

1. GİRİŞ

Genellikle uzun bir zaman periyoduna yayılan klinik araştırmalara katılan gönüllüler için etik kaygılardan dolayı zarar görme konusunda kaçınılmaz bir risk artışı olmamasını sağlamak gerekir.

Bir araştırmanın bilimsel sorularını yanıtlamak üzere yeterli bir zaman periyodu boyunca sürmesinin ve çok erken sona erdirilmemesinin sağlanması da önem taşımaktadır. Devam etmekte olan bir klinik araştırmadan elde edilen birikmiş verileri inceleyen araştırma ekibi dışında uzman grubu olarak bağımsız veri izleme komitesi bu tarz görevleri yerine getirebilir.

Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi, güvenlilikle ilgili verileri ve etkililikle ilgili kritik uç noktaları değerlendirmek ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere destekleyici tarafından bağımsız veri izleme komitesi kurulabilir. Ancak, bağımsız veri izleme komitesi tüm klinik araştırmalar için gerekli olmayabilir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya etik kurul bağımsız veri izleme komitesi oluşturulmasını gereğiyle birlikte isteyebilir.

Genel güvenlilik takibi bağımsız veri izleme komitesi için başlıca görev olması gerekirken, klinik araştırmanın çalışma bütünlüğü, tasarım özellikleri gibi diğer unsurları da bağımsız veri izleme komitesi tarafından değerlendirilebilir.

Bağımsız veri izleme komitesi devam etmekte olan bir araştırmadan elde edilen verileri körlüğün kaldırıldığı bir düzende incelemek zorunda olabilir. Bu incelemelere dayanarak, bağımsız veri izleme komitesi araştırmanın gelecekte yürütülmesini etkileyebilecek tavsiyelerde bulunabilir. Klinik araştırma sırasında körlüğün kaldırıldığı tedavi bilgilerine erişim gelecek araştırma bulguları için yanlılık oluşturma potansiyeline sahip olduğundan, bağımsız veri izleme komitesinin dâhil olduğu bir klinik araştırmanın bilimsel bütünlüğünü sağlamak üzere detaylı olarak değerlendirmesini gerektiren çeşitli unsurlar vardır.

Bu kılavuz, destekleyiciler araştırma yönetiminin bir parçası olarak bağımsız veri izleme komitelerini araştırmaya dâhil ettiğinde, bu incelemeye dâhil olan ana noktaları vurgulayan bir inceleme kılavuzu olarak tasarlanmıştır. Doğrulayıcı, çift kör, randomize klinik araştırmalar bu kılavuzun odağını oluştururken, bu kılavuzda özetlenen genel ilkeler diğer klinik araştırmalar için de uygulanabilir.

Bu kılavuz, ilgili mevzuat hükümleri ile paralel olup, bunlarda yer alan hükümlere uygun olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca değerlendirme yapılırken, klinik araştırmalar için istatistiksel prensipler ve klinik çalışma raporlarının yapısı ve içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır.

2. KLİNİK ARAŞTIRMANIN TAKİBİNDEN SORUMLU GRUPLAR

Klinik araştırmanın çeşitli yönlerinin takibinden sorumlu farklı gruplar bulunmaktadır. Ancak, bir araştırmanın yürütülmesine dair nihai sorumluluk araştırmanın destekleyicisi, koordinatörü, sorumlu araştırmacısı ve diğer araştırmacılara aittir. Klinik araştırmanın çeşitli yönlerini takip eden grup örneklerinden bazıları şunlardır:

2.1. Etik kurullar: İlgili mevzuat gereğince oluşturulan etik kurulların temel sorumluluğu klinik araştırmaya dâhil olan gönüllülerin hakları, güvenliliği ve sağlığının korunmasını sağlamaktır.

2.2. Bağımsız veri izleme komiteleri: Bağımsız veri izleme komitesi, klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlilik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonlanım noktalarını değerlendiren, araştırma dışındaki bağımsız uzmanların oluşturduğu bir komitedir. Bağımsız veri izleme komitesi araştırmanın yürütülmesi sırasında körlüğün

kaldırıldığı araştırma bilgilerini gönüllü düzeyinde veya tedavi grubu düzeyinde inceleyebilir. İncelemesine dayanarak bağımsız veri izleme komitesi destekleyiciye araştırmanın değişikliği, devamı ve sonlandırılması ile ilgili önerilerde bulunabilir. Bağımsız veri izleme komitesi, veri izleme grubu veya veri güvenlilik izleme komitesi gibi farklı isimlerle de tanınmaktadır.

2.3. Yönlendirme komisyonları: Özellikle çok merkezli klinik araştırmalarda sıklıkla yönlendirme komisyonları kurulmaktadır. Genellikle bu komisyonlar, destekleyici tarafından tayin edilip, araştırmada görev alan tüm araştırmacılar, bazen klinik araştırmaya doğrudan dâhil olmayan klinik uzmanlar ve destekleyiciye ait personelden oluşur. Körlenmiş düzende bu tarz bir komisyon daha çok klinik araştırmanın bilimsel bütünlüğünden sorumlu yetkili olarak görev yapar. Yönlendirme komisyonu sıklıkla araştırma protokolünün bilimsel geçerliliği, araştırma kalitesi ve yürütülmesinin değerlendirilmesinin yanı sıra nihai araştırma raporunun bilimsel kalitesi ile ilgili sorumluluğa sahiptir.

2.4. Sonlanım noktasına karar verme komisyonları: Klinik araştırmaların karmaşık olduğu veya öznel bileşenleri içerdiği veya araştırmanın körlenemediği klinik araştırmalarda, sonlanım noktası değerlendirmesini uyumlaştırmak ve standartlaştırmak üzere belli bir klinik alanda klinik uzmanlardan oluşan bir sonlanım noktasına karar verme komisyonu kurulabilir. Yanlılığın olmadığı bir sonlanım noktası değerlendirmesini sağlamak üzere bu tarz bir komisyonun üyeleri çalışma tayini konusunda körlenmelidir. Sonlanım noktasına karar verme komisyonları, örneğin radyolojik sonlanım noktalarının değerlendirilmesinde geniş ölçüde kullanılmaktadır.

2.5. Araştırma ekibi: Araştırma ekibi destekleyicinin farklı disiplinlere ait personelinden oluşmaktadır. Genellikle araştırma ekibinin hedefi klinik araştırmanın günlük çalışmasını izlemektir. Araştırma ekibi, protokolün yazılmasından araştırmanın izlenmesine ve çalışma raporunun hazırlanmasına kadar bir araştırmanın baştan sona yürütülmesi sorumluluğuna sahiptir. Sözleşmeli araştırma kuruluşundan kişilerde dışarıdan üye olarak araştırma ekibine katılabilir. Çift kör araştırmalarda araştırma ekibi körlük resmi olarak kaldırılana kadar körlenmiş düzende çalışır.

3. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNE OLAN İHTİYACIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.1. Klinik araştırmanın planlanma aşaması sırasında destekleyici varsa yönlendirme komisyonu ile işbirliği halinde bağımsız veri izleme komitesine olan ihtiyacı değerlendirmelidir. Tüm klinik araştırmalarda bağımsız veri izleme komitesine ihtiyaç yoktur.

3.2. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması veya kurulmaması konusunda karar verilmesi gerektiğinde, endikasyon, araştırma sonlanım noktası, araştırma süresinin yanı sıra araştırma popülasyonu gibi unsurlar da dikkate alınmalıdır.

3.3. Yaşamı tehdit eden hastalıklar durumunda bağımsız veri izleme komitesinin uygulamaya konması genellikle etik açıdan gereklidir. Bu durum araştırma altındaki tedavinin mortalite veya morbiditeyi azaltmayı hedefleyip hedeflemediğinden veya gönüllülerin durumunu hafifletme amacıyla olup olmadığından bağımsız olabilir. Bu tarz durumlarda bağımsız veri izleme komitesinin gerekli olarak düşünülmediği birkaç nadir durum vardır. Bu tarz bir durum araştırma çok kısa bir sürede tamamlanıp, bağımsız veri izleme komitesi kullanımını uygulama kısıtlamaları açısından olanaksız hale getirdiğinde ortaya çıkar. Ancak, uzun vadeli araştırmalarda, yaşamı tehdit

etmeyen hastalıklarda bile güvenliliğin izlenmesi için bağımsız veri izleme komitesine gerek duyulabilir.

- 3.4. Klinik araştırmadaki gönüllü popülasyonu bağımsız veri izleme komitesinin kurulması konusunda bir sebep oluşturabilir. Örneğin, klinik araştırma kritik olmayan bir endikasyonda bile bir pediatrik popülasyonda yürütülüyorsa, çocuklar kendilerini yetişkinler gibi ifade edemediğinden ve gönüllülere gelebilecek herhangi bir zararın mümkün olan en kısa sürede tespit edilebilmesi için bağımsız veri izleme komitesine ihtiyaç duyulabilir. Benzer düşünceler zihinsel engelli hastalarla yapılan klinik araştırmalar içinde geçerlidir.
- 3.5. Bağımsız veri izleme komitesinin uygulamaya konması düşünülen tedavinin gönüllülere zarar vermesi konusundaki daha önceki bilgi veya güçlü bir şüphenin olduğu durumlarda da mevcut tedavilerden daha etkili olsa bile gerekebilir.
- 3.6. Endikasyon ve gönüllü popülasyonunun dışında araştırma tasarımının bağımsız veri izleme komitesi kurulmasına neden olabileceği durumlar vardır. Bu tarz durumlar, örneğin araştırmanın erken sonlandırılması için faydasızlık veya pozitif etkililik nedeniyle daha önceden planlanmış ara analizler bağlamında veya körlüğün kaldırıldığı ara analize göre araştırma tasarımında olası bir değişikliğin amaçlandığı karmaşık araştırma tasarımları durumunda ortaya çıkar. Bu tarz bir durumda bağımsız veri izleme komitesi kullanımı sürece daha fazla güvenilirlik kazandırır. Ancak, büyük tasarım değişiklikleri istisna olarak kabul edilir ve planlanan yöntemin kabulü açısından bağımsız veri izleme komitesinin önerileri daha önceden elde edilmelidir.
- 3.7. Genellikle bağımsız veri izleme komitesinin kurulmasının yanı sıra bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının hazırlanması zaman almaktadır. Bu nedenle klinik araştırma, bilgilerin bağımsız veri izleme komitesi için yeterli şekilde hazırlanmasına izin vermeyecek şekilde kısa bir zaman çerçevesinde yürütülebildiğinde, bağımsız veri izleme komitesi kullanımı çalışma için faydalı olmayabileceği gibi bu tarz bir çalışmanın sonlandırılmasını bile geciktirebilir.
- 3.8. Bağımsız veri izleme komitesinin bir araştırmaya çok fazla katkı sağlayamadığı diğer durumlar gönüllülerin nispeten kısa sürelerde tedavi edildiği ve inceleme altındaki ilaçların iyi karakterize edilip, gönüllülere zarar vermediği bilgisinin mevcut olduğu kritik olmayan endikasyonlarla yapılan klinik araştırmalardır.

4. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN SORUMLULUKLARI

- 4.1. Bağımsız veri izleme komitesinin sorumlulukları değerlendirilirken klinik araştırmaya dâhil olan destekleyici, koordinatör, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların araştırmanın yürütülmesi konusunda nihai sorumluluğu taşıdığı unutulmamalıdır.
- 4.2. Araştırmanın yürütülme kalitesi bağımsız veri izleme komitesinin geçerli sonuçlara varmasına izin vermek açısından önemlidir. Bu nedenle bağımsız veri izleme komitesi görevini yerine getirirken protokole uyum ve gönüllünün araştırmadan çekilmesi, araştırma dışı bırakılması gibi araştırmanın yürütülmesine ait önemli kısımları ele almalıdır. Bu unsurlar, protokol ihlalleri/sapmaları konusundaki sıklık veya gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırma dışı kalmasına ilişkin artış ise, güvenlilik ya da etkililik veya çalışma yöntemlerinin geçerliliği açısından olası problemlerin erken belirteçleri olduğundan büyük öneme sahip olabilirler. Tedavi grupları arasında bu açılardaki dengesizlikler doğrudan araştırma sonucunu etkilemektedir. Araştırmanın yürütülmesi ile ilgili önemli problemler gözlenirse,

bağımsız veri izleme komitesi çalışma kalitesini iyileştirmek üzere destekleyiciye olası tavsiyelerde bulunmalıdır.

- 4.3. Güvenliliğin izlenmesi bağımsız veri izleme komitesi için en önemli görevdir. İzlenen güvenilirlik parametreleri doğrudan etkililikle ilgili olmasa da, bağımsız veri izleme komitesinin etkililikle olası bir kazanç karşı olası güvenilirlik dezavantajlarını tartmak üzere bir risk/fayda değerlendirmesi yapmak için körlüğün kaldırıldığı etkililik bilgilerine erişime ihtiyacı olabilir. Etkililiği izlemek için diğer nedenler arasında faydasızlık, örneklem büyüklüğünün hesaplanması için varsayımların kontrol edilmesi veya erken sona erme konusunda kriterlerin karşılanıp karşılanmadığı yer alabilir. Yürütülen izleme tipinden bağımsız olarak bağımsız veri izleme komitesi tarafından kullanılan takip kılavuzları hazırlanırken tip 1 hata üzerindeki olası etki dikkate alınmalıdır. Ayrıca uygun istatistiksel metotların (örneğin grup sıralı metotlar) uygulanması da bağımsız veri izleme komitesine ait bir sorumluluktur.
- 4.4. Etkililik ve araştırma protokolünde özetlendiği üzere etkililik değerlendirmesi için kullanılan istatistiksel metotlarla ilişkili takip kılavuzları arasında tutarlılık sağlanmalıdır. Bu nedenle, bağımsız veri izleme komitesi takip aktivitelerinin klinik araştırmanın yürütülmesi üzerinde ilgili bir etkiye sahip olması bekleniyorsa (örneğin araştırmayı etkililik yüzünden durdurma, örneklem büyüklüğü ayarlamaları) bağımsız veri izleme komitesinin bu tarz tavsiyeleri düşünmesi için beklenen koşullar ile bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin yanı sıra bu durum ayrıca araştırma protokolünde de önceden belirlenmelidir.
- 4.5. Bağımsız veri izleme komitesi tarafından izlenen devam etmekte olan bir araştırma olarak aynı alanda yapılan diğer klinik araştırmalardan elde edilen araştırma bulgularının yayınlanması bu araştırmayı etkileyebileceğinden, bu tarz bilgiler bağımsız veri izleme komitesi tarafından dikkate alınmalıdır. Ancak, bu tarz harici bilgiler dikkatlice incelenmeli ve araştırmanın harici bilgiler üzerine durdurulması veya değiştirilmesi ile ilgili bir karar sadece özel şartlar altında alınmalıdır.
- 4.6. Takip aktivitelerinin bulgularına dayanarak, bağımsız veri izleme komitesinin sorumluluğu ileri araştırmaların yürütülmesi konusunda tavsiyeler vermektir. Bu tarz tavsiyeler araştırmaya devam edilmesini ya da araştırmanın sona erdirilmesini veya araştırmada değişiklikler yapılmasını içerir. Bu tarz değişiklikler orijinal araştırma protokolünde belirtilen kavramları ihlal etmemelidir. Tavsiyelerinin uygun bir şekilde açıklanması bağımsız veri izleme komitesine ait önemli bir sorumluluktur.
- 4.7. Bağımsız veri izleme komitesi tarafından araştırmanın yürütülmesinde değişiklikler öneriliyorsa, bu tavsiyelerin uygulanıp uygulanmaması ve nasıl uygulanması ile ilgili karar vermesini sağlamak üzere yeterli bilgi destekleyiciye sağlanmalıdır. Herhangi bir bağımsız veri izleme komitesi tavsiyesinin yerine getirilmesi sadece, bağımsız veri izleme komitesinin tavsiyelerini kısmen ya da tamamen göz ardı etme hakkına sahip olan destekleyicinin sorumluluğundadır.
- 4.8. Tüm bağımsız veri izleme komitesi aktivitelerindeki kritik nokta devam etmekte olan araştırmanın bütünlüğünü ve güvenilirliğini sağlamaktır. Bu nedenle, araştırmanın bütünlüğünü sağlamak üzere uygun politikaların yer alması bağımsız veri izleme komitesi ve destekleyicinin sorumlulukları arasındadır. Örneğin, körlüğün kaldırılmasından önce ara araştırma bulgularının dağıtımından kaçınmakla ilgili politikalar belirlenmelidir.

5. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN KURULMASI

- 5.1. Destekleyici, güvenilirlik verileri ve kritik etkililik sonlanım noktaları dâhil olmak üzere, klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi belirli aralıklarla

değerlendirmek ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya sonlandırılması yönünde öneride bulunmak için bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir.

- 5.2. Bağımsız veri izleme komitesi için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve bağımsız veri izleme komitesi gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını tutmalı ve saklamalıdır.
- 5.3. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması için hazırlıklar, bağımsız veri izleme komitesi aktiviteleri çalışma yöntemlerini etkileyebileceğinden ve bağımsız veri izleme komitesi çalışma yöntemleri ile araştırma protokolü arasında tutarlılık sağlanması gerektiğinden araştırma protokolünün sonlanmasına paralel olarak sonlandırılmalıdır.
- 5.4. Bağımsız veri izleme komitesinin herhangi bir güvenilirlik sinyaline yanıt vermesini sağlamak için bağımsız veri izleme komitesinin çalışma başlamadan önce tam olarak fonksiyonel halde olması gerekmektedir.
- 5.5. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması sırasında üyelikle ilgili ele alınması gereken üç önemli etken aşağıda belirtildiği gibidir:
 - 5.5.1. Bağımsız veri izleme komitesi düzeni,
 - 5.5.2. Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri için gereken nitelikler,
 - 5.5.3. Bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin bağımsız olmasıdır.
- 5.6. Bağımsız veri izleme komitesinin işi çok disiplinli bir görev olduğundan, genellikle Bağımsız veri izleme komitesi farklı bilimsel alanlar konusunda uzmanlığa ihtiyaç duyar. Güvenlilik veya etkililik takibinin klinik yönlerinin değerlendirilmesi için nitelikli hekimlere ve gerektiğinde toksikoloji alanında doktorasını veya uzmanlığını tamamlamış kişilere ihtiyaç vardır. Takip sürecinde istatistiksel metotlar uygulanacaksa, ayrıca biyoistatistik alanında uzmanlık gerekmektedir. Bunun yanı sıra, özellikle güvenliliğin izlenmesinde etik unsurlar önemli olduğundan etik sorularla ilgili uzmanlığa sahip bir üyenin dâhil edilmesi uygun olabilir. Uygulama ile ilgili nedenlerden dolayı bağımsız veri izleme komitesindeki üye sayısı sınırlandırılmalıdır.
- 5.7. Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri için görevlerini uygun şekilde yerine getirebilmeleri açısından deneyim önemlidir. Potansiyel bağımsız veri izleme komitesi üyeleri çalışılan endikasyonla ilgili bilimsel uzmanlığın yanı sıra klinik araştırmaları yürütme konusunda deneyime ve klinik araştırmanın problemleri ve kısıtlamaları konusunda iyi bir eğitim ve deneyime sahip olmalıdır.
- 5.8. Bağımsız veri izleme komitesinin işini kolaylaştırmak üzere bazı üyelerin, en azından bağımsız veri izleme komitesi başkanının daha önceden bağımsız veri izleme komitesinde görev yapmış olması tercih edilmektedir.
- 5.9. Bağımsız veri izleme komitesinin araştırmanın destekleyicisinden tamamen bağımsız olması istenen bir durumken, bu her zaman mümkün olmamaktadır. Genellikle bağımsız veri izleme komitesi üyeleri destekleyici tarafından, sıklıkla araştırmanın sorumlu araştırmacısı veya yönlendirme komisyonu ile işbirliği halinde görevlendirilecektir. Ayrıca, destekleyici bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin masraflarını karşılamasının yanı sıra, bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin harcamak zorunda kalacakları zamanın karşılığında ücret ödeyecektir. Bu nedenle destekleyici ve bağımsız veri izleme komitesi üyeleri arasında bazı değiştirilemez ilişkiler mevcuttur, ancak bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin görevlendirilmesi söz konusu olduğunda olası çıkar çatışmaları hesaba katılmalıdır. Bağımsız veri izleme komitesi üyeliği için potansiyel adaylar araştırmanın sonucundan finansal bir çıkar sağlamamalıdır. Bu nedenle, örneğin, araştırma sonucundan doğal olarak çıkar

sağlayan destekleyicinin çalışanlarının bağımsız veri izleme komitesi olarak görev yapmaması gerektiği açıktır. Finansal çıkarların yanı sıra olası bir çıkar çatışması değerlendirilirken diğer açılar da dikkate alınmalıdır. Örneğin araştırma bulgularının yayınlanmasında bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin planlanmış yazarlığı bağımsız veri izleme komitesinin bağımsızlığını etkileyebilir ve bu durum finansal olmayan bir çıkar çatışmasıdır. Ayrıca, araştırma verilerinin tarafsız değerlendirmesine izin vermek ve klinik araştırmanın yürütülmesinde yanlılığı engellemek üzere klinik araştırmaya dâhil olan herhangi bir kişi (örneğin araştırmacılar) bağımsız veri izleme komitesinde görev almamalıdır. Diğer bir problem potansiyel bir bağımsız veri izleme komitesi üyesinin aynı endikasyon alanında ancak farklı bir destekleyiciyle klinik araştırmanın bağımsız veri izleme komitesinde paralel olarak görev alması durumunda ortaya çıkabilir. Bu durum kaçınılması gereken bir çıkar ilişkisini oluşturur.

6. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

- 6.1.** Bağımsız veri izleme komitesi devam etmekte olan bir araştırmaya ait körlüğün kaldırıldığı tedavi bilgilerine erişebilir. Bu durum gelecekteki araştırma bulgularında yanlılığın oluşması konusunda bir potansiyeli işaret eder. Bu nedenle bağımsız veri izleme komitesi tarafından kullanılan iş akışı ve yöntemler söz konusu olduğunda saydamlık önemlidir. Bağımsız veri izleme komitesinin nasıl çalışması gerektiğini ve diğer çalışma katılımcıları ile (örneğin veri merkezi veya destekleyici ile) nasıl iletişim kurması gerektiğini tarif eden uygulama yöntemleri araştırmanın başlangıcında belirtilmelidir. Bu tarz uygulama yöntemleri ayrıca körlüğün kaldırıldığı çalışma bilgilerinin dağıtımını önlemek açısından çalışma bütünlüğünün nasıl sağlanacağını da tarif eder.
- 6.2.** Bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemleri idari yapının yanı sıra metodolojik açıları da kapsmalıdır. Bu amaçla aşağıdaki unsurlar belgelenmelidir:
 - 6.2.1.** Belli bir araştırmada bağımsız veri izleme komitesinin sorumluluklarının tarifi (örneğin görevlerin takibi),
 - 6.2.2.** Nitelikleri de dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi üyeleri,
 - 6.2.3.** Bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin olası çıkar çatışmalarının açıklanması,
 - 6.2.4.** Kapalı bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı,
 - 6.2.5.** Veri merkezi ve bağımsız veri izleme komitesi arasında veri akışını da içeren iletişim yöntemlerinin ve destekleyici veya ilgili diğer yetkililerle etkileşimi sağlayan yöntemlerin tarifi,
 - 6.2.6.** Metodolojik açılar da dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi tarafından değerlendirilecek analizler için sorumluluklar, zaman çizelgeleri ve format (örneğin şablonlar),
 - 6.2.7.** Açık bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı (yani diğer çalışma grupları ile toplantılar),
 - 6.2.8.** Bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının dokümantasyonu (açık ve kapalı toplantılar).
- 6.3.** Körlüğü kaldırılan verilerin analizleri bağımsız veri izleme komitesi üyesi tarafından değil de üçüncü bir yetkili tarafından hazırlanıyorsa, çalışma yöntemleri analizleri ve körlüğü kaldırılan tedavi bilgilerinin dağıtımından kaçınmak üzere öngörülen analiz ve ölçümleri yürüten kişiye açık bir şekilde tarif edilmelidir. Bu özellikle analizler, araştırmanın destekleyicisinin bir çalışanı veya araştırmanın sonunda veri analizinden sorumlu bir sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından

yapılıyorsa önemlidir. Bu tarz bir durumda, olası kişisel çıkar ilişkisi veya körlüğün kaldırıldığı çalışma bilgilerinin çalışmanın ileri yürütülmesi veya gelecek analizlerden sorumlu bireylere olası bir dağıtımını (doğrudan veya dolaylı) ile ilişkili olarak endişeler yer alabilir.

6.4. Çalışma yöntemlerinde metodolojik unsurlarla ilgili bölüm bağımsız veri izleme komitesi değerlendirmesinin yanı sıra bağımsız veri izleme komitesi tarafından uygulanması planlanan istatistiksel metotlara tabi tutulması beklenen bilgilerin miktarını tarif etmelidir. Bağımsız veri izleme komitesi analizlerinin araştırma bulgularının son analizini etkileyip etkilemeyeceği ve ne miktarda etkileyeceği ile ilgili düşünceleri de içermelidir.

6.5. Bir başvuru durumunda bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin yanı sıra tüm açık veya kapalı bağımsız veri izleme komitesi raporları başvurunun bir parçasını oluşturmaktadır.

7. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİ ANALİZLERİNİN ÇALIŞMA ANALİZLERİ ÜZERİNDEKİ METODOLOJİK ÇIKARIMLARI

7.1. Tip 1 hata fazlalığının yanı sıra klinik araştırmanın gelecekte yürütülmesinde olası bir yanlışlık bağımsız veri izleme komitesi aktiviteleri ile ilişkili en önemli metodolojik problemlerdir.

7.2. Bağımsız veri izleme komitesi birincil istatistiksel analiz parametresini erken sonlandırma seçeneği ile izlerse, tip 1 hata üzerindeki etki açıktır ve bunu uygun şekilde ele alan istatistiksel metotlar mevcuttur (örneğin, grup sıralı tasarımlar). Bu tarz bir durumda bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemleri analiz için uygulanacak istatistiksel metotları açık bir şekilde tarif etmelidir. Bu metotlar araştırma protokolünde özetlenen istatistiksel metotlarla uyumlu olmalıdır. Araştırma protokolü tip 1 hata fazlalığından kaçınmak üzere planlanan provizyonları tarif etmelidir.

7.3. Bağımsız veri izleme komitesi istatistiksel analizlerin birincil parametresini izlemezse ki bu güvenliliğin izlenmesinde sık rastlanan bir durumdur, birincil analiz parametresi ile ilgili körlüğün kaldırıldığı bilgilere erişim gerekebilir. Örneğin, devam etmekte olan klinik çalışmada etkililik açısından olası bir artışa karşı olası bir güvenlilik riskini tartmak üzere bir bağımsız veri izleme komitesi körlüğün kaldırıldığı etkililik bilgilerine erişebilir. Bu tarz koşullar altında tip 1 hata üzerindeki etki uygun bir şekilde dikkate alınmalıdır. Herhangi bir tip 1 hata ayarlamasının gerekli olmadığıyla ilgili tüm iddialar gerekçelendirilmelidir.

7.4. Araştırma tasarımında bir değişiklik ile ilgili olası tavsiyelerin bağımsız veri izleme komitesinin kapsamında örneklem büyüklüğü adaptasyonu gibi yer aldığı durumlarda, amaçlanan değişiklikler bağımsız veri izleme komitesi çalışma yöntemlerinin yanı sıra ayrıca araştırma protokolünde önceden belirtilmelidir. Tip 1 hata artışından kaçınmak üzere uygun istatistiksel yöntemler uygulanmalıdır. Biraz daha farklı bir durum, araştırmanın sonunda pozitif bir sonucun geçerliliği açısından izlendiğinde ortaya çıkabilir. Bu tarz analizler ('faydasızlık analizleri' olarak adlandırılan) başlıca tip 2 hatayı etkileyip, düzenleyiciler için küçük bir endişe sebebidir.

7.5. Klinik araştırmanın yürütülmesinde olası bir yanlışlık, bağımsız veri izleme komitesi tarafından görülen, körlüğün kaldırıldığı tedavi bilgilerinin dağıtımını ile indüklenebilir. Uygun çalışma yöntemleri sadece yer almakla kalmayıp, ayrıca bu yöntemlere bağlılık bağımsız veri izleme komitesi aktivitelerine dâhil olan tüm kişiler için önemlidir.

7.6. Ara analizler klinik araştırmayı yürüten kişilere ilave bir yük oluşturduğundan, ara analizlerin sayısı ve boyutu sınırlandırılmalıdır. Ara analizler yürütülürken bu analizler için kullanılan verilerin toplanması ve temizlenmesi için gereken zaman ve iş miktarı dikkate alınmalıdır, ancak ayrıca bağımsız veri izleme komitesine sağlanan verilerin tarihinin geçmemiş olması hesaba katılmalıdır; aksi takdirde bağımsız veri izleme komitesi amacını yerine getiremez. Bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin yanı sıra ayrıca klinik araştırmanın tüm organizasyonu bu problemlere açıklama getirmelidir.

8. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

23.08.2011 tarih ve 7481 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Bağımsız Veri izleme Komitelerine İlişkin Kılavuz” yürürlükten kaldırılmıştır.

9. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.