

## Les DSMB

### 1. Quel rôle, quelles responsabilités ?

Christian Brun-Buisson

> À côté des Comités de protection des personnes (CPP), les Comités de surveillance et de suivi, équivalents des DSMB (*data safety and monitoring board*) anglo-saxons, jouent un rôle croissant. Ces comités, constitués de plusieurs experts, dont l'indépendance vis-à-vis des investigateurs et du promoteur doit être garantie, sont chargés d'assurer le suivi des essais cliniques, en particulier lors de grands essais multicentriques menés sur des populations à haut risque de mortalité ou d'événements indésirables graves. Ils sont aussi les garants de l'intégrité scientifique de l'essai. Ils ont accès à l'ensemble des effets indésirables répertoriés et des données de suivi, pour s'assurer que le rapport bénéfice/risque pour les participants reste favorable à la poursuite de l'essai tout au long de sa réalisation. Le cas échéant, ces comités peuvent prendre, en toute indépendance, les décisions d'arrêt prématuré de l'essai, que ce soit en raison de risques sérieux pour les participants, d'une efficacité démontrée avant l'aboutissement de l'essai selon le plan prévu ou de l'absence de possibilité raisonnable de conclure (« futilité »), situation la plus délicate. <



Service de Réanimation  
médicale, CHU Henri Mondor, 51,  
avenue du Maréchal de Lattre de  
Tassigny, 94010 Créteil Cedex,  
France.

[christian.brun-buisson@](mailto:christian.brun-buisson@)

[hmn.ap-hop-paris.fr](http://hmn.ap-hop-paris.fr)

#### Organisation des essais cliniques

Dans l'organisation et la réalisation d'un essai clinique, plusieurs comités peuvent intervenir. Parmi ceux-ci, seul le CPP, dont on discutera peu le rôle ici, est obligatoire et indépendant. Rappelons seulement que le CPP (*institutional review board*, IRB des Anglo-Saxons) a pour rôle principal de s'assurer que les risques attendus de la participation des malades, telle qu'elle est prévue dans le protocole d'étude, sont *a priori* faibles, et en tous cas « acceptables » en regard des bénéfices potentiels attendus des résultats de la recherche, et que les précautions adéquates ont été prises dans la mise au point de l'étude et son suivi pour minimiser ces risques au maximum. Pendant le déroulement de l'étude, il est informé des données nouvelles pertinentes du protocole et des données de suivi, maintenues aveugles le cas échéant; il peut cependant prendre une décision d'arrêt de l'essai en fonction de ces données, ou sur avis du Comité de surveillance et de suivi (*voir plus loin*).

À côté du CPP, d'autres comités optionnels, le plus souvent constitués pour les grands essais multicentriques, peuvent être mis en place par le promoteur et les investigateurs. Ces comités ont des rôles distincts dans la réalisation et le suivi de l'essai, mais qui se chevauchent. Ils peuvent comprendre: (1) un comité de coordination, généralement composé des investigateurs principaux (parfois de personnes extérieures et de représentants du promoteur), qui est responsable de

La sécurité des participants à un essai clinique est d'abord assurée par les Comités de protection des personnes (CPP) qui, dans la nouvelle loi de Santé publique, succèdent au Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Le rôle principal des CPP est d'examiner le protocole d'étude, les modalités d'information des patients afin de recueillir leur consentement éclairé, et les modalités de suivi pour s'assurer des précautions prévues pour veiller à la sécurité des malades durant le déroulement de l'essai. Son rôle s'exerce donc surtout *a priori*. Cependant, le besoin d'une surveillance régulière du déroulement de l'étude est évident, et il est rapidement apparu que les CPP ne pouvaient assurer seuls cette mission de suivi des essais, en particulier lors d'essais multicentriques complexes.

l'élaboration du protocole, de la conduite de l'essai et de l'organisation de son suivi; (2) un comité d'évaluation clinique (*clinical evaluation/adjudication committee*) peut être constitué pour s'assurer de la validité des critères d'inclusion et apprécier les critères de jugement principaux. Ce comité est particulièrement utile lorsque les critères de jugement ont un caractère subjectif, ou reposent sur des définitions complexes et sources d'erreur de la part des investigateurs, et lorsque l'essai n'est pas conduit en aveugle; (3) un comité de surveillance et de suivi de l'essai (*data safety and monitoring board*, DSMB des Anglo-Saxons, terme utilisé ici), dont l'importance apparaît de plus en plus grande, et sur lequel ce propos est centré. Dans cet exposé, de larges emprunts ont été faits aux propositions récentes de recommandations émanant de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine [1].

### Le DSMB: quels objectifs?

Le DSMB est un groupe d'experts, indépendant du promoteur et des investigateurs, qui examine régulièrement les résultats intermédiaires obtenus lors du suivi de l'essai clinique. Il informe le promoteur sur les questions de sécurité des patients, déjà recrutés ou à venir, ainsi que sur la pertinence scientifique de l'essai et de sa poursuite [2].

Ces comités de surveillance existent depuis la fin des années 1960. Les premiers DSMB ont été créés à l'initiative du NIH (*National Institute of Health*) lors de grands essais institutionnels en cardiologie [3], afin d'assurer une expertise extérieure objective et indépendante du promoteur de l'essai et des coordonnateurs/investigateurs, considérant que ceux-ci pouvaient ne pas avoir toute l'indépendance nécessaire pour porter un jugement sur la conduite de l'essai et son évaluation, ainsi que sur la sécurité des participants.

La mise en place des DSMB dans les essais promus par l'industrie est relativement récente, mais tend à s'accroître pour plusieurs raisons [1]: l'augmentation du nombre d'essais cliniques dans des populations « à risque » où la survenue d'événements morbides majeurs, voire la mortalité, est le critère de jugement principal; l'accroissement des essais « mixtes » où coopèrent recherche industrielle et recherche institutionnelle, laquelle requiert généralement la présence d'un DSMB dans l'organisation et la conduite de l'essai; la prise de conscience par la communauté scientifique des investigateurs des problèmes complexes de conduite et d'interprétation pouvant se poser au cours des essais cliniques, et la crainte d'interprétations biaisées et de leur influence sur la conduite de l'essai, particulièrement lorsque des questions d'arrêt prématuré de l'essai se posent.

### Sécurité des participants et suivi des événements indésirables

Dans tout essai clinique, il est indispensable de mettre en place un monitoring des événements survenant en cours d'essai, groupés sous le vocable « d'événements indésirables ». Il

## 1. ARRÊT D'ESSAI POUR BÉNÉFICE/RISQUE DÉFAVORABLE

Cette situation correspond à la détection en cours d'essai, généralement dans le groupe recevant l'intervention testée, d'un risque sérieux et inattendu (ou supérieur à ce qui est attendu) au regard de la gravité de la pathologie et des résultats connus de l'intervention « standard », risque qui apparaît « anormal » par référence aux résultats observés dans le groupe témoin. Il peut porter sur le critère de jugement principal, ou sur un (ou plusieurs) effet(s) indésirable(s) attendu(s) ou non (d'où l'importance de suivre tous les effets indésirables) [3]. Enfin, la notion de risque peut provenir de données nouvelles, extérieures à l'essai et inconnues lors de sa planification.

La règle d'arrêt adoptée dans cette situation est moins rigoureuse en termes de significativité statistique ( $0,05 < p < 0,10$ ) que celle adoptée dans les autres cas (efficacité ou futilité). Ainsi, l'essai de confirmation d'efficacité du HA-IA (Centoxin®) a été interrompu après la troisième analyse intermédiaire et l'inclusion de 2199 malades [8], alors que la différence de mortalité entre les deux groupes n'était que de 4%, mais en défaveur du groupe recevant le traitement testé (41% versus 37%,  $p=0,07$ ). Un effet indésirable grave peut cependant apparaître très rapidement, comme dans l'essai thalidomide au cours des syndromes de Lyell [9] (voir article compagnon [10]) (→).

La décision est alors très difficile: les règles d'arrêt n'étant généralement pas prévues pour de très petits échantillons, la différence peut être due au hasard et on court le risque d'un arrêt prématuré à tort. Dans des populations ayant un risque basal élevé de complications, le comité peut aussi se trouver devant deux tendances contradictoires entre un bénéfice apparent du traitement selon les critères de jugement du protocole et un accroissement d'effets indésirables sur d'autres critères (par exemple, amélioration d'un dysfonctionnement d'organe associée à un risque accru d'hémorragie ou d'infection). Le DSMB doit alors peser l'importance relative de ces deux effets, et peut proposer soit d'arrêter l'essai si le bénéfice du traitement n'apparaît pas substantiel au regard du risque, soit de modifier les critères d'inclusion pour exclure les malades les plus exposés aux complications observées, s'ils sont identifiables.

(→) m/s  
2005, n° 2,  
sous presse

est rapidement apparu que les CPP ne pouvaient assumer seuls cette mission, en particulier lors des essais multicentriques complexes [4]. Les CPP ne reçoivent en effet que les rapports individuels, parfois nombreux, des effets indésirables enregistrés au cours d'un essai, et non les données agrégées; ils n'ont pas nécessairement accès à l'ensemble des données pertinentes au cours d'essais multicentriques; enfin, ils ignorent les groupes d'« allocation »<sup>1</sup> [5]. Par ailleurs, ils n'ont généralement pas l'organisation, ni la compétence, pour suivre et ana-

<sup>1</sup> L'allocation aléatoire est la répartition des individus entre les groupes par le seul jeu du hasard. Cette procédure, à l'exclusion de toute autre, permet une bonne « comparabilité » des groupes à l'inclusion dans l'essai clinique.

lyser les événements survenant en cours d'essai ; ils ont d'ailleurs été critiqués pour cela, voire attaqués aux États-Unis [6, 7].

La constitution d'un comité de surveillance *ad hoc* sous forme d'un DSMB est plus ou moins nécessaire en fonction des objectifs de l'étude. Pour la FDA, la mise en place d'un DSMB n'est pas une obligation, sauf pour les essais conduits en situation d'urgence, en l'absence de consentement des participants [1].

Notons que la Directive européenne du 4 avril 2001 mentionne bien les règles de suivi des événements indésirables mais pas la nécessité ou non d'un DSMB. En revanche, le DSMB est introduit dans la récente révision de la Loi Huriet-Sérusclat (article 1123-7) précisant que « dans le protocole de recherche soumis à l'avis du Comité de protection des personnes, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue ». On peut penser que les CPP s'assureront de la pertinence de cette décision.

Par définition, un essai clinique est théoriquement conduit dans une situation d'équivalence *a priori* (même si une différence d'importance inconnue est anticipée) entre deux (parfois plusieurs) options (de diagnostic, de traitement, de stratégie de prise en charge d'une affection...). Mais des risques différents, connus ou inconnus, peuvent être associés à l'une ou l'autre des options, indépendamment ou en plus du résultat recherché. Ceux-ci peuvent comprendre : (1) des risques spécifiques associés à un nouveau traitement ; (2) des effets indésirables prévus ou imprévus d'un traitement pour lequel les informations précliniques sont modestes ; (3) des interactions inattendues entre le traitement et des comorbidités si l'essai porte sur une population à haut risque de décès ou de complications morbides.

La question du risque potentiel pour les participants à un essai est donc centrale à la constitution d'un DSMB. Celui-ci sera nécessaire chaque fois que la question d'un arrêt prématuré de l'essai pourrait être posée en raison de risques pour les patients. Un DSMB est particulièrement utile dans de grands essais multicentriques prolongés, au cours desquels peu de malades sont généralement inclus dans chacun des centres, et où les événements indésirables peuvent longtemps rester inaperçus. Le DSMB sera d'autant plus nécessaire que la population incluse dans l'essai est à haut risque d'événements indésirables, et que les objectifs de l'essai portent sur des critères tels que la mortalité ou des événements morbides majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance organique...).

### **Le DSMB, garant de l'intégrité scientifique de l'essai**

À côté du suivi des risques se manifestant en cours d'essai, la question de l'intégrité scientifique de l'essai peut se poser lorsque l'on est amené à proposer des modifications du protocole d'étude, comme dans des essais prolongés, au cours desquels de nouvelles données peuvent faire modifier les critères d'inclusion, voire la conduite même de l'essai. La crédibilité

## **2. ARRÊT D'ESSAI POUR EFFICACITÉ**

L'essai peut être interrompu devant des critères d'efficacité atteints avant l'inclusion du nombre total de patients prévu. La planification de l'essai et les méthodes d'analyse adoptées (analyse séquentielle) peuvent favoriser cette situation. L'arrêt prématuré permet, dans ce cas, d'éviter d'exposer de nouveaux malades inclus au traitement le moins efficace ou à un placebo et de diffuser plus rapidement les résultats de la recherche pour en faire bénéficier les futurs malades. Cette décision ne s'applique valablement qu'aux essais dont le critère de jugement a un impact réel sur le devenir des patients. Les règles d'arrêt doivent cependant être strictes pour assurer la crédibilité de la démonstration d'efficacité [11] ; le nombre de malades inclus doit être raisonnable et substantiel au regard des objectifs de l'étude. Pour ne pas risquer de conclure trop rapidement à une efficacité discutable, un degré de significativité statistique plus grand que la borne habituelle de 95 %, tenant compte des analyses intermédiaires effectuées, est requis [12]. Une probabilité d'erreur  $\leq 0,002$  peut être adéquate pour arrêter l'essai à un stade précoce [11], mais il n'y a pas de « référence standard » pour ce qui représente une preuve irréfutable d'efficacité. Ainsi, l'essai rh-APC (drotrécogine-alpha) dans les syndromes septiques sévères a été interrompu prématurément pour efficacité à la troisième analyse intermédiaire [13], après l'inclusion de 1 690 malades (sur les 2 200 prévus), devant une mortalité observée à J28 (critère principal de jugement) de 24,7% versus 30,7% chez les malades recevant le placebo ( $p=0,005$ ).

scientifique de l'essai ne sera préservée que si les modifications en cours d'étude sont proposées par un comité indépendant, seul à connaître les résultats non aveugle de l'étude. En revanche, les décisions peuvent nuire gravement à la validité scientifique de l'étude si elles sont prises par ses organisateurs, nécessairement influencés par des motivations inhérentes à sa réalisation.

### **Composition du DSMB**

Compte tenu des responsabilités importantes du DSMB, le choix de ses membres est crucial. Ceux-ci sont sélectionnés sur leur expertise dans le champ de l'investigation concernée, leur expérience des essais cliniques et, si possible, de participation à d'autres DSMB, ainsi que sur l'absence de conflits d'intérêt avec le promoteur ou l'investigateur de l'étude.

La composition du DSMB est variable suivant le type d'essai et son champ d'application. Le nombre de membres est au minimum de trois, mais peut varier en fonction de la fréquence prévue des réunions. Le DSMB comprend généralement des cliniciens experts du sujet de l'étude et un statisticien rompu à l'analyse des essais cliniques. Selon le champ de l'étude, d'autres compétences (éthicien, épidémiologiste, pharmacologue...) peuvent être utiles.

Les problèmes de conflits d'intérêt de nature diverse ont une influence primordiale sur le choix des membres du DSMB [1]: ceux-ci ne doivent avoir aucun intérêt pécuniaire potentiel en rapport avec les résultats de l'étude (que ces résultats soient positifs ou négatifs); les investigateurs sont par définition exclus de ce comité, car leur participation pourrait influencer sur l'inclusion des patients ou la conduite de l'essai; pour éviter tout conflit « intellectuel » et les risques de biais d'interprétation des résultats, les membres d'un DSMB doivent considérer *a priori* que l'essai est conduit en situation d'équivalence et ne doivent pas être connus pour avoir une « opinion tranchée » sur les mérites relatifs des interventions testées dans l'essai.

### Planification du fonctionnement du DSMB

La confidentialité des données transmises au DSMB doit être garantie par le promoteur et les coordonnateurs de l'étude. En particulier, l'identification des groupes de traitement ne doit pas leur être accessible, au risque de biaiser la conduite de l'étude et son analyse. Habituellement, les données d'inclusion, les effets indésirables, et les résultats sont présentés sous deux formes: l'une comportant les données agrégées accessibles aux promoteurs et aux coordinateurs et au DSMB qui leur permettent éventuellement d'apporter des modifications en cours d'étude; l'autre, accessible au seul DSMB, qui comporte les données par groupe d'allocation identifié.

Le mode de fonctionnement du DSMB et son rôle doivent être précisés à l'avance dans un document décrivant les procédures de convocation du comité, la programmation des réunions, les mesures prises relatives aux conflits d'intérêt potentiels, les données à examiner lors de ces réunions et leur présentation. Il est souhaitable que le comité soit réuni avant le début de l'essai pour approuver son mode de fonctionnement, le plan des analyses intermédiaires et les éléments à suivre et à analyser en fonction des caractéristiques de l'essai. Il est important qu'il approuve les règles éventuelles d'arrêt de l'essai prévues dans le protocole, en particulier en cas de critères de jugement « composites », associant plusieurs critères de nature différente. Des difficultés pratiques se posent pour les essais qui doivent être rapidement conclus. Dans ces conditions, si des questions de risque se posent, le promoteur doit assurer un recueil et une analyse rapide des informations pour que le DSMB soit en mesure d'assurer son rôle.

### Fonctionnement du DSMB et circonstances d'arrêt de l'essai

Le DSMB a deux rôles essentiels au cours d'un essai clinique: il est d'abord le garant de la sécurité des malades participants à l'essai clinique, mais aussi de son intégrité scientifique.

Le DSMB s'assure, d'une part, en liaison avec le promoteur, de la bonne conduite de l'essai en termes de respect du protocole:

### 3. ARRÊT POUR INUTILITÉ OU « FUTILITÉ »

C'est la décision la plus délicate à prendre pour un DSMB. Dans ce cas, l'essai est interrompu parce que les données observées indiquent que les objectifs de résultats ne seront pas atteints selon le plan et le nombre de malades prévus par le protocole: l'efficacité de l'intervention testée est inférieure (ou celle observée dans le groupe témoin, supérieure) aux prévisions qui avaient permis de calculer les effectifs à inclure dans l'essai. Le risque est ici inverse du précédent, de conclure à tort à une absence d'efficacité, alors qu'elle peut exister. Ce type de décision ne peut être prise que lorsqu'un nombre substantiel de malades a déjà été inclus et les résultats observés considérés comme stables. Là encore, il est souhaitable que les règles d'arrêt soient strictes et correspondent à des probabilités estimées de moins de 1% d'atteindre l'objectif de résultat prévu. Avant d'interrompre l'essai, le DSMB doit également s'interroger sur les raisons de cette situation: les hypothèses initiales d'efficacité étaient peu réalistes et/ou la population incluse dans l'essai n'était pas adaptée à l'objectif fixé de l'étude. Le DSMB peut également être conduit à interrompre l'essai pour « futilité » dans deux autres circonstances: un nouveau traitement est apparu depuis le démarrage de l'essai en cours, sans que l'on puisse modifier le protocole de manière adaptée, et celui-ci devient obsolète, voire non éthique; les difficultés d'inclusion font que l'essai ne permet pas de recruter les malades à un rythme suffisant pour mener l'essai à son terme et aboutir à une puissance suffisante dans des délais raisonnables. Cette situation, frustrante, n'est malheureusement pas rare et doit être évitée au maximum par une planification adéquate.

taux des inclusions, respect des critères de non-inclusion, violations du protocole, sorties d'essais... D'autre part, et c'est là son rôle principal, le DSMB vérifie tout au long de l'essai que le rapport bénéfice/risque demeure favorable à la poursuite de l'essai, qui reste ainsi éthiquement justifiée.

En pratique, cela revient à s'assurer que les risques encourus par les patients participant à l'essai sont acceptables au regard des résultats observés, mais aussi que l'essai n'expose pas des patients à être inclus inutilement (dans le bras témoin), alors que l'efficacité (ou l'inefficacité) de l'intervention se trouve déjà démontrée.

Pour cela, le DSMB doit, entre autres, s'assurer que l'essai atteint les objectifs fixés par les critères de jugement prédéfinis dans le protocole, et que sa poursuite est justifiée selon le plan prévu, mais sans verser dans la « futilité ». Le cas échéant, il propose des modifications des critères d'inclusion pour en améliorer la pertinence par rapport aux objectifs et augmenter le recrutement des malades dans l'essai, ou en fonction de données extérieures nouvelles venant modifier les conditions dans lesquelles l'essai est conduit.

Selon les données de suivi et les analyses intermédiaires planifiées, le DSMB peut ainsi proposer l'arrêt prématuré de l'essai dans trois situations: la constatation d'un rapport bénéfique/risque défavorable [3]; à l'inverse, l'efficacité démontrée rendant la poursuite de l'essai injustifiée; enfin, l'inutilité (« futilité ») de la poursuite de l'essai (voir Encadrés 1, 2 et 3).

(→) m/s  
2005, n° 2,  
sous presse

Pour illustrer ce propos théorique, nous présenterons, dans un article compagnon [10] (→), quelques exemples d'essais cliniques « à risque » illustrant l'importance d'un DSMB efficace.

À suivre... ♦

## SUMMARY

### DSMB. 1. What role, what responsibilities?

In addition to the IRB (Institutional review board), the DSMB (data safety and monitoring board) takes an increasing role in the monitoring of clinical trials, especially in large multicenter trials. The DSMB is an expert committee, independent from the investigators and the sponsor of the trial, which periodically examines the safety data accumulated during progress of the trial and ensures that the benefit/risk ratio remains acceptable for participating patients. The DSMB is also a safeguard for the scientific integrity of the trial. It is the only committee which can have access to unblinded data from the trial. The DSMB may recommend termination of the trial in three situations: (1) occurrence of unanticipated adverse events which may pose a serious risk for

participating patients; (2) demonstration of efficacy before the planned accrual; (3) and because of « futility » (the most difficult situation), i.e. in absence of a reasonable probability that the trial may reach a conclusion within its planned frame. ♦

## RÉFÉRENCES

1. US department of health and human services. Food and drug administration. Draft guidance for clinical trials sponsors. On the establishment and operation of clinical trials data monitoring committees. Novembre 2001. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.htm>
2. Armstrong PW, Furberg CD. Clinical trial data and safety monitoring boards. The search for a constitution. *Circulation* 1995; 91: 901-4.
3. DeMets DL, Pocock SJ, Julian DG. The agonising negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999; 354: 1983-8.
4. Lemaire F, Brun-Buisson C. Are institutional review boards effective in safeguarding patients in intensive care units? *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 195-201.
5. Morse MA, Califf RM, Sugarman J. Monitoring and ensuring safety during clinical research. *JAMA* 2001; 285: 1201-5.
6. Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. The rise of litigation in human subjects research. *Ann Intern Med* 2003; 139: 40-5.
7. Kalb PE, Koehler KG. Legal issues in scientific research. *JAMA* 2002; 287: 85-91.
8. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al. The CHES trial study group. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 1-5.
9. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
10. Brun-Buisson C. Les DSMB. 2. De l'importance d'un DSMB efficace: exemples d'essais cliniques « à risque ». *Med Sci (Paris)* 2005; 1 (sous presse).
11. Slutsky AS, Lavery JV. Data safety and monitoring boards. *N Engl J Med* 2004; 350: 1143-7.
12. Pocock S, White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943-4.
13. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.

## TIRÉS À PART

C. Brun-Buisson



Tarifs d'abonnement M/S - 2005

**Abonnez-vous**

**à Médecine/Sciences**

> 1985-2005, depuis 20 ans, grâce à m/s,  
vous vivez en direct les progrès  
des sciences biologiques et médicales

---

Bulletin d'abonnement  
page 110 dans ce numéro de m/s

