

ILAÇLARLA YAPILAN GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR KILAVUZU*

1. Amaç

Bu kılavuz, ilaçlarla yapılan gözlemsel çalışmaların planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi için asgari şartları düzenlemek amacıyla hazırlanmıştır.

2. Tanım

Gözlemsel çalışmalar, ilaçların onaylanmış endikasyonlarında 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.

Retrospektif çalışmalar bu kılavuz kapsamı dışındadır.

3. Gözlemsel Çalışmalar İçin Genel Şartlar

Gözlemsel çalışmalarda prensip olarak hastayı çalışmaya dahil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanmış olmalıdır. Hasta çalışmaya dahil edilmeden önce başlanmış olan ilaç çalışması esasında ya da sonrasında koordinatör hekim ya da katılımcı hekim tarafından da reçete edilebilir.

Gözlemsel çalışmalarda; ilgili disiplinlerdeki güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına göre planlama, yürütme, değerlendirme yapılması gerekir.

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.

Bir çalışmanın gözlemsel çalışma olarak kabul edilebilmesi için reçeteleyen hekim herhangi bir tesir altında kalmamalıdır.

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

Destekleyici (varsa), promosyonel amaçlı gözlemsel çalışma yapamaz.

4. Gözlemsel Çalışmaların Metodolojisi

Gözlemsel çalışmalar 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, soruyu cevaplamak için metodolojik açıdan uygun, bilgi sağlayıcı ve hasta sayısı bakımından yeterli olmalıdır.

Gözlemsel çalışma protokolünde, çalışmanın yapılma gerekçesi ve örneklem büyüklüğü, literatür ve diğer bilgiler eşliğinde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

5. Gözlemsel Çalışmaların Amaçları

Gözlemsel çalışmaların olası amaçları aşağıdaki hususlardan bazıları olabilir:

- Gözlemsel çalışmalar, ilaçların güvenlik sorunlarının saptanması veya pazarlama koşulları altında beklenen güvenlik profilinin doğrulanması amacıyla risk faktörlerini saptamak,
- Reçetelere alışkanlıkları, tedaviyi kabul etme ve tedavi uyuncu hakkında bilgi toplamak,
- Etkililikle ilgili daha fazla (örneğin, rutin kullanım koşulları altında; klinik çalışmalara dahil edilemeyen gruplarda, altgruplarda; yanıt vermeyenleri karakterize etmek için) veri toplamak,
- Hastalığın ciddiyeti, eşlik eden hastalıkların ortaya konması, özel gruplar (yaşlılar, çocuklar vs. hakkında veri toplamak,
- İlaçların yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında veri toplamak.

6. Koordinatör ve Katılımcı Hekimler

Sağlık kurumlarında/kuruluşlarında yapılacak çok merkezli gözlemsel çalışmalar, bir koordinatör hekimin veya dış hekimin başkanlığında, çalışmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür.

Koordinatör hekim veya dış hekim: çok merkezli bir gözlemsel çalışmada katılımcı hekimler, çalışmanın yürütüldüğü kurumlar/kuruluşlar ve destekleyici arasındaki koordinasyonu sağlamaktan sorumlu olmak üzere görevlendirilen hekim (hekim veya dış hekim) ifade eder.

Katılımcı hekim: hastalardan, gözlemsel çalışma protokolüne uygun şekilde veri toplayan hekim ifade eder.

Koordinatör hekimin, uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış olması gerekir.

Çocuklar üzerinde yapılacak olan çalışmalarda koordinatör hekimin çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olması gerekmektedir.

7. Müdahale Yapılmaması

Aşağıdaki durumlarda katılımcı hekime müdahale edilmez:

- Medikal tedavide hangi ilaçların kullanılacağı;
- Tedaviye hangi durumlarda son verileceği veya hangi durumlarda değiştirileceği.

Bir ilaç, hastanın gözlemsel çalışmaya dahil edilmesi amacıyla reçete edilmemelidir.

Bir ilacın reçetelenmesi ve bir hastanın gözlemsel çalışmaya alınması birbirinden ayrı tutulması gereken iki konudur. Bu ayrı, bir hastanın ancak tedavi kararı verildikten sonra çalışmaya alınması örneğinde olduğu gibi sağlanır.

8. Gözlemsel Çalışmaların Değişik Formları

Gözlemsel çalışmaların 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.

Çalışmanın yapıldığı popülasyon, normalde genel kullanıcı popülasyonu için mümkün olduğunca temsil edici olmalı ve çalışmanın spesifik olarak hedeflenen amaçları dışında seçimi yapılmamış bir popülasyon olmalıdır.

9. Çalışma Planı

Gözlemsel çalışmaya başlamadan önce, tıp ve istatistikteki son gelişmeleri de yansıtacak şekilde bir gözlem ve değerlendirme planı hazırlanmalıdır. Gözlem planı rutin uygulamaya yönelik olmalıdır.

Çalışma planı asgari olarak aşağıdaki hususları içermelidir:

- Gözlemsel çalışmanın hangi soruları cevaplamak için neden uygun bir araç olduğuna dair gerekçeler;
- Katılımcı hekimlerin veya merkezlerin çalışmaya seçilme kriterleri;
- Çalışmaya alınacak hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri;
- Hedef parametreler, bunların çalışma ile ilgisi ve soruları cevaplamadaki rolü;
- Muhtemel kofaktörler/kovaryantlar ve bunların nasıl kontrol edileceği;
- Çalışma süresi ve sonlandırma kriterleri;
- Gözlem için gerekli veri toplama araçları;
- Çalışmaya alınacak hasta sayısı, uluslararası bir çalışma ise bu ülkeler ve hasta sayıları;
- Kullanılacak istatistiksel yöntemler;
- Sorumlulukların belirtilmesi (çalışmanın denetlenmesi, koordinasyonu gibi).

10. Çalışma Başvurusu ve İzni

Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim Bakanlığa başvurmak ve izin almak zorundadır. İzin alınmadan kesinlikle çalışmaya başlanamaz. Başvuru dosyası, asgari olarak Ek-1'de belirtilen bilgi ve belgeleri içermelidir. Çalışma ile ilgili yazışmalar, varsa destekleyici ile yoksa koordinatör hekim ve/veya katılımcı hekim ile yürütülmelidir.

11. Gözlemsel Çalışma Yapılacak Yerler

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 ulaşarak ya da ilgili kurum ve kuruluşlardaki veri tabanları yoluyla yapılabilir.

12. Bildirim Yükümlülüğü

Destekleyici (yoksa koordinatör hekim veya katılımcı hekim), çalışmalardan elde edilecek bulguları yıllık bildirim raporunda (Ek-2), sonuç raporunu (Ek-3) ise çalışmanın bitiminde Bakanlığa bildirir. Bakanlık, gerekli gördüğü durumlarda daha erken rapor isteyebilir.

Bildirimlerin Bakanlığa düzenli olarak iletilmesinden destekleyici (yoksa koordinatör hekim veya katılımcı hekim) sorumludur. Çalışmanın başlamasından sonra protokole yapılacak değişiklikler onay alınması için Bakanlığa bildirilir.

13. Hasta Bilgilendirme ve Hasta Oluru

Tedavi kararları açısından hekimin görevi olan olağan bilgilendirmenin dışında hastanın ayrıca bilgilendirilmesine gerek yoktur. Hasta verilerinin belgelenmesi, verilerin gizliliği ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

Eğer çalışmaya dahil edilecek olan hastalar küçük ve/veya olur verebilecek durumda değil iseler velisinin veya yasal vasisinin izni alınmalıdır.

14. Çalışmaya Katılan Hastaların Korunması ile İlgili Genel ve Etik Esaslar

Çalışmaya katılan hastaların haklarının korunmasına azami dikkatin gösterilmesi ve etik kurallara ve 19.02.1960 tarih ve 10436 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi'ne uyulması esastır.

Çalışmaya katılan hastaların tıbbi bilgileri ilgili forma aktarılmaya başlamadan önce; çalışmaya alınmak istenen kişi (olur gösterebilecek durumda değilse kanuni temsilcisi), katılımcı hekim tarafından yeterince ve anlayabileceği şekilde (çalışmanın amacı, süresi ve hasta hakları hakkında) bilgilendirilir.

Çalışmaya katılan hasta, istediği zaman çalışmadan ayrılabilir. Bundan dolayı sonraki tedavisinde ve takibinde normalde olan haklarından hiçbir kayba uğramaması esastır.

Hastaların çalışmaya iştiraki veya çalışmaya devamının sağlanması için destekleyici 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 (yoksa koordinatör hekim veya katılımcı hekim) tarafından karşılanır.

Destekleyici, koordinatör hekim veya katılımcı hekim hastanın bilgilerinin (hastalık, kimlik bilgisi gibi) gizli kalacağını garanti etmelidirler. Çalışma neticesinde elde edilen bilgilerin yayımlanması durumunda, çalışmaya katılan hastaların kimlik bilgileri açıklanamaz.

15. Veri Güvenliliği

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

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.

16. İstatistiksel Değerlendirme

Gözlemsel çalışmaya ait veriler, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilmelidir. Planlanan yaklaşım, çalışma planında önceden belirlenmiş olmalıdır; değerlendirmede bu yaklaşımdan sapma olduğu takdirde, bu sapmanın nedenleri belirtilmelidir.

17. Bütçeleme ve Sigorta

Gözlemsel çalışmalarda standart tıbbi bakımın dışında gerekli olabilecek tüm işlemler destekleyici (yoksa koordinatör hekim veya katılımcı hekim) tarafından karşılanmalı ve detaylı bir bütçe hazırlanmalıdır. Çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde hastanın sosyal güvencesinin var olup olmaması çalışmanın bilimsel amacını etkilememelidir.

Gözlemsel nitelikteki çalışmalar için bir sigorta belgesi alınması mecburiyeti yoktur.

18. Çalışmanın Yapılamaması Halinde Bilgi Verilmesi

Onay alınmasına rağmen, çalışmanın herhangi bir sebeple başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan durdurulması halinde durum, gerekçeleriyle birlikte Bakanlığa bildirilmelidir.

19. Görev ve Sorumluluk Paylaşımı

Gözlemsel çalışmanın her türlü hukuki, cezai ve mali sorumluluğu, çalışmayı destekleyen kişi, kurum veya kuruluşa, destekleyicisi bulunmayan çalışmalarda koordinatör hekime aittir.

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.

20. Denetim

Bakanlık, yurt dışında yürütülen gözlemsel çalışmaları, çalışmaların yapıldığı yerleri, destekleyicisi ve varsa sözleşmeli araştırma kuruluşunu, bu kılavuz ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden denetler.

21. Arşivleme ve Gizlilik

Gözlemsel çalışma tamamlandıktan sonra çalışma ile ilgili bütün belgelerin destekleyici (yoksa koordinatör hekim) tarafından en az beş (5) yıl süreyle saklanması gerekmektedir.

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

22. Çalışmanın Askıya Alınması veya Yasaklanması

Çalışmanın yürütülmesi sırasında, çalışmaya izin verilirken belirtilen şartların karşılanmadığı veya bu şartlara aykırı davranıldığı tespit edilirse; Bakanlık, destekleyici veya koordinatör hekimi uyarır, gerekirse çalışmayı askıya alır ya da yasaklar.

23. Yasaklar ve Müeyyideler

Destekleyici eğer ilaç firması ise; çalışmalar firmanın 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.

Protokolle pazarlama veya tohumlama yönünde protokol ihlali tespit edilen durumlarda, bu ilaçların bedelinin ve varsa hastaya uygulanması ile ilgili diğer masrafların, destekleyici tarafından ödenmesi gerekmektedir.

Çalışma 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.

24. Yürürlükten Kaldırılan Mevzuat

22 Ocak 2008 tarihli ve 433 sayılı Makam oluru ile yürürlüğe konulan "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmaların Planlanması, Yürütülmesi ve Değerlendirilmesi Kılavuzu" yürürlükten kaldırmıştır.

25. Yürürlük

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

EK-1

BAŞVURU DOSYASINDA BULUNMASI GEREKEN EVRAK

1. Çalışmanın Adı
2. Çalışmanın Kodu (varsa)
3. Çalışma Koordinatörünün Adı/Soyadı, Özgeçmişi, Adresi (e-Maili, Telefonu, Faksı)
4. Çalışma Destekleyicisi Yetkili Kişi, Kişilere Ait İletişim Bilgileri
5. Çalışmanın Amacı/Gereğesi
6. Çalışma Değerlendirme Kriterleri
7. Çalışmaya Hasta Dahil Etme ve Etme Kriterleri
8. Çalışmaya Dahil Edilecek Hasta Sayısı (Uluslararası çalışmalarda Türkiye'deki ve dünyadaki hasta sayıları ayrı ayrı verilecektir.)
9. Hasta Alım Süresi
10. Hasta Takip Süresi
11. İstatistiksel Yöntem
12. Gözlemsel Çalışma Akış Çizelgesi
13. Çalışmaya Ait Detaylı Protokol
14. Olgu Rapor Formu Örneği
15. Varsa Çalışma Sırasında Kullanılan Diğer Dokümanlar (Anket vb. gibi)
16. Çok Merkezli Çalışmalarda Çalışmaya Katılan Merkezlerin Listesi ve Her Bir Merkezdeki Katılımcı Hekim Bilgileri
17. Destekleyiciye Ait Noter Tasdikli İmza Sirkülleri
18. Detaylı İmzalı/Onaylı Çalışma Bütçesi
19. Advers Etki Takip Formu Örneği
20. Destekleyici (varsa) ile Çalışma Koordinatörü/Hekim Arasında Sorumlulukların Paylaşılmasını Gösteren Belge
21. Destekleyici (varsa) Tarafından Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Yetkilendirme Belgesi
22. Varsa Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Yöneticisi (yoksa destekleyici) Tarafından İzleyici (Monitör) Görevlendirme Belgesi
23. Varsa Çalışmanın İzleyicilerinin İmzalı Özgeçmişleri ve İletişim Bilgileri
24. Verilerin Yayın Amaçlı Kullanılabileceğine Dair Belge
25. Koordinatör Merkeze Ait Etik Kurul Kararı

EK-2

GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR YILLIK BİLDİRİM RAPORU

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

EK-3

GÖZLEMSEL ÇALIŞMA SONUÇ RAPORU

1. Çalışmanın adı, varsa kodu/protokol numarası
2. Koordinatör hekimin adı, soyadı, ünvanı ve varsa kurumu
3. Destekleyiciye ait bilgiler (ünvan, 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

*16 Nisan 2008 tarihinde yürürlüğe giren bu uygulama kılavuzuna, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (www.iegim.gov.tr) internet adresinden ulaşılabilir.