

SOPAV1.7: DATA SAFETY MONITORING BOARD (DSMB)

Rédaction : I. Mercier König

Version : GeV2

Révision : I. Mercier König 04/2011

Approuvé par : J. Desmeules

Signature



Date : 12/04/2011

1. Introduction

Le Data Safety Monitoring Board (DSMB) ou Comité de surveillance indépendant, appelé aussi Data Monitoring Committee (DMC), est un comité d'experts indépendant du promoteur et de l'investigateur, dont le rôle principal est de contrôler les données concernant la sécurité des patients ; il contrôle aussi l'avancement de l'étude, et si besoin, les critères de jugement lorsque ceux-ci sont critiques (critical efficacy endpoints). Le rôle du DSMB est d'alerter le promoteur lorsque la sécurité des patients est compromise, sous forme de recommandations, pouvant aller de modifications du protocole à l'arrêt de l'étude.

2. But

Cette SOP décrit le rôle et la responsabilité d'un DSMB ainsi que les types d'études nécessitant la mise en place de ce comité.

3. Responsabilités

Le DSMB émet des recommandations au promoteur concernant des modifications de l'étude, la poursuite ou l'arrêt de l'étude. Mais c'est le promoteur qui a le pouvoir de décision quant à l'exécution de la ou des recommandations émises.

4. Un DSMB pour quelle étude clinique ?

Ce comité n'est pas obligatoire ; c'est le promoteur qui prévoit ou non la constitution d'un DSMB, dans le protocole de recherche soumis au comité d'éthique et aux autorités de santé.

La mise en place d'un DSMB est préconisée dans les situations suivantes :

- essais cliniques contrôlés avec comme critère primaire ou secondaire, la mortalité et/ou morbidité sévère
- essais contrôlés, randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité d'un traitement visant à réduire la mortalité ou une morbidité sévère
- essais contrôlés, randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité d'un traitement à marge thérapeutique étroite
- études précoces concernant des interventions à haut risque (risque de complication, mettant possiblement la vie en danger)
- essais en phase précoce concernant des nouveaux produits, avec peu de données disponibles sur la sécurité, ou des risques importants.
- essais au design complexe, essais longs, essais avec analyses intermédiaires
- études dans lesquelles le recrutement se fait dans des cas d'urgence, le consentement n'étant pas obtenu avant le début de l'étude
- essais cliniques incluant des populations vulnérables (enfants, personnes âgées, personnes mentalement atteintes)

5. Rôles du DSMB

5.1. Surveillance

5.1.1. Surveillance de la sécurité des patients

Dans la majorité des cas, le DSMB a pour rôle de vérifier la sécurité de l'essai clinique. Cela implique le contrôle des événements indésirables (AE) ainsi que le nombre de sorties d'étude, dans les deux groupes de traitement et la vérification d'un déséquilibre ou non entre les deux groupes.

- 1^{er} cas: critère de jugement principal directement lié à la sécurité.

Si les patients du groupe traité ont un risque plus élevé d'avoir plus tôt l'événement défini par le critère de jugement principal par rapport aux patients du groupe placebo, (mortalité, progression de la maladie, perte de la fonction d'un organe), le DSMB peut recommander l'arrêt de l'étude pour des raisons de sécurité

- 2^{ième} cas : comparaison des AE entre chaque bras de l'étude.

Parce que la plupart des AE sont difficiles à prévoir avant des études à grande échelle, le DSMB doit recueillir les données intermédiaires sur les AE observés dans chaque bras, et ne pas se limiter aux AE identifiés à l'avance (ex risque du cancer du sein dans le traitement hormonal substitutif). Une relation de causalité entre le médicament et l'AE ne sera établie qu'en comparant le taux d'événements entre le groupe traité et le groupe contrôle. Le DSMB devra tenir compte du risque augmenté de faux positifs s'il multiplie les analyses intermédiaires.

- 3^{ième} cas: considération d'un AE en particulier

Bien que le DSMB contrôle les données et la survenue des AE au cours de l'étude, il ne pourra pas étudier en détail chaque AE reporté, ni chaque AE grave reporté. Chaque étude est à considérer au cas par cas. Le DSMB peut par exemple, considérer les informations détaillées concernant les décès ou un autre événement défini. Si des décès et d'autres événements indésirables graves sont attendus, le DSMB peut se concentrer alors sur la comparaison statistique et déterminer s'il y a un excès de survenue de ces SAE dans un bras par rapport à l'autre. Le promoteur peut aussi demander au DSMB de contrôler un événement en particulier, qui a une grande importance pour l'étude (généralement le décès ou un événement grave).

5.1.2. Prise en compte des données extérieures

Le DSMB peut être amené à estimer l'impact d'informations extérieures, comme les résultats d'une autre étude en cours, qui pourraient conduire à la modification voire à l'arrêt de l'étude. Dans beaucoup de cas l'accès aux données avec levée d'insu est essentiel, par exemple pour savoir si les données intermédiaires du médicament à l'étude présentent un bénéfice important et un risque acceptable, alors que ce médicament vient de provoquer la survenue d'un SUSAR dans une étude pour une autre indication.

5.1.3. Surveillance de l'efficacité du traitement

Les analyses intermédiaires effectuées permettent au DSMB d'estimer l'effet du produit à l'étude. Si le bénéfice est significatif d'un point de vue statistique, le DSMB recommande alors un arrêt précoce de l'étude. Il le recommande aussi en cas de non efficacité du produit (étude futile). Ces estimations doivent être réalisées de façon très rigoureuse, en tenant bien compte des risques d'erreur (faux positifs, faux positifs, faux négatifs).

5.1.4. Surveillance de la conduite de l'étude

Le DSMB peut également contrôler les données concernant la qualité de l'étude, et sa capacité à répondre à la question scientifique posée (taux de recrutement, inéligibilité, non compliance, violation de protocole, sorties d'étude, etc...).

5.2. Recommandations

Quand le DSMB estime d'après les données recueillies et étudiées, que le bénéfice attendu du traitement ne contrebalance pas suffisamment le risque encouru, il peut demander au promoteur un arrêt prématuré. Dans d'autres cas il peut recommander des mesures visant à diminuer le risque de survenue d'un AE comme par exemple :

- modifier les critères d'éligibilité si le risque survient plutôt dans un sous-groupe
- modifier le dosage ou le schéma d'administration du médicament s'il apparaît que cela diminue le risque d'AE
- établir une procédure de dépistage permettant d'identifier ceux qui ont un risque accru de faire un AE en particulier
- informer les patients inclus et les futurs participants des nouveaux risques identifiés en modifiant la lettre d'information au patient, et parfois en faisant resigner un consentement aux patients déjà inclus.

6. Mise en place d'un DSMB, fonctionnement, confidentialité

Un DSMB peut être constitué de trois membres seulement, et de plus si des experts de différentes spécialités sont nécessaires. Pour des raisons logistiques il est conseillé de maintenir la taille de comité la plus réduite possible, sauf

- pour des essais cliniques longs (pallier ainsi aux désistements éventuels)
- si le DSMB doit se réunir souvent (de manière à faire un roulement)
- pour des essais cliniques complexes au niveau scientifique et éthique

Un DSMB est généralement constitué de médecins experts dans les domaines cliniques concernés par l'étude et/ou en pharmacologie clinique et d'au moins un biostatisticien. Une expérience précédente dans un DSMB n'est pas obligatoire mais souhaitable pour quelques membres au moins.

Idéalement les membres du comité devraient être complètement indépendants du promoteur, mais ce n'est pas toujours possible. Généralement ils sont rémunérés ou dédommagés par le promoteur pour le temps et les dépenses consacrées à l'étude, mais il faut éviter les conflits d'intérêt, en l'occurrence ne pas avoir d'intérêt financier liés au résultat de l'étude, ni faire partie de la liste de publication.

Il est souhaitable que le promoteur écrive une procédure décrivant le rôle et la responsabilité du DSMB dans l'étude, la liste et les qualifications des membres, la fréquence et le type de réunion, les possibles conflits d'intérêt.

Il est également très important que le DSMB installe des procédures nécessaires à la circulation des informations vers le promoteur, décrivant comment la confidentialité sera maintenue pour toute communication extérieure au comité. En effet Le DSMB a accès aux données de l'étude et au code de levée d'insu et doit maintenir la confidentialité.

Références :

- *Guidance for Clinical Trial Sponsors On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees (FDA)*
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127069.htm>
- *Guideline on Data Monitoring Committees (EMA)*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003635.pdf
- *Management of Safety Information from Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI*
http://www.cioms.ch/publications/blurbs/management_of_safety_information.htm