

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Peuvent-ils protéger les patients comme la qualité et l'intégrité de la recherche ?

Christian Brun-Buisson

22° Journée d'Ethique Maurice Rapin
8 février 2013

Déclaration de conflit d'intérêt potentiel

- Pas de conflit d'intérêt autre que d'avoir participé à des DSMB au cours d'essais cliniques nationaux ou internationaux

Références récentes majeures

- *David L DeMets, Stuart J Pocock, Desmond G Julian* (1999) **The agonising negative trend in monitoring of clinical trials.** *Lancet* 354: 1983–88.
- *Bradley D Freeman, Robert L Danner, Steven M Banks, Charles Natanson* (2001). **Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates.** *Am J Respir Crit Care Med* 164: 190-2.
- *Michael M Morse, Robert M Califf & Jeremy Sugarman.* (2001) **Monitoring and Ensuring Safety During Clinical Research.** *JAMA*; 285:1201-05.
- *John Whitehead.* (2003) Stopping clinical trials by design. *Nat Reviews- Drug Discovery* 3: 973-77.
- *AM Grant, DG Altman, AB Babiker & al.* (2005) **Issues in data monitoring and interim analysis of trials.** *Health Technology Assessment* Vol. 9: No. 7
- *DAMOCLES Study Group** (2005) **A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well.** *Lancet* 365: 711–22.
- FDA Guidance for clinical trials sponsors, 2006
(<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127069.htm>)
- *Charles J. Kowalski and Jan L. Hewett* (2009). **Data and Safety Monitoring Boards: Some Enduring Questions.** *J Law Med Ethics* 496-506.
- *Dirk Bassler; Matthias Briel; Victor M. Montori; et al.* (2010) **Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression analysis.** *JAMA* 303(12): 1180-87.
- *Califf RM, Zarin DA, Kramer JM & al.*(2012) **Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010.** *JAMA* 307(17): 1838-47.
- *Susan S. Ellenberg* (2012) **Protecting Clinical Trial Participants and Protecting Data Integrity: Are We Meeting the Challenges?** *PLoS Med* 9(6): e1001234.

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Dans quel contexte un DSMB
est-il utile ou nécessaire ?

Un DSMB pour quelles études ?

- Lorsque le **critère de jugement principal** est tel (e.g., mortalité) qu'il peut être éthiquement justifié d'arrêter l'essai si la(les) question(s) principale(s) posée(s) par l'essai est/sont **clairement résolue(s)** («*definitely answered*»), ou bien en situation de **futilité**.
- Lorsqu'ils y a des raisons *a priori* d'**anticiper des effets indésirables** (e.g., les procédures de traitement sont particulièrement invasives ou des données préalables suggèrent des risques de toxicité sérieux du traitement).
- L'étude concerne des **populations vulnérables**.
- L'étude concerne une population à **haut risque de décès ou d'autre évolution grave**.
- L'étude est multicentrique, porte sur une **population importante**, et comporte une interprétation de données complexes.
- L'étude doit être **prolongée dans le temps**, et des données internes ou externes importantes sont susceptibles d'intervenir durant sa conduite, pouvant justifier des amendements du protocole (e.g., des critères d'inclusion ou de jugement) pour maintenir/préserver la valeur scientifique de l'essai.

Quand a-t-on besoin d'un DSMB ?

- Quel degré de gravité ou de conséquences graves de la pathologie étudiée?
- Quels risques potentiels associés au traitement à l'étude ?
- Quelle durée prévue pour la recherche ?
- Quel impact potentiel (« *high profile* ») de cet essai ? (*will there be pressure for information to be released?*)
- L'essai doit-il apporter une réponse définitive à la question de la supériorité d'un (nouveau) traitement par rapport à un autre?
- Les investigateurs ou le promoteur ont-ils des conflits d'intérêt potentiels?
- Les investigateurs sont-ils expérimentés dans la conduite et la surveillance des essais cliniques?
- La présence d'un DSMB *indépendant* va-t-elle accroître la validité et la crédibilité des résultats de l'essai?

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

Clinical Trials

DAMOCLES Study Group* (DAta Monitoring Committees: Lessons, Ethics, Statistics)

Lancet 2005; 365:711-22

A M Grant (Aberdeen, UK), D G Altman (Oxford, UK), A G Babiker (London, UK), M K Campbell (Aberdeen, UK), F Clemens (London, UK), J H Darbyshire (London, UK), D R Elbourne (London, UK), S K McLeer (Aberdeen, UK), M K B Parmar (London, UK), S J Pocock (London, UK), D J Spiegelhalter (Cambridge, UK), M R Sydes (London, UK), A E Walker (Aberdeen, UK), S A Wallace (Aberdeen, UK).

Mission générale: “To **safeguard the interests of trial participants**, assess the **safety and efficacy of the interventions** during the trial, and **monitor the overall conduct of the clinical trial.**”

- *The DMC should receive and review the **progress and accruing data** of the trial and provide **advice on [its] conduct** to the Trial Steering Committee.*
- *The DMC should inform the Chair of the Steering Committee if, in their view:*
- *(i) the results are **likely to convince a broad range of clinicians**, including those supporting the trial and the general clinical community, that on balance **one trial arm is clearly indicated or contraindicated for all participants or a particular category of participants**, and there is a **reasonable expectation** that this new evidence **would materially influence patient management**; or*
- *(ii) it becomes **evident that no clear outcome** would be obtained.”*

Decisions open to the DMC

- **Afin de préserver la sécurité des participants, l'essai doit être interrompu - partiellement ou totalement - dans les circonstances suivantes :**
- Apparent *benefit of active (new) treatment on primary outcome*: only when the data are *truly compelling* and the risk of a false positive conclusion is low.”
- Apparent *benefit of control on primary outcome*: the active (new) treatment appears inferior to the control.
- Concerns with *safety outcomes* (primary or secondary): in this case, precise attribution of cause is difficult and monitoring *must necessarily involve unblinded comparisons*.

Comment les DMC (DSMB) sont-ils utilisés?

- 96,346 essais cliniques enregistrés dans ClinicalTrials.gov (2004-2010)
- Le nombre d'essais enregistrés a augmenté de 40% (28,881 à 40,970) entre les périodes Oct 2004-Sep 2007 et Oct 2007–Sep 2010.
- La plupart des essais interventionnels enregistrés entre 2007 and 2010 étaient de petits essais, **dont 62% comportaient ≤ 100 pts, monocentriques (66%)** et étaient financés par d'autres promoteurs (55%) que l'industrie (36%) ou le NIH (9%)
- La proportion d'essais interventionnels où un DMC est déclaré est en baisse de 47% (2004-07) à 41% (2007—10).
- **L'inclusion d'un DMC** était associée aux essais récents, aux grandes études, thérapeutiques, de médicaments et de phase 3, **moins fréquente pour les essais promus par l'industrie** vs. ceux promus par le NIH (aOR, 0.11; 95%CI, 0.09-0.14).

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Safety = protéger les patients

Efficacy

Futility

INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS

JUKKA TAKALA, M.D., PH.D., ESKO RUOKONEN, M.D., PH.D., NIGEL R. WEBSTER, M.D., MICHAEL S. NIELSEN, M.D.,
DURK F. ZANDSTRA, M.D., GUY VUNDELINCKX, M.D., AND CHARLES J. HINDS, M.D.*

- **Rational:** Growth hormone (GH) can attenuate the catabolic response to injury, surgery, and sepsis.
- **Design:** Two prospective, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trials, conducted in parallel in Finland and in 4 other EU countries
- **Entry criteria:** patients having had cardiac surgery, abdominal surgery, multiple trauma, or acute respiratory failure as the primary cause of admission to the ICU, who had been in an ICU for 5 to 7 days, and expected to stay for a total of ≥ 10 days.
- **Exclusion criteria:** cancer, type 1 diabetes mellitus, chronic renal failure, burns, organ transplant, acute central nervous system damage, liver dysfunction, septic shock at enrollment or receiving glucocorticoid therapy.
- **Treatments:** subcutaneous injections of recombinant hGH (Genotropin, 3 U/mg, Pharmacia and Upjohn, Stockholm, Se), 5.8 or 8 mg/d (0.07 to 0.13 mg /kg.day) or placebo until ICU discharge or 21 days.

L'Essai Hormone de Croissance

- Critère de jugement principal: **durée de séjour en réanimation.**
- Critères de jugement secondaires:
 - Charge en soins et utilisation des ressources (score TISS),
 - Durée de VM, durée de séjour hospitalière,
 - Force musculaire, tolérance à l'exercice, balance azotée (étude Finnoise),
 - Incidence et évolution des défaillances d'organe et **mortalité hospitalière.**
- « *La mortalité globale et les effets indésirables ont été suivis régulièrement pendant toute la durée des 2 essais* ».

L'Essai Hormone de Croissance

Mortalité

Finnish study (n=247):

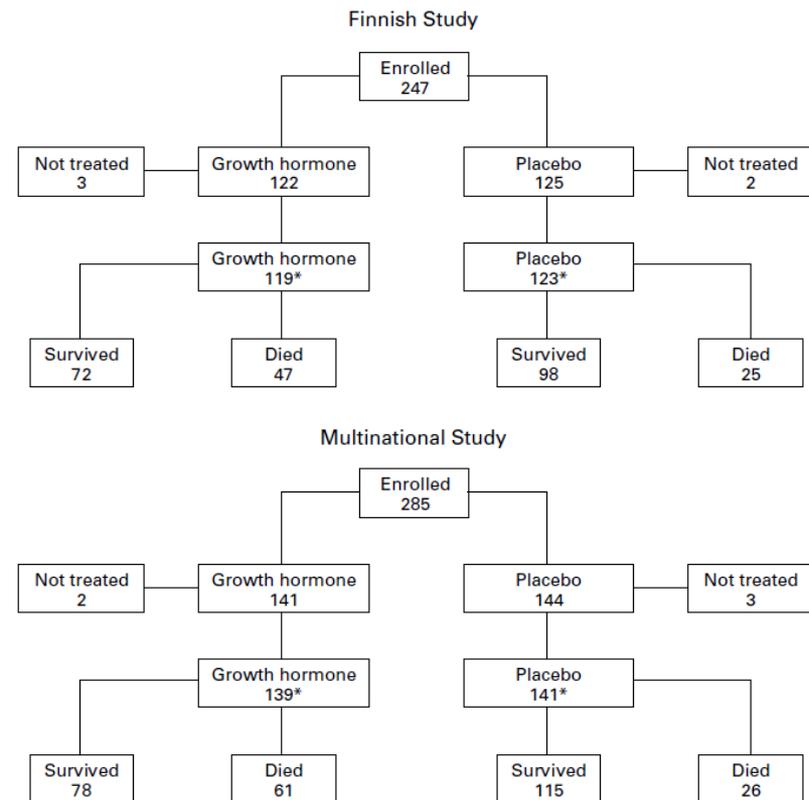
- GH: 39.5 % (47/119)
- Placebo: 20.3 % (25/123)
RR 1.9 [95 % CI, 1.3 - 2.9] ($P = 0.001$)

European study (n=285):

- GH: 43.9 % (61/139)
- Placebo: 18.4 % (26/141)
RR 2.4 [95 % CI, 1.6 - 3.5] ($P < 0.001$)

Combined data (n=522)

- hGH: 42% (108/258)
- Placebo: 19% (51/264)



L'Essai hGH: Analyse post-hoc de safety

- Significativité (test exact de Fisher, bilatéral)
 - Étude Européenne $P = 0.000004$ (4.10^{-6})
 - Etude Finnoise, $P = 0.001$
 - Combinaison des 2 études : $P = 0.00000003$ (3.10^{-8})
- Pour montrer un effet délétère du traitement par hGH (au seuil $\alpha = 0.05$), on peut estimer que l'inclusion d'environ **160 pts (soit 27% du total des pts inclus) aurait suffi.**
 - **154 patients de moins dans l'étude** Finnoise (soit <100 pts),
 - **et 228 patients de moins** (soit <60 pts) dans l'étude Européenne
- Ceci aurait probablement permis **d'éviter 44 /108 décès observés au total chez les malades traités** (soit 29 décès dans l'étude Européenne et 15 décès dans l'étude Finnoise).

Les 5 erreurs majeures du « safety monitoring » de l'essai hGH

“Overall mortality rates and adverse events were continuously monitored”.

- **Le plan Initial** prévoyant une analyse intermédiaire **après l'inclusion de 150 patients n'a pas été suivi** (« *because of slow accrual* »).
- Remplacé par une analyse fixée **après inclusion de 170 et 190 patients « évaluables »** (pts traités pendant ≥ 3 j et ayant survécu ≥ 2 j après la sortie de réanimation).
- Analyse de tolérance effectuée par un **moniteur d'étude du promoteur**, en aveugle du groupe de traitement.
- En comparant la **mortalité globale** de l'ensemble des patients inclus à celle d'un **groupe historique** issu du **seul centre investigateur principal**.
- Ces données étaient **revues en interne par le promoteur** tous les 6 mois et avec l'investigateur principal (*J. Takala, personal communication*).
- Effet sur la mortalité à l'évidence non anticipé.

A DSMB was not used.

Early reports

Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis

Lancet 1998; 352: 1586–89.

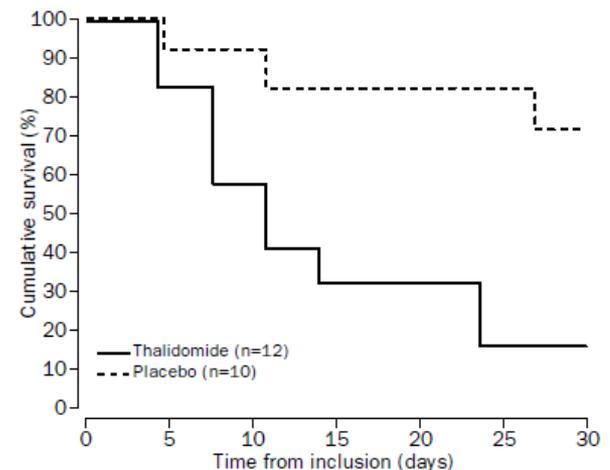
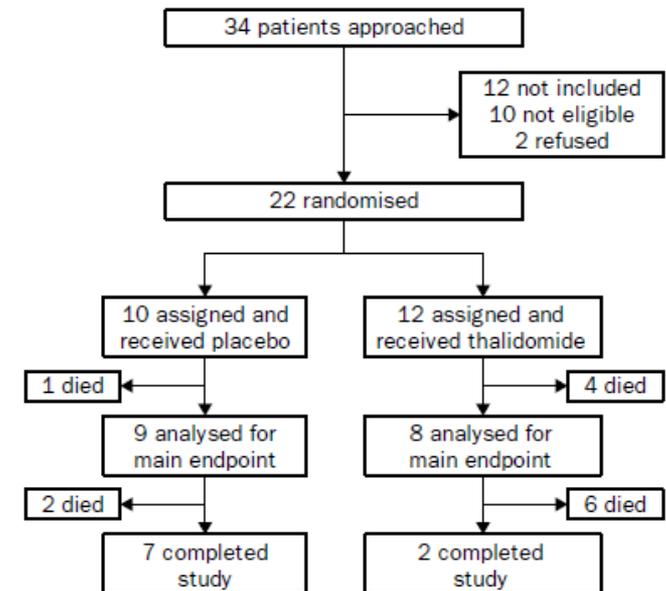
Pierre Wolkenstein, Jacques Latarjet, Jean-Claude Roujeau, Corinne Duguet, Sylvie Boudeau, Loïc Vaillant, Michel Maignan, Marie-Hélène Schuhmacher, Brigitte Milpied, Alain Pilorget, Hélène Bocquet, Christian Brun-Buisson, Jean Revuz

- Essai Thalidomide (activité anti-TNF) 200 mgx2/5j vs. Placebo
- SJ-TEN Surface décollée >10%
- Phase initiale d'extension (<4j)
- Recrutement prévu : 2x25 pts pour une réduction de 10% de BSA décollée à J7.
- Critère de jugement ppal: étendue surface décollée à J7
- Secondaires: mortalité globale et évolution dysfonctions (SAPS) à J5 et J7

	Group	
	Placebo (n=10)	Thalidomide (n=12)
Age (years)	50.5 (23–58)	53 (23–81)
M/F	4/6	6/6
Weight (kg)	72 (46–105)	56.5 (45–104)
Skin detachment (% BSA)*	30.5 (10–85)	43.5 (26–90)
SAPS	10.5 (6–17)	11.5 (6–19)

Exemple Thalidomide-Lyell

- 9 dc / 15 (60%) pts inclus ds centre coordonnateur: Le PI décide de convoquer un Safety Committee (3 + 1 stat).
- 22 patients inclus au total.
- Analyse des données disponibles, en aveugle : 13 dc / 22 patients inclus (59%),
- Taux 2x plus élevé qu'attendu d'après l'expérience du centre et le degré de gravité initiale (SAPS);
- Analyse par groupe: différence significative 3/10 (30%) groupe A vs. 10/12 (83%) groupe B (RR 2.78 [95% CI 1.04–7.40]; $p=0.03$, test exact Fisher), et après ajustement pour le SAPS (régression logistique exacte, $p=0.007$).
- Levée d'aveugle et arrêt de l'essai.



Essai Thalidomide - Lyell

- Beaucoup d'incertitudes a priori
 - Rationnel modeste:
 - « *Apoptosis is the mechanism of keratinocyte death in TEN, and tumour necrosis factor (TNF- α) is the likely cause for this and for constitutional symptoms during TEN. Thus, TNF- α production is believed to be an early pathogenetic event in TEN.*
 - *Thalidomide is a potent inhibitor of TNF- α in vitro and in vivo, and appeared beneficial in several acute disorders thought to involve TNF (Chronic GVHD, HIV,...). »*
 - Pas de modèle expérimental
 - Pas de données pré-cliniques
 - Toxicité possible...
- Population à haut risque de mortalité à court terme (~30%)
- **Même pour de petits essais, un DSMB peut être nécessaire**

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Safety

Efficacy = Préserver la qualité de l'essai

Futility

L'arrêt « précoce » des essais cliniques

- Un des principes éthiques fondamentaux (et consensuel) de la conduite de la recherche est qu'elle **ne doit pas être poursuivie** dès lors que l'analyse intermédiaire démontre clairement (« *definitive evidence* ») la supériorité de l'un des bras de traitement.
 - Risque d'arrêter trop prématurément, et de compromettre la validité des résultats en concluant à tort à la supériorité d'un bras
 - Réponse: règles statistiques d'arrêt strictes pour que les résultats soient considérés comme « valides »

Data Safety and Monitoring Boards

Arthur S. Slutsky, M.D., and James V. Lavery, Ph.D.

- Les décisions d'arrêt d'essai par un DSMB concernent 3 catégories de patients, vis-à-vis desquels le *comité a une responsabilité et des devoirs* :
 - Ceux participants à la recherche en cours,
 - Ceux qui vont être inclus à la suite d'une décision de poursuite d'essai par le DSMB, et
 - Les patients futurs, concernés par la pathologie et la réponse à une question clinique importante.
- Ces devoirs du DSMB peuvent entrer en conflit avec d'autres principes éthiques, notamment le *devoir pour les investigateurs de maximiser la valeur sociétale de leur recherche*, en conduisant l'essai de la manière la plus appropriée pour apporter une réponse claire à la question posée.

Mais...

- « *A DSMB cannot wait until trends become so convincing that no-one would ever challenge them. The conflict over **how much evidence is needed to convince** the scientific, medical, regulatory, and public-health audiences **is where the debate centres.** »*

Early Termination of Trials

- Le point critique pour le DSMB: déterminer le moment où les données d'analyse intermédiaire franchissent une certaine limite (pré-définie) et deviennent “concluantes” – et non simplement suggestives – justifiant ainsi l'arrêt précoce de l'essai.
- Plusieurs « règles d'arrêt » établies par les statisticiens pour aider et guider les analyses intermédiaires (moins strictes pour les effets indésirables que pour les bénéfiques du traitement étudié).
 - L'une des approches consiste à arrêter l'essai tôt seulement s'il existe une preuve flagrante (« *overwhelming evidence* »; e.g., $P < 0.001$) qu'une intervention est supérieure à l'autre.
 - Une autre consiste à prévoir des limites d'arrêt (« *stopping boundary* ») qui évoluent en cours d'essai pour devenir progressivement moins strictes à mesure que l'essai progresse vers le total d'inclusions prévu. (les résultats étant de moins en moins susceptibles de changer).

L'arrêt prématuré pour efficacité

PRO:

- Le fait de poursuivre des essais de traitements potentiellement salvateurs et dont l'efficacité est prouvée, pour obtenir au mieux une plus grande précision sur l'estimation de l'effet du traitement, est éthiquement discutable (*"the ethics of continuing trials of proven life-saving treatments to gain at best minor improvements in estimation of treatment effect are questionable"*) ...

CON:

- Les essais de taille réduite donnent des résultats moins fiables
- Et conduisent à une sur-estimation de l'effet du traitement

Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects

Systematic Review and Meta-regression Analysis

JAMA. 2010; 303(12):1180-87.

Dirk Bassler, MD, MSc

Matthias Briel, MD, MSc

Victor M. Montori, MD, MSc

Melanie Lane, BA

Paul Glasziou, MBBS, PhD

Qi Zhou, PhD

Diane Heels-Ansdell, MSc

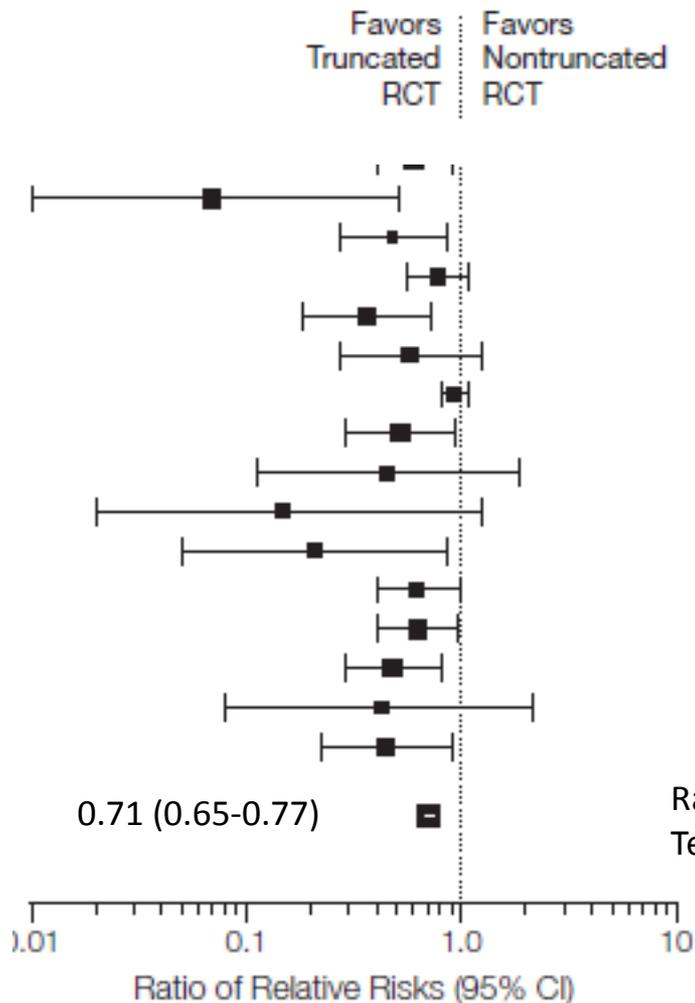
Stephen D. Walter, PhD

Gordon H. Guyatt, MD, MSc

and the STOPIT-2 Study Group

- **Objective** To compare the treatment effect (relative risk, RR) generated from truncated RCTs with that from metaanalyses of RCTs addressing the same question but not stopped early (matched non-truncated RCTs) and to explore factors associated with overestimates of effect.
- **Study Selection** Selected studies were RCTs reported as having stopped early for benefit and matching nontruncated RCTs from systematic reviews. Independent reviewers with medical content expertise, working blinded to trial results, judged the eligibility of the nontruncated RCTs based on their similarity to the truncated RCTs.

Stopping Randomised Trials Early for Benefit



Results 91 truncated RCTs (63 different questions) vs. 424 matching nontruncated RCTs analysed. Of 63 comparisons, the ratio of RRs was ≤ 1.0 in 55 (87%).

Pooled ratio of RR (truncated RCTs vs matching nontruncated RCTs): 0.71 (95% CI, 0.65-0.77).

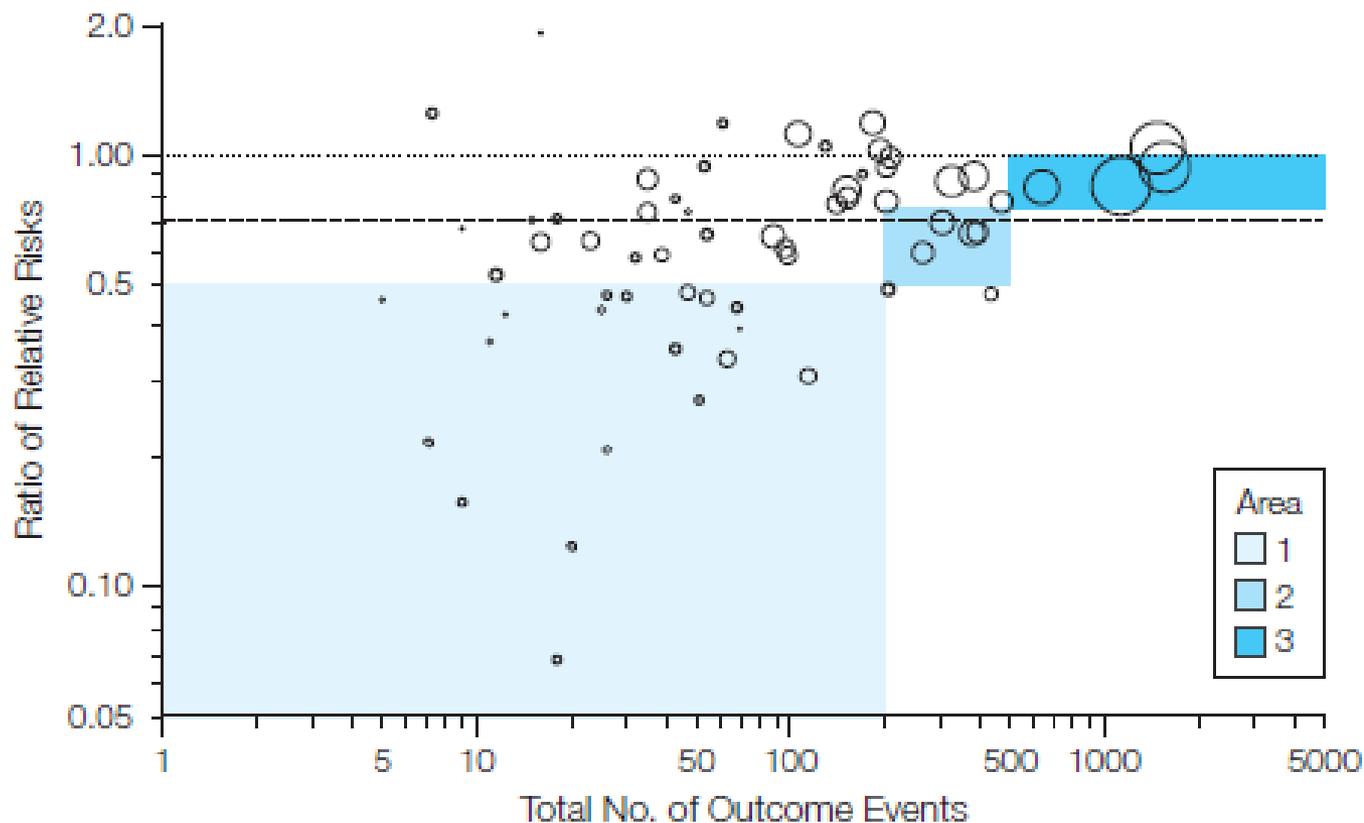
Random effects Test for overall effect: $z = 9.55$ ($P < .001$)
 Test for heterogeneity: $I^2 = 57\%$ ($P < .001$)

Stopping Randomised Trials Early for Benefit

- **Resultats** Cette différence [d'effet] était **indépendante de la définition de règles d'arrêt statistiques et de la qualité méthodologique des études**, appréciée par le maintien de l'aveugle dans l'allocation des traitements et la conduite de l'essai.
- **Les plus grandes différences d'effet du traitement entre les essais randomisés tronqués et nontronqués (ratio of RR, 0.75) apparaissent pour les essais tronqués ayant inclus moins de 500 évènements.**
- Pour 39 des 63 (**62%**) questions posées, **l'effet global des essais non tronqués ne montrait pas d'effet bénéfique significatif.**
- **Conclusions** Les RCT tronqués conduisent à une surestimation d'efficacité par rapport aux essais non tronqués; la différence est d'autant plus importante que les essais sont de petite taille.

Stopping Randomised Trials Early for Benefit

Weighted Bubble Plot Showing the Ratio of Relative Risks (RRs) vs the Total Number of Outcome Events in Truncated Randomized Controlled Trials (RCTs)



Stopping Randomised Trials Early for Benefit

- Un suivi rigoureux d'essai (par un DSMB) comporte la définition a priori de règles d'arrêt basées sur des tests statistiques.
- Ces règles statistiques d'arrêt prédéfinies ne permettent cependant pas d'éviter les biais associés aux arrêts précoces
- et il serait préférable d'utiliser des règles basées sur la survenue d' ***un nombre minimal (élevé) d'événements*** avant d'envisager d'arrêter l'essai.

- Qu'il s'agisse de décision d'arrêt précoce pour effets indésirables ou pour efficacité apparente, les deux catégories sont également sujettes aux mêmes biais.

Stopping Randomised Trials Early for Benefit

- Comparés aux essais conduits à leur terme, les RCTs arrêtés prématurément étaient ***plus souvent publiés dans des journaux prestigieux à fort impact*** (68% vs. 30%, $P < .001$).
- Les investigateurs et les promoteurs d'essais cliniques — en particulier, les firmes produisant les médicaments ou matériels testés — ont des intérêts différents mais convergents à arrêter un essai dès qu'une différence importante entre les groupes étudiés apparaît;
- Et les journaux scientifiques ont également intérêt à publier rapidement des résultats apparemment « intéressants » (« *apparently exciting findings* »).

Stopping Randomised Trials Early for Benefit

- Outre l'obligation éthique pour les DSMB de permettre aux patients de recevoir un traitement efficace dès lors que son efficacité est avérée et qu'il est disponible,
- les DSMB ont également une obligation éthique *vis-à-vis des futurs patients* à leur donner accès à des données précises et fiables - au-delà d'une règle statistique prédéfinie - sur des critères d'évolution importants pour eux et sur les risques et bénéfices du traitement, afin de pouvoir faire des choix éclairés.
- Dans la mesure où des résultats surestimés de l'effet du traitement font l'objet d'une large diffusion, les *patients et leurs médecins risquent d'être abusés lorsqu'ils voudront évaluer la balance risques/bénéfices* et les inconvénients (voire le coût) d'une intervention ainsi insuffisamment évaluée.

Protecting Clinical Trial Participants and Protecting Data Integrity: Are We Meeting the Challenges?

Early Termination of Trials

- The implication of this debate for a DMC is that the DMC, the study sponsors, and the study investigators must *all understand and be comfortable with the criteria for early termination proposed* as the basis for trial monitoring, with the understanding that *unanticipated issues may always arise that would lead a DMC to ignore the pre-specified criteria.*
- For example, the efficacy boundary could be crossed, but an unanticipated safety concern could have arisen so that further study is needed to determine whether benefit outweighs the risk.

Stopping rules

Au-delà des bornes statistiques fixées pour l'arrêt de l'essai, d'autres facteurs vont influencer la nature et la fiabilité de la décision, parmi lesquels:

- La comparabilité des groupes étudiés,
- L'évaluation exhaustive et non biaisée du devenir des patients inclus,
- L'observance du traitement,
- La cohérence des résultats entre les critères de jugement primaires et secondaires,
- La cohérence des résultats entre les sous-groupes examinés,
- Ainsi que la cohérence avec d'éventuelles données externes à l'étude.

Efficacy and Safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in Severe Sepsis

OPTIMIST Study

A Randomized Controlled Trial

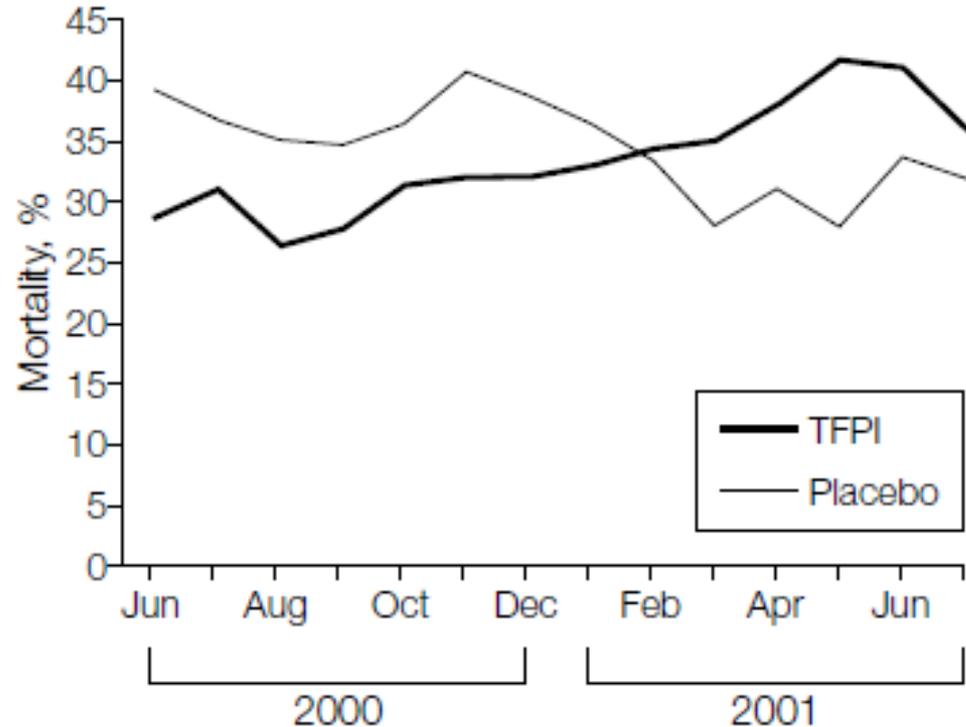
- Recombinant tissue-factor pathway inhibitor, r-tfpi, tifacogin) vs. placebo for the treatment of selected patients with severe sepsis
- Planned enrolment 1550 pts
- An independent, unblinded DMC evaluated the safety, futility, and efficacy of tifacogin during 4 formal prospectively defined interim analyses.
- 2nd interim analysis (722 pts), 28-d all-causes mortality
 - 38.9 % Placebo
 - 29.1 % R-tfpi, (P = 0.006)

« did not cross the predetermined boundary for stopping the trial (P=0.002) at the time of the interim analysis. »

L'Exemple de l'Essai Tifacogin

Data and Safety Monitoring Board:

- **E. P. Dellinger** (chair), *Washington University, Seattle, USA*;
- **Tom Fleming**, PhD, *Washington University, Seattle, USA*;
- **M. P. Fink**, *University of Pittsburgh, Pa*;
- **T. van der Poll**, *Academic Medical Center, Amsterdam, NL*;
- **J. Cohen**, *Imperial College School of Medicine, London, England*.



- recruitment was continued until the predetermined sample size was reached, and the very strong trend favoring tifacogin vanished (r-tfpi, 34.2 % vs. placebo 33.9 %).



EFFICACY AND SAFETY OF RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C FOR SEVERE SEPSIS

GORDON R. BERNARD, M.D., JEAN-LOUIS VINCENT, M.D., PH.D., PIERRE-FRANCOIS LATERRE, M.D., STEVEN P. LAROSA, M.D.,
JEAN-FRANCOIS DHAINAUT, M.D., PH.D., ANGEL LOPEZ-RODRIGUEZ, M.D., JAY S. STEINGRUB, M.D., GARY E. GARBER, M.D.,
JEFFREY D. HELTERBRAND, PH.D., E. WESLEY ELY, M.D., M.P.H., AND CHARLES J. FISHER, JR., M.D.,
FOR THE RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C WORLDWIDE EVALUATION IN SEVERE SEPSIS
(PROWESS) STUDY GROUP*

- Primary efficacy end point : 28 days all-cause mortality.
- Trial designed to enroll 2280 patients; two planned interim analyses by an independent DSMB occurred after 760 and 1520 patients had been enrolled.
- Statistical guidelines to suspend enrollment [*stopping rule*] if drotrecogin alfa activated was found to be significantly more efficacious than placebo were determined a priori and used the O'Brien–Fleming spending function according to the method of Lan and DeMets.

L'Essai pivot Protéine C activée (Xigris®)

Data Safety and Monitoring Board:

- S. Opal*, E. Abraham*, J. Wittes, S. Lowry*

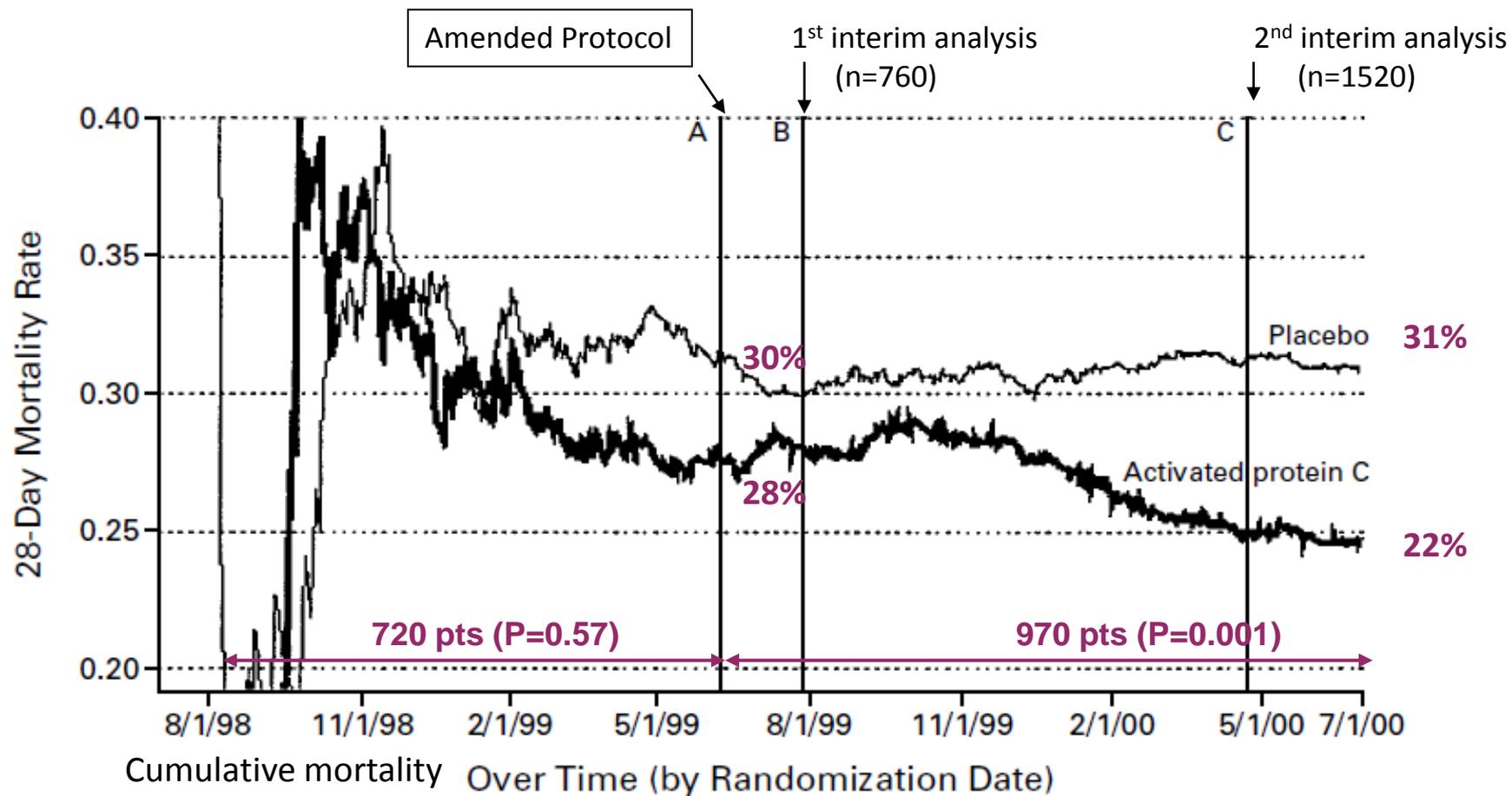
VARIABLE	PLACEBO GROUP	DROTRECIGIN	P VALUE†
		ALFA ACTIVATED GROUP	
	no./total no. (%)		
Treated patients			
Nonstratified analysis	259/840 (30.8)	210/850 (24.7)	0.005
Stratified analysis¶			0.005
Protein C deficiency			
Yes	215/670 (32.1)	182/709 (25.7)	0.009
No	28/105 (26.7)	14/90 (15.6)	0.06
Unknown	16/65 (24.6)	14/51 (27.5)	0.73
Randomized patients 			
Nonstratified analysis	268/857 (31.3)	216/871 (24.8)	0.003

« At the time of the second interim analysis of data from 1520 patients, enrollment was suspended because the differences in the mortality rate between the two groups exceeded the a priori guideline for stopping. »

Les évolutions de l'essai Prowess

- En Juin 1999, (720 patients inclus), le **promoteur a décidé de modifier le protocole**, en aveugle mais avant la 1^o analyse intermédiaire du DSMB, avec exclusion des pts:
 - **Greffés (Moelle ou organe solide), cancer métastasé, pancéatite,**
 - **Pas d'engagement pris de traitement maximal.**
 - **Défaillance viscérale évoluant depuis > 24 h à l'inclusion.**
- Ces changements ont entraîné une **modification de la population incluse** dans le sens de patients ayant une pathologie sous-jacente moins sévère mais une gravité plus importante de l'infection aigue.
- De plus, une **nouvelle formulation du placebo** (0.1 % albumine à la place de soluté salé) était introduite, et le taux de protéine C a été éliminé des variables d'analyse primaire.
- Enfin, en Aout 1999, un **nouveau lot de cellules** utilisées pour produire la protéine C activée recombinante a été utilisé.

Les évolutions de l'essai Prowess



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 31, 2012

VOL. 366 NO. 22

Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock

V. Marco Ranieri, M.D., B. Taylor Thompson, M.D., Philip S. Barie, M.D., M.B.A., Jean-François Dhainaut, M.D., Ivor S. Douglas, M.D., Simon Finfer, F.R.C.P., Bengt Gårdlund, M.D., John C. Marshall, M.D., Andrew Rhodes, M.D., Antonio Artigas, M.D., Ph.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Vivian Thompson, M.P.H., Jonathan Janes, M.B., B.Ch., William L. Macias, M.D., Ph.D., Burkhard Vangerow, M.D., and Mark D. Williams, M.D., for the PROWESS-SHOCK Study Group*

10 years later...

- Planned enrollment of **1500 patients** ($\alpha = 0.05$; $\beta = 80\%$) to detect an absolute difference of 7 % (20% relative risk reduction) in the primary outcome of 28-day mortality from a placebo rate of 35%.
- The protocol specified an increase in sample size if the 28-day mortality for 750 patients was less than 30%: Aggregate mortality after recruitment of 750 patients was 27.6%; therefore, we increased the sample size to 1696 on May 12, 2010.
- An independent DSMB conducted all interim analyses.

PROWESS-Shock: the DMC Charter...

... en béton armé

- The DMC recommended the final stopping rules for the study and these were accepted by the Steering Committee.
- **Two interim analyses** are planned, by an **independant statistician**; the first after approximately **one-third** and the second after **two-thirds** of the planned number of subjects have completed 28 days of follow up. The DMC will be supplied with **unblinded data**; these data **will not be seen by the steering committee or the sponsor**.
- For the first interim analysis, **no efficacy stopping rules** are planned.
- For the second interim analysis at 1,000 patients, an **efficacy stopping guideline** is proposed if DAA is superior to placebo at a ***P* value of ≤ 0.001 and if at least 250 deaths have occurred**. At this point, we reason that such an effect would be compelling and would be sufficient to convince many clinicians to **change their practice**.
- We decided **against a formal futility stopping guideline** because of the importance to determine with as much certainty as possible whether DAA is ineffective and thus discontinue its use in usual care. However, the independent DMC **may recommend the trial be stopped for safety concerns at any time**.

PROWESS-Shock: Outcomes

Table 2. Study Outcomes and Adverse Events.*

Outcome	Drotrecogin Alfa (Activated)	Placebo	Relative Risk (95% CI)	P Value
Death — no./total no. (%)				
At 28 days	223/846 (26.4)	202/834 (24.2)	1.09 (0.92–1.28)	0.31
At 90 days	287/842 (34.1)	269/822 (32.7)	1.04 (0.90–1.19)	0.56
At least one serious adverse event by day 28 — no./total no. (%)‡	119/833 (14.3)	96/833 (11.5)	1.23 (0.96–1.59)	0.11
At least one bleeding event during treatment period — no./total no. (%)				
Nonserious	72/833 (8.6)	40/833 (4.8)	1.80 (1.23–2.61)	0.002
Serious	10/833 (1.2)	8/833 (1.0)	1.25 (0.49–3.15)	0.81
Cerebral hematoma, cerebral or subarachnoid hemorrhage, or hemorrhagic stroke by day 28 — no./total no. (%)	3/833 (0.4)	3/833 (0.4)	1.00 (0.20–4.90)	1.00

PROWESS-Shock

Une Transparence extreme...

- DATA MONITORING COMMITTEE:**

Arthur S. Slutsky, Toronto, Canada
(Chair)

Gordon Guyatt, McMaster Univ.,
Hamilton, Ontario, Canada - **Derek
Angus**, University of Pittsburgh, United
States - **Tim Evans**, Royal Brompton
Hospital, London, UK – **Ray Carroll**,
Texas A&M University, Galveston, TX,
United States - **Charles Weijer**,
University of Western Ontario, London,
Ontario, Canada.

12. PROWESS-SHOCK Committee Remuneration

Lilly paid the members of the SC or their employing institutions for time spent performing committee activities. In accordance with our published Memorandum of Understanding¹ the amounts paid to each committee member is stated below. Time spent in preparation of manuscripts and lecture materials was not remunerated by Lilly.

Steering Committee (in USD):

Philip S. Barie	\$48,553.60
Jean-Francois Dhainaut	\$46,250.00
Ivor S. Douglas	\$69,250.00
Simon Finfer*	\$361,118.67
Bengt Gardlund	\$71,652.42
John C. Marshall	\$7,467.71
V. Marco Ranieri (Co-PI)	\$138,360.47
Andrew Rhodes	\$51,500.00
B. Taylor Thompson (Co-PI)	\$71,156.25

*Fees paid to The George Institute for Global Health

Data Monitoring Committee

Derek Angus	\$21,587.50
Raymond Carroll	\$12,062.50
Timothy Evans	\$8,000.00
Gordon Guyatt*	\$8,625.00
Arthur S. Slutsky (Chair)	\$67,272.00
Charles Weijr	\$20,980.00

*Fees paid to McMaster University and directed to support the CLARITY research group.

1. Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1935-47.

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D.,

N Engl J Med Jan 16, 2013.

Patients:

- Rechute de colite à *C. difficile* après ≥ 1 traitement adéquat (≥ 10 j vancomycin, ≥ 125 mg x4 /d ou metronidazole, 500x3/j).

Non-Inclusions:

- Immunodépression chronique (chimiothérapie, infection HIV et CD4 <240, corticothérapie prolongée prednisolone ≥ 60 mg /j);
- Autre traitement antibiotique en cours à l'inclusion;
- Hospitalisation en réanimation; vasopresseur; espérance de vie <3 mois.

Traitements:

- Ttmt court par vancomycine (500 mg p.o. x 4 /j x 4 – 5 j), suivi de lavage colique (4 L macrogol (Klean-Prep), puis instillation duodénale de suspension de selles de donneur;
- Vs. ttmt standard par vancomycine (500 mg p.o. x4/j x 14 j);
- ou a ttmt standard vancomycine et lavage colique J4 - 5.

Critère de jugement:

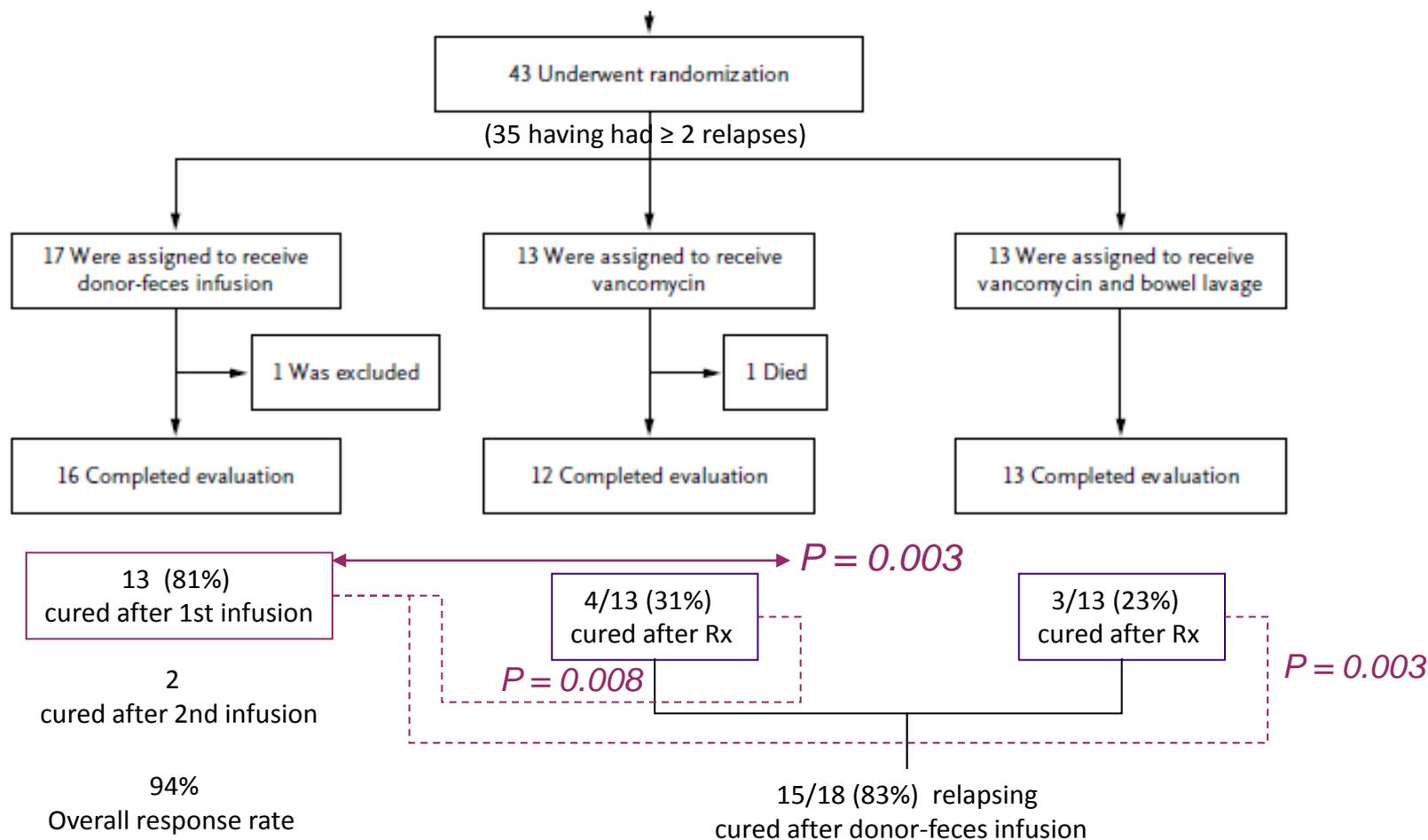
- Guérison sans rechute dans les 10 semaines après le début du ttmt.

L'essai Transplantation fécale - CDAD

- Essai **ouvert, de supériorité** comparé à la vancomycine, avec ou sans lavage colique.
- Différence absolue d'efficacité attendue 30% (90% vs. 60%)
- 38 pts / groupe ($\alpha = 0.025$, test unilatéral; $\beta=0.80$)
- 40 pts/groupe prévus (total 120).

- In the course of 2009, the coordinating team became aware of an (unexpected) **extremely low response rate in the two control arms**, below the 60% used in the sample size calculation.
- The principal investigator subsequently requested the DSMB for advice.
- The DSMB was granted a mandate to perform a formal interim analysis for efficacy when at least 40 patients (1/3 of the anticipated total sample size) had a complete follow-up.
- This **single interim analysis for efficacy was unforeseen** and the DSMB biostatistician decided to apply the Haybittle-Peto stopping boundary (**$P<0.001$**).

L'essai Transplantation fécale - CDAD



L'essai Transplantation fécale - CDAD

Une décision très discutable:

- Essai ouvert, de supériorité
- Pathologie non grave
- Très faible effectif
- Règle d'arrêt respectée?
- Effet apparemment important lié à un taux d'échec inhabituellement élevé du traitement standard
- Suivi bref < 3 mois
- safety concerns ?

- *Mais une étude fort « scoopy »...pour le NEJM*

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Safety

Efficacy

Futility = préserver les ressources ?

Enteral Omega-3 Fatty Acid, -Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury

- **Rationale:** Les lipides insaturés omega-3 (n-3), associés à l'acide linoléique et aux antioxydants, pourraient atténuer la réponse inflammatoire et améliorer l'oxygénation et le devenir des patients atteints d'IRA-ALI.
- **Design:** Etude multicentrique, randomisée, contrôlée en double-aveugle contre placebo, conduite dans 44 hôpitaux (Jan 2008 – Fev. 2009) participants au réseau ARDS-net du NHLBI (Dessin factoriel avec étude EDEN).
- **Interventions:** supplémentation d'apport entéral du mélange testé vs. apport standard isocalorique débuté dans les 48h de la survenue d'un ALI nécessitant la VM.
- **Primary End-point:** Nb de jours vivant sans ventilation (VFDs) à J28.
- **Secondary end points:** Mortalité J60, nb de jours hors réanimation et sans défaillance viscérale, taux de cytokines et de leucotriènes, et survenue d'infection.
- **Planned recruitment:** Objectif de + 2.25 VFDs, partant de 14 VFDs (sd 10.5); nb maximal de patients prévus: 1000 patients ($\beta = 90\%$, $\alpha=0.025$), avec 4 analyses intermédiaires prévues.

The OMEGA Trial

- L'étude a été suivie par une analyse séquentielle en grappes utilisant des frontières d'arrêt asymétriques pour l'efficacité et la futilité.
- Critère de jugement ppal: nb de jours vivants sans ventilation (VFDs)
- Analyses par le DSMB indépendant:
 - 60 pts : analyse des taux sériques d'acides gras insaturés n-3
 - 100 patients: 1° analyse de tolérance
 - 1° analyse intermédiaire d'efficacité après l'inclusion de 272 patients (~25%).
- Essai arrêté pour « futilité » après cette 1° analyse intermédiaire (143 groupe n-3 + 129 pts groupe contrôle).
- *The DSMB recommended terminating the study at the 1st interim analysis because the primary end point (VFDs) and the major secondary end point (mortality) crossed the **predefined futility boundaries**.*

The OMEGA Trial

- VFDs :
 - n-3 supplement: 14.0 ± 11.1 vs. Controls: 17.2 ± 10.2
 - -3.2 [95% CI, -5.8 to -0.7]) ; $P=0.02$
- ICU-free days : 14.0 ± 10.5 vs. 16.7 ± 9.5 ; $P=0.04$.
- 60-d deaths: 38 / 143 pts (26.6% [19.3%-33.8%]) vs. 21 / 129 (16.3% [9.9%-22.7%]); $P=0.054$, adjusted =.11

Table 3. Clinical Outcomes^a

Outcome	Mean (SD)		Difference (95% CI)	P Value
	n-3 (n = 143)	Control (n = 129)		
Ventilator-free days from day 1 to day 28	14.0 (11.1)	17.2 (10.2)	-3.2 (-5.8 to -0.7)	.02
Death before discharge home, % (95% CI)				
Unadjusted	26.6 (19.3-33.8)	16.3 (9.9-22.7)	10.3 (0.7 to 19.9)	.054
Adjusted for differences in baseline covariates	25.1 (9.2-41.0)	17.6 (3.3-31.9)	7.5 (-3.1 to 18.1)	.11
No. of days not spent in an intensive care unit from day 1 to day 28	14.0 (10.5)	16.7 (9.5)	-2.7 (-5.1 to -0.3)	.04
No. of days without failure of circulatory, coagulation, hepatic, or renal organs from day 1 to day 28	12.3 (11.1)	15.5 (11.4)	-3.2 (-5.9 to -0.5)	.02

^aPatients discharged from the hospital alive before 60 days are considered alive for all-cause 60-day hospital mortality. Mortality was adjusted for age, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III score, plateau pressure, missing plateau pressure, number of organ failures, and the alveolar-arterial difference in P_{aO_2} .

DSMB : Vraie ou Fausse sécurité ?

Les débats en cours:

Confidentialité et communication interne ou
externe à la recherche?

Indépendance des DSMB

Conflits d'intérêt

Les délibérations du DMC doivent-elles être « ouvertes » ou « fermées » (voire rendues publiques)?

- Il y a un accord fort sur le fait que le DMC doit tenir à la fois une session « ouverte » et une session « fermée ». L'objectif est de "*preserve confidentiality while maximising the opportunities for interaction with all individuals who would have valuable input for the committee*".
- La session « ouverte » se tient en présence des membres du comité de suivi, des investigateurs, de membres du comité de pilotage, éventuellement de représentants du promoteur, et du statisticien chargé de l'analyse de l'étude (e.g. the FDA). Elle n'est cependant pas publique.

DMC's closed session

- La participation à la session « fermée » est restreinte à ceux ayant le droit d'accès aux données levée d'aveugle: en pratique, il s'agit des membres du DMC et du statisticien chargé de l'analyse de l'essai.
- Durant cette session, le DMC pourra examiner et discuter les données d'efficacité et de tolérance par groupe de traitement.

L'information des patients

- Nous suggérons que les participants à une étude soient informés de la présence d'un DSMB dans un essai, ainsi que du fait que celui-ci peut être amené à recommander de poursuivre un essai, même en présence de données suggérant des différences notables entre les interventions comparées;
- De plus, les patients devraient être informés du fait que les résultats d'analyses intermédiaires ne leur seront pas nécessairement transmises ni même à leurs médecins, même en présence d'une tendance à la supériorité d'un traitement sur l'autre, de manière à préserver la valeur scientifique de l'étude.



N Engl J Med 2010; 363(5): 477-78.

Don't Mess with the DSMB

Jeffrey M. Drazen, M.D., and Alastair J.J. Wood, M.D.

- En Mai 2007, le *Journal* a publié une méta-analyse des essais randomisés portant sur la rosiglitazone, montrant un *risque accru d'évènements indésirables cardiovasculaires* parmi les diabétiques recevant le produit, comparativement aux patients contrôles (1)
- L'industriel fabricant le médicament (GlaxoSmithKline), a alors rapidement sollicité le comité de pilotage et le DSMB d'un autre essai en cours (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes, RECORD) pour leur demander de conduire et publier une analyse intermédiaire sur les données de l'étude.
- Nous avons publié cette analyse en Juin 2007 (2), mais n'étions pas complètement informés (« *not fully aware* ») des interventions de GSK jusqu'en février dernier.
- Si une situation d'équipoise persistait, l'essai RECORD aurait du être poursuivi sans être perturbé par cette analyse intermédiaire non planifié, sans la publication de cette analyse, sans commentaires du DSMB, et sans communication avec les investigateurs, bref sans mettre en péril l'intégrité de l'essai.

1. NEJM 356:2457-71.

2. Home PD, Pocock SJ, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28-38.



N Engl J Med 2010; 363(5): 477-78.

Don't Mess with the DSMB

Jeffrey M. Drazen, M.D., and Alastair J.J. Wood, M.D.

- Le 2° exemple concerne l'essai SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), visant à déterminer si l'ezetimibe, un agent hypolipémiant avait un effet bénéfique chez les patients ayant un rétrécissement aortique.
- L'analyse des données de cet essai *suggérait un risque accru inattendu de survenue de cancers et de décès par cancer parmi les patients traités par ezetimibe et simvastatine* par comparaison aux patients ne recevant pas le traitement (1)
- Les promoteurs (Merck et Schering-Plough), ont contacté les investigateurs et les DSMBs de *deux essais sur l'ezetimibe* alors en cours, l'essai SHARP (Study of Heart and Renal Protection) and l'essai IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), pour *lever l'aveugle sur les données sur les cancers dans ces 2 essais*.
- En 2008, nous avons publié les résultats de ces analyses (2) mais n'étions pas informés du rôle joué par les promoteurs et de leur interactions avec les investigateurs et les DSMBs, jusqu'à ce que nous recevions de l'un des auteurs une description du contexte et du processus utilisé pour aboutir à la levée d'aveugle sur ces données (3).

1. Rossebø AB, Pedersen TR, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359:1343-56.
2. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008;359:1357-66.
3. Califf RM, Harrington RA, Blazing MA. Premature release of data from clinical trials of ezetimibe. N Engl J Med 2009;361: 712-7.



Don't Mess with the DSMB

Jeffrey M. Drazen, M.D., and Alastair J.J. Wood, M.D.

- Dans ces 2 exemples, une firme commerciale a décidé de lever l'aveugle sur certains aspects d'une étude en cours, plutôt que de laisser le DSMB exercer pleinement son rôle essentiel et prendre en responsabilité les mesures appropriées vis-à-vis des participants à l'essai et de la communauté médicale et des patients.
- *Le Journal examinera de près à l'avenir l'indépendance des DSMBs* lors de soumissions associées à des décisions qui doivent être prises par un DSMB indépendant. Cela concerne des manuscrits rapportant des essais arrêtés précocement pour toxicité ou pour efficacité ou portant sur des analyses intermédiaires.



Don't Mess with the DSMB

Jeffrey M. Drazen, M.D., and Alastair J.J. Wood, M.D.

- Ces incidents et d'autres ont *miné la confiance dans la capacité des essais à fonctionner avec l'indépendance requise vis-à-vis de leur promoteur*. La manière dont les DSMBs sont construits *a conduit à une perte de leur crédibilité...*
- Beaucoup de firmes, n'ont pas accordé aux *DSMB l'indépendance qu'une telle structure réclame*;
- Les partenaires des essais perçoivent ainsi les DSMB comme étant *au service du promoteur plutôt que comme des structures indépendantes et intègres* mettant leur position en balance au service de l'avancement du savoir médical.
- *Aussi, nous proposons des changements majeurs dans la manière dont les DSMB sont constitués, sont financés, et rendent compte, quelle que soit la nature du promoteur, public ou privé.*

Quels éléments caractérisent « l'indépendance » des membres du DSMB ?

- No stock ownership in drug company
 - No stock transaction in the company (if previously holding stock)
 - No large consulting arrangements with the sponsor
 - No frequent speaking engagements on behalf of the intervention⁶⁴
 - Career is not tied up in a product or technique
 - No hands-on participation in the trial
 - No involvement in the running of the trial
 - No emotional involvement in the trial
 - No intellectual conflict, e.g. prior belief in the trial's experimental arm³²
 - No involvement in regulatory issues relevant to the trial procedures
 - No investment (financial or intellectual) in competing products
 - *No involvement in the publication⁶⁶ (see question 23)*
-

Italics refer to minority opinion.

Jusqu'où faut-il aller en terme d'indépendance des membres (du statisticien) du DMC?

Model	DMC members	Analysis statistician	Example
1 ^o	Independent	Independent	All DMC members and the analysis statistician are independent of the trial, i.e. the analysis statistician is neither the main trial statistician nor the DMC statistician, and attends any part of the meeting the DMC wishes
2 ^o	Independent	Trial statistician	The DMC members are independent of the trial. The trial statistician is responsible for producing the interim analyses and attends any part of the meeting the DMC wishes
3	Not all independent	Trial statistician	At least one of the DMC members is not independent including, e.g. the PI, but there may be some independent members. The trial statistician is responsible for producing the interim analyses and attends any part of the meeting the DMC wishes

Models 1 and 2 present an independent data monitoring committee (IDMC) whereas model 3 presents a non-IDMC which may be internal or open.

^o The DMC members attend all parts of the meeting. However, there may be other non-decision-making (and non-independent) attendees for open sessions of the meeting. These would include at least the analysis statistician, but also could include the sponsor and representatives of the investigators who do not attend closed sessions. The trial statistician is responsible for producing the interim analyses in model 2, but not in model 1.

Protecting Clinical Trial Participants and Protecting Data Integrity: Are We Meeting the Challenges?

PLoS MEDICINE 2012; 9(6): e1001234.

Susan S. Ellenberg*

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia

- Des controverses se sont fait jour sur certains aspects du monitoring et suivi par les DMC.
- Les moyens utilisés pour **s'assurer de l'indépendance** de ceux qui réalisent et examinent ces analyses, ainsi que la **confidentialité des données** issues de ces analyses varient de manière substantielle selon le type d'essai et son promoteur/financier.
- Le modèle du "**statisticien indépendant**", qui fait appel à un statisticien différent de celui de l'étude pour analyser les données intermédiaires et les transmettre au DMC, reste controversé, mais est une garantie supplémentaire pour l'intégrité de la recherche.
- Les règles d'arrêt d'essai doivent être **bien comprises et approuvées par l'ensemble** des parties prenantes, et appliquées sauf s'il se produit des **événements inattendus** qui interfèrent avec l'appréciation du risque/bénéfice de l'intervention testée.
- **Le degré de responsabilité éventuelle des membres de DMC** est un sujet important qui n'a pas été jusqu'ici pris en compte par les industriels ou les agences gouvernementales.

Conclusion: DSMB, vraie ou fausse sécurité?

Une nécessité pour les essais « à risque » et une vraie sécurité, à condition que :

- la planification de l'étude soit bien faite
- La « feuille de route » soit clairement définie et acceptée par tous
- L'indépendance du DSMB soit assurée par sa composition et des règles de fonctionnement claires vis-à-vis du promoteur et des investigateurs et autres structures de l'essai.