

คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยในการวิจัย
(Data and safety monitoring board)

เนื่องจากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประเทศไทย ได้ดำเนินการวิจัยเกี่ยวกับยาเสพติด เรื่อง "Reducing Youth Drug-Related HIV/STDS Risk in Thailand (RO1-DA-14702)" ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยคือผู้ใช้ยาเสพติด ซึ่งเป็นกลุ่มบุคคลที่มีโอกาสได้รับอันตรายได้ง่าย จากแรงกดดันทางสังคมด้านการบังคับใช้กฎหมายและเงื่อนไขทางด้านความปลอดภัยพื้นฐานต่างๆ ด้วยความตระหนักถึงเรื่องเหล่านี้เราจึงแต่งตั้งคณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยที่เป็นอิสระ เพื่อประเมินความเสี่ยงในระหว่างการเข้าร่วมโครงการนี้ และกำกับดูแลข้อมูล และความก้าวหน้าในการดำเนินงานอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าอาสาสมัครได้รับการคุ้มครองและได้รับประโยชน์สูงสุดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย

องค์ประกอบของคณะกรรมการ

คณะกรรมการควรประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญในงานวิจัยสาขาที่เกี่ยวข้องได้แก่ แพทย์ นักสังคมศาสตร์ นักสถิติ นักระบาดวิทยา นักจริยธรรม นักวิจัยจากนอกสาขา และสมาชิกจากนอกสถาบันวิจัยและนอกมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยทั่วไปจะประกอบด้วยสมาชิกจำนวนสามถึงเจ็ดคนจำนวนสมาชิกขึ้นอยู่กับระยะของการวิจัย ลักษณะและความซับซ้อนของการออกแบบและการวิเคราะห์ของโครงการวิจัย

ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางอาจได้รับเชิญเข้าร่วมประชุมตามความจำเป็น ในฐานะสมาชิกที่ไม่ได้สิทธิในการออกเสียง

หน้าที่ความรับผิดชอบของคณะกรรมการ

1. พิจารณาเพื่อประเมินความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งประกอบด้วย
 - 1.1. พิจารณาระเบียบวิธีวิจัย ในเรื่องวิธีการวิจัย ผลที่คาดว่าจะได้รับ เกณฑ์การประเมิน ขอบเขตประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
 - 1.2. พิจารณาการดำเนินการวิจัย ในเรื่องวิธีการได้มาซึ่งข้อมูล ระยะเวลาดำเนินการและลักษณะของประชากรที่ศึกษา
 - 1.3. พิจารณาการเก็บข้อมูลในเรื่อง วิธีการเก็บข้อมูล การส่งต่อข้อมูล และการรักษาความลับของข้อมูล
 - 1.4. พิจารณาคุณภาพของข้อมูล ในเรื่องกระบวนการให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วน และข้อมูลนั้นได้รับการวิเคราะห์อย่างถูกต้อง
 - 1.5. ให้ข้อสังเกตหากพบว่าการเปลี่ยนแปลงหรือแก้ไขระเบียบวิธีวิจัย
 - 1.6. ให้ข้อสังเกตหากพบสถานการณ์ไม่พึงประสงค์ในการวิจัย
 - 1.7. พิทักษ์ความลับของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
2. มีอำนาจตัดสินใจที่จะให้ดำเนินการวิจัยต่อ ให้ปรับเปลี่ยนระเบียบวิธีวิจัย หรือให้หยุดดำเนินการวิจัย หากพบว่างานวิจัยนั้นๆอาจมีผลกระทบต่อสิทธิมนุษยชน หรือเกิดภัยอันตรายใดๆต่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
3. คณะกรรมการอาจให้คำแนะนำแก่สถาบัน คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมและผู้วิจัย เกี่ยวกับการขยายเวลาในการดำเนินงานวิจัยและผลสรุปของการศึกษาวิจัย คณะกรรมการมีสิทธิในการออกความคิดเห็นหรือแนะนำในเรื่องที่มีความกังวลอย่างเป็นทางการเป็นลายลักษณ์อักษร

การประชุมของคณะกรรมการ

ความถี่ในการประชุมร่วมกันของคณะกรรมการขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยได้แก่ อัตราการรับอาสาสมัคร ประเด็นเรื่องความปลอดภัยหรือผลข้างเคียงที่คาดว่าจะเกิด ความเพียงพอของข้อมูล และในกรณีที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลในระหว่างเวลาดำเนินงานวิจัย การประชุมครั้งแรกของคณะกรรมการควรทำก่อนที่โครงการวิจัยเริ่มดำเนินงานเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อพิจารณาโครงร่างวิจัย วางเงื่อนไขการตรวจสอบข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล กำหนดองค์ประชุม และวางแนวทางสำหรับการตรวจสอบโครงการวิจัย หลังจากทีโครงการวิจัยเริ่มดำเนินงาน คณะกรรมการควรมีการประชุมร่วมกันบ่อยเท่าที่จะทำได้อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

ค่าตอบแทนของคณะกรรมการ

คณะกรรมการจะไม่ได้รับค่าตอบแทนจากการปฏิบัติหน้าที่ แต่จะได้รับการสนับสนุนค่าเดินทาง เบี้ยเลี้ยงประชุม และค่าที่พักตามความจำเป็น จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Guidelines for Developing a Data and Safety Monitoring Plan

Introduction

The National Institute on Drug Abuse (NIDA), to assist grantees conducting or planning to conduct clinical trials, has developed these guidelines for data and safety monitoring (DSM) plans, in accordance with NIH requirements. The purpose of the DSM plan is to ensure the safety of participants in clinical trials and the validity of trial results.

Grant applicants must submit a general description of the DSM plan as part of the research grant application. The Scientific Review Group will review the DSM plan and any comments or concerns will be included in the summary statement. A detailed DSM plan must be submitted to and approved by NIDA before the trial begins. The responsibility for compliance with the DSM plan rests with the grant recipient.

These guidelines do not take the place of Institutional Review Board (IRB) guidelines, Food and Drug Administration (FDA) requirements, or special NIH guidelines, e.g., NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules. Specifically, Phase I and II gene transfer trials must comply with additional requirements imposed by NIH Guidelines, e.g., reporting of adverse events to the Office of Biotechnology Activities.

Background

In June of 1998, NIH issued a policy stating that “each Institute or Center (IC) in NIH should have a system for the appropriate oversight and monitoring of the conduct of clinical trials to ensure the safety of participants and the validity and integrity of the data for all NIH-supported or conducted clinical trials.” According to this policy, data and safety monitoring is required for all types of clinical trials, including physiologic, toxicity, and dose-finding studies (Phase I); efficacy studies (Phase II); efficacy, effectiveness and comparative trials (Phase III); etc. It includes all types of intervention studies, whether medication or non-medication (e.g., behavioral, prevention, diagnostic) trials. Monitoring should be commensurate with the study risks. This policy provides each IC with the flexibility to implement the requirement for data and safety monitoring as appropriate for its clinical research activities. (<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>)

Further guidance to this policy

(<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>), released in June of 2000, stated that beginning with the October 2000 receipt date, investigators must submit a monitoring plan for Phase I and Phase II clinical trials to the IC before the trial begins. Also, a general description of data and safety monitoring plans must be included as part of the competing grant application.

Trials that require a DSM Plan/Board

Figure 1 shows a decision tree to determine the need of a DSM plan and/or a DSM Board. According to the NIH DSM policies, DSM plans are required for all clinical trials

of all phases for which grant support is sought. For the purpose of these guidelines, a clinical trial is a prospective study to test the effect of a biomedical or behavioral intervention in human subjects. It includes medications, herbal/nutritional supplements, physical interventions, behavioral interventions, prevention trials, and/or diagnostic tools that affect the outcome of the study participants.

The requirement of a DSM plan covers career and training awards in which the trainee has direct responsibility for conducting a clinical trial or in which award funds directly support a clinical trial.

Grants that include multiple clinical trials must submit a DSM plan to NIDA prior to initiation of each new trial. Initial funding of a grant and continuation of funding will be contingent on the Institute's acceptance of the DSM plans.

In addition to the DSM plan, a Data and Safety Monitoring Board (DSMB) is generally required for Phase III clinical trials. For earlier medication trials (Phase I or II) and some behavioral clinical trials, a DSMB may be appropriate if the study has multiple clinical sites, is blinded, tests a high-risk intervention, or is conducted in vulnerable populations. Generally, Phase III trials involve larger numbers of subjects, but size is not a specific criterion for this designation.

The purpose of the DSMB is to monitor the safety of the interventions and the validity and integrity of the data from clinical trials that require a DSMB. The decision to establish a DSMB is commensurate with the level of risk and/or the number of treatment sites participating in the study. A DSMB may be required by the grantee's institution, but the ultimate decision rests with the sponsoring Institute. In conducting its reviews and making recommendations, the DSMB works to assure that the safety of study subjects is protected while the scientific goals of the study are being met. In monitoring the data and safety of the trial, The DSMB may recommend continuation of the trial, modifications to the trial, or termination of the trial in the event of overwhelmingly significant efficacy difference between groups or unacceptable adverse events.

Adverse events are defined as any untoward medical occurrence that may present itself during treatment or administration of an intervention, and which may or may not have a causal relationship with the treatment. Serious adverse events are defined as any medical occurrence that results in death; is life-threatening; requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; creates persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defects. Adverse events and serious adverse events may occur in medication and non-medication trials. In non-medication trials, for example, AEs may include suicidal ideation/attempts, drug or alcohol overdose/withdrawal, etc. Guidance about definitions and reporting of AEs and SAEs can be obtained at:

- <http://grants2.nih.gov/grants/guide/notice-files/not99-107.html>
- <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche3.pdf>
- <http://www.fda.gov/cder/guidance/1888dft.htm>
- <http://www.fda.gov/medwatch/safety/3500.pdf>

Elements of a DSM plan

The overall elements of the DSM plan may vary depending on the potential risks, complexity, and nature of the trial. They also depend on whether it is an initial or a detailed DSM plan.

Initial DSM plan

Research grant applications that involve clinical trials must include a general description of the DSM plan. The PHS 398 application instruction indicates where to place this description and what to include. The initial DSM plan should include a brief description of data management methods, collection and reporting of Adverse Events (AE) and Serious Adverse Events (SAE), medical safety measures, communication plan with IRB/FDA/NIDA, interim analysis plans, and content and frequency of DSM reports to NIDA. The entity responsible for monitoring should be specified. The Scientific Review Group reviews the initial DSM plan and may provide comments or concerns, which are included in the summary statement. Appendix B, C, and D have samples of initial DSM plans for pharmacotherapy, behavioral, and prevention trials, respectively.

Detailed DSM plan

A detailed DSM plan must be submitted to and approved by NIDA before starting a new trial. Appendix A has a checklist of the basic elements of a detailed DSM plan. The responsibility for compliance with the DSM plan rests with the grant recipient. Notice of Grant Awards (NGA) will include terms to put into effect NIH DSM policies.

The detailed DSM plan should include:

Summary of the protocol

- Brief description of the protocol (Study design)
- Primary and secondary outcome measures
- Inclusion/exclusion criteria
- Power calculation and sample size

Trial Management

- List of participating enrolling clinics or data collection centers
- Projected timetable
- Target population distribution (e.g, women, minorities, etc)

Data Management and Analysis

- Data acquisition and transmission
- Data entry methods
- Data analysis plan

Quality Assurance

- Procedures in place to ensure the validity and integrity of the data

- Procedures to guarantee the accuracy and completeness of the data, during data collection, entry, transmission, and analysis.

Regulatory Issues

- Reporting of SAEs
 - Medication trials: to the IRB, NIDA, and, as applicable to the FDA.
 - Non-medication trials: to the IRB and NIDA.
- Reporting of IRB actions to NIDA
- Report of changes or amendments to the protocol
- Trial stopping rules
- Disclosure of any conflict of interest in the DSM

Trial Safety

- Potential risks and benefits for participants
- Collection and reporting of AEs and SAEs
- Management of SAEs or other study risks

Trial Efficacy

- Plans for Interim Analysis of efficacy data

DSM Plan Administration

- Responsibility for data and safety monitoring
 - Persons responsible for monitoring the trial
- Frequency of DSM
 - How often are the data reviewed in the course of the trial?
- Content of DSM report
 - Brief description of the trial
 - Baseline sociodemographic characteristics
 - Retention and disposition of study participants
 - Q.A. Issues
 - Regulatory Issues
 - AEs
 - SAEs
 - Efficacy

If applicable, DSM Board Plan

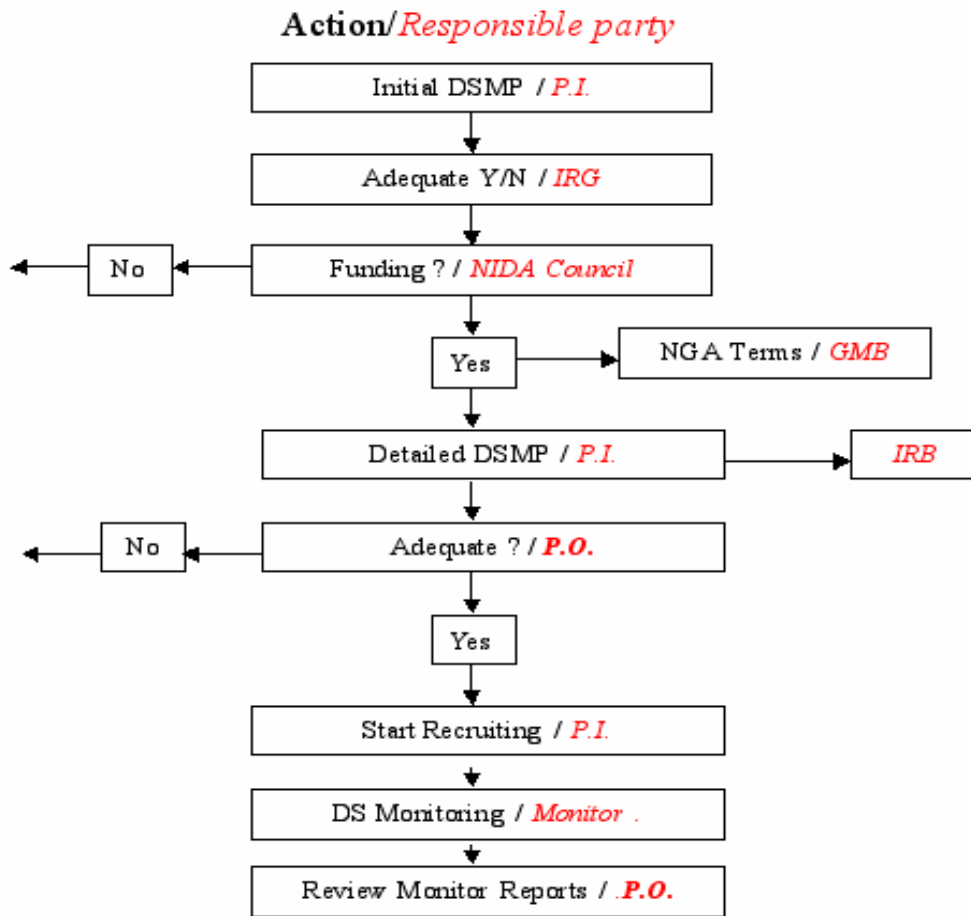
- Members and affiliation
- Frequency of meetings
- Conflict of interest
- Protection of confidentiality
- Monitoring activities (initial and ongoing study review)
- Communication plan to IRB, NIDA, and FDA (if applicable)

Review of DSM plans by NIDA staff

The Project Officer assigned to the grant will review the DSM plan prior to starting the trial. The review focuses on the quality of the process that the investigator is planning to have in place to ensure the safety of the participants and obtain reliable results. The Project Officer's review is based on the adequacy with which the plan covers the essential elements outlined above. According to NIH policy, the detailed monitoring plan must be included as part of the protocol and submitted to the local IRB and reviewed and approved by the funding Institute and Center (IC) before the trial begins. The responsibility for compliance with the DSM plan rests with the grant recipient. Appendix E shows the review process for DSM related actions.

For questions or comments please contact:

Ivan D. Montoya, M.D., M.P.H.
Medications Research Grants Branch
Division of Treatment Research and Development
6001 Executive Blvd.
Bethesda, MD 20892-9551
Phone: (301) 443-8639
Fax: (301) 443-2599
e-mail: imontoya@mail.nih.gov



Appendix E. – DSM Plan Review Process

Sample of an Initial DSM plan for a Non-Medication Behavioral Treatment Clinical Trial : Appendix C

The purpose of this Stage II clinical trial is to test the efficacy of cognitive behavioral therapy versus cognitive behavioral therapy plus voucher incentives for treatment of cocaine dependent individuals with major depression. The study will use urn-randomized design, stratifying by age and gender. The sample will be 280 healthy volunteers between 18 and 60 years of age, who meet the study’s inclusion criteria, sign the consent form, and receive at least one session of therapy. The sample will be recruited and treated at a local Addictions Clinic for 8 weeks by Masters degree counselors. Study participants will not be provided any medication for treatment of cocaine dependence or major depression. Participants will be asked to come to the clinic three times per week to fill out questionnaires, be asked about their feelings, drug use, and any Adverse Events (AEs) or Serious Adverse Events (SAEs), provide a urine sample for toxicology analysis, and meet with a counselor for 1 hour to receive the respective therapy. Participants will be asked to come back to the clinic for follow-up at 3, 6 and 12 months after attending the last session of therapy.

The Principal Investigator will be responsible for monitoring the safety and efficacy of this trial, executing the Data and Safety Monitoring (DSM) plan, and complying with the reporting requirements. The PI will provide a summary of the DSM report to NIDA on an annual basis as part of the progress report. The DSM report will include the participants' sociodemographic characteristics, expected versus actual recruitment rates, treatment retention rates, any quality assurance or regulatory issues that occurred during the past year, summary of AEs and SAEs, and any actions or changes with respect to the protocol. The DSM report to NIDA will also include, when available, the results of any efficacy data analysis conducted.

Data monitoring plan

Data will be collected using standardized paper forms and will only be identified with the study's ID of the participant. The codes that link the name of the participant and the study ID will be kept confidential by the Principal Investigator in a secured cabinet. Collected forms will be transported to the PI's data entry center. Data will be entered in the computer independently by two teams of trained data entry staff, and discrepancies will be corrected by a supervisor, based on source documents. The quality of the data will be monitored once per month. The study's statistician will analyze the data, using the Clindat® software.

The primary outcome will be the percent of study participants in each group with 6 or more consecutive urine samples negative for cocaine. Secondary outcome measures include self-reported drug use, index of depression, and psychosocial functioning. Outcome data will be analyzed using chi-square, ANOVA, and HLM. The alpha level will be set at 5%.

Data quality will be monitored by random inspection of the completed forms by one of the research assistants and any problems detected will be discussed with the PI. Therapists will receive standardized training on each of the therapies. Adherence to therapy techniques will be monitored using videotapes and individual supervision. If therapy drift is observed the therapists will be re-trained. Blind interim analyses of the data will be conducted at two points when 50 and 75% of the sample has been accrued. If the results show statistically overwhelming significant differences between groups, the blind will be broken and the study stopped.

Safety monitoring plan

During screening, study applicants will undergo a complete battery of psychological tests to determine their eligibility and safety of their participation in this study. Special attention will be placed on history of suicidal ideation or suicide attempts. Suicidal risk factors, including suicidal ideation, intent, and plan will be assessed at each study visit. Patients who are at risk to commit suicide will not receive the study therapies and will be evaluated to determine whether continued study treatments are appropriate, and will be offered access to additional treatment including medication, if warranted. Study participants who have high or persistent risk of suicide or require antidepressant medication will be discontinued from the study and will be offered mental health treatment in this clinic.

In this study we will use the FDA definition of serious adverse events (SAEs). SAEs will be systematically assessed at each clinic visit. Any SAE, whether or not related to study

intervention, will be reported to the IRB and NIDA. The initial SAE report will be followed by submission of a completed SAE report to both institutions. In the event that a patient either withdraws from the study or the investigator decides to discontinue a patient due to SAE, the patient will be monitored by the investigator via ongoing status assessment until 1) a resolution is reached i.e., the problem requiring hospitalization has resolved or stabilized with no further changes expected 2) the SAE is determined to be clearly unrelated to the study intervention, or 3) the SAE results in death. Outcome of SAEs will be periodically reported to NIDA. A summary of the SAEs that occurred during the previous year will be included in the annual progress report to NIDA.

Detailed DSM Plan Checklist

Was item included in the DSM plan?	Yes	No
Brief description of the protocol Primary and secondary outcome measures Inclusion/exclusion criteria Sample size List of participating enrolling clinics or data collection centers Projected timetable Target population distribution (e.g., women, minorities, etc) Data acquisition and transmission Data entry methods Data analysis plan Quality assurance plan Reporting mechanisms of AEs/SAEs to the IRB, FDA, and NIDA. Reporting mechanisms of IRB actions to NIDA Report of changes or amendments to the protocol Trial stopping rules Conflict of interest Potential risks and benefits for participants Collection and reporting of AEs and SAEs Management of SAEs or other study risks Plans for Interim Analysis of efficacy data Responsibility for data and safety monitoring Frequency of DSM reviews Content of DSM report DSM Board Plan (if applicable)		