

# İlaçlarla Yapılan Gözlemsel (Farmakoepidemiyojik) Çalışmalar Kılavuzu

**Prof. Dr. Alper B. İskit**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.B.D. Ankara  
T.C. Sağlık Bakanlığı Merkezi Etik Kurul Üyesi

**B**u yazının ilk dört bölümünde gözlemsel ve farmakoepidemiyolojik çalışmalar hakkında genel kavramlar tartışılmıştır. Takip eden diğer bölümlerde ise 2008 yılı içinde yayınlanan “İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu”na” neden gereksinim duyulduğu, kılavuz hazırlama sürecinin nasıl geliştiği gibi kavramların anlatılması hedeflenmiştir. Yazının tümünde Prof. Dr. Alper B. İskit’in 2006 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen “İlaç Araştırmalarında Etik Kurulların Standardizasyonu” eğitim programı dahilinde yapmış olduğu “Gözlemsel Çalışmalar Kılavuz Revizyonu” konuşmasından alıntılar mevcuttur.

Geliştirilmekte olan ilacın, erken fazları tamamlayarak ruhsatlandırıldığı faz III evresinden sonra yapılan çalışmalar, pazarlama sonrası çalışmalar olarak adlandırılmaktadır. Pazarlama sonrası çalışmalar genel olarak faz IV klinik çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar olarak sınıflandırılabilir.

## 1. Gözlemsel İlaç Araştırmaları

Gözlemsel çalışmalar ruhsatlı olan tıbbi ürünlerin pazarlama sonrası güvenlilik/tolere edilebilirlik, klinik etkililik, hasta uyuncu, ilaç etkileşimleri, farmakoekonomi gibi özelliklerine ve yönlerine ilişkin veri elde etmek amacıyla düzenlenir. Genelde bu tip gözlemsel ilaç çalışmalarında epidemiyolojik yöntemler kullanıldığı için bu çalışmalar çeşitli kaynaklarda “gözlemsel farmakoepidemiyolojik çalışmalar” olarak tanımlanmıştır.

Gözlemsel çalışmalarda araştırılmak istenen ilacın seçimine, reçetelendirilmesine, kullanılmasına veya tanıya yönelik işlemlere araştırmacı müdahale edemez, etmemelidir. Gözlemsel çalışmalarda hastalara rutin hekimlik uygulamalarında kullanılan tedavi yöntemlerine ek olarak müdahaleler yapılmaz. Kişilerden tetkik için kan alınması teşhis ve tedavi sürecinde gerekli ise, bu bir müdahale sayılmamaktadır. Temelde araştırmada protokolün öngördüğü herhangi bir girişim bulunmaz ve araştırma süreci olabildiğince doğal seyrine bırakılarak, veriler araştırma sırasında gözlenerek elde edilir.

Reçetelenmiş ilaçla rutin tedavi gören hastalar, protokoldeki kriterlere göre çalışmaya alınırlar. Hekimler protokolün gereği olarak hastadan yazılı ya da sözlü onam almaları gerektiğinde bu onamı almalı, bunun dışında araştırmanın herhangi bir

aşamasında yer almamalı, araştırmacı olarak çalışmaya katılmamalıdır. Bu çalışmalar prensip olarak klinik ilaç araştırmalarından ve ilaçlarla ilgili veri toplanmayan, genel epidemiyolojik çalışmalardan farklıdır.

### 1.1. Gözlemsel (girişimsel olmayan; non-interventional) İlaç Araştırmaları Neden Yapılır?

1. Gözlemsel çalışmalar “gerçek yaşam” araştırmalarıdır. İlaçlar aslında randomize kontrollü faz I, II, III, IV klinik çalışmalara katılan sınırlı sayıda hasta popülasyonlarından daha büyük ve farklı özellik gösteren hasta grupları tarafından kullanılır. Bu nedenle gözlemsel araştırmalar sonucunda daha geniş kapsamlı veriler elde edilebilir.
2. Geniş popülasyon incelendiğinden nadir görülen etkiler saptanabilir.
3. İzlem süresi uzun olduğu için geç etkiler saptanabilir.
4. “Hastanın tedaviye uyuncu” araştırılabilir.
5. Etkililik (*effectiveness*) izlenebilir.
6. İlaç etkileşimleri saptanabilir.
7. Genellenebilirlik daha kolaydır.

Günümüzde gözlemsel ilaç çalışmalarının Avrupa Birliği (AB) ve diğer ülkelerde farmakovijilans açısından önemi giderek artmaktadır. İlaçların pazara sunulduktan sonra verilerinin toplanması özellikle az rastlanan yan etkilerin saptanması açısından önemlidir. Advers olaylar bu çalışmalar ile olabildiğince erken fark edilebilmektedir.

### 1.2. Gözlemsel araştırmalarda tasarım

Genel olarak tüm araştırmalar niteliksel (*qualitative*) ve niceliksel (*quantitative*) olmak üzere iki kısımda incelenebilirler. Niteliksel araştırmalar gözlemsel, deneysel ve metodolojik araştırmalar olmak üzere üç gruba ayrılır. Niceliksel özellik gösteren gözlemsel araştırmalar ise iki alt grupta incelenebilir:

#### a) Tanımlayıcı tipte araştırmalar

Kısa izlem süreli, kontrol grubu olmayan, çoğu daha sonra daha büyük prospektif bir çalışmaya dönüşebilecek nitelikte olan ve literatürde genelde

rastlanmayan ilginç bulguları olan araştırmalardır. Küçük bir denek grubunda, bazen de yalnızca birkaç hastada gözlenen sonuçların bildirilmesi şeklindedir. Kendi içinde dört farklı tipi vardır:

- Vaka-sunumları,
- Vaka serileri,
- Kesitsel-tanımlayıcı, prevalans araştırmaları (Deneklerin çalışma anındaki verileri değerlendirilir),
- Ekolojik çalışmalar, korelasyon araştırmaları.

### b) Analitik tipte araştırmalar

Analitik tipte araştırmaların önemli bir kısmını kohort çalışmaları oluşturur. Bu çalışmalar prospektif veya retrospektif olabilir. Prospektif çalışmalarda çalışmanın yönü ileriye yöneliktir, retrospektif çalışmalarda ise çalışmanın yönü geriye dönüktür. Dört tip analitik araştırma vardır:

- Kesitsel-analitik,
- Vaka kontrol,
- Kohort (prospektif/retrospektif),
- Yeni hibrid desenler (*nested* vaka-kontrol, vaka-kohort).

### 1.3 Gözlemsel ilaç araştırmaları ile deneysel müdahaleli çalışmaların farkı

Gözlemsel çalışmalarda olaylar kendi akışına bırakılır; araştırmacılar olayları, durumları ölçer ve değerlendirir ancak müdahalede bulunmazlar. İncelenen faktörler kontrol altında değildir, değiştirilemezler ve randomizasyon kısıtlıdır. Neden-sonuç ilişkisi tam ve belirgin olarak saptanamayabilir. Sonuçlar gerçek hayata uyar ve uygulanabilir, ayrıca gözlenen olayların tekrarlanması çoğu kez imkansızdır. Bu çalışmalarda katılımcı hekimler çalışma konusu olan etkin maddeyi, kendilerine başvuran hastalara araştırma amacıyla değil, hastanın rutin tedavisinin gereği olarak; hasta ve özellikle belirli bir müstahzar seçmeksizin, tıp bilimi ve hekimlik kuralları dışında hiçbir kısıtlama ve baskı altında kalmaksızın reçetelemelidirler (spontan reçeteleme).

Deneysel müdahaleli çalışmalarda ise araştırma grubuna araştırmacı herhangi bir girişim, uygulama yapar ve bunun etkinliğini değerlendirir. İncelenen faktörler kontrol altındadır. Randomizasyon





yapılabilir, neden-sonuç ilişkisi tam ve doğru biçimde saptanabilir. Sonuçlar gerçek hayata uymayabilir ve uygulanamayabilir. Ayrıca gözlenen olaylar istenildiği zaman ve sayıda tekrarlanabilir.

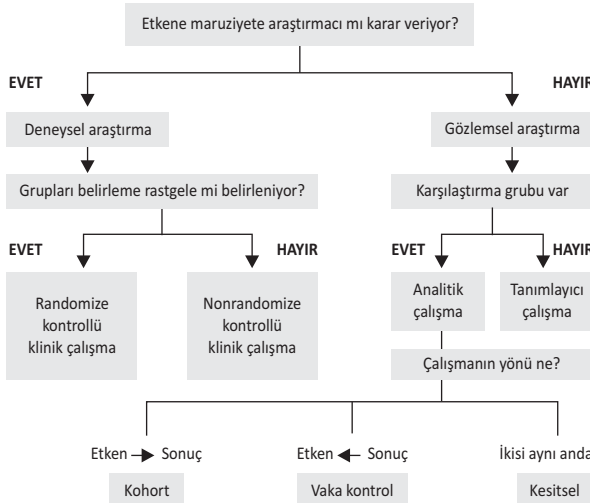
## 2. Farmakoepidemiolojik Çalışmalar

Farmakoepidemioloji, klinik farmakoloji ve epidemiyolojinin kesiştiği noktada, ilaç etkilerini ve kullanımını epidemiyolojik prensiplerle incelemeye çalışmaktır. Bu çalışmalarda epidemiyolojik yöntemler klinik farmakoloji ile ilişkili araştırmalar üzerine uygulanır.

### 2.1. Farmakoepidemiolojik araştırmalar neden yapılır?

Bu çalışmalarda toplumsal düzeyde ilaç kullanımları ve etkileri araştırılır:

1. Bilinmeyen yan etkiler ortaya çıkar.
2. İlaçların endikasyonları değerlendirilir.
3. Bölgeler arası ilaç kullanım farklılıkları incelenebilir.
4. Demografik değişiklikler (yaşlı toplum vb.) gözlenebilir.
5. Ülke(ler) genelinde ilaç kullanımının takibi yapılır.
6. İlaçlar arası etkileşimler saptanır.
7. Artan sağlık harcamaları artan ilaç harcamalarının takibi yapılabilir.



**Şekil 1:** DeneySEL ve gözlemsel çalışma planlamasında algoritma (Kaynak: Grimes and Schultz, Lancet 2002; 359: 5761)

## 3. Gözlemsel ve Farmakoepidemiolojik Çalışmaların Ortak Amaçları

İki tür çalışmanın da ortak amaçları, tanımlamak (sıklık, yaygınlık bulmak), ilişki (asosiyasyon) araştırmak ve nedensellik varlığını araştırmak/incelemektir. Yukarıda da belirtildiği üzere, birçok kaynakta artık “gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar” tanımı mevcuttur.

Başlıca gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışma tipleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Gözlemsel etkililik (*effectiveness*) çalışmaları,
2. Tedaviye uyuncu izlem çalışmaları,
3. Yaşam kalitesi izlem çalışmaları,
4. Gözlemsel farmakoekonomi çalışmaları,
5. Tedavi uygulama paterni (*practice pattern*) izleme çalışmaları (İlaçların gerçek endikasyonlarına uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığının araştırıldığı gözlemsel çalışmalar),
6. Pazarlama sonrası gözetim çalışması (Yeni ilacın geniş hasta popülasyonlarında, güvenliliğinin yanı sıra etkililiğinin, hasta uyuncunun ve diğer hususların da izlendiği çalışmalar),
7. Pazarlama sonrası ilaç güvenliliği gözetim çalışması (Yeni ilacın geniş hasta popülasyonlarında istenmeyen etkilerinin izlendiği çalışmalar),
8. Sağlık kurumu kullanım çalışmaları.

Genelde, pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de deneysel (klinik) çalışmalar hemen her zaman daha kıymetli bulunmakta, gözlemsel farmakoepidemiolojik ilaç çalışmalarında çok değerli veriler toplanabileceği gerçeği göz ardı edilmektedir. Gözlemsel çalışmalara da ihtiyaç olduğu aşikardır.

## 4. Gözlemsel Farmakoepidemiolojik Araştırmalarda Veritabanlarının Kullanımı

Ülkemizde farmakoepidemiolojik çalışmalara kaynaklık edebilecek ulusal veritabanları (*national database*) henüz oluşturulmuş değildir. Diğer ülkelerde 1980'lerin başında bilgisayar ile düzenli

hasta kayıt sistemine geçilmesi, birinci basamaktaki hekimlere bilgisayar kayıt zorunluluğu getirilmesi gibi nedenlerle ilaç kullanımına yönelik veri tabanları oluşmuştur.

## Bu ülkeler:

### 1. Amerika Birleşik Devletleri

Ekonomik durumu kötü hastalara tıbbi açıdan yardım sağlamak, ücretsiz ilaç temin etmek gibi amaçlarla Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bazı eyaletlerde 1965 yılında “Medicaid yardım sistemi” kurulmuştur. Bu sistem içinde oluşan yardımların ve ilaçların takip edildiği ciddi kayıtlar, ilerleyen yıllarda gözlemsel çalışmalar için bir bilgi kaynağı ve veritabanı oluşturmuştur. 1977 yılında sistem “Medicaid Analiz ve Teftiş Programı” adı altında tekrar organize edilmiş, 1996'da ikinci revizyon sonrası özellikle ilaçlar ve hastalıklar için kodlar geliştirilerek daha kolay veri toplanması sağlanmıştır. Bu sistem ile birçok eyalette çok sayıda hasta takibi mümkün olduğu için son derece verimli bir sistemdir.

Boston İlaç Teftiş Programı kapsamında, 1970'de ABD'de ilk İlaç Epidemiyoloji Ünitesi kurulmuştur. Birinci basamak hekimler dışında işleyen bu ve buna benzer sistemler, hastanede ilaç kullanımı sırasında veri toplanması nedeniyle özellikle “Vaka-kontrol çalışmaları” için iyi bir veritabanı oluşturmuşlardır.

### 2. İngiltere

1980 yılında özel bir şirket İngiltere'de bir veritabanı sistemi kurarak, birinci basamak hekimlerine klinik verileri kayıt altına alma konusunda eğitim vermiştir. Aynı şirket 1990'lı yıllara kadar bu sistemi takip ederek işlemlerini sağlamıştır. 1995 yılında İngiltere Sağlık Bakanlığı bu sistemi destekleyerek “Birinci Basamak Hekimlerden Toplanan Veri Tabanı (*General Practice Research Database-GPRD*)” adı altında kabul etmiştir. Yaklaşık 3,5 milyon kişinin tıbbi kayıtları gerekli otoritelerden etik izin almak şartıyla gözlemsel farmakoepidemiolojik araştırma yapmak amacıyla kullanılabilir.

### 3. Kanada

Kanada nüfusunun yaklaşık %4'ünün yaşadığı, Kanada'yı oluşturan 10 eyaletten biri olan Saskatchewan'da tüm sağlık verileri bilgisayarda

toplanarak Saskatchewan veritabanı oluşturulmuştur. Bu işlem eyaletin sağlık politikasıdır. 1968 yılında başlayan veritabanı çalışmaları 1975 yılında ilaç programı ve eczaneler dahil edilerek geliştirilmiştir. Eyalette kanser araştırmaları da diğer genel programdan ayrı tutularak ayrı bir veritabanı ile gerçekleştirilmektedir.

#### 4. Almanya ve Japonya

Almanya'da bazı eyaletlerde düzenli veritabanları geliştirilmiştir. Japonya'da da küçük veri tabanları mevcuttur.

Gelişmiş ülkelerdeki veritabanlarının gözlemsel farmakoepidemiolojik araştırmaların gerçekleştirilmesi açısından avantajları ve dezavantajları vardır.

#### Veri tabanlarının avantajları:

1. Prospektif data toplanabilir.
2. Geniş örneklem büyüklüğü söz konusudur.
3. İnsidansın yakalanması daha kolaydır.
4. Hızlı sonuç alınabilir.
5. Çocuklar ve gebelerde kolay veri elde edilebilir.
6. Kayıtlara hızlı ulaşım söz konusudur.

#### Veri tabanlarının dezavantajları da mevcuttur:

1. Değişkenler kontrol altında değildir (örneğin alkol, sigara kullanımı atlanabilir).
2. Nadir yazılan ilaçlar incelenemeyebilir.
3. Hekim teşhisleri yanlış olabilir.
4. Hasta takipten kolaylıkla çıkabilir.
5. Gizlilik her zaman sağlanamayabilir.

Bütün bu dezavantajlara rağmen, her ülkenin bu tür çalışmalar veya başka amaçlar için ulusal verilerine ihtiyacı vardır.

#### 5. Gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar için bir kılavuz gerekli mi?

Helsinki Bildirgesi ve "International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice (ICH-GCP)" kılavuzları primer olarak klinik araştırmanın deney tasarımlarına yöneliktir ve gözlemsel çalışmalarla ilgili hususların birçoğu bunların kapsamında değildir. Aynı şekilde ilaç araştırmalarını düzenleyen 2001/20 sayılı AB Direktifi yalnızca

linik çalışmalarla ilgilidir ve gözlemsel çalışmaları kapsamamaktadır. Almanya, İngiltere, Yunanistan, Fransa, Litvanya, Letonya, İspanya, Portekiz, Çek Cumhuriyeti gibi bazı AB ülkelerinde gözlemsel çalışmalar için özel düzenlemeler yapılmıştır. Ancak bunların hiçbiri kılavuz niteliğinde olmayıp sadece çeşitli uyarılar ve yaptırımlar içermektedir ve aralarında harmonizasyon yoktur.

Gözlemsel nitelikteki çalışmalar, kayıt çalışmaları ve farmakoepidemiolojik çalışmalar için düzenleyici bir kılavuza (mevzuata) ihtiyaç olduğu son derece açıktır. Temelde bu mevzuat promosyonel aktiviteyi, gereksiz ilaç tüketiminin körüklenmesini ve gözlemsel nitelikteki bazı çalışmaların deneysel faz IV çalışmaları olarak yorumlanarak T.C Sağlık Bakanlığı'nın bilgisi olmaksızın yürütülmesini önlemelidir.

Bu amaçla öncelikle T.C Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, AB ülkelerindeki özel düzenlemelere benzer nitelikte, 15 Ekim 2003 tarihinde "İlaç gözlem çalışmaları" hakkında ilgili mevzuat hazırlanana kadar geçerli olacak bir yazı hazırlayarak ilgili birimlere göndermiştir. Bu yazı aslında bugünkü hazırlanan kılavuzun özünü oluşturmaktadır ve gözlem çalışmaları sırasında dikkat edilmesi gereken noktaları özetlemektedir.

#### 6. Kılavuz Hazırlanırken Faydalanılan Kaynaklar:

Kılavuz hazırlanma süreci dahilinde çeşitli uluslararası organizasyonların faaliyetleri ve çalışmaları esas alınmıştır. Ayrıca uluslararası bazı bağımsız organizasyonlar ile kılavuzu geliştirme ve değerlendirme aşamasında yazışmalar gerçekleştirilmiştir. Bunlar:

1. "Uluslararası Farmakoepidemioloji Derneği İyi Farmakoepidemiolojik Uygulamalar İçin Kılavuz" (*The ISPE Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices*)

Uluslararası farmakoepidemioloji derneği (<http://www.pharmacoepi.org>) tarafından 1996 yılında hazırlanmış olan bir kılavuz mevcuttur. Kılavuz genel hatlarıyla farmakoepidemioloji prensipleri doğrultusunda ülkesel farkları gözetmeksizin hazırlanmıştır. Ağustos 2004'de 1. revizyon ve Nisan 2007'de 2. revizyonla güncel hale getirilmiştir.



2. “Firma (ruhsat sahibi) Destekli Pazarlama Sonrası Çalışmaların Tasarım ve Yürütülmesine Dair Yönetmelik” [*Joint ADRAC-Medicines Australia guidelines for the design and conduct of company-sponsored post-marketing surveillance (PMS) studies*]

[<http://www.tga.gov.au/adr/pmsguide.htm>]

Avustralya ilaç otoritesi tarafından yayınlamıştır.

3. “Farmakoepidemioloji Araştırma Grubu” verileri [*Pharmacoepidemiology Research Group* (<http://www.pharmacoepi.de>)]
4. “İlaç Güvenliği Araştırma Birimi” verileri [*Drug Safety Research Unit (DSRU; Southampton UK; http://www.dsru.org)*]
5. Çeşitli AB ülkelerinin gözlemsel çalışmalar için yaptığı özel düzenlemeler.

Kılavuz taslağı hazırlandıktan sonra çeşitli kamu kurumlarından, konuyla ilgili derneklerden,

İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS) ve Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD) gibi ilaç sektörüyle ilişkili kuruluşlardan görüş talep edilmiştir. Ayrıca gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar yapan, klinik farmakoloji çalışmaları olan bazı öğretim üyelerinin yazılı görüşleri olmuştur. Gelen görüşler ve cevaplar doğrultusunda kılavuz tekrar düzenlenerek bugünkü son halini almıştır.

## 7. Kılavuz

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

### Kılavuzdaki bazı önemli noktalar:

1. **Retrospektif, prospektif çalışma ayırımı:** İlaçlarla yapılan gözlemsel çalışmalar geriye dönük (retrospektif) veya ileriye yönelik (prospektif) olabilir. İleriye yönelik (prospektif) tasarlanan çalışmalar için T.C.

Sağlık Bakanlığı onayına ihtiyaç vardır ve bu kılavuz kapsamında gerçekleştirilmelidir. Retrospektif çalışmalar bu kılavuz kapsamı dışındadır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde, özellikle yayın aşamasında retrospektif çalışmaların kurumsal izlem kurulları “Etik kurul benzeri oluşum (*Institutional Review Boards IRB*)” izni sorulmaktadır. IRB'lerin temel görevi, üzerinde araştırma yapılan bireylerin haklarının korunması ve yararlarının gözetilmesidir. Bu nedenle araştırmacıların retrospektif çalışmaları kendi kurumlarındaki lokal oluşumlardan onaylatmaları yayın aşamasında gerekebileceği için tavsiye edilmektedir.

2. **Promosyonel aktivite:** Bu çalışmalar bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez. Destekleyici (varsa), promosyonel amaçlı gözlemsel çalışma yapamaz. Bir çalışmanın gözlemsel çalışma olarak kabul edilebilmesi için reçeteleyen hekim herhangi bir tesir altında kalmamalıdır. Gözlemsel farmako-epidemiolojik çalışmalarda, hekimin tedavi planına herhangi bir müdahale söz konusu olmamalıdır (spontan reçeteleme kavramı).
3. **Reçeteleme:** Bir ilacın reçetelenmesi ile bir hastanın gözlemsel çalışmaya alınması birbirinden ayrı tutulması gereken iki konudur. Gözlemsel çalışmalarda prensip olarak hastayı çalışmaya dahil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanmış olunmalıdır. İlaç, hastanın gözlemsel çalışmaya dahil edilmesi amacıyla reçete edilmemelidir. Hastanın ancak tedavi kararı verildikten sonra çalışmaya alınması ile bu durumun önüne geçilebilir.
4. **Koordinatör ve katılımcı hekimler:** Sağlık kurumlarında/kuruluşlarında yapılacak çok merkezli gözlemsel çalışmalar, hekim veya dış hekimi bir koordinatör başkanlığında, çalışmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür.

Koordinatör, çok merkezli bir gözlemsel çalışmada katılımcı hekimler, çalışmanın yürütüldüğü kurumlar/kuruluşlar ve des-

tekleyici arasındaki koordinasyonu sağlamakla sorumlu olmak üzere görevlendirilen kişiyi (hekim veya dış hekimi) ifade eder. Koordinatör hekimin, uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış olması gerekir. Çocuklar üzerinde yapılacak olan çalışmalarda koordinatör hekimin çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olması gerekmektedir.

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

5. **İzin:** Destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim T.C. Sağlık Bakanlığı'na başvurmak ve izin almak zorundadır.
6. **Gözlemsel çalışma yapılacak yerler:** Gözlemsel çalışma kapsamında veri toplama işlemi, diğer klinik ilaç araştırmalarından farklı olarak sağlık hizmeti verilen **her türlü** sağlık kurumunda/kuruluşunda, ayrıca gerekli izinlerin alınması koşuluyla saha taraması şeklinde doğrudan çalışmaya katılanlara ulaşılarak veya ilgili kurum ve kuruluşlardaki veri tabanları yoluyla yapılabilir.
7. **Hasta bilgilendirme oluru ve hakları:** Tedavi kararları açısından hekimin görevi olan olağan bilgilendirmenin dışında hastanın ayrıca bilgilendirilmesine gerek yoktur. Klinik ilaç araştırmalarında olduğu gibi bu çalışmalarda da gönüllünün/hastanın haklarına ve etik kurallara saygı gösterilir. Ayrıca etik kurul onayı almak gereklidir. 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.
8. **Bütçeleme:** 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.

- 9. Yasaklar:** 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. Protokolde 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 veya dolaylı olarak etkileyecek, destekleyicinin, çalışma konusu olan ilacın ve diğer ilaçların lehinde veya aleyhinde herhangi bir ifade bulunamaz.

## 8. Gözlemsel Farmakoepidemiolojik Çalışmalar ile Klasik Faz IV İlaç Araştırmalarının Ayırımı

Gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar ile klasik faz IV ilaç araştırmaları birbirinden çok farklı tasarım ve yapıda olmalarına rağmen, özellikle araştırmacılar ve destekleyici firmalar tarafından bazı durumlarda birbirinin içinde algılanarak karıştırılmaktadır. Klasik klinik ilaç araştırmaları, belli araştırma protokolleri çerçevesinde, rutin hasta tedavi yaklaşımının dışında, müdahalede bulunma mantığıyla gerçekleştirilir. Bu çalışmalarda sponsor firmanın bir ilacı (müstahzarı), başka firmalara ait eşdeğer ilaçlar ve aynı endikasyonda kullanılan diğer ilaçlar göz önünde bulundurulmaksızın, ön planda tutularak çalışma planlanır. Faz IV ilaç araştırmalarında öne çıkarılan ilaç(lar) sponsor firma tarafından ödenir. Gözlemsel çalışmalarda ise bir ilaç (müstahzar) ön plana çıkarılmaksızın, eşdeğer ilaçlar grubunun veya aynı endikasyonda kullanılan diğer ilaçların karşılaştırılması söz konusudur. Bu özellikler dikkate alınmazsa, gözlemsel ilaç araştırması tasarımı ve yapılması ile ilgili ciddi güçlüklerle karşılaşılabilir.

## 9. Sonuç

Türkiye'de yayınlanmış bu kılavuz diğer ülkelerdeki örneklere bakıldığında öncü bir nitelik taşımaktadır. Dünyada henüz hakkında tam olarak harmonize edilmiş düzenleme olmayan bir konuda, Türkiye olarak kılavuz yayınlanmış olması önemli bir çaba ve emeğin sonucudur. Bu kılavuzun hazırlanmasında başta T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü çalışanları ve Merkezi Etik Kurul olmak üzere konuyla ilgili derneklerin, ilaç sektörüyle ilişkili çeşitli kuruluşların ve bağımsız öğretim üyelerinin katkıları olmuştur. 2003'den bu yana gelişen bir süreç sonucunda ortaya çıkan kılavuz çok katımlı, kümülatif (birikimsel) bir etkinin sonucudur.

Unutulmaması gereken önemli bir nokta zaman içinde görülen eksikliklere, sorunlara ve gelişmelere göre kılavuzların revizyona sokulabileceğidir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, pratikte gözlenen aksaklıklar ve gelişmeler doğrultusunda, dünyadaki tüm kılavuzlarda olduğu gibi, bu kılavuzda da revizyon işlemlerinin gelecekte gerçekleştirilmesi mümkündür.

### Kaynaklar

1. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005.
2. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. (2002) Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 285-291.
3. İskit AB. (2006) Klinik (ilaç) araştırma dönemleri. *İyi Klinik Uygulamalar dergisi*, Sayı: 13: 10-13.
4. Akıcı A, Uğurlu Ü, Oktay Ş (2005) Farmakoepidemiolojik Araştırmalarda Veritabanlarının Kullanımı, Sayı 11.
5. İskit AB. (2008) Gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 17(3): VII.
6. Walley T, Mantgani A. (1997) The UK General Practice Research Database. *Lancet*; 350:1097-9.
7. Hennessy S, Bilker WB, Weber A, Strom BL (2005) Descriptive analyses of the integrity of a US Medicaid claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12(2): 103-11.
8. Tricco AC, Pham B, Rawson NS (2008) Manitoba and Saskatchewan administrative health care utilization databases are used differently to answer epidemiologic research questions. *J Clin Epidemiol.* 61(2):192-197.
9. İskit AB. (2005) Etik kurulların oluşumu, gelişimi ve işlevleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36(3): 129-434.
10. İskit AB. (2006) Klinik ilaç araştırmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37(2): 78-83
11. Kayaalp SO. Klinik farmakolojinin esasları. 3. Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2005.