

AMAÇ: Bu çalışma prosedürünün amacı, destekleyici tarafından (TÜSEB-TAE) oluşturulan bağımsız veri izleme komitesinin uluslararası standartlarda, iyi klinik uygulamaları çerçevesinde oluşturulmasındaki usul ve esasları düzenlemektir.

1. KAPSAM: Bu çalışma prosedürü, bağımsız veri izleme komitesinin oluşturulması, çalışma prensipleri ve değerlendirmelerini gerçekleştirecek gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

2. DAYANAK: (1) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun 17.04.2013 tarihli “Bağımsız Veri İzleme Komitelerine İlişkin Kılavuz”

(2) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun 13.11.2015 tarihli “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu”

(3) Dünya Tıp Birliği 64. Genel Kurulu- Ekim.2013 tarihli “Helsinki Bildirgesi”

(4) 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu

3. TANIMLAR:

Destekleyici: Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB)’na bağlı Türkiye Aşı Enstitüsü

Bağımsız Veri İzleme Komitesi: Destekleyici tarafından kurulan bağımsız veri izleme komitesi, klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonlanım noktalarını değerlendiren ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere klinik araştırmada yer alan araştırmacıların dışındaki bağımsız uzmanların oluşturduğu bir komitedir.

Ayrıca Bağımsız Veri İzleme Komitesine Dair;

Bağımsız veri izleme komitesi araştırmanın devam ettiği dönem içerisinde, 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, planlanmış ara analizler dışında Bağımsız veri izleme komitesi mutlak gerekliliği bildirmek koşuluyla (özellikle güvenlik riski varlığında) körlüğün kaldırılmasını talep edebilir.

Bağımsız veri izleme komitesi, veri izleme grubu veya veri güvenlik izleme komitesi gibi farklı isimlerle de tanınmaktadır.

Destekleyici, güvenlik 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 bir bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir. Ayrıca Etik komiteler yönetmelikten gelen yetkilerine dayanarak bağımsız veri izleme komitesi oluşturulmasını talep edebilirler.

Bağımsız veri izleme komitesi için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve bağımsız veri izleme komitesi gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını saklamalıdır.

Etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, gerekli durumlarda yönetmelikten gelen yetkileri gereği destekleyiciden bağımsız veri izleme komitesi oluşturulmasını talep edebilir.

4. KLİNİK ARAŞTIRMALARIN TAKİBİNDEN SORUMLU KOMİSYONLAR/GRUPLAR

4.1. 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. Yönlendirme komisyonları, bağımsız veri izleme komitesinin ara raporlarını gereklilik halinde, protokolda belirtilmiş kendilerinden beklenen görev ve öneriler çerçevesi ile sınırlı kalmak ve Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uygun olmak üzere görebilirler. Ayrıca çıkar çatışması gibi diğer önemli durumlar açısından da çıkar çatışması formunu raporun ilgili kısımlarını görmek üzere komitedeki kişilerin imzalaması şarttır.

4.2. 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. Bu komisyon üyelerinin herhangi bir yanlılığı olmamalı ve aynı zamanda çalışmanın erken sonlanmasından veya devamından herhangi bir şekilde olumlu ya da olumsuz etkilenmiyor olmaları gereklidir. Ayrıca bu üyeler çalışmanın yöntemi konusunda genel olarak körlenmelidir.

5. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNE OLAN İHTİYACIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1. Klinik araştırmanın planlanma aşaması sırasında destekleyici varsa yönlendirme komisyonu ile iş birliği halinde bağımsız veri izleme komitesine olan ihtiyacı değerlendirmelidir. Tüm klinik araştırmalarda bağımsız veri izleme komitesine ihtiyaç olmayabilir.

5.2. 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.

5.3. Hayatı tehdit eden hastalıklar durumunda, bağımsız veri izleme komitesinin uygulamaya konması genellikle etik açıdan gereklidir. Hayatı tehdit eden bir hastalık söz konusu olduğunda, araştırma altındaki tedavinin mortalite veya morbiditeyi azaltmayı hedefleyip hedeflemediğinden veya gönüllülerin durumunu hafifletme amacıyla olup olmadığından bağımsız olarak ele alınmalıdır.

5.4. Bu tarz durumlarda bağımsız veri izleme komitesinin gerekli olarak düşünülmediği birkaç nadir durum söz konusu olabilir. Bağımsız veri izleme komitesinin, hayatı tehdit eden hastalıklar durumunda, mutlak gerekli olmadığı ya da kurulmayabileceği istisnai koşul; araştırmanın çok kısa

bir sürede tamamlanıp, bağımsız veri izleme komitesi kullanımını uygulama kısıtlamaları açısından olanaksız hale getirdiğinde ortaya çıkar. Ancak, uzun vadeli araştırmalarda, hayatı tehdit etmeyen hastalıklarda bile güvenliliğin izlenmesi için bağımsız veri izleme komitesine gerek duyulabilir.

5.5. 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 hazırlanmasının mümkün olmayacağı araştırmalarda, bağımsız veri izleme komitesi kullanımı çalışma için faydalı olmayabileceği gibi bu tarz bir çalışmanın yürütülmesini ve sonlandırılmasını geciktirebileceği için kurulmaması tartışılabilir.

5.6. Bağımsız veri izleme komitesinin oluşturulması, uygulamaya konması düşünülen tedavinin gönüllülere zarar vermesi konusundaki daha önceki bilgi veya güçlü bir şüphenin olduğu durumlarda mevcut tedavilerden daha etkili olsa bile gerekebilir.

5.7. 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, klinik araştırmalarda büyük tasarım değişiklikleri istisna olarak kabul edilir. Bu nedenle planlanan yöntemin kabulü ve çalışmanın yürütülmesi için bağımsız veri izleme komitesinin önerileri daha önceden elde edilmesi tercih edilmelidir.

5.8. 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.

6. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN KURULMASI

6.1. Destekleyici, güvenlik 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.

6.2. Bağımsız veri izleme komitesinin tüm üyeleri Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, çıkar çatışması formu ve gizlilik sözleşmelerini imza ile kayıt altına almalıdır.

6.3. Bağımsız veri izleme komitesi için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve bağımsız veri izleme komitesi gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını tutmalı ve saklamalıdır.

6.4. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması için hazırlıklar, tercihen bağımsız veri izleme komitesi aktiviteleri çalışma yöntemlerini etkileyebileceğinden ve bağımsız veri izleme

komitesi çalışma yöntemleri ile araştırma protokolü arasında tutarlılık sağlanması gerektiğinden araştırma protokolünün tamamlanmasına paralel olarak, eş zamanlı şekilde tamamlanmalıdır.

6.5. Bağımsız veri izleme komitesinin herhangi bir güvenlik sinyaliye yanıt vermesini sağlamak için bağımsız veri izleme komitesi, ilk gönüllü alımı gerçekleşmeden önce tam olarak fonksiyonel halde olması gerekmektedir.

6.6. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması sırasında üyelikle ilgili ele alınması gereken önemli etkenler aşağıda belirtilmiştir;

- Bağımsız veri izleme komitesi düzeni,
- Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri için gereken nitelikler,
- Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri bağımsız olmalıdır.

6.7. Bağımsız veri izleme komitesi farklı bilimsel alanlarda uzmanlığa ihtiyaç duyar. Güvenlik 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, 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.

6.8. 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. Bir diğer önemli unsur da gerekli zamanın ayrılabilir olmasıdır.

6.9. 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 edilebilir.

6.10. 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 görevlendirilir. 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 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 komitesinde görev yapmaması gerekir.

6.11. 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

kllinik araştırmaya dâhil olan herhangi bir kişi 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 ilişkisi oluşturur.

7. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN SORUMLULUKLARI

7.1. Bağımsız veri izleme komitesinin sorumlulukları değerlendirilirken klinik araştırmaya dâhil olan destekleyici, koordinatör, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların araştırmanın yürütülmesi konusunda nihai sorumluluğu taşıdığı unutulmamalıdır.

7.2. 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.

➤ Bağımsız veri izleme komitesinin sorumlulukları değerlendirilirken klinik araştırmaya dâhil olan destekleyici, koordinatör, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların araştırmanın yürütülmesi konusunda nihai sorumluluğu taşıdığı unutulmamalıdır.

➤ 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 veya sapmaları konusundaki sıklık ya da gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırma dışı kalmasına ilişkin artış ise, güvenlik ya da etkililik veya çalışma yöntemlerinin geçerliliği açısından olası problemlerin erken belirteçleri olabileceğinden büyük öneme sahiptir ve bağımsız veri izleme komitesine **bildirilmeli** ve bağımsız veri izleme komitesi tarafından değerlendirilmelidir. 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

7.3. Güvenliliğin izlenmesi bağımsız veri izleme komitesinin en önemli görevidir.

7.4. İzlenen güvenlik parametreleri doğrudan etkililikle ilgili olmasa da, bağımsız veri izleme komitesinin etkililikle olası bir kazanç karşı olası güvenlik dezavantajlarını tartmak üzere bir risk/fayda değerlendirmesi yapmak için körlüğün kaldırıldığı etkililik bilgilerine erişime ihtiyacı olabilir.

7.5. Etkililiği izlemek için, diğer nedenler arasında faydasızlık, örneklem büyüklüğünün hesaplanması için varsayımların kontrol edilmesi veya erken sona erme konusunda kriterlerin karşılanıp karşılanmadığı da sayılabilir.

7.6. Yürütülen izleme tipinden bağımsız olarak bağımsız veri izleme komitesi tarafından kullanılan takip **kılavuzları** hazırlanırken tip 1 hata üzerindeki olası etki dikkate alınmalıdır.

7.7. Uygun istatistiksel metotların uygulanması da bağımsız veri izleme komitesine ait bir sorumluluktur.

7.8. 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, bir etkiye sahip olması bekleniyorsa (örneğin araştırmayı etkililik yüzünden durdurma, örneklem büyüklüğü ayarlamaları) bağımsız veri izleme komitesinin bu tarz tavsiyeleri değerlendirmesi için ihtiyaç duyacağı araştırma bilgileri ile bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin ayrıca araştırma protokolünde önceden belirlenmelidir.

7.9. Bağımsız veri izleme komitesi tarafından izlenen devam etmekte olan bir araştırma, aynı alanda yapılan diğer aynı alanda veya benzer klinik araştırmalardan elde edilen araştırma bulgularının yayınlanması, bu araştırmayı etkileyebileceğinden, bu tarz bilgiler bağımsız veri izleme komitesi tarafından dikkatle takip edilmeli ve değerlendirilmelidir. Bununla birlikte bu tarz klinik araştırma dışından gelen bilgiler dikkatlice incelenmeli ve araştırmanın harici bilgiler üzerine durdurulması veya değiştirilmesi ile ilgili bir karar sadece özel şartlar altında alınmalıdır.

7.10. Klinik araştırma sırasında elde edilen bulguların değerlendirilmesi ile araştırmanın devamına ve/veya destekleyiciye yeni araştırmaların yürütülmesi konusunda tavsiyeler vermek, bağımsız veri izleme komitesinin görevleri arasındadır. Bu tarz tavsiyeler araştırmaya devam edilmesini ya da araştırmanın sona erdirilmesini veya araştırmada değişiklikler yapılmasını da kapsar. Bu tarz değişiklikler, orijinal araştırma protokolünde belirtilen ana kavramları ihlal etmemelidir. Tavsiyelerinin uygun bir şekilde açıklanması bağımsız veri izleme komitesine ait önemli bir sorumluluktur.

7.11. 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.

7.12. Herhangi bir bağımsız veri izleme komitesi tavsiyesinin yerine getirilmesi, bağımsız veri izleme komitesinin tavsiyelerini kısmen ya da tamamen göz ardı etme destekleyicinin sorumluluğundadır. Ancak bağımsız veri izleme komitesi, gerektiğinde hayatı tehdit eden, risk yaratan durumlarda destekleyicinin sorumluluğunu yerine getirmediğini düşünüyor ise etik komiteye rapor sunabilir. Risk değerlendirmesi açısından risk değerlendirme kılavuzu esas alınır.

7.13. 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 araştırmanın ara paylaşımından kaçınmakla ilgili önlemleri almalı ve gerekli politikaları belirlemelidir.

8. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

8.1. Bağımsız veri izleme komitesi, gerektiğinde devam etmekte olan araştırmaya ait körlüğün kaldırılması gereken tedavi bilgilerine erişebilir. Bu durum gelecekteki araştırma bulgularında yanlışlığın oluşması konusunda bir potansiyeli risk yaratacaktır. Bu nedenle bağımsız veri izleme komitesi tarafından kullanılan iş akışı ve yöntemler söz konusu olduğunda şeffaflık önemlidir.

8.2. Bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemleri idari yapının yanı sıra metodolojik açıları da kapsamalıdır. Bu amaçla aşağıdaki unsurlar bağımsız veri izleme komitesinin oluşturulması sırasında belirlenmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

- Belli bir araştırmada bağımsız veri izleme komitesinin sorumluluklarının tarifi

(örneğin görevlerin takibi),

- Nitelikleri de dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi üyeleri,
- Bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin olası çıkar çatışmalarının açıklanması,
- Kapalı bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı,
- Metodolojik açılar da dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi tarafından değerlendirilecek analizler için sorumluluklar, zaman çizelgeleri ve format (örneğin şablonlar),
- Açık bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı (yani diğer çalışma grupları ile toplantılar),
- Bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının dokümantasyonu (açık ve kapalı toplantılar).

8.3. 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 paylaşımından- dağılımından kaçınmak üzere öngörülen analiz ve ölçümleri yürüten kişiye açık bir şekilde belirtilmelidir. 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 dağıtımı (doğrudan veya dolaylı) ile ilişkili olarak endişeler yer alabilir.

8.4. 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 içeriğini de tarif etmelidir. Bağımsız veri izleme komitesi analizlerinin araştırma bulgularının son analizini etkileyip etkilemeyeceği veya ne miktarda etkileyeceği ile ilgili bilgiyi de içermelidir.

8.5. Başvuru yapıldığında, bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin yanı sıra tüm açık veya kapalı bağımsız veri izleme komitesi raporları başvurunun bir parçasını oluşturmaktadır.

9. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİ ANALİZLERİNİN ÇALIŞMA ANALİZLERİ ÜZERİNDEKİ METODOLOJİK ÇIKARIMLARI

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

9.2. 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. 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 olasılığı fazlalığından kaçınmak üzere planlanan aktiviteleri tarif etmelidir.

9.3. Araştırma tasarımı bir değişiklik ile ilgili olası tavsiyelerin, bağımsız veri izleme komitesinin değerlendirdiği örneklem büyüklüğü adaptasyonu gibi 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. Faydasızlık analizleri olarak da adlandırılan bu tarz analizler başlıca tip 2 hatayı etkileyip, düzenleyiciler için endişe sebebidir.

9.4. Klinik araştırmanın yürütülmesinde olası bir yanlılık, bağımsız veri izleme komitesi tarafından görülen, körlüğün kaldırıldığı tedavi bilgilerinin paylaşımı ile indüklenebilir. Uygun çalışma yöntemleri içerisinde çalışılması ile sınırlı kalmadan, ayrıca bu yöntemlere bağlılık bağımsız veri izleme komitesi aktivitelerine dâhil olan tüm kişiler için önemlidir.

9.5. Ara analizler klinik araştırmayı yürüten kişilere ilave bir yük oluşturduğundan, ara analizlerin sayısı ve boyutu mutlak ihtiyaç ve gereklilikler ile sınırlandırılmalıdır. Ara analizler yürütülürken bu analizler için kullanılan verilerin toplanması ve temizlenmesi için gereken zaman ve iş miktarı dikkate alınmalıdır. Ayrıca bağımsız veri izleme komitesine sağlanan verilerin güncel olmasının gerekliliği de mutlaka hesaba katılmalıdır aksi takdirde bağımsız veri izleme komitesi amacını yerine getiremez. Gecikmiş ve anlamını yitirmiş bir değerlendirmeyi yapıyor olur. Bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemlerinin yanı sıra ayrıca klinik araştırmanın tüm organizasyonu bu olası riske karşı gerekli önlemleri alarak hareket etmelidir.

Hazırlayan/Hazırlayanlar	Kontrol Eden	Onaylan/Onaylayanlar
Uzm. Sebahat TEKCAN Uzm. Betül KURTULUŞ GÜNGÖR Ş. Seçil UYSAL	Prof. Dr. Ateş KARA	Prof. Dr. Ateş KARA