
**TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi**

İLAÇLARLA YAPILAN GÖZLEMSEL ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Protokol Versiyon no:	11
Protokol Tarihi:	19.11.2018
Çalışma Koordinatörü:	Prof. Dr. Fatoş Önen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı
Destekleyici:	Romatizmal Hastalıklar İzlem Derneği (ROHİDER)

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. PROTOKOL ÖZETİ	4
2. KISALTMALAR SÖZLÜĞÜ	8
3. TEMEL BİLGİLER VE GEREKÇE	9
3.1. Literatür Özeti	9
3.2. Çalışmanın Gerekçesi	9
4. AMAÇLAR.....	9
4.1. Birincil Amaç	9
4.2. İkincil Amaçlar	9
5. ÇALIŞMA PLANI VE İŞLEMLER	9
5.1. Çalışma Tasarımı.....	9
5.2. Çalışma Merkezleri	10
5.3. Hasta Sayısı ve Hasta Seçimi	10
5.3.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri.....	10
5.3.2. Çalışma dışı kalma kriteri	10
5.4. Çalışma İşlemleri.....	10
5.5. Çalışmada Kullanılacak Ölçekler.....	12
5.6. Çalışma Tedavisi	12
5.7. Değerlendirme Kriterleri	12
5.7.1. Birincil değerlendirme kriterleri.....	12
5.7.2. İkincil değerlendirme kriterleri	13
5.8. Çalışma Süresi	13
6. ADVERS OLAY DEĞERLENDİRMESİ.....	13
6.1. Tanımlar	13
6.2. Bildirim Zorunluluğu Olan Advers Olaylar	13
6.3. Şiddet Değerlendirmesi	14
6.4. Kullanılan İlaç ile Nedensellik İlişkisi Değerlendirmesi	14

7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	16
8.	ETİK KONULAR	16
9.	ÇALIŞMA YÖNETİMİ VE SORUMLULUKLAR.....	17
9.1.	Çalışma Merkezleri ve Çalışma Personeli.....	17
9.2.	Araştıracının Sorumlulukları	17
9.2.1.	Protokole Uyum	17
9.2.2.	Hasta Bilgilendirilmesi ve Olur	17
9.2.3.	Veri Toplama Formu	17
9.2.4.	Advers Olay Bildirimi	18
9.2.5.	Monitorizasyon	18
9.3.	Destekleyici Kuruluşun Sorumlulukları	18
10.	ÇALIŞMA TAKVİMİ	18
11.	SONUÇLARIN BİLDİRİLMESİ VE YAYINLANMASI	19
12.	PROTOKOL ANLAŞMASI.....	19

TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi

1. PROTOKOL ÖZETİ

Protokol başlığı	TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi
Protokol versiyonu	10
Protokol tarihi	11.05.2018
Çalışmanın türü	İlaçlarla yapılan gözlemsel çalışma
Çalışmanın tasarımı	Çok merkezli, müdahalesiz izlem çalışması
Amaç	<u>Birincil Amaç:</u> - Türkiyedeki biyolojik tedavi kullanan inflamatuvar romatizma hastalarının “gerçek hayattaki” uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerini toplamak <u>İkincil Amaçlar:</u> - Hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) klinik güvenliğini değerlendirmek - Kullanılan tedavilerin yaşam kalitesi ve sakatlık üzerine etkisini incelemek - Biyolojik tedavi veya DMARD kullanan inflamatuvar romatizma hastalarının tedaviye gösterdikleri uyumu değerlendirmek
Hedeflenen örneklem büyüklüğü	Çalışmaya girmeyi kabul eden ve alım kriterlerini karşılayan tüm hastalar kayıt kütüğüne kaydedilecektir. Çalışma protokolünde belirtilen hasta alım süresi boyunca bu kriterleri karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilecek olup, çalışmaya 20.000 gönüllü dahil edilmesi planlanmaktadır. Ayrıca hasta ve sağlıklı kişilerin demografik bilgilerini karşılaştırmak amacıyla çalışmaya 5000 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmaktadır.
Merkez sayısı	17

TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi

Hasta/sağlıklı gönüllü seçim kriterleri	<u>Hastalar/sağlıklı gönüllüler için çalışmaya dahil olma kriterleri:</u> Aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalar/sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edileceklerdir: • T.C. vatandaşı olanlar, • ≥ 18 yaşında olanlar, • Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul edenler. Hastalar için çalışmaya dahil olma kriterleri: • İnflamatuvar romatizmal hastalık tanısıyla, sisteme ilk girişleri yapıldıktan itibaren hekimin önerdiği biyolojik veya sentetik DMARD tedavisi kullanılmaya başlanan hastalar,, <u>Hastalar/sağlıklı gönüllüler için çalışma dışı kalma kriteri:</u> • Veritabanına kayıt edilmek istemeyenler.
İzlenecek ilaçlar	Ülkemizde onay almış ve ruhsat aldığı endikasyonlarında kullanılmakta olan tüm biyolojik ilaçlar (TNF-alfa blokerleri [infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, secukinumab, ustekinumab], B hücre azaltıcı tedaviler [Ritüksimab], İL-6 bloke eden ajanlar [tosilizumab] ve T hücre aktivasyonunu engelleyen tedaviler [abatasept]), tofasitinib ve biyolojik dışı DMARD tedavileri (metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorakin, siklosporin, azatiyopürin, kortikosteroidler) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Değerlendirme kriterleri	<u>Birincil değerlendirme kriterleri:</u> • Kullanılan biyolojik ilaçların hastalık aktivitesi, fonksiyonu üzerine etkinliği ve güvenilirliği. <u>İkincil değerlendirme kriterleri:</u> • Biyolojik tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkinliği, bu ilaçları kullananların tedaviye uyumları, iş gücü kaybı ve survival üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. • Hastanın mevcut romatizmal hastalığı ile ilgili günlük

TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi

	pratikte kullanılan diğer etkinlik parametreleri
Çalışma işlemleri	Çalışma merkezlerine başvuran ve çalışmaya katılımı uygun olan inflammatuar romatizma hastalarının aşağıdaki bilgileri çalışma hekimleri tarafından veri toplama formuna kaydedilecektir. Bu veriler hasta her rutin kontrolüne geldiğinde normal rutin izleminin bir parçası olarak veritabanına işlenecektir. Hastaya standart klinik pratikte yapılanın ötesinde hiçbir öykü, fizik muayene, laboratuvar testi veya görüntüleme yapılmayacaktır. • Hastanın bilgilendirilmesi • Öykü ve fizik muayene (hassas ve şiş eklem sayısı ve lokalizasyonu, aksiyel omurga tutulumu olan hastalarda omurga hareket açıklığı ölçümü, tansiyon ölçümü, entesit muayenesi gibi) • Laboratuvar ölçümleri (C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi) • Görüntüleme (hastalığın tipine bağlı olarak el veya ayak sakroilyak eklem grafisi gibi) • İnflamatuar romatizma hastalığı için uygulanan tedavi • Rutin takipte kullanılan hastalık aktivite, fonksiyon, yaşam kalitesi değerlendirmesi, gibi ölçeklerin uygulanması • Birlikte kullanılan ilaçlar • Eşlik eden hastalıklar Yapılan hasta takipleri sırasında gerektiğinde sonuç değerlendirilmesi yapılacaktır. Ayrıca 5000 sağlıklı gönüllünün demografik verileri veritabanına kaydedilecektir.
İzlem formları	İnflamatuar romatizma hastaları için bir veri tabanı ve takip sisteminden oluşan bir izlem programı oluşturulacaktır. Tüm veriler ve advers olaylar ve standart tedavi kapsamında yer alan laboratuvar bulguları (yapılmışsa) bilgisayar destekli veri toplama formlarına kayıt edilecektir.

TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi

	Hastalar bu programa, T.C kimlik numarası ile kayıt edilecek olsa bile sistem bu numarayı otomatik olarak başka bir sistem numarası ile kaydedecektir. Sisteme giriş yapan merkez dışında diğer merkezler hastaya ait kimlik bilgilerini görüntüleyemeyecektir. Bu sayede hastanın tedavi aldığı merkezi değiştirmesi halinde de izlenmesi sağlanacaktır.
İstatistik analiz planı	Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, ortanca, oran, güven aralıkları gibi) kullanılacaktır. Çalışma altgruplarında yapılacak karşılaştırma analizleri, verinin karakterine göre uygun parametrik ya da non-parametrik testler kullanılarak gerçekleştirilecektir. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir. Biyolojik ilaçlar için ilaçta sağkalım analizleri yapılacaktır.
Hasta alım süresi	10 yıl
Hasta izlem süresi	10 yıl
Tedavi süresi	Hastanın standart almakta olduğu tedavi, hastalığını izleyen hekimi tarafından normal standartlara göre yapılacak tedavi devamı veya kesimine izleyen hekimi karar verecektir.
Çalışma süresi	Çalışma etik kurul onayı ve kurum izni alındıktan başlaması ve 10 yıl devam etmesi planlanmaktadır.

2. KISALTMALAR SÖZLÜĞÜ

AO	Advers Olay
CAE	Ciddi Advers Olay
ROHİDER	Romatizmal Hastalıklar İzlem Derneği

3. TEMEL BİLGİLER VE GEREKÇE

3.1. Literatür Özeti

Gerek etkinlik gerekse yan etki takibi ve maliyet amaçlı olarak çoğu Avrupa ülkesi bu ilaçları kullanan hastaları özel hazırlanmış veritabanlarına kayıt ederek izlemektedir. Bu biyolojik veritabanlarına en güzel örnek İngilizlerin BSRBR, Almanların RABBIT, İspanyolların BIOBADASER ve Danimarkalıların DANBIO' su verilebilir.

3.2. Çalışmanın Gerekçesi

Biyolojik tedavilerin kullanıma sunulması başta romatoid artrit ve ankilozan spondilit olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Bu ilaçların en önemli avantajları hastalık aktivitesini baskılamadaki etkinlikleridir. Öte yandan başta infeksiyonlar (tüberküloz) ve çeşitli lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere çeşitli güvenilirlik sorunları taşımaları ve klasik hastalık modifiye edici ajanlara göre oldukça maliyetli olmaları bu ilaç grubunun en önemli dezavantajlarıdır. TÜRKBİO kayıt sisteminin kullanılmasının en önemli gerekçesi biyolojik tedavi kullanan inflamatuvar romatizmal hastalarda tedavi etkinliğinin ve güvenliliğinin izlenmesidir

4. AMAÇLAR

4.1. Birincil Amaç

- Türkiye'deki biyolojik tedavi alan inflamatuvar romatizma hastalarının "gerçek hayattaki" uzun dönem etkinlik ve güvenlik (tüberküloz ve malinite başta olmak üzere) verilerini toplamak

4.2. İkincil Amaçlar

- Hastalık modifiye edici ilaçların klinik güvenliliğini değerlendirmek
- Biyolojik tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkinliği, bu ilaçları kullananların tedaviye uyumları, iş gücü kaybı ve survival üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.
- Hastanın mevcut romatizmal hastalığı ile ilgili günlük pratikte kullanılan diğer etkinlik parametrelerini değerlendirmek

5. ÇALIŞMA PLANI VE İŞLEMLER

5.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma çok merkezli, müdahalesiz izlem çalışması olarak tasarlanmıştır.

5.2. Çalışma Merkezleri

Çalışma, inflamatuvar romatizma hastalarının izlendiği 17 merkezde yürütülecektir.

5.3. Hasta Sayısı ve Hasta Seçimi

Çalışma merkezlerinde kayıt sistemine girmeyi kabul eden ve alım kriterlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Çalışma protokolünde belirtilen hasta alım süresi boyunca bu kriterleri karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilecek olup, çalışmaya 20.000 gönüllünün dahil edilmesi planlanmaktadır. Herhangi bir nedenle sisteme kayıt olan ve daha sonra bu sistemde takip edilmeyi kabul etmeyen hastalar veritabanından çıkarılacaktır. Ayrıca hasta ve sağlıklı kişilerin demografik bilgilerini karşılaştırmak amacıyla çalışmaya 5000 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmaktadır.

5.3.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

Aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalar/sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edileceklerdir:

- T.C. vatandaşı olanlar,
- ≥ 18 yaşında olanlar ,
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul edenler.

Hastalar için çalışmaya dahil olma kriterleri:

- İnflamatuvar romatizmal hastalık tanısıyla, sisteme ilk girişleri yapıldıktan itibaren hekimin önerdiği biyolojik veya sentetik DMARD tedavisi kullanılmaya başlanan hastalar.

5.3.2. Çalışma dışı kalma kriteri

- Hastalar/sağlıklı gönüllüler için çalışma dışı kalma kriteri Veritabanına kayıt edilmek istemeyen hastalar

5.4. Çalışma İşlemleri

Çalışma merkezlerine başvuran ve çalışmaya katılımı uygun olan inflamatuvar romatizma hastalarının aşağıdaki bilgileri çalışma hekimleri tarafından veri toplama formuna kaydedilecektir. Bu veriler hasta her rutin kontrolüne geldiğinde normal rutin izleminin bir parçası olarak veritabanına işlenecektir. Hastaya standart klinik pratikte yapılanın ötesinde hiçbir öykü, fizik muayene, labaratuvar testi veya görüntüleme yapılmayacaktır.

- Hastanın bilgilendirilmesi

**TÜRKBİO Kayıt Sistemi: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuvar Romatizmal Hastalarda
Tedavi Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzlenmesi**

- Öykü ve fizik muayene (hassas ve şiş eklem sayısı ve lokalizasyonu, aksiyel omurga tutulumu olan hastalarda omurga hareket açıklığı ölçümü, tansiyon ölçümü, entesit muayenesi gibi)
- Laboratuvar ölçümleri (C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi)
- Görüntüleme (hastalığın tipine bağlı olarak el veya ayak sakroilyak eklem grafisi gibi)
- İnflamatuvar romatizma hastalığı için uygulanan tedavi
- Rutin takipte kullanılan hastalık aktivite, fonksiyon, yaşam kalitesi değerlendirmesi, gibi ölçeklerin uygulanması
- Birlikte kullanılan ilaçlar
- Eşlik eden hastalıklar

Yapılan hasta takipleri sırasında gerektiğinde sonuç değerlendirilmesi yapılacaktır.

Ayrıca 5000 sağlıklı gönüllünün demografik verileri veritabanına kaydedilecektir.

Tablo 1. Çalışma akış şeması

	Başlangıç viziti	İzlem viziti*
Hastanın çalışmaya uygunluğunun belirlenmesi	X	
Hastanın bilgilendirilmesi	X	X
Öykü ve fizik muayene	X	X
Vital bulgu ölçümleri	X	X
Laboratuvar ölçümleri (gerektiğinde o hastalıkla ilgili standart testler)	X	X
Görüntüleme (gerektiğinde o hastalıkla ilgili standart testler)	X	X

O hastalıkla ilgili standart değerlendirme ölçekleri (romatoid artrit için sağlık değerlendirme anketi, ankilozan spondilit için BASFI ve BASDAİ, yaşam kalitesi için EQ5D gibi)	X	X
Birlikte kullanılan ilaçlar	X	X
Eşlik eden hastalıklar	X	X
Advers olay değerlendirmesi		X
Tedaviye uyumun değerlendirilmesi		X
Biyolojik veya DAMRD tedavi değişikliği (yapılmışsa)		X

*Çalışmaya alınan hastalar takip eden hekimlerinin öngördüğü biçimde yani standart takiplerinin gerektirdiği sürede takip edilecekler ve sisteme girileceklerdir.

5.5. Çalışmada Kullanılacak Ölçekler

Periferik artrit ile seyreden hastalıklar için sağlık değerlendirme anketi (HAQ-DI), ve hastanın genel sağlık durumu, hastalık seyri değerlendirmesi ve hekimin hastalık değerlendirmesini içeren VAS ölçekleri; aksiyel tutulumlu hastalarda BASFI, BASDAİ gibi aktivite ve fonksiyon ölçütleri. Yaşam kalitesi için EQ-5D ve SF36.

5.6. Çalışma Tedavisi

Ülkemizde onay almış ve ruhsat aldığı endikasyonlarında kullanılmakta olan tüm biyolojik ilaçlar (TNF-alfa blokerleri [infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, secukinumab, ustekinumab], B hücre azaltıcı tedaviler [Ritüksimab], İL-6 bloke eden ajanlar [tosilizumab] ve T hücre aktivasyonunu engelleyen tedaviler [abatasept]), tofasitinib ve biyolojik dışı DMARD tedavileri (metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorakin, siklosporin, azatiyopürin, kortikosteroidler) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

5.7. Değerlendirme Kriterleri

5.7.1. Birincil değerlendirme kriterleri

- Türkiye'deki biyolojik tedavi kullanan inflamatuvar romatizma hastalarının "gerçek hayattaki" uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerini toplamak

5.7.2. İkincil değerlendirme kriterleri

- Biyolojik tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkinliği, bu ilaçları kullananların tedaviye uyumları, iş gücü kaybı ve survival üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.
- Hastanın mevcut romatizmal hastalığı ile ilgili günlük pratikte kullanılan diğer etkinlik parametreleri

5.8. Çalışma Süresi

Toplam 10 yıl sürecek çalışmanın, etik kurul onayı ve kurum izni alındıktan başlaması planlanmaktadır.

6. ADVERS OLAY DEĞERLENDİRMESİ

6.1. Tanımlar

Advers Olay

Bir Advers Olay (AO), bir farmasötik ürün uygulanan hastada ya da klinik araştırmaya katılan gönüllüde, farmasötik ürün ile ilişkili kabul edilsin ya da edilmesin ortaya çıkan istenmeyen bir tıbbi olaydır. Bu nedenle istenmeyen ya da beklenmeyen herhangi bir semptom, belirti, bulgu (anormal laboratuvar bulguları dahil) veya ilacın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülün ya da düşünülmesin, ortaya çıkan geçici bir hastalık da AO olarak tanımlanır.

Ciddi Advers Olay

Ciddi bir Advers Olay (CAO), aşağıdaki durumların en az biri ile sonuçlanan istenmeyen tıbbi olaydır:

- Ölümle sonlanma,
- Hayati tehlike içermeye,
- Hastaneye yatışı gerektirme ya da hastanede yatış süresini uzatma,
- Kalıcı ve ciddi sakatlık/kısıtlılıkla sonuçlanma;
- Konjenital anomali, neoplazma ya da doğum defekti ortaya çıkması;

Ayrıca ölümle sonuçlanmayan, hayati tehlike içermeyen ve hastaneye yatışı gerektirmeyen, ancak tıbben ciddi olan veya yukarıda listelenen sonuçların önlenmesi için tıbbi ve cerrahi müdahale gerektiren tıbbi olaylar da CAO olarak kabul edilir.

6.2. Bildirim Zorunluluğu Olan Advers Olaylar

Tüm CAO'lar resmi bildirim tabidir.

Çalışma süresince ciddi advers olay görülmesi halinde 24 saat içinde araştırmacı ve/veya destekleyici tarafından Sağlık Bakanlığı'na ve yerel etik kurullara sözlü ve yazılı olarak bildirimde bulunulur.

Ayrıca tüm ciddi advers olaylar yılda en az iki kez olmak üzere ara raporlarla ve çalışma sonunda final rapor ile Etik Kurullara bildirilir.

Bunun dışında hastanın izlem altında olduğu süre boyunca gelişen tüm advers olaylar için advers olay formu doldurulacaktır.

Gerek resmi bildirim sırasında, gerekse de advers olay formu doldurulurken, çalışmanın adı, merkez ve hasta bilgileri, advers olayın açık tanımı, başlangıç/bitiş tarihi, ciddiyeti, şiddeti, kullanılan ilaç ile nedensellik ilişkisi, advers olayın sonucu, tedavi gerektirip gerektirmediği ve kullanılan ilacın kesilmesine ya da doz değişikliğine gerek olup olmadığı değerlendirilmeli ve yazılmalıdır.

6.3. Şiddet Değerlendirmesi

Şiddet terimi, bir tıbbi olayın yoğunluğunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ciddiyet ise tıbbi olayın yukarıda sıralanan herhangi bir ciddi durum ile sonlanmasını ifade etmektedir ve resmi bildirim zorunluluğunu işaret etmek için kullanılan bir göstergedir. Bu nedenle şiddetli bir olay ciddi bir AO olmak zorunda değildir. Örneğin saatler süren bulantı, şiddetli olarak sınıflandırılabilir, ama klinik olarak ciddi değildir. Şiddet yönünden advers olaylar genellikle hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

Hafif: AO farkedilir, ancak günlük aktiviteyi etkilemez, ilaç tedavisi gerektirmez.

Orta: AO normal günlük aktiviteyi azaltır, ilaç tedavisi gerektirir.

Şiddetli: Çalışmayı ya da günlük aktiviteleri yerine getirmeyi önleyecek şekilde kısıtlayıcıdır, ilaç tedavisi gerektirir. Bütün CAO'lar aynı zamanda şiddetli olarak değerlendirilir.

6.4. Kullanılan İlaç ile Nedensellik İlişkisi Değerlendirmesi

AO'nun tedavi ile nedensellik ilişkisi, ilişkinin gücüne göre genellikle 4 farklı düzeyde değerlendirilir: Kuvvetli ilişki, olası ilişki, uzak olasılıkla ilişki ve ilişkisiz. Kullanılan ilaç ile nedensellik ilişkisinin araştırılmasında, advers olayın dış nedenlere bağlı olması, ilaç uygulaması ile mantıklı bir zaman ilişkisinin varlığı, diğer nedenlerin dışlanması, ilacın bilinen yanıt paternine uygunluk göstermesi, doz kesilince ya da azaltılınca kaybolması ve tekrar uygulanması ile ortaya çıkması değerlendirilir. Bu değerlendirmeye göre nedensellik ilişkileri aşağıdaki gibi tanımlanabilir.

Büyük olasılıklı ilişki

Bir AO'ın kullanılan ilaç ile ilişkisi şu durumlarda "büyük olasılıklı" olarak değerlendirilir:

1. İlacın uygulanması ile AO'ın ortaya çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama varsa,
2. AO, hastanın bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa,
3. AO, ilacın kesilmesi ile yok oluyor ya da azalıyorsa (AO'ın ilacın kesilmesine rağmen kaybolmadığı, örn. kemik iliği baskılanması gibi istisnai durumlarda ilaçla ilişki ekarte edilemez),
4. AO, şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen bir yanıt paternini izliyorsa,
5. İlaç kesilince ya da doz azaltılınca kayboluyor ve ilaç tekrar uygulanınca tekrarlıyorsa.

Olasılıkla ilişkili

Bu kategori kullanılan ilaç ile ilişkisinin pek muhtemel olmamakla birlikte, tam ekarte edilemediği AO'ları içerir. Bir AO'ın kullanılan ilaç ile ilişkisi şu durumlarda "olası" olarak değerlendirilir:

1. İlacın uygulanması ile AO'ın ortaya çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama varsa,
2. AO, hastanın bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa,
3. AO, şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen bir yanıt paternini izliyorsa.

Uzak olasılıkla ilişkili

Genel olarak bu kategori aşağıdaki koşulları sağlayan AO'ları içerir:

1. İlacın uygulanması ile AO'ın ortaya çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama yoksa,
2. AO, hastanın bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa,
3. AO, şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen bir yanıt paternini izlemiyorsa,
4. AO, ilaç tekrar uygulanınca tekrarlamıyor ya da kötüleşmiyorsa.

İlişkisiz

Bu kategori değerlendirme sırasında dikkatli bir inceleme sonucu dış nedenlere (hastalık, çevre gibi) açıkça ve çelişkisiz bir biçimde bağlanabilen ve ilaçla ilişkisi “uzak olasılıkla, olası veya kuvvetli ilişki” altında listelenen kriterleri karşılamayan AO’ları içerir.

Nedensellik ilişkisi değerlendirmesi Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Advers olay ile kullanılan ilaç arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi

AO’ın karakteri	Nedensellik ilişkisi			
	Kuvvetli	Olası	Uzak olasılıklı	İlişkisiz
Kesinlikle dış nedenlere bağlı	-	-	-	+
İlaç uygulaması ile mantıklı bir zaman ilişkisi var	+	+	-	-
Bireyin klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tedaviler nedeniyle ortaya çıkabilir	-	-	+	+
Şüphelenilen ilacın bilinen yanıt paternine uygun	+	+	-	-
İlaç kesilince ya da doz azaltılınca kayboluyor ya da azalıyor	+	-	-	-
Tekrar uygulamayla tekrar ortaya çıkıyor	+	-	-	-

7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, ortanca, oran, güven aralıkları gibi) kullanılacaktır. Çalışma altgruplarında yapılacak karşılaştırma analizleri, verinin karakterine göre uygun parametrik ya da non-parametrik testler kullanılarak gerçekleştirilecektir. $P<0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir. Biyolojik ilaçlar için ilaçta sağkalım analizleri yapılacaktır.

8. ETİK KONULAR

Bu çalışma gözlemsel ilaç çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma kapsamında herhangi bir müdahalede bulunulmayacak olup ek bir tedavi uygulanmayacak yalnızca hastaların kullanmakta oldukları mevcut tedaviler hakkında bilgi edinilecektir. Çalışmanın etik açıdan uygunluğunun değerlendirilmesi

amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunulacaktır. İlgili Etik Kurul kararının alınmasının ardından çalışmanın başlatılabilmesi için gerekli onayın alınabilmesi amacıyla T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurulacaktır. Çalışma Bakanlık onayı alındıktan sonra başlatılacaktır.

9. ÇALIŞMA YÖNETİMİ VE SORUMLULUKLAR

9.1. Çalışma Merkezleri ve Çalışma Personeli

Çalışma, ROHİDER sponsorluğunda, Prof. Dr. Fatoş Önen koordinatörlüğünde 17 merkezde yürütülecektir. Merkez listesi başvuru formunda sunulmuştur.

9.2. Araştıracının Sorumlulukları

9.2.1. Protokole Uyum

Araştırmanın protokole uygun olarak yürütülmesi araştırmacıların sorumluluğundadır. Araştırmacılar, uygun kapasitedeki diğer sağlık personelinden çalışma ile ilgili işlemlerin yerine getirilmesinde yararlanabilirler.

9.2.2. Hasta Bilgilendirilmesi ve Olur

Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalar, araştırmacı tarafından çalışma hakkında bilgilendirilecek ve verilerinin bilimsel amaçlar ile kişisel bilgileri gizli kalmak kaydı ile kullanılabilmesi için yazılı olurları alınacaktır.

9.2.3. Veri Toplama Formu

Çalışmaya dahil edilen hastaları için bir veri tabanı ve takip sisteminden oluşan bir izlem programı oluşturulacaktır.

Tüm veriler ve advers olaylar ve standart tedavi kapsamında yer alan laboratuvar bulguları (yapılmışsa) bilgisayar destekli veri toplama formlarına kayıt edilecektir. Söz konusu veri toplama formlarının tam ve doğru olarak doldurulması araştırmacının sorumluluğundadır.

Hastalar bu programa, T.C kimlik numarası ile kayıt edilecek olsa bile sistem bu numarayı otomatik olarak başka bir sistem numarası ile kaydedecektir. Sisteme giriş yapan merkez dışında diğer merkezler hastaya ait kimlik bilgilerini görüntüleyemeyecektir. Bu sayede hastanın tedavi aldığı merkezi değiştirmesi halinde de izlenmesi sağlanacaktır.

9.2.4. Advers Olay Bildirimi

Sorumlu araştırmacı, çalışmaya katılan gönüllüleri advers olay gelişimi yönünden izlemeli ve advers olayları şiddet, ciddiyet ve çalışma ilacı ile ilişki yönünden değerlendirerek elektronik hasta kayıt formuna kaydetmelidir.

Ölüm vakası ve ciddi advers olayın Sağlık Bakanlığı, Yerel Etik Kurul ve diğer merkezlere 24 saat içinde bildirilmesi araştırmacı ve Destekleyici Kuruluşun sorumluluğundadır.

9.2.5. Monitorizasyon

Çalışma süresi boyunca Destekleyici Kuruluş tarafından yetkilendirilen izleyici, önceden randevu alarak her merkeze çalışma öncesi, çalışma süresince belirli aralıklarla ve çalışma sonunda bir kez olmak üzere **verilerin kalitesinin kontrolü için** ziyaretler yapacaktır.

Çalışma öncesi ziyaret sırasında, merkeze gerekli çalışma dokümanları teslim edilecek ve çalışma hakkında detaylı bilgi verilecektir. Çalışma süresince ve çalışma sonunda yapılan ziyaretler sırasında kayıt sistemindeki bilgiler, kaynak belgeler ile uyumu ve eksiksiz doldurulmaları amacıyla gözden geçirilecek, advers olaylar ve bildirim işlemleri değerlendirilecektir. Tüm ziyaretler sırasında merkezin ve araştırmacının sorunları izleyici tarafından belirlenecektir.

Tanımlanan ziyaretler dışında her merkez belirli aralarla izleyici tarafından telefon ile aranarak hasta alım durumu ve mevcut sorunlar değerlendirilecektir.

Sorumlu araştırmacı, araştırma merkezi izleyici tarafından ziyaret edildiğinde, çalışmanın tüm dokümanlarını ve kaynak dokümanları (hasta dosyaları, v.b) hazır bulundurmakla, monitorizasyon için gereken zamanı ve uygun mekanı sağlamakla yükümlüdür.

9.3. Destekleyici Kuruluşun Sorumlulukları

Çalışmanın protokol, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer dokümanların araştırmacı ile işbirliği içinde tasarlanması, Etik Kurul ve Bakanlığa başvuru işlemlerinde ve onay sürecinin takibinde araştırmacıya destek olunması ve araştırmacı dosyası temin edilmesi, advers olay bildirim sürecinde araştırmacılara destek olunması, toplu sonuçların araştırmacılar ile işbirliği içinde makale haline getirilmesi Destekleyici Kuruluşun sorumluluğu altındadır. Destekleyici Kuruluş bu sorumlulukların bir kısmını ya da tamamını Sözleşmeli Araştırma Kuruluşuna devredebilir.

10. ÇALIŞMA TAKVİMİ

Toplam 10 yıl sürecek çalışmanın, etik kurul onayı ve kurum izni alındıktan başlaması planlanmaktadır.

11. SONUÇLARIN BİLDİRİLMESİ VE YAYINLANMASI

Sorumlu araştırmacılar, kendi merkezlerinden elde ettikleri verileri yayınlamak hakkına sahiptir. Ancak, 17 merkezden gelen bilgilerden oluşturulan veri tabanı, koordinatör ve destekleyici tarafından uygun biçimde analiz edilip gözden geçirilinceye kadar gizli olarak tutulacak ve bu çalışma ile ilgili herhangi bir veri yayınlanmadan ya da açıklanmadan önce destekleyici bilgilendirilecektir.

PROTOKOL ANLAŞMASI

Çalışma protokolünü tam olarak okudum ve gözden geçirdim. Çalışma protokolünün gereklerini ve koşullarını protokole ve etik ilkelere uygun olarak yürütmeyi kabul ediyorum. Çalışmanın iş akış planına uyacağımı ve araştırmacı sorumluluklarını yerine getireceğimi taahhüt ediyorum.

Çalışmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan tüm verilerin, tüm araştırmacılar ve destekleyici kuruluş tarafından uygun biçimde analiz edilip gözden geçirilinceye kadar gizli olarak tutulacağını ve bu çalışma ile ilgili herhangi bir veri yayınlanmadan ya da açıklanmadan önce sponsorun bilgilendirileceğini kabul ediyorum.

Hastaların veri kayıtlarının yetersiz olması gibi durumlarda çalışma merkezlerinin çalışma dışı bırakılabileceğini, yeni çalışma merkezlerinin eklenebileceğini kabul ediyorum.

Destekleyici

Koordinatör Araştırmacı

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Tarih:/...../.....

Tarih:/...../.....

İmza:

İmza: