



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTELERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

KAD-KLVZ-11

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	03.09.2009
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	09.04.2010
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	24.12.2010
3. Revizyon Yürürlük Tarihi	23.08.2011
4. Revizyon Yürürlük Tarihi	17.04.2013
5. Revizyon Yürürlük Tarihi	01.02.2024

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 gerekçesiyle birlikte isteyebilir.

Bağımsız veri izleme komitesinin başlıca görevi genel güvenlilik takibi 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 araştırma raporlarının yapısı ve içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	2/12

2. AMAÇ

Bu Kılavuzun amacı, 27/05/2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” kapsamında değerlendirilen klinik araştırmalarda yer alan bağımsız veri izleme komitelerinin kuruluşu, sorumlulukları ve çalışma yöntemlerine ilişkin usul ve esaslarının belirlenmesidir.

3. KAPSAM

27 Mayıs 2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği doğrultusunda, bağımsız veri izleme komitelerine ilişkin hususları kapsamaktadır.

4. TANIMLAR

27 Mayıs 2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği ve ilgili mevzuatta geçen tanımlar geçerlidir.

5. 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 araştırmacılara aittir. Klinik araştırmanın çeşitli yönlerini takip eden grup örneklerinden bazıları şunlardır:

5.1. Klinik araştırma etik kurulları: İlgili mevzuat gereğince oluşturulan etik kurulların temel sorumluluğu klinik araştırmaya dâhil olan gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunmasını sağlamaktır.

5.2. Bağımsız veri izleme komiteleri: Bağımsız veri izleme komitesi, klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenilirlik 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. Bağımsız veri izleme komitesi inceleme sonucuna göre destekleyiciye araştırma protokolünde değişiklik, araştırmanın devamı veya araştırmanın erken sonlandırılması yönünde önerilerde bulunabilir. Bağımsız veri izleme komitesi, veri izleme grubu veya veri güvenilirlik izleme komitesi gibi farklı isimlerle de tanınmaktadır.

5.3. 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	3/12

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.

5.4. Sonlanım noktasına karar verme komisyonları: Klinik araştırmaların karmaşık olduğu veya öznel bileşenleri içerdiiği veya araştırmanın körlenemediiği klinik araştırmalarda, sonlanım noktası değerlendirmesini uyumlaştırmak ve standartlaştırmak üzere belli bir klinik alanda klinik uzmanlardan oluşan bir sonlanım noktasına karar verme komisyonu kurulabilir. Yanlılığın olmadiiği bir sonlanım noktası değerlendirmesini sağlamak üzere, bu komisyonun üyeleri çalışma tayini konusunda körlenmelidir.

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

6. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNE OLAN İHTİYACIN DEĞERLENDİRİLMESİ

6.1. 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 olmayabilir.

6.2. 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.

6.3. 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 amacında olup olmadiiğinden 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 getirdiiğinde ortaya çıkar. Ancak, uzun vadeli araştırmalarda, yaşamı tehdit etmeyen hastalıklarda bile güvenliliğin izlenmesi için bağımsız veri izleme komitesine gerek duyulabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	4/12

6.4. Klinik araştırmadaki gönüllü popülasyonu bağımsız veri izleme komitesinin kurulması konusunda bir sebep oluşturabilir. Örneğın, klinik araştırma çocuklarda 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 kendi iradesi ile karar veremeyecek erişkin gönüllülerle yapılan klinik araştırmalar için de geçerlidir.

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

6.6. Endikasyon ve gönüllü popülasyonunun dışında araştırma tasarımının bağımsız veri izleme komitesi kurulmasına neden olabileceği durumlar vardır. Bu tarz durumlar, örneğın 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 değışikliğın amaçlandığı karmaşık araştırma tasarımları durumunda ortaya çıkar. Bu tarz bir durumda bağımsız veri izleme komitesi kullanımı sürece daha fazla güvenilirlik kazandırır. Ancak, büyük tasarım değışiklikleri istisna olarak kabul edilir ve planlanan yöntemin kabulü açısından bağımsız veri izleme komitesinin önerileri daha önceden elde edilmelidir.

6.7. Genellikle bağımsız veri izleme komitesinin kurulmasının yanı sıra bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının hazırlanması zaman almaktadır. Bu nedenle klinik araştırma, bağımsız veri izleme komitesi için bilgilerin yeterli şekilde hazırlanmasına izin vermeyecek şekilde kısa bir zamanda yürütöldüğünde, bağımsız veri izleme komitesi araştırma için faydalı olmayabileceği gibi araştırmanın tamamlanmasını geciktirebilir.

6.8. Bağımsız veri izleme komitesinin bir araştırmaya çok fazla katkı sağlayamadığı diğier durumlar, gönüllülerin nispeten kısa sürelerde tedavi edildiğı ve inceleme altındaki ilaçların iyi karakterize edilip, gönüllülere zarar vermediğı bilgisinin mevcut olduğu kritik olmayan endikasyonlarla yapılan klinik araştırmalardır.

7. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN SORUMLULUKLARI

7.1. Bağımsız veri izleme komitesinin sorumlulukları değışlendirilirken klinik araştırmaya dâhil olan destekleyici, koordinatör, sorumlu araştırmacı ve araştırmacıların araştırmanın yürütölmesi konusunda nihai sorumluluğı taşıdığı unutulmamalıdır.

7.2. Araştırmanın yürütölme 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	5/12

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, güvenilirlik ya da etkililik veya araştırma yöntemlerinin geçerliliği açısından olası problemlerin erken belirteçleri olduğundan büyük öneme sahip olabilirler. Tedavi grupları arasındaki bu dengesizlikler doğrudan araştırma sonucunu etkilemektedir. Araştırmanın yürütülmesi ile ilgili önemli problemler gözlenirse, bağımsız veri izleme komitesi araştırma kalitesini iyileştirmek üzere destekleyiciye olası tavsiyelerde bulunmalıdır.

7.3. Güvenliliğin izlenmesi bağımsız veri izleme komitesi için en önemli görevdir. İzlenen güvenilirlik parametreleri doğrudan etkililikle ilgili olmasa da, bağımsız veri izleme komitesinin olası bir etkililik kazancına karşı olası güvenilirlik dezavantajlarını tartmak üzere bir fayda-risk 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 sonlanım 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 uygulanması da bağımsız veri izleme komitesine ait bir sorumluluktur.

7.4. Etkililik ve araştırma protokolünde özetlendiği üzere etkililik değerlendirmesi için kullanılan istatistiksel yöntemlerle 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 gibi tavsiyeleri düşünmesi için beklenen koşullar ile bağımsız veri izleme komitesinin araştırma yöntemlerinin yanı sıra bu durum ayrıca araştırma protokolünde de önceden belirlenmelidir.

7.5. Bağımsız veri izleme komitesi tarafından izlenen ve devam etmekte olan bir araştırma, aynı alanda yapılan diğer klinik araştırmalardan elde edilen araştırma bulgularının yayınlanmasından etkilenebileceğinden, bu bilgiler bağımsız veri izleme komitesi tarafından dikkate alınmalıdır. Ancak, bunun gibi harici bilgiler dikkatlice incelenmeli ve araştırmanın harici bilgiler üzerine durdurulması veya değiştirilmesi ile ilgili bir karar sadece özel şartlar altında alınmalıdır.

7.6. Takip aktivitelerinin bulgularına dayanarak, bağımsız veri izleme komitesinin sorumluluğu ileri araştırmaların yürütülmesi konusunda tavsiyeler vermektir. Bunun gibi tavsiyeler araştırmaya devam edilmesini ya da araştırmanın erken sonlanmasını veya

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	6/12

araştırma protokolünde değişiklikler yapılmasını içerir. Bu değişiklikler orijinal araştırma protokolünde belirtilen kavramları ihlal etmemelidir. Tavsiyelerinin uygun bir şekilde açıklanması bağımsız veri izleme komitesine ait önemli bir sorumluluktur.

7.7. 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. Bağımsız veri izleme komitesinin herhangi bir tavsiyesinin yerine getirilmesi, bağımsız veri izleme komitesinin tavsiyelerini kısmen ya da tamamen göz ardı etme hakkına sahip olan destekleyicinin sorumluluğundadır.

7.8. 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.

8. BAğIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN KURULMASI

8.1. 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 erken sonlandırılması yönünde öneride bulunmak için bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir.

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

8.3. 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 tamamlanmasına paralel olarak sonlandırılmalıdır.

8.4. Bağımsız veri izleme komitesinin herhangi bir güvenilirlik sinyaline yanıt vermesini sağlamak için bağımsız veri izleme komitesinin araştırma başlamadan önce tam olarak aktif olması gerekmektedir.

8.5. Bağımsız veri izleme komitesinin kurulması sırasında üyelik ile ilgili ele alınması gereken önemli etkenler aşağıda belirtildiği gibidir:

8.5.1. Bağımsız veri izleme komitesi düzeni,

8.5.2. Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri için gereken nitelikler,

8.5.3. Bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin bağımsız olması.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	7/12

8.6. Bağımsız veri izleme komitesi farklı bilimsel alanlar konusunda uzmanlığa ihtiyaç duyar. Güvenlilik veya etkililik takibinin klinik yönlerinin değerlendirilmesi için nitelikli hekimlere ihtiyaç vardır. Takip sürecinde istatistiksel yöntemler uygulanacaksa, ayrıca biyoistatistik alanında uzmanlık gerekebilir. 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.

8.7. Bağımsız veri izleme komitesi üyeleri için görevlerini uygun şekilde yerine getirebilmeleri açısından deneyim önemlidir. Potansiyel bağımsız veri izleme komitesi üyeleri araştırılan 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.

8.8. 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 edilmelidir.

8.9. 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 görevlendirilir. Ayrıca, destekleyici bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin masraflarını karşılamamanın 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, her yönüyle dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Örneğin, araştırma bulgularının yayınlanmasında bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin planlanmış yazarlığı bağımsız veri izleme komitesinin bağımsızlığını etkileyebilir. 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 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	8/12

alması durumunda ortaya çıkabilir. Bu durum kaçınılması gereken bir çıkar ilişkisini oluşturur.

9. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİNİN ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

9.1. 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 şeffaflık önemlidir. Bağımsız veri izleme komitesinin nasıl çalışması gerektiğini ve araştırmacılar ile nasıl iletişim kurması gerektiğini belirten uygulama yöntemleri, araştırmanın başlangıcında belirtilmelidir. Bu uygulama yöntemleri ayrıca körlüğün kaldırıldığı araştırma bilgilerinin dağıtımını önlemek açısından araştırma bütünlüğünün nasıl sağlanacağını da belirler.

9.2. Bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemleri idari yapının yanı sıra metodolojik açıları da kapsmalıdır. Bu amaçla aşağıdaki unsurlar belgelenmelidir:

9.2.1. Belli bir araştırmada bağımsız veri izleme komitesinin sorumluluklarının tarifi (örneğin görevlerin takibi),

9.2.2. Nitelikleri de dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi üyeleri,

9.2.3. Bağımsız veri izleme komitesi üyelerinin olası çıkar çatışmalarının açıklanması,

9.2.4. Kapalı bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı,

9.2.5. Veri merkezi ve bağımsız veri izleme komitesi arasında veri akışını da içeren iletişim yöntemlerinin ve destekleyici veya ilgili diğer yetkililerle etkileşimi sağlayan yöntemlerin tarifi,

9.2.6. Metodolojik açıları da dâhil olmak üzere bağımsız veri izleme komitesi tarafından değerlendirilecek analizler için sorumluluklar, zaman çizelgeleri ve format (örneğin şablonlar),

9.2.7. Açık bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının sıklığı ve formatı (yani diğer çalışma grupları ile toplantılar),

9.2.8. Bağımsız veri izleme komitesi toplantılarının dokümantasyonu (açık ve kapalı toplantılar).

9.3. 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 belirtilmelidir. Özellikle, bu analizler araştırmanın destekleyicisinin bir çalışanı veya araştırmanın sonunda veri analizinden sorumlu bir

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	9/12

sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından yapılıyorsa önemlidir. Bu tarz bir durumda, olası kişisel çıkar ilişkisi veya körlüğün kaldırıldığı araştırma bilgilerinin araştırmanın ileri yürütülmesi veya gelecek analizlerden sorumlu bireylere olası bir dağıtımı (doğrudan veya dolaylı) ile ilişkili olarak endişeler yer alabilir.

9.4. Araştırma yöntemlerinde metodolojik unsurlarla ilgili bölüm bağımsız veri izleme komitesi değerlendirmesinin yanı sıra bağımsız veri izleme komitesi tarafından uygulanması planlanan istatistiksel yöntemlere tabi tutulması beklenen bilgilerin miktarını tarif etmelidir. Bağımsız veri izleme komitesi analizlerinin araştırma bulgularının son analizini etkileyip etkilemeyeceği ve ne kadar etkileyeceği ile ilgili bilgiyi de içermelidir.

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

10. BAĞIMSIZ VERİ İZLEME KOMİTESİ ANALİZLERİNİN ARAŞTIRMA ANALİZLERİ ÜZERİNDEKİ METODOLOJİK ÇIKARIMLARI

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

10.2. 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 yöntemler mevcuttur. Bu tarz bir durumda bağımsız veri izleme komitesinin çalışma yöntemleri analiz için uygulanacak istatistiksel yöntemleri açık bir şekilde tarif etmelidir. Bu yöntemler araştırma protokolünde özetlenen istatistiksel yöntemlerle uyumlu olmalıdır. Araştırma protokolü Tip 1 hata fazlalığından kaçınmak üzere planlanan provizyonları tarif etmelidir.

10.3. 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 araştırmada etkililik açısından olası bir artışa karşı olası bir güvenlilik riskini tartmak üzere bağımsız veri izleme komitesi körlüğün kaldırıldığı etkililik bilgilerine erişebilir. Bu koşullar altında Tip 1 hata üzerindeki etki uygun bir şekilde dikkate alınmalıdır. Herhangi bir Tip 1 hata ayarlamasının gerekli olmadığı ile ilgili tüm bulgular gerekçelendirilmelidir.

10.4. 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	10/12

araştırma protokolünde önceden belirtilmelidir. Tip 1 hata artışından kaçınmak üzere uygun istatistiksel yöntemler uygulanmalıdır. Araştırmanın sonunda pozitif bir sonucun geçerliliği açısından izlendiğinde biraz daha farklı bir durum ortaya çıkabilir. Faydasızlık analizleri olarak da adlandırılan bu analizler başlıca Tip 2 hatayı etkileyip, düzenleyiciler için endişe sebebidir.

10.5. Klinik araştırmanın yürütülmesinde olası bir yanlılık, bağımsız veri izleme komitesi tarafından görülen, körlüğün kaldırıldığı tedavi bilgilerinin dağıtımı ile ortaya çıkabilir. Uygun çalışma yöntemlerinin varlığının yanı sıra bu yöntemlere bağlılık, bağımsız veri izleme komitesi aktivitelerine dâhil olan tüm kişiler için önemlidir.

10.6. 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. 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 klinik araştırmanın tüm organizasyonu bu problemlere de açıklama getirmelidir.

11. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

12. YÜRÜTME

Bu kılavuz Kurum Başkanı tarafından yürütülür.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
00	03.09.2009	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
01	09.04.2010	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
02	24.12.2010	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
03	23.08.2011	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
04	17.04.2013	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	11/12

05	01.02.2024	Yönetmelik değişikliği nedeniyle güncelleme yapılmıştır.
----	------------	--

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-11	03/09/2009	01.02.2024	05	12/12