilecek olan hastalar yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler ise, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin varsa kanunî temsilcileri yoksa yakınlarının (veya kanunî temsilcilerine ya da yakınlarına ulaşamaması ve yazılı olurlarının alınamaması durumlarında, koordinatör hekim veya katılımcı hekim sorumluluğunda) ilgili mevzuat gereğince bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 13. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN KORUNMASI İLE İLGİLİ GENEL VE ETİK ESASLAR**
- 13.1.** Çalışmaya katılan hastaların haklarının korunmasına azami dikkatin gösterilmesi ve etik kurallara uyulması esastır.

- 13.2.** Çalışmaya katılan hastaların tıbbi bilgileri ilgili forma aktarılmaya başlanmadan önce; çalışmaya alınmak istenen kişi (olur gösterebilecek durumda değilse on ikinci maddedeki hususlar dikkate alınarak), koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından çalışmanın amacı, süresi ve hasta hakları hakkında yeterince ve anlayabileceği şekilde bilgilendirilir.
- 13.3.** Çalışmaya katılan hasta, istediği zaman çalışmadan ayrılabilir. Bundan dolayı sonraki tedavisinde ve takibinde normalde olan haklarından hiçbir kayba uğramaması esastır.
- 13.4.** 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.
- 13.5.** 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.
- 14. VERİ GÜVENLİLİĞİ**
- 14.1.** Verilerin güvenli biçimde saklanması için uygun standartların ve geliştirilmiş yöntemlerin kullanılması gereklidir.
- 14.2.** 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.
- 15. 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.
- 16. BÜTÇELENDİRME VE SİGORTA**
- 16.1.** 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.
- 16.2.** Çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde hastanın sosyal güvencesinin var olup olmaması çalışmanın bilimsel amacını etkilememelidir.
- 16.3.** Gözlemsel ilaç çalışmalarında, çalışmaya katılan hastaların sigortalanması mecburiyeti yoktur.
- 17. ÇALIŞMANIN YAPILAMAMASI HALİNDE BİLGİ VERİLMESİ**
- İzin alınmasına rağmen, çalışmanın herhangi bir sebeple başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan durdurulması halinde durum, gerekçeleriyle birlikte Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na onaylı "Klinik Araştırmalar Etik Kurul" una ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirilmelidir.
- 18. 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.

19. 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.

20. ARŞİVLEME VE GİZLİLİK

20.1. Gözlemsel ilaç çalışması tamamlandıktan sonra çalışma ile ilgili bütün belgelerin destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından en az beş yıl süreyle saklanması gerekmektedir.

20.2. Çalışma kayıtlarının gizliliği esastır. Bu kayıtlar ancak, hukuken yetkili kişilerin veya mercilerin talebi halinde yetkili kişilere sunulur.

21. 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.

22. YASAKLAR VE MÜEYYİDELER

22.1. 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.

22.2. Çalışma planında/protokolünde pazarlama veya tohumlama yönünde çalışma plan/protokol ihlali tespit edilen durumlarda, bu ilaçların bedelinin ve varsa hastaya uygulanması ile ilgili diğer masrafların, destekleyici veya destekleyici yoksa koordinatör hekim tarafından ödenmesi gerekmektedir.

23. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

15.07.2014 tarih ve 86401 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu” yürürlükten kaldırılmıştır.

24. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.