

Data Safety Monitoring Boards – Die Patientensicherheit im Fokus



«Ein DSMB kann aus ethischen Gründen erforderlich sein und benötigt eine interprofessionelle Zusammenarbeit, die für ein erfolgreiches Trial Management vom Einschluss des ersten bis zum letzten Patienten notwendig ist. Gerade diese Interdisziplinarität bereitet mir persönlich als Pharmazeutin viel Spass. Die Vorgehensweise und Arbeitsabläufe werden typischerweise in einer DSMB Charta schriftlich festgehalten. In dieser können sich alle Beteiligten multidisziplinär einbringen.»

*Anya Hammann-Hänni, PhD,
Wiss. Mitarbeiterin Beratung, CTU*

Die klinische Forschung war noch nie so stark reglementiert wie heute. Zahlreiche Instanzen, Gesetzesvorgaben und Reglemente sollen sicherstellen, dass sich die Patienten bei Teilnahme an einer klinischen Studie stets in einem qualitativ und ethisch gesicherten Umfeld bewegen. Gleichzeitig bleibt es die Hauptverantwortung des Studienleiters, sicherzustellen, dass für die in der Studie involvierten Patienten kein erhöhtes Risiko besteht und sie nicht zu Schaden kommen.

Hinter den Kulissen

Ein unabhängiges Gremium, das mit flankierenden Aufsichtsaufgaben eine klinische Studie begleitet, kann dazu beitragen, die Patientensicherheit zu gewährleisten: Ein «Data Safety Monitoring Board (DSMB)», auch «Data Monitoring Committee (DMC)» oder «Data Safety Monitoring Committee (DSMC)» genannt, agiert gewissermassen hinter den Kulissen einer klinischen Studie. Die Mitglieder des Boards überprüfen

in bestimmten Abständen, unerwünschte Wirkungen und mögliche Risiken für die Studienteilnehmer. Dass die Studie den vorgegebenen Qualitätsansprüchen entsprechend durchgeführt wird, ist eine Voraussetzung für diese Überprüfung.

Erkennt das Board, dass die Patienten einem zu grossen Sicherheitsrisiko ausgesetzt sind, sind sie dafür verantwortlich, zum richtigen Zeitpunkt einzugreifen. Das heisst sie sprechen eine klare Empfehlung aus, gewisse Parameter der klinischen Studie abzuändern (beispielsweise Ein-/Ausschlusskriterien, Dosisstärke, Co-Medikation, zusätzliche Visiten oder Überprüfung von Laborwerten), die Studie für weitere Abklärungen zu unterbrechen oder allenfalls sogar vollständig abbrechen.

Manche Studien erfordern besondere Aufmerksamkeit

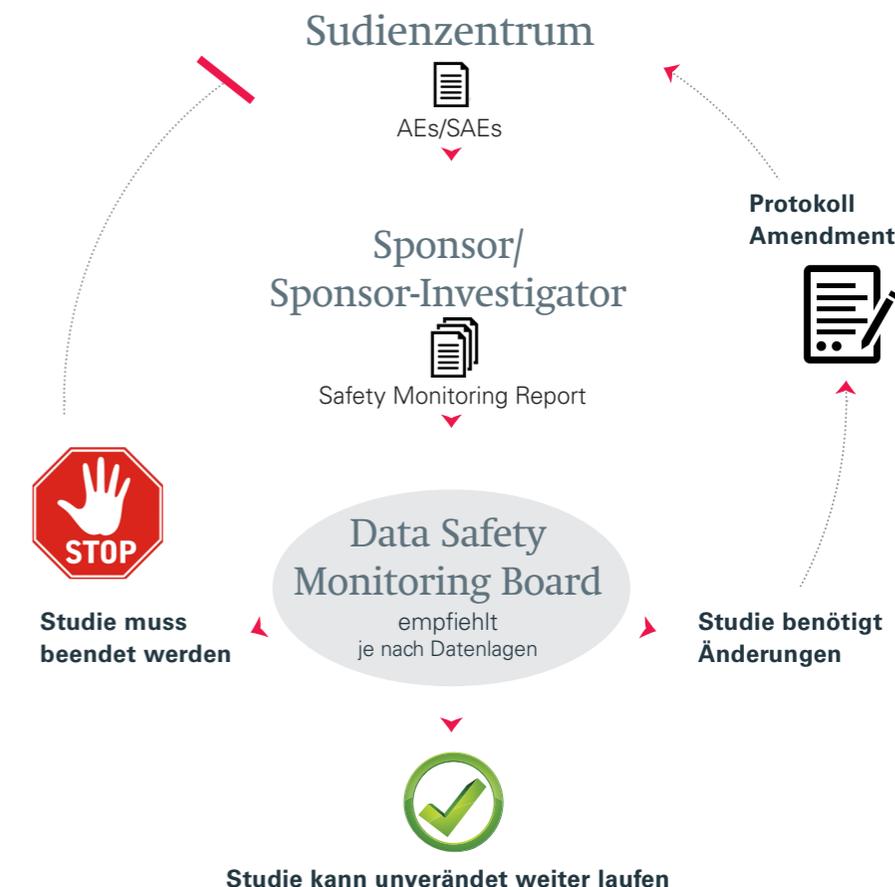
Obwohl alle Studien auf Patientensicherheit und Datenqualität überwacht werden sollten, erfordert

nicht jede Studie die zusätzliche Kontrolle, die ein DSMB bietet. DSMB spielen eine wichtige Rolle in klinischen Interventionsstudien mit neuen Medikamenten sowie in Studien mit komplexem Studiendesign. Speziell in Studien, in denen besonders schützenswerte Patientengruppen involviert sind, oder für solche, die multizentrisch durchgeführt werden, wird die Einberufung eines DSMB empfohlen.

So ist die klinische Studie von Prof. Dirk Fischer (Neuropädiatrie, UKBB), die im Kapitel «Gesichter aus der Forschung» erwähnt wurde, ein gutes Beispiel für eine klinische Interventionsstudie, bei der der Einschluss eines DSMB als selbstverständlich angesehen wurde, handelt es sich bei den Studienteilnehmenden doch um Kinder.

Frei von Interessenskonflikten

Behörden können den Miteinbezug eines DSMB anordnen. Es liegt aber in der Verantwortung des Sponsors bzw. des Sponsor-Investigators, ein DSMB einzuberufen. Im Idealfall besteht das DSMB bereits vor Einschluss des ersten Patienten in die Studie und besteht aus mindestens drei Mitgliedern. Diese sind unabhängige Experten in der klinischen Forschung, die in Bezug auf die Studie in derselben oder einer verwandten Disziplin tätig sind. Dem Gremi-



Zur Abbildung: Das DSMB spielt eine zentrale Rolle in der Beurteilung der Sicherheitsmeldungen und gibt mehrmals im Verlauf der Studie Empfehlungen ab.

um muss mindestens ein Statistiker angehören. Entscheidend bei der Zusammensetzung des Gremiums ist, dass es sich bei den Mitgliedern um eine studienunabhängige Gruppe von Individuen handelt. Das heisst Personen, die frei von jeweiligen Interessenskonflikten sind, seien

es finanzielle oder auf den Patienten bezogene Interessen und die keine Voreingenommenheit für ein bestimmtes Ergebnis zeigen. In dieser Eigenschaft wahrt der Ausschuss die Patientensicherheit durch regelmässige Überprüfung der Sicherheitsdaten (Safety Monitoring

Report) und reagiert auf Hinweise aus schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events (SAEs)/Adverse Events (AEs)). Es liegt auf der Hand, dass das Gremium diese Verantwortung nur wahrnehmen kann, wenn die Aktualität, Vollständigkeit und Genauigkeit der ihnen zur Überprüfung vorgelegten Daten für die Bewertung der Sicherheit und des Wohlergehens der Studienteilnehmenden angemessen vorbereitet sind und die Funktionsweise des Gremiums klar geregelt ist.

Verantwortlichkeiten klar regeln

Ein wichtiges Dokument für eine solche Regelung und eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen dem DSMB und den Studienteams ist eine Charta. Diese beinhaltet studienspezifisch alle Aktivitäten und Arbeitsanweisungen zum Management des DSMB.

Es beschreibt die Verantwortlichkeiten aller involvierten Parteien innerhalb und ausserhalb des DSMB. Zu diesen zählen neben dem Sponsor bzw. Sponsor-Investigator auch das Datenzentrum, das die Berichte für das DSMB erstellt, und die Organisation, die alle Aktivitäten koordiniert.

Eine Charta kann u.a. folgende Punkte enthalten:

Informationen zur Studie

Festlegung der Verantwortlichkeiten

Auflistung der DSMB Mitglieder

Beschreibung des Safety Monitorings

Planung der Sitzungen

Festlegung der Protokollführung bei Meetings

Appendix mit noch leeren «Tables and Listings» für den Safety Monitoring Report.

Unverblindete Daten

Die detaillierte Definition von Arbeitsabläufen, die beschreiben, wie das Gremium funktioniert und wie es mit dem Studienteam, dem Sponsor und dem Datenzentrum kommuniziert, sind besonders im Hinblick auf eine nicht zu unterschätzende Eigenschaft des DSMB wichtig: Das Board hat, wenn so festgelegt, das Anrecht im Sinne der Patientensicherheit, unverblindete Daten einer laufenden Studie einzusehen. Um in einem solchen Fall die Integrität der Studie trotzdem zu gewährleisten, muss im Vorfeld sichergestellt sein, dass es zu keiner Verbreitung von entblindeten Studieninformationen kommt. Einerseits wird die Vertraulichkeit



«Als ich für das Safety Board der Duchenne Studie von Prof. Fischer angefragt wurde, war ich zuerst etwas unsicher. Wie kann ich mitwirken, ich habe doch keine klinischen Kenntnisse! Jetzt sehe ich das anders. Ich bin davon überzeugt, dass es sehr wichtig ist, die Sicht des Patienten und der betroffenen Familie einzubringen. Für sie ist eine Studienteilnahme mit sehr viel Aufwand, Verzicht und Emotionen verbunden. Eventuelle Nebenwirkungen erleben wir anders als die Mediziner und es gilt, diese gut abzuwägen im Verhältnis zur erwarteten Wirkung, denn ein Leben mit Duchenne Muskeldystrophie ist schon schwer genug. Es ist ein Zeichen des Vertrauens, wenn eine Patientenorganisation in einer Studie aktiv mitmachen darf und die gewonnene Erfahrung hilft bei der Arbeit für und mit Familien und Patienten weiter.»
Maria Fries, Stiftung Progena und Mutter eines Sohnes mit Muskeldystrophie Duchenne.

über die Charta geregelt, andererseits muss der Informationsfluss über einem gesicherten Kanal organisiert werden.

Ein Zusammenspiel von Experten

Die Clinical Trial Unit (CTU) hat bereits in mehreren Studien an einem DSMB mitgewirkt. Einerseits verfügt sie über ein Statistik- und Datenmanagement-Team, das mit der Erfassung und Berichterstattung von Safety Monitoring Reports vertraut ist, andererseits haben ihre Mitarbeitenden die nötige fachliche und organisatorische Erfahrung, um ein DSMB in Absprache mit dem Studienleiter zusammenzustellen und dessen Aktivitäten effizient zu koordinieren. Die Stärke eines DSMB ist das Zusammenspiel der verschiedenen Experten. Sie soll den Studienpatienten, die mit ihrer Teilnahme der Forschung ihr Vertrauen ausgesprochen haben, zu Gute kommen.

Weitere Informationen zum Data Safety Management Board finden Sie in den Richtlinien der «European Medicines Agency» (EMA) und der «U.S. Food and Drug Administration» (FDA) sowie in den Erläuterungen von Jay Herson (Herson, Jay, Data and Safety Monitoring Committees in Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2009). Diese Quellen dienen auch als Grundlage für die Verfassung dieses Artikels. Selbstverständlich berät und begleitet Sie auch das CTU Team durch den Prozess der Einberufung und Organisation eines DSMB, inklusive Erstellung der Charta mit Vorlagen für Tabellen und Safety Monitoring Reports.

Bei der Zusammensetzung eines DSMB ist darauf zu achten, dass:

- ▶ alle Mitglieder von der Studie und den Studienteams unabhängig sind und keine Interessenskonflikte bestehen
- ▶ die Mitglieder Erfahrung mit der Durchführung klinischer Studien haben
- ▶ mindestens ein ausgebildeter Statistiker dabei ist
- ▶ das hauptverantwortliche Mitglied bereits Erfahrung mit den Abläufen eines DSMB hat

Für folgende Arten von Studien wird empfohlen, ein DSMB einzurichten:

- ▶ Studien mit besonders schützenswerten Patientengruppen
- ▶ Studien, die Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheiten einschliessen
- ▶ Multizentrische Studien
- ▶ Langzeitstudien
- ▶ Studien mit komplexen methodischen Designs
- ▶ Studien mit neu entwickelten Wirkstoffen



«Ich habe bei einem DSMB mitgewirkt, das eine Schlaganfallstudie von Prof. Stefan Engelter hinsichtlich der Patientensicherheit beurteilt hat. Bei Vergleichsstudien potentiell nebenwirkungsträchtiger Therapien, bei denen zusätzliche Schlaganfälle auftreten können, ist es sinnvoll, dass ausserstehende Spezialisten überprüfen, ob eine der Vergleichsgruppen mehr Nebenwirkungen hat und ob die Datenqualität gewährleistet ist. Dadurch kann trotz «Kontrolle» die Verblindung der Studienleitung aufrechterhalten werden. Der komplexe Ablauf dieser qualitätsverbessernden Massnahme wurde durch die CTU Basel professionell begleitet. Ich bin froh, die Möglichkeit gehabt zu haben, als DSMB Mitglied einen Beitrag für die Patientensicherheit und Datenqualität zu leisten.»

*Prof. Dr. med. Peter S. Sandor
 Ärztlicher Direktor Neurologie
 Mitglied der Unternehmensleitung
 RehaClinic AG, Bad Zurzach*