

# **Zur Indikation und Arbeitsweise von DSMBs**

**Walter Lehmacher**

*Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln*

- 1. Einführung**
- 2. Indikation**
- 3. Verantwortlichkeiten**
- 4. Organisation**
- 5. Arbeitsweise, Prozeduren, Charter**
- 6. Entscheidungen**
- 7. Ethik-Kommission & DSMB**
- 8. Aktuelle Entwicklungen**
- 9. Diskussion**

**Literatur**



# DSMB

**DSMB**

**DSMC**

**DMB** (nicht nur Safety)

**DMC**

**IDMB** (independent)

**IDMC**

# DSMB - Motivation

- **Hohe Fallzahlen und lange Laufzeiten**
  - **Verblindung**
  - **Randomisierung**
  - **Multi-Center-Studien**
  - **Untersuchung unbekannter Therapien/Effekte**
  - **Feste, geplante Fallzahlen**
- ⇒ **d.h. „Blindflug“ mit unbekanntem Risiken für die Patienten und mit evtl. problematischem Studien-Verlauf;  
ethische, med.-wiss. und ökonomische Gründe für Monitoring**

# DSMB - Aufgaben

**Unabhängige externe Experten beobachten periodisch die akkumulierten Daten einer laufenden Studie bzgl.**

- **Sicherheit und Risiken der Studien-Patienten**
- **Qualität der Studien-Durchführung (Integrität und Wissenschaftlichkeit der Studie)**
- **Beratung des Sponsors über Fortführung, Abbruch, Aussetzen oder Modifikation der Studie**

# DSMB - Indikation

- **Neue Intervention mit wenigen Safety-Daten**
- **Endpunkt Mortalität oder ernste Morbidität; lebensbedrohliche Erkrankungen**
- **Hohes Risiko für Studien-Population**
- **Potentieller Schaden; invasive Verfahren; Toxizitäten**
- **Große, langlaufende, multizentrische Studie**
- **Vulnerable Patienten (Kinder, Nicht-Einwilligungsfähige)**
- **Auflagen der Förderer, Behörden, etc.**
- **Absicherung des Sponsors durch unabhängige Entscheidungen**

# Aufgaben - DSMB



European Medicines Agency  
*Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 27 July 2005

Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON DATA MONITORING COMMITTEES**

# Aufgaben - DSMB

## **Guidance for Clinical Trial Sponsors**

### **Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees**

For questions on the content of this guidance, contact the Office of Communication, Training, and Manufacturers Assistance (CBER) at 800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)  
March 2006

# DSMB - Verantwortlichkeiten

- **Beobachtung der Sicherheitsdaten**
  - **Zunahme von Morbilität/Mortalität**
  - **AE**
  - **Risiko/Nutzen-Relation**
  - **Nutzen**
  
- **Beobachtung der Studiendurchführung**
  - **Arbeit des Koordinierungs-Zentrums; Rekrutierung**
  - **Lokale Center**
  - **Änderungen über die Zeit**
  - **Datenqualität und –vollständigkeit**
  - **Prüfplan-Adhärenz; Abbrecher; Rekrutierungs-Kriterien (bzgl. Kindern, vulnerablen Gruppen, Frauen-Anteil); Baseline-Vergleichb.**
  - **Schlechte CP; Betrug**

⇒ **Empfehlungen an Sponsor über weiteren Studienverlauf**



# DSMB – Organisation (1)

- **Externe, unabhängige Experten (multidisziplinäres Team: Kliniker für spezielle Indikation, Internist, Pharmakologe und Studien-Erfahrener, & Statistiker), vom Sponsor berufen; & sonstige Teilnehmer (Experten, Statistiker, Industrie- und CRO-Mitarbeiter, Förderer)**
- **Keine Col**
- **Abstimmungs-Modalitäten; Chair; Executive Committee**

# DSMB – Organisation (2)

- **Art und Inhalt der Berichte an das DSMB und Empfehlungen des DSMB**
- **Inhalt, Häufigkeit und Art der Treffen (Pre-Study, open und closed, post-study, TC oder f2f)**
- **Kommunikation und Informationsflüsse; möglichst weitgehende Verblindung; Dokumentation**
- **Periodische Akkumulierung von unverblindeten Daten (evtl. mit 2. unabhängigem Statistiker und 2. unabhängiger CRO, samt SAP)**

# DSMB – Arbeitsweise

- **Definition der Studien-spezifischen Verantwortlichkeiten und Monitoring-Aufgaben des DSMBs (darüber hinaus entwickeln im Studienverlauf Sponsor und DSMB evtl. weitere Aktivitäten)**
- **Treffen**
  - **Pre-Study mit Check von Prüfplans, Monitoring-Plan, SOPs, Report-Entwürfen**
  - **open**
  - **closed (Analyse der Reports und Ausarbeitung der Empfehlungen)**
  - **post-study (Close-Out; evtl. Check der Berichte und Publikation)**
- **Festlegung der Organisation, Prozeduren und Verantwortlichkeiten in einer Charter (SOPs)**

# DSMB – Charter

Clinical Trials 

---

## A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well

*DAMOCLES Study Group\**

Formal monitoring of data from randomised controlled trials (RCTs) is becoming more common. Wide variation exists in the structure and organisation of data monitoring committees (DMCs), with little guidance on how they should operate. We used various strategies to consider the behavioural, procedural, and organisational aspects of data monitoring in RCTs: systematic reviews of DMCs and small group processes in decision making; surveys of reports of RCTs, recently completed and ongoing RCTs, and the policies of major organisations connected with RCTs; detailed case studies of four DMCs that faced difficult decisions; and interviews with experienced DMC members. The findings aided the development of a template for a charter for DMCs. We summarise the findings and outline the key considerations at every stage of the data monitoring process. Widespread use of a charter for the structure and organisation of DMCs would promote a systematic and transparent approach, and enable them to operate more effectively and efficiently.

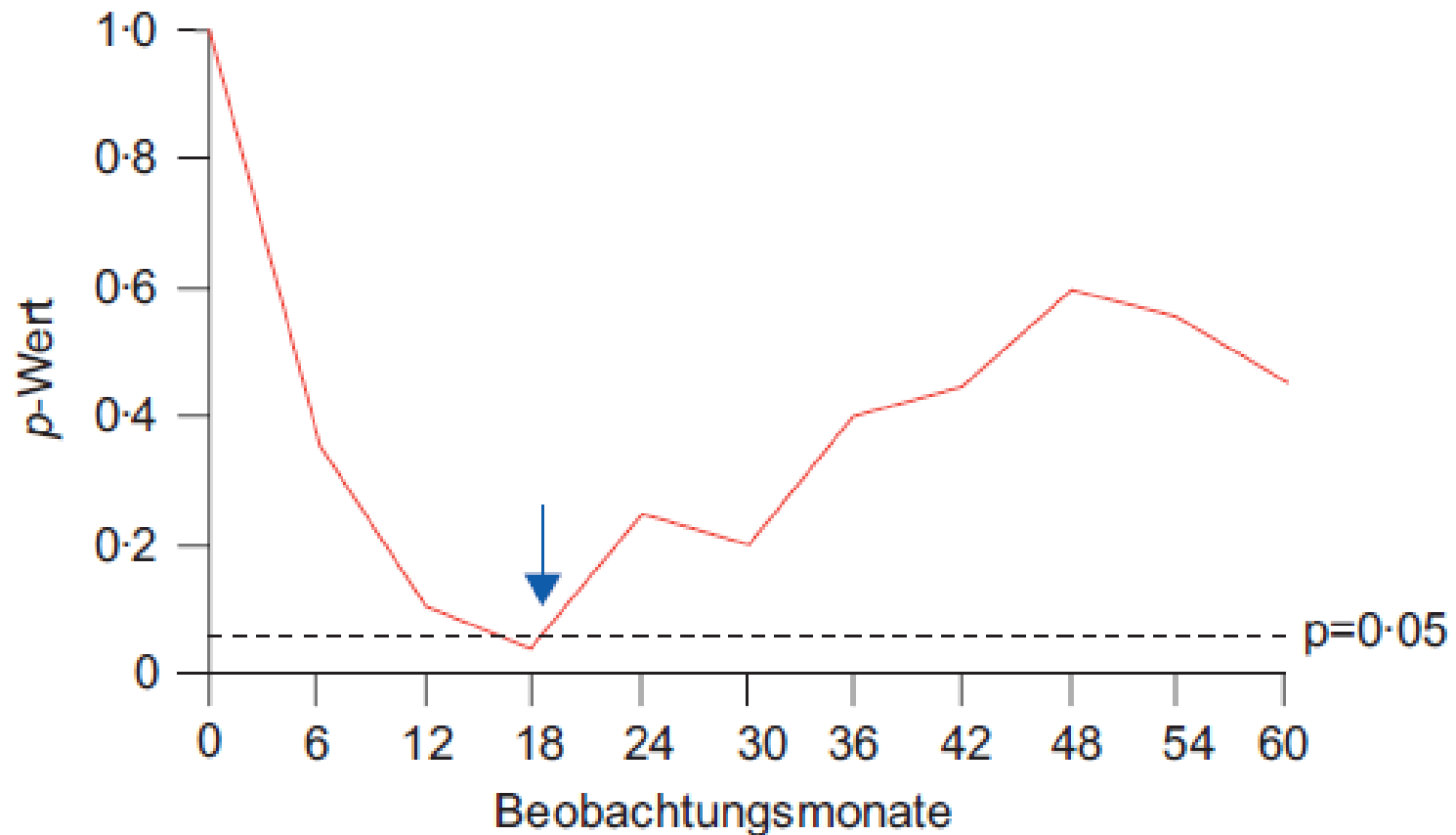
*Lancet* 2005; 365: 711–22

\*Members listed at end of report

Correspondence to:

Prof Marion K Campbell, Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Polwarth Building, Foresterhill, Aberdeen, AB25 2ZD, UK  
m.k.campbell@abdn.ac.uk

# 1-seitiger p-Wert im Studienverlauf unter $H_0$



Im Laufe von 5 Jahren in Halbjahresintervallen durchgeführte Zwischenauswertungen. Angegeben ist der  $p$ -wert für den Vergleich zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe.

# DSMB – Entscheidungen

## ➤ Efficacy: Abbruch

- mit positivem Ergebnis nur mit Kontrolle des  $\alpha$ -Fehlers, a-priori geplante (Gruppen-)sequentielle Verfahren
- wegen Futility wg. Zeit, Geld, Mühen, mit bedingter Power-Analyse  
(Placebo-Kontrolle vs. IIT-Head-to-Head)

## ➤ Safety: Abbruch

- Mit klinischen und statistischen Erwägungen bzgl. Safety und Risiko/Nutzen-Verhältnis
- (Mit und) ohne präspezifizierte statistische Regeln

## ➤ Modifikationen: Empfehlungen zur

- Patientensicherheit
- Durchführung

z. B. Protocol-Änderungen, Screening, Ein-/Ausschlusskriterien, Pat-Info, Prüfarzt-Info;

**Aussetzen der Studie problematisch**

# Gruppen-sequentielle Designs: Adjustierte Niveaus $\alpha_k$ für $\alpha = 0,05$ (2-seitig)

| Number of planned interim analyses | Interim analysis | Pocock | Peto  | O'Brien-Fleming |
|------------------------------------|------------------|--------|-------|-----------------|
| 2                                  | 1                | 0.029  | 0.001 | 0.005           |
|                                    | 2 (final)        | 0.029  | 0.05  | 0.048           |
| 3                                  | 1                | 0.022  | 0.001 | 0.0005          |
|                                    | 2                | 0.022  | 0.001 | 0.014           |
|                                    | 3 (final)        | 0.022  | 0.05  | 0.045           |
| 4                                  | 1                | 0.018  | 0.001 | 0.0001          |
|                                    | 2                | 0.018  | 0.001 | 0.004           |
|                                    | 3                | 0.018  | 0.001 | 0.019           |
|                                    | 4 (final)        | 0.018  | 0.05  | 0.043           |
| 5                                  | 1                | 0.016  | 0.001 | 0.00001         |
|                                    | 2                | 0.016  | 0.001 | 0.0013          |
|                                    | 3                | 0.016  | 0.001 | 0.008           |
|                                    | 4                | 0.016  | 0.001 | 0.023           |
|                                    | 5 (final)        | 0.016  | 0.05  | 0.041           |

# DSMB – Entscheidungen nicht angebracht

Wegen Entblindung sind manche Entscheidungen nicht mehr Bias-frei möglich, z.B.

- **Fallzahlerhöhung wg. neu geschätzter Event-Rate**
- **Modifikation der Zielvariablen oder deren Auswertung**



# DSMB & Ethik-Kommissionen

- **Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines DSMBs nur möglich in genauer Kenntnis der Charter**
- **Statistiker der EK muss Charter checken und für EK interpretieren/übersetzen, damit die EK die ethischen Implikationen bewerten kann – oft komplexer als statistisch-methodische Aspekte eines üblichen Prüfplans**
- **Einblick der EK in Minutes und Empfehlungen**
- **Bei ethischen Bedenken zusätzlichen Auftrag von EK ans DSMB**

# DSMB – aktuelle Entwicklungen

## ➤ Adaptive Designs

- Adaption der Fallzahlen
- Streichen von Behandlungs- oder Dosis-Gruppen
- Streichen oder Auffüllen von Subgruppen (individualisierte Medizin)
- Seamless Designs
- Wechsel von Non-Inferiority/Superiority

## ➤ „Strategische“ Aufgaben des DSMBs innerhalb der oft komplexen Durchführung einer Studie

# DSMB – Diskussion

- **Weitere Komplexität der Studie; für Sponsor aufwendig & teuer**
- **Definition der Studienspezifischen Verantwortlichkeiten und Monitoring-Aufgaben**
- **Ethisch schwierige Situationen: DSMB „ahnt“ Endergebnis, man muss aber weiter machen**
- **Statistisch „knappe“ Entscheidungen bei Interim-Analysen; Individual-ethische vs. Gruppen-ethische Aspekte**
- **Trainings-Kurse?**

# Zusammenfassung

**DSMBs häufiger, wichtiger Bestandteil einer klinischen Studie**

**Sehr uneinheitliche Aufgaben und Prozeduren**

**Nur Kenntnis der Charter erlaubt Einschätzung der Leistungen eines DSMBs  
(auch bzgl. der ethischen Aspekte)**

**EK-Statistiker muss Charter checken und erläutern**

**Interaktion EK und DSMB möglich**

# Literatur

- Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL, 2002: Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective. Wiley, Chichester**
- DeMets DL, Furberg CD, Friedman LM (eds), 2006: Data monitoring in clinical trials: a case studies approach. Springer, New York**
- Herson J, 2009: Data and safety monitoring committees in clinical trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton**
- Hess CN, Roe MT, Gibson CM, et al., 2014: Independent data monitoring committees: preparing a path for the future. Am Heart J 168, 135–41**
- Ellenberg S, Fernandes RM, Saloojee H, et al, 2012: Standard 3: data monitoring committees. Pediatrics 129 (Suppl. 3), S132–S7**
- Ellenberg SS, Culbertson R, Gillen DL, Goodman S, Schrandt S, Zirkle M, 2015: Data monitoring committees for pragmatic clinical trials. Clin Trials 12, 530–6**

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher  
Ehem. Direktor  
Institut für Med. Statistik, Informatik und Epidemiologie  
der Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62 – Gebäude 22  
50931 Köln  
Tel: 0221-478-6500/01 Fax: -6520  
[Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de](mailto:Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de)

