

Standard Operating Procedure

STZ SOP: VC13 DSMB



Auteur STZ PWO-werkgroep SOP's

Distributielijst STZ

Datum 22-12-2022

Revisiedatum 22-12-2025

**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 – 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl

1. Doel

Voor een WMO plichtig onderzoek kan een veiligheidscommissie worden ingesteld om gedurende de studie de veiligheid van de proefpersonen te monitoren. De Engelse term voor zo'n veiligheidscommissie is Data Safety Monitoring Board (DSMB).

Deze SOP beschrijft de voorwaarden, verantwoordelijkheden en werkwijze bij het instellen van een DSMB.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen STZ-Kwaliteitshandboek SOP's.

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP VC13 'DSMB' benoemd.

Sponsor / verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- het instellen van een deskundige en onafhankelijke DSMB. De verrichter kan het zelf noodzakelijk vinden óf de METC kan het eisen bij de primaire beoordeling van het onderzoek;
- Het indienen van de samenstelling van de DSM en de charter, als onderdeel van het onderzoeksdossier;
- het ter beschikking stellen aan de DSMB van een tussentijds beknopt onderzoeksrapport, met overzicht van de rekrutering, en tabellen en analyses waarin (bij een gerandomiseerd onderzoek) de groepen worden vergeleken op belangrijke veiligheids- en effectiviteitsuitkomsten;
- het op de hoogte houden van de DSMB betreffende relevante externe ontwikkelingen (uit ander onderzoek of de klinische praktijk);
- het beargumenteren van het niet opvolgen van een DSMB advies, in een begeleidende brief aan de toetsingscommissie;
- het voorleggen aan de METC van het opgevolgde advies van de DSMB over aanpassen dan wel niet voortzetten van het onderzoek, in de vorm van een amendement of een melding beëindiging studie.

Tabel: Verantwoordelijkheden in geval van onderzoeker geïnitieerd onderzoek

Actie	(Gedelegeerde) RvB *	Hoofdonderzoeker	DSMB leden	Onafhankelijke tweede statisticus
Instellen DSMB	A	R	C	I
Periodieke rapportage aan DSMB	I	A	I/C	R
DSMB besluitvorming	I	I	A/R	I
Interim advies over het onderzoek naar verrichter via de hoofdonderzoeker	I	I	A/R	I
Opvolging advies DSMB, of melding van niet opvolgen	A	R	I	I

• R: Responsible: degene die de taak uitvoert.

• A: Accountable: degene die uiteindelijk aansprakelijk is ('eindverantwoordelijk' is).

• C: Consulted: degene die geraadpleegd wordt over de taak.

• I: Informed: degene die geïnformeerd wordt.

* Of andere leidinggevende verantwoordelijke, afhankelijk van de organisatievorm in een ziekenhuis.

In het algemeen geldt: De verrichter en onderzoekers die deelnemen aan het onderzoek zijn eindverantwoordelijk voor de uitvoering van de trial. Die verantwoordelijkheid kan niet over-gedragen worden aan een DSMB.

4. Stroomdiagram

-

5. Werkwijze

Klinisch onderzoek heeft vaak een looptijd van jaren en in die tijd komt een groeiende stroom van (uitkomst)gegevens beschikbaar. Het kan van groot belang zijn dat tussentijds resultaten met betrekking tot veiligheid en effectiviteit worden geëvalueerd. Er kunnen zich veiligheids-problemen aftekenen, die voorzetting van het onderzoek onethisch maken.

Als er al voor afloop van het onderzoek overtuigend bewijs is dat de behandeling effectief is, is het verantwoord te stoppen en de behandeling ter beschikking te stellen. Het is belangrijk dat een dergelijke tussentijdse analyse onafhankelijk wordt uitgevoerd onder toezicht van een DSMB. Dit borgt dat het verloop van het onderzoek niet wordt beïnvloed, als het besluit is dat het onderzoek gewoon volgens protocol door moet gaan.

5.1 Wanneer DSMB instellen?

De medisch ethische toetsingscommissie kan bepalen dat een DSMB ingesteld moet worden. Een DSMB moet in principe worden ingesteld voor al het mensgebonden onderzoek dat als hoog risico wordt geclassificeerd door de verrichter of de METC.

Bij matige extra risico's zal de beslissing om een DSMB in te stellen per onderzoek worden genomen, door de METC of de verrichter. Een volledige, onafhankelijke DSMB is normaliter niet nodig of zinvol bij een fase I geneesmiddelen onderzoek (daar is vaak al extra toezicht of een interne *safety committee*) of bij een onderzoek met (minimale overschrijdingen van) verwaarloosbare extra risico's

De samenstelling en het reglement van de DSMB dient onderdeel uit te maken van het onderzoeksdossier (onder K5). De METC beoordeelt bij de primaire beoordeling de samen-stelling van de DSMB en het reglement (charter).

5.2 Samenstelling

De leden van de DSMB moeten onafhankelijk zijn, dus zonder enig concurrerend belang t.a.v. het onderzoek.

De DSMB bestaat uit klinische wetenschappers en een statisticus. De DSMB-statisticus beoordeelt de analyses en de resultaten. Dit vraagt specifieke statistische expertise vanwege de complexiteit van het herhaald evalueren van de cumulatieve gegevens gedurende het onderzoek. De DSMB-statisticus zal deze analyses niet zelf uitvoeren, maar kan wel suggesties aan het onderzoeksteam doen voor aanvullende analyses. De DSMB wordt bij voorkeur

ondersteund door een tweede, eveneens onafhankelijke statisticus. Dit maakt het onder andere mogelijk dat direct betrokkenen bij het onderzoek volledig geblindeerd blijven bij de tussentijdse analyses in een (dubbel-)blind onderzoek. Deze tweede statisticus is geen lid van de DSMB en ook geen lid van het onderzoeksteam, maar voert de data analyses voor de DSMB uit. De DSMB kiest ofwel zelf uit hun midden een geschikte voorzitter, of de beoogde voorzitter wordt benaderd en met deze voorzitter vindt de verdere invulling van de overige DSMB-leden plaats. De voorzitter heeft (uitgebreide) eerdere DSMB ervaring, en gebleken kwaliteiten om discussies onpartijdig naar consensus te brengen.

5.3 Charter

De samenstelling, procedures en werkwijze van de DSMB dient de verrichter vooraf aan de start van het onderzoek in een charter gedetailleerd te beschrijven en als onderdeel van het onderzoeksdossier ter beoordeling voor te leggen aan de medisch ethische toetsingscommissie.

Zie voor exacte inhoud van een DSMB charter de template op de website van de CCMO:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2005/01/01/standaardonderzoeksdossier-k5-model-dsmb-charter>

5.4 Advies

De DSMB brengt advies uit aan de verrichter, echter zonder de tussentijdse resultaten prijs te geven. Dit advies betreft de veiligheid van de deelnemers, van nog te rekruteren deelnemers alsook de wetenschappelijke meerwaarde van het nog verder voortzetten van het onderzoek. In het geval van onderzoekergeïnitieerd onderzoek wordt het advies praktisch gezien vaak aan de hoofdonderzoeker gegeven. Echter, als er een ingrijpend advies is, wordt dit niet alleen aan de hoofdonderzoeker medegedeeld, maar ook aan diens afdelingshoofd en wordt tevens de verantwoordelijke RvB geïnformeerd. Voorbeelden van ingrijpende adviezen zijn: het onderzoek voortijdig stoppen vanwege veiligheidsproblemen of om reden van overtuigende effectiviteit, of vanwege veiligheid een subgroep uitsluiten of een arm uit een multi-arm onderzoek stoppen. De verrichter is verantwoordelijk om de oordelende medisch ethische toetsingscommissie en de bevoegde instantie of de IGJ op de hoogte te stellen in een dergelijk geval.

Het betreft steeds een advies van de DSMB; het is aan de verrichter het al dan niet over te nemen. Dit dient dan aan de oordelende medisch ethische toetsingscommissie en, afhankelijk van het type onderzoek, aan de bevoegde instantie of de IGJ te worden medegedeeld, die nog steeds een eigenstandig afwijkend besluit kunnen nemen.

De DSMB let ook op de uitvoering van het onderzoek, met name op die onderdelen die impact kunnen hebben op de kwaliteit en integriteit van de verzamelde gegevens. Naast adequate rekrutering (tempo en inhoudelijk), betreft dit doorgaans: up-to-date zijn met de dataverzameling en gegevensinvoer, borging dat geen (*serious*) *adverse events* ((S)AE's) worden gemist en dat zij alle in het eCRF terecht komen, en een zo compleet mogelijke follow-up van onderzoeksdeelnemers, ook als zij de behandeling staken. Ook verwacht een DSMB dat zij door het onderzoeksteam op de hoogte wordt gehouden van relevante externe ontwikkelingen (uit ander onderzoek of de klinische praktijk).

Een DSMB kan verschillende aanbevelingen doen gedurende de uitvoering van een onderzoek:

- Doorgaan met het onderzoek conform het onderzoeksprotocol.

- Doorgaan met het onderzoek met aanpassingen (bv. stoppen van een onderzoeks-arm, uitsluiten van een subgroep).
- Stoppen van het onderzoek vanwege duidelijke schade.
- Stoppen met het onderzoek vanwege duidelijke effectiviteit.
- Stoppen van het onderzoek vanwege gebleken futiliteit.
- Stoppen van het onderzoek omdat het afmaken ervan onuitvoerbaar is.

5.5 Rapportage

Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter ervoor zorg te dragen dat de DSMB een tussentijds beknopt onderzoeksrapport ontvangt, met overzicht van de rekrutering, en tabellen en analyses waarin (bij een gerandomiseerd onderzoek) de groepen worden vergeleken op belangrijke veiligheids- en effectiviteitsuitkomsten. Het is van belang dat deze rapportages onafhankelijk van de direct betrokken onderzoekers te doen. Daarom worden deze tussentijdse rapportages bij voorkeur verzorgd door een tweede statisticus, die dus geen onderdeel uitmaakt van onderzoeksteam en de DSMB. De onafhankelijkheid van deze tweede statisticus is des te belangrijker bij (dubbel-)blind onderzoek, waarbij blinding van alle direct betrokkenen onderzoekers gehandhaafd moet blijven.

6. Archivering

De volgende documenten dienen gearhiveerd te worden in de Trial Master File van de sponsor (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (ISF/TMF')):

- DSMB Charter (K5. indieningsdossier)
- DSMB adviezen (K5. indieningsdossier)

Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'.

7. Referenties

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (E6(R2))

Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

STZ SOP VL4: Studiedossiers (Investigator Site File/ Trial Master File)

STZ SOP A2: Archiveren studie

NFU Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek:

https://www.nfu.nl/sites/default/files/2021-01/21.00023_Richtlijn_Kwaliteitsborging_Mensgebonden_Onderzoek_2020.pdf

8. Literatuur

- De 'EMA-richtlijn betreffende DATA Monitoring Committees' gaat in op het bepalen van de noodzaak van een veiligheidscommissie en geeft informatie over het instellen en de procedures van een DSMB:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf
- De CCMO heeft op haar website een model DSMB-charter:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdossier/k-overige-documenten/k5-data-safety-monitoring-board-dsmb>

9. Bijlage

- 9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP (indien van toepassing)