**临床试验数据监查委员会指导原则**

**（征求意见稿）**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2019年9月**

**目 录**

[一、引言 3](#_Toc20211090)

[二、DMC的职责和任务 4](#_Toc20211091)

[（一）安全性监查 5](#_Toc20211092)

[（二）有效性监查 5](#_Toc20211093)

[（三）试验质量监查 6](#_Toc20211094)

[（四）试验设计调整建议 6](#_Toc20211095)

[（五）多区域临床试验的区域疗效评估 7](#_Toc20211096)

[三、DMC的建立 8](#_Toc20211097)

[（一）DMC的组成 8](#_Toc20211098)

[（二）DMC的独立性 9](#_Toc20211099)

[（三）规避利益冲突 10](#_Toc20211100)

[四、DMC操作规范 11](#_Toc20211101)

[（一）制定DMC章程 11](#_Toc20211102)

[（二）DMC会议 11](#_Toc20211103)

[（三）提出建议 14](#_Toc20211104)

[（四）会议记录 16](#_Toc20211105)

[五、DMC运作中的统计学考虑 16](#_Toc20211106)

[（一）期中分析计划 16](#_Toc20211107)

[（二）统计师在DMC中的角色 17](#_Toc20211108)

[六、DMC与相关方的互动 19](#_Toc20211109)

[（一）DMC与申办方的必要交流 19](#_Toc20211110)

[（二）DMC与独立统计团队的互动 20](#_Toc20211111)

[（三）DMC与监管机构的互动 20](#_Toc20211112)

[参考文献 22](#_Toc20211113)

[词汇表 23](#_Toc20211114)

[中英文词汇对照 25](#_Toc20211115)

**临床试验数据监查委员会指导原则**

# 一、引言

临床试验中，出于伦理等因素考虑，应避免试验中受试者承担不必要的风险。另一方面，保证试验不会因过早终止而不能回答预设的科学问题也十分重要。因此，临床试验有时需要成立临床试验数据监查委员会（Data Monitoring Committee，DMC）来承担这些任务。数据监查委员会是一个独立的具有相关专业知识和经验的专家组，负责定期审阅来自一项或多项正在开展的临床试验的累积数据，旨在保证临床试验中受试者的安全性，继续试验的合理性及科学价值。数据监查委员会又称数据安全监查委员会或独立数据监查委员会。为统一起见，本指导原则一律称为数据监查委员会，简称DMC。

本指导原则主要阐述DMC在临床试验中的职责、任务和组成，以及DMC运行过程中的操作规范和统计学考虑，并强调DMC的独立性以及对利益冲突的规避原则，旨在为临床试验提供DMC建立与实施的指导性建议，以确保DMC的规范运作和顺利实施。

与DMC相关的ICH指南包括但不限于以下内容，在阅读本指南时可供参考。

● ICH E3 (临床研究报告的结构与内容)

● ICH E6 (临床试验质量管理规范)

● ICH E8 (临床试验的一般考虑)

● ICH E9 (临床试验的统计学原则)

● ICH E17 (多区域临床试验计划与设计的一般原则)

# 二、DMC的职责和任务

DMC和监督临床试验的所有委员会、申办方、研究者等均有责任共同完成高质量的临床试验。DMC和其他各相关方最主要的区别在于，DMC可以在非盲状态下利用临床试验过程中收集的有效性和安全性数据，依照预先制定的方案执行周期性或临时动议的风险-获益评估，为申办方提供建议。DMC的其它职责还包括审阅方案及相关数据分析计划、审批DMC章程、完成DMC会议纪要等。在研究过程中，DMC应执行研究方案中预设的计划，而不应直接参与研究方案的修订，特别是与有效性评价相关的方案修订。同时应注意，DMC的主要作用是提供建议，而其建议是否被接受则由申办方决定。

在临床试验中，是否需要设立DMC，可视研究项目的具体需求而定。例如，对于大多数探索性早期试验、没有重大安全性问题的短期研究，可能不需要设立专门的DMC；而对确证性临床试验，特别是大样本、安全性风险高、包含适应性特征的复杂设计，或者观察周期较长的临床试验，设立DMC就显得非常必要。

对于开展的项目是否设立DMC，应在研究方案中明确规定；对于DMC的职责和任务，应在方案及DMC章程中详细阐述。未在方案及DMC章程中事先规定DMC相关内容，或者规定了DMC的职责和任务但在后续实施过程中与方案规定有较大出入，均不被认可。

临床试验设立DMC主要有以下几个方面的职能：安全性监查、有效性监查、试验质量监查、试验设计调整建议、多区域临床试验的区域疗效评估等。

（一）安全性监查

DMC的重要任务之一是对临床试验全程进行安全性监查以保护受试者的安全。若试验前有证据显示研究干预可能存在重大安全隐患，如可能存在严重不良反应、严重毒性、特殊安全性问题，或者针对的是威胁生命的疾病，以及涉及临床试验的特殊患者群体（如未成年人、妊娠妇女、高龄或晚期疾病患者）等，尤其应考虑设立DMC。

在试验开始前，申办方应该与DMC成员充分讨论试验中所有值得特别关注的潜在不良事件和不良反应。即便如此，在安全性监查时仍可能遇到一些事先未曾考虑到的情况，比如其它已完成或正在进行的相关临床试验发布的外部安全性信息，对此DMC需要了解更多的细节和额外信息，才能做出正确判断。

如果对临床试验的安全性问题存在严重担忧，DMC可以考虑建议终止临床试验，或建议暂停试验并进一步查明试验的安全性问题。

（二）有效性监查

DMC的另一个重要任务是通过审阅期中分析结果对有效性进行监查，并协助申办方做出是否提前终止试验的决策。通常情况，DMC根据研究方案事先确定的统计准则，经对所收集的非盲数据进行期中分析后，判断有效性结果是否满足提前终止临床试验的条件。提出提前终止试验的建议主要包括以下两种情况：①期中分析的结果显示，预期按原计划完成试验得到阳性结果的概率较小，继续试验意义不大，故而以阴性结果提前终止试验；②期中分析的结果显示，试验的有效性结果满足预设的统计准则，以阳性结果提前终止试验。

DMC应慎重考虑以阳性结果提前终止的决策，除满足统计学要求外，还需综合考虑期中分析数据的可靠性和成熟度、安全性信息的充分性、结果的内部和外部的一致性，以及监管部门对该类临床试验的相关要求。

（三）试验质量监查

DMC还可以通过审阅研究数据对试验质量进行监查，包括方案依从性、招募状态、受试者的脱落率和数据完整性等信息。如果发现试验执行过程中出现严重质量问题，DMC应建议申办方改善研究质量。例如，DMC通过审阅对所收集数据的分析结果，发现随机化错误、缺失数据比例太大或组间基线严重不均衡等问题，有必要及时建议申办方找出产生问题的原因并加以解决。

（四）试验设计调整建议

在试验过程中，已收集数据或外部信息可能提示试验初期关于研究设计的一些假设是不合理的，如干预剂量、研究人群，或用于样本量估计的效应量及误差等。此时，可以根据事先在研究方案中明确规定的规则，在保证试验的完整性的前提下，由DMC对正在进行的试验设计提出调整的建议，这将有助于提升试验的科学性，并降低试验失败的风险。对于采用适应性设计等复杂设计类型的临床试验，常需要基于已收集数据，对正在进行的试验进行调整和修改，此时作为独立第三方的DMC的参与是非常必要的。

（五）多区域临床试验的区域疗效评估

对于多区域临床试验（Multi-regional Clinical Trial, MRCT），在执行上述职能时，DMC还应特别关注区域疗效。如果来自不同国家或地区的患者人群在基线风险和治疗效果方面具有较大的异质性，则整体效应可能与区域效应不一致，特别是在仅收集了部分数据进行期中分析的情况下。患者人群越多样化，区域效应分析对于拟定的适应症范围内的风险–获益评估就越重要。不同国家或区域的不同监管要求也是需要考虑的因素之一。例如，在多区域临床试验MERIT-HF研究中，根据DMC的建议，研究因主要有效性终点之一全因死亡率的大幅度改善而提前终止。然而，后续的数据分析显示美国患者的全因死亡率并无明显改进（原因不仅仅是美国样本量比较小），最终导致美国监管机构未接受该药明显改善全因死亡率的研究结论。需注意，因有效性成立而提前终止的多区域临床试验，某些样本量较小的区域可能无法显现区域疗效。参加多区域临床试验的DMC成员如果有区域代表性，可以更好地帮助监查整个试验以及各自区域试验的执行。

# 三、DMC的建立

设立DMC的目的应在研究方案中明确阐述。建立DMC时需重点考虑成员的代表性、独立性和公正性，应规避利益冲突。DMC的建立，包括成员的确定和章程的拟定，均应在第一例受试者入组之前由申办方完成。

（一）DMC的组成

DMC的工作涉及多学科领域，故DMC成员应是来自于不同学科的专家。具体邀请哪些学科成员取决于试验中审阅数据的目的，以及研究的疾病领域和对试验用药相关知识的要求。通常，DMC的成员主要来自具有相关疾病专业知识的资深临床医师和熟悉研究设计的统计师，但有时根据特殊需要也会邀请其它学科的专家。例如，有些试验需要邀请毒理学、流行病学、药学或医学伦理学等方面的专家来审阅研究中的试验数据。在大规模的MRCT中，需要特别考虑DMC成员构成对MRCT各参与国家和区域的代表性，例如从样本量贡献较大的国家或地区聘请DMC代表。

DMC由主席和一般成员组成。DMC主席通常由申办方推荐，全权负责DMC的运行。DMC成员规模主要取决于工作范围和临床试验的复杂程度，应至少包含3名成员（含主席）。对于较为复杂的试验（如大型MRCT等），DMC的规模可以更大一些。

DMC成员不仅需要有研究项目相关领域的专业知识，而且还应具备丰富的临床试验经验。DMC主席应该对所参与项目的目的和试验设计有深刻理解，熟悉临床试验的操作和DMC的运行，一般应有主持或参与DMC工作的经历。主席通常由临床试验经验丰富的临床医生或统计专家担任，具体取决于临床试验中设置DMC的主要目的。DMC中所有成员均有相等的权利发表自己的看法，提出个人建议。DMC给出的任何建议一般应达成内部共识。

DMC成员的遴选及更换必须符合DMC章程并记录在案，DMC成员应注意避免与研究者来自同一单位。

由于DMC可能需要审阅非盲数据的分析结果，与DMC的设立并行，还需要设立一个独立统计团队来支持DMC的工作（详见第五章第（二）节）。DMC内部可能会需要一名独立于研究相关方的行政助理人员承担行政协调工作。行政助理人员不具有DMC决策的投票权。对于采用适应性设计或主方案设计等复杂设计类型的临床试验，DMC也可邀请外部相关领域专家提供咨询意见，但需要注意的是，这些专家必须独立于进行中的临床试验并不参与投票。DMC章程和会议记录中应对此类活动有详细报告。

（二）DMC的独立性

DMC的独立性至关重要。客观的审阅数据有助于保护研究的完整性，并减少研究结果的偏倚。DMC的成员不得在项目研究团队中任职或担任顾问，并且与申办方仅保持必要的联系。

现实中难以保证DMC完全独立于申办方，但是应尽量使不独立的因素对试验产生的影响降至最低。大多数情况下，DMC成员由申办方指定，并会接受申办方支付的服务费，而且DMC成员多是资深研究者，很可能之前已与申办方和/或研究者有过合作。对于类似的上述联系，如果影响微弱（例如，过去几年为同一个申办方的其它产品提供过DMC服务），有关成员在向申办方和其他DMC成员披露相关信息后可被允许任职于DMC；如果影响较大（见下一节），则该成员应退出DMC。

（三）规避利益冲突

DMC成员应尽可能地规避来自财务、学术以及其它方面的利益冲突。

财务利益冲突：一般而言，持有申办方或竞争对手的财务权益者，被视为存在潜在的财务利益冲突，不应参与DMC工作。此外，如果DMC成员从申办方处获得的服务报酬超出合理范围，也可能涉嫌利益冲突。

学术利益冲突：如果某些学者对研究项目具有预设观点，则可能无法对监查内容做出客观评估，因此不应参与DMC工作。如果DMC成员是或将是研究项目相关公开发表论文的主要作者，也有可能会影响到DMC的独立性。

其它利益冲突：当DMC成员是监管机构外聘的咨询专家时，若受邀审评的药品与本研究项目有直接关系，应该主动提出回避。

所有候选DMC成员应在DMC设立之前，向申办方或申办方的委托方报告其有可能被视为利益冲突的各方面信息，以供申办方判断其DMC成员角色是否适合。

DMC成员在DMC正式运行后涉及的任何潜在利益冲突，均应立即向DMC和申办方公开，以便采取适当行动，包括DMC成员的退出、更换和増选等。

# 四、DMC操作规范

（一）制定DMC章程

为保证DMC程序的规范透明，应在试验开始前制定DMC章程，清晰地说明DMC将如何开展工作以及如何与其他研究参与方沟通交流。该章程通常由申办方准备，且需得到DMC的批准。

DMC章程包括的主要内容有：

① 研究目的、研究设计以及建立DMC目的简介；

② DMC成员的组成、更换规则、职责范围、利益冲突评估规则以及可能的利益冲突申明；

③ DMC会议及其形式，包括会议计划、时间安排、会议法定人数及参会人员等；

④ 数据分析方法，包括统计准则（要与研究方案一致）；

⑤ 期中分析数据及结果的获取权限；

⑥ 提供给DMC所需材料的方式、格式和时间；

⑦ DMC与申办方、独立统计团队以及其他相关方的沟通交流，包括DMC所提建议传达的方式及计划；

⑧ 记录文件（会议纪要）的准备和存档。

（二）DMC会议

通常建议召开面对面的DMC会议，但在某些情况下，比如会议目的仅涉及常规的试验状态更新，DMC的成员来自不同国家或地区的多区域临床试验，或试验发生了紧急情况等,也可以考虑电话会议。在DMC会议开始时，每位DMC成员均需要申明与该研究不存在利益冲突，否则该成员须退出会议。

1.**会议类型**

DMC会议有启动会、计划的数据审核会议和计划外会议三种类型。

（1）**启动会**

DMC启动会是DMC设立后召开的第一个会议，目的是使DMC成员熟悉该研究项目背景、DMC的工作流程和各自的职责，同时审阅、审批DMC章程。启动会时间一般在方案制订的最后阶段，且应在首例受试者入组前。参会人员包括但不限于：所有DMC成员及行政助理（如果有）、申办方的决策管理层及项目研究团队和独立统计团队成员。启动会的议程包括：了解研究产品；熟悉研究计划；审阅研究方案；明确DMC职责，讨论定稿DMC章程；讨论期中分析报告的格式和内容；确定DMC所要召开的会议及时间安排；DMC会议前将期中分析报告递交给DMC的时限；会议纪要的管理；其它常规的事务性工作等。DMC与申办方在启动会上进行充分讨论与沟通，将有助于双方就监查的计划，包括提前结束试验的标准达成一致。

（2）计划的数据审核会议

计划的数据审核会议的召开条件、时间和审核内容通常在DMC章程里阐明并在启动会上确定，其召开频率应视项目的研究设计、设立DMC目的以及预期试验执行情况（如预期入组率、事件发生率、随访期等）而定。

在召开计划的数据审核会时，DMC会收到试验相关的更新信息，这些信息由独立统计团队和申办方研究团队提供。根据需要，DMC可以要求独立统计团队提供期中分析计划外的一些分析结果。此外，DMC还需要考虑来自试验外部的一些需特别注意的信息。提供给DMC审阅的非盲态分析报告需要按试验组别进行汇总。

（3）计划外会议

除计划的数据审核会议以外，申办方可要求召开计划之外的DMC会议审阅安全性数据，并可向DMC提供额外的与试验相关的安全性信息。当申办方发现紧急安全性问题时，此类会议尤为常见。

DMC也可在其认为必要的情况下召开计划外会议，包括增加计划外的统计分析内容。DMC有权决定是否将计划外会议的信息告知申办方。若需告知申办方，DMC应向申办方解释召开会议的原因，但要注意不得向申办方提供可能对研究结果产生偏倚的信息。

2.会议形式

在DMC运作过程中，DMC需要定期接受申办方的信息更新（如研究的进行状态和可能对研究产生影响的外部信息），同时又需要将非盲数据及分析结果（例如，期中分析结果）对申办方绝对保密。因此，DMC会议分为开放会议和闭门会议两种形式。

**开放会议**：主要在盲态情况下，讨论受试者招募、数据质量、依从性、药物安全性，以及其它可能影响试验操作和结果的问题。申办方可以提供其正在进行研究的内部盲态数据，还可以提供相关的外部数据。开放会议参与者除申办方代表、DMC和独立统计团队成员外，如果需要还可包括研究者以及其他相关方。开放会议一般由申办方主持，也可以由DMC主持。

**闭门会议**：由DMC成员和来自独立统计团队的相关人员参加。在会议上，独立统计团队统计师提供非盲数据的分析结果。DMC对这些数据和结果进行审阅，基于事先制定的计划，给出继续试验、终止试验或修改研究设计的建议。会议由DMC主席或主席指派的专人主持。

在DMC会议之前，DMC成员应收到并提前审阅报告。如果用于开放会议，报告应该是盲态的；如果用于闭门会议，报告通常是非盲态的，即报告中使用可区分治疗组的代码，此时应采取足够的保密安全措施，以保证不向闭门会议之外的各方泄盲。如果盲态分析报告和非盲态分析报告由不同团队准备，为降低泄盲的风险，两个团队应在正式的期中分析之前，相互确认数据结构、分析程序等分析要素，以确保提交给DMC会议的信息准确一致。

（三）提出建议

DMC的一项基本职责是基于安全性、有效性和试验进展的其它方面向申办方提供关于试验实施的建议。这些建议包括但不限于：

●无需修订方案继续试验（按既定的研究方案实施）；

●修订方案后继续试验（如调整样本量等）；

●暂停入组直至解决不确定性问题（如潜在严重安全性问题）；

●终止试验（如基于已观测到的有效、无效或严重安全性问题）。

其中，提前终止临床试验对于临床研究是一项重大决策，DMC必须非常谨慎地决定是否给出提前终止临床试验的建议，除考虑内外部的安全和有效性数据之外，在结果的解读过程中还必须充分考虑其它可能的相关因素。包括但不限于：

●试验执行的严重质量问题，如数据质量差、随机化出错、方案不依从等；

●期中分析数据的可靠性和成熟度，如组间基线数据（特别是基线预后因素）的均衡性、缺失数据对主要结果的影响等；

●安全性信息的充分性，如出现新发不良事件；

●数据内部和外部的一致性。例如，主要终点与次要终点结果是否一致；亚组间结果是否一致；申办方内部和外部类似研究的结果的一致性等；

●监管部门的相关要求。

DMC的建议应通过DMC所有委员签名的书面文件清晰地传达给申办方的决策管理层，然后由申办方的决策管理层以预设的方式传达给申办方的项目研究团队，不能由DMC直接给项目研究团队。DMC的建议内容应严格遵守预设的框架，并遵循与申办方共同决定的相应流程，最大程度地限制DMC与项目研究团队的接触，杜绝潜在的偏倚和对试验执行的影响。

DMC的建议对申办方不具有约束力。临床试验的最终责任由申办方承担，因此申办方可以选择接受或拒绝DMC建议，但如果申办方拒绝采纳DMC的建议，特别是关于终止试验的建议，应以书面形式回复DMC，并告知伦理委员会和监管机构。

（四）会议记录

每次DMC会议都应提供会议纪要并经DMC全体成员批准。会议纪要及报告通常由DMC主席、主席指定的DMC成员或DMC行政助理（如果有）准备。开放会议的纪要可向参会对象发布，并由申办方决定是否将会议相关讨论信息传递给伦理委员会、研究者和监管机构等相关方；闭门会议的纪要只限于发给DMC成员。

所有会议纪要和报告应由DMC或独立统计团队负责保管并保密，直至研究结束，届时将所有文档移交给申办方。研究结束后，申办方应将DMC的所有活动文件及期中分析数据集存档，以备监管机构审查。

# 五、DMC运作中的统计学考虑

（一）期中分析计划

期中分析是指研究方案中事先计划的、在试验过程中数据累积到一定程度时所做的数据分析，并且根据数据分析结果按照预设程序对试验后续过程做出决策，例如：基于安全性或有效性数据判定试验继续或终止；基于观测到的效应量判定样本量是否需要调整；受试者人群是否需要富集或扩大，等等。期中分析计划中需要考虑一些评价可靠性和稳健性的统计方法，如敏感性分析等，以便为DMC的决策提供更充分的依据。期中分析计划通常在试验开始前由申办方提出，经DMC审阅并在第一次期中分析之前完成终稿。期中分析计划可以是整个研究统计分析计划的一部分，但如果存在泄盲的可能，则有必要单独准备一份期中分析计划。

期中分析的有效性评价通常采用成组序贯分析方法。在成组序贯分析的理论框架下，一旦所累积的数据足以对试验产品的有效性做出推断结论，则可以终止试验，所做结论可以是试验药有效或无效。此外还有一些常用的其它方法，例如采用基于贝叶斯理论的方法，以及在无效性监查时采用基于条件检验效能的规则。

期中分析的有效性评价应重点关注对整体I类错误率的控制。DMC通常遵循期中分析计划中事先规定的统计标准，就是否需要终止研究提出建议，但在提出建议时还应综合考虑其它因素。例如，有时即使期中分析数据显示出令人信服的治疗效果，并达到因有效而终止试验的统计标准，但试验可能仍需要收集更多的数据来回答安全性方面的问题，此时可根据风险-获益对是否建议继续试验进行评估。DMC对没有达到统计标准的期中分析数据（例如，成组序贯分析中统计量没有跨过界值），一般不给出停止试验的建议。

如果期中分析结果显示几乎不可能达到最终目标疗效，DMC可以基于事先规定的统计标准，建议因无效提前终止试验。在建议因无效终止试验之前，DMC通常会考虑II类错误或条件检验效能。

（二）统计师在DMC中的角色

DMC的统计工作由项目统计师、独立统计团队和DMC统计专家负责。在DMC工作框架下，三方统计师之间既要保持充分沟通、交流和协调，又要保证严格的信息盲态和保密边界不得逾越。

项目统计师通常由申办方雇用或签约，对研究项目最为了解，负责统计设计和制定统计分析计划，包括期中分析计划以及提交给DMC的报告内容和格式，并于试验结束后实施最终的统计分析。监查中所使用的统计方法常由项目统计师确定。需注意，由项目统计师负责期中分析甚至直接向DMC报告通常是不合适的。

独立统计团队通常由统计师和统计程序员组成，需要对所收集数据进行统计分析，根据预设的统计分析计划以及DMC的要求，为DMC准备数据分析报告。独立统计团队必须独立于研究相关方（除DMC以外，包括申办方、研究者、合同研究组织、伦理委员会等），特别是当涉及数据盲态的问题。原则上，凡是有保持数据盲态要求的临床试验，独立统计团队只负责向DMC提供非盲态的数据及其分析结果，而不得向任何其他人员、机构和组织泄露非盲信息。独立统计团队一般应来自申办方外部，通常不建议与项目统计师、DMC统计专家来自同一组织或单位，以较好地保持其独立性，从而保护试验的完整性。项目统计师应保证独立统计团队熟悉研究设计、数据访问，以及与期中分析有关的统计方法，并且能够独立地进行分析工作。独立统计团队应直接向DMC报告，并具有进行期中分析及DMC要求的任何临时额外分析所必需的数据访问权限。

申办方的项目统计师使用累积的盲态数据撰写报告，并协助独立统计团队，准备程序并根据虚拟组别代码按照事先指定的期中分析计划产生闭门会议的报告模板。项目统计师也可协助独立统计团队，利用盲态数据发现DMC要求监查的安全性问题，然后独立统计团队可独立使用可区分治疗组的代码进行分析以产生结果。

DMC统计专家主要负责DMC工作中所有与统计相关的事项，包括但不限于：审阅期中分析计划，审阅由独立统计团队提交的报告，向DMC成员解释期中分析结果，增加必要的数据分析，依据统计分析结果提出相关建议等。

# 六、DMC与相关方的互动

为确保研究项目规范和科学地进行，DMC应了解各相关方在试验中所扮演的角色和职能，以便在保证试验完整性的基础上进行充分的交流和互动，推动临床试验顺利开展。

一般而言，在设立DMC的试验中，和DMC存在交流的各方包括申办方、独立统计团队和监管机构等。

（一）DMC与申办方的必要交流

一方面，DMC应保持与申办方的相对独立性，以提高DMC监查的客观性和试验结论的可信度；另一方面，DMC也需要保持与申办方的联系，以充分利用其提供的服务、资源和信息，更好地提出建议。

申办方可以向DMC提供关于申办方的目标、计划和资源，以及外部重要信息，DMC可以利用这些信息并将其融入其后续的监查中。当DMC对期中分析数据存在疑问并且独立统计团队无法做出合理解释时，DMC可以要求申办方提供相应的信息，以提高DMC对当前试验的监查能力并帮助形成决策，同时保证试验的完整性。

由于申办方的决策管理层不参加项目研究团队的日常工作，为了减少对试验执行的影响，DMC的建议应直接提交给申办方的决策管理层，而不是申办方的项目研究团队。申办方的决策管理层根据DMC的建议对试验的执行、修订以及终止做出决策。

另外，申办方应妥当处理临床试验所涉及的其他委员会与DMC的关系和/或互动，如申办方和研究者有责任确保伦理委员会知悉DMC的重要活动（如DMC的会议及给出的建议）；终点事件判定委员会的成员不能在研究中从事DMC相关的工作等。

（二）DMC与独立统计团队的互动

独立统计团队直接向DMC负责，不仅在DMC会议前应准备好DMC所需的分析结果或其它相关信息，还应在DMC会议期间随时回应DMC所需的统计方面的支持。除了计划所制定的分析内容外，DMC有可能根据所获得的信息提出进一步分析的需求，需要独立统计团队能够及时地反馈，同时保证非公开信息的绝对保密。

（三）DMC与监管机构的互动

监管机构一般不直接与DMC联系。在某些情况下，监管机构可能要求确认DMC是否了解某些特定信息，例如，是否了解正在进行的试验所递交申请中的现有安全性数据，并在审阅期中安全性数据时考虑到这些数据。在这种情况下，监管机构可以要求申办方安排其与DMC进行沟通。对于申办方提供给监管机构的任何非源于DMC的安全性汇总结果，也常由DMC审查后再提交给监管机构。

当DMC因安全性问题而建议终止试验时，通常需要及时与监管机构沟通。申办方在实施DMC关于试验设计重大修改的建议之前，应与监管机构进行讨论，以确保这些变更符合法规要求。同样，当DMC因试验具有明显疗效优势而建议终止试验时，如果申办方同意这一建议并做出相应决策，建议与监管机构就新药上市申请进行沟通交流。

在新药上市申请时，应在临床总结报告中对DMC相关内容进行阐述，包括已召开的盲态和非盲态的、计划内和计划外的DMC会议相关内容。DMC会议（特别是导致方案修订或早期终止的会议）的会议纪要和会上审阅的报告应作为临床总结报告的附件提交。期中分析的数据库也需一并提交。建议申办方在进行任何期中数据揭盲前（最好是在试验开始前）向监管部门递交DMC章程(包括期中分析计划)。

特殊情况下，监管机构可能会接受DMC直接沟通的请求，例如，DMC发现存在巨大安全性隐患而申办方却刻意隐瞒的情况。

**参考文献：**

1. Bhattacharyya A, Gallo P, Crisp A, et al. The changing landscape of data monitoring committee - Perspectives from regulators, members, and sponsors. Biometrical Journal, 2018;1-10.
2. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, et al. Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative. Clinical Trials, 2017;14 (4): 342-348.
3. DeMets DL, and Ellenberg SS. Data Monitoring Committees - Expect the Unexpected. the New England Journal of Medicine, 2016; 375 (14): 1365-1371.
4. Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective. New York: John Wiley & Sons Ltd. 2nd. 2019.
5. European Medicines Agency, Guidance on data monitoring committees. 2005.
6. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for clinical trial sponsors, establishment and operation of clinical trial data monitoring committees. 2006.
7. Friedman LM, et al, Fundamentals of clinical trials, 5th. Springer International Publishing Switzerland. 2015.
8. Heart Special Project Committee. Organization, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. Control Clin Trials. 1988; 9: 137-148.
9. Herson J. Data and Safety Monitoring Committees in Clinical Trials. Portland: Taylor & Francis Group, 2016.
10. Shein-Chung Chow (Editor). Encyclopedia of Biopharmaceuticals Statistics. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2016; pp 811-821.
11. Walel H, Demets D, Deedwania P, et al. Challenges of subgroup analyses in multiple clinical trials: experiences from the MERIT-HF trial. Am Heart J. 2001; 142: 502-511.

**词汇表：**

**多区域临床试验（Multi-regional Clinical Trial, MRCT）：**是指一个根据单一方案在多个国家或地区进行的临床试验。

**非盲态分析（Non-blinded Analysis）**：也称比较分析（Comparative Analysis），是指期中分析时使用实际试验分组信息（包括各组的真实名称或可区分的分组代码）的分析，分析内容涉及组间比较。

**盲态分析（Blinded Analysis）**：也称非比较分析（Non-comparative Analysis），是指期中分析时不使用实际试验分组信息的分析，或者虽然已知实际试验分组信息，但未做任何涉及组间比较的分析，如在期中分析时对两个治疗组的数据合并后做的汇总分析。

**期中分析（Interim Analysis）**：是指在试验期间使用试验累积数据进行的分析，如评价有效性的分析，评价安全性的分析，以及样本量的重新估计等。

**适应性设计（Adaptive Design）：**是指按照预先设定的计划，根据试验期间累积数据的分析，对试验进行修改的临床试验设计。

**条件检验效能（Conditional Power）：**是指最终分析达到具有统计意义结果的条件概率，这里的条件指根据现已获得的研究数据所做的疗效估计，以及关于在研究的剩余部分将会观察到的数据模式的具体假设，如假设原方案设计的预期疗效或从当前数据所估计的疗效。

**统计分析计划（Statistical Analysis Plan, SAP）：**是指比研究方案中阐述的统计分析的主要特征（如数据集定义、随机化方法、样本量估计、统计分析准则、统计量、统计分析方法、图表设计等）更具技术性和更加详细的文件，包括了对主要和次要指标及其它数据进行统计分析的详细过程。

**主方案（Master Protocol）：**又称母方案，是指含有多个子研究的一个整体临床试验方案，可具有不同的研究目的，用于检验一种或多种研究药物对于一种疾病或多种疾病亚型的临床效果。伞式、篮式或平台试验均属于主方案框架下的特定设计。

**中英文词汇对照**

|  |  |
| --- | --- |
| **中文** | **英文** |
| 适应性设计 | Adaptive design |
| 方案依从性 | Adherence to protocol |
| 不良事件 | Adverse Event |
| 全因死亡率 | All-cause mortality |
| 贝叶斯理论 | Bayesian theory |
| 盲态分析 | Blinded analysis |
| 盲态数据 | Blinded data |
| 终点事件判定委员会 | Clinical Endpoint Committee / Clinical Event Committee, CEC or Event Adjudication Committee |
| 条件检验效能 | Conditional power |
| 确证性临床试验 | Confirmatory clinical trial |
| 合同研究组织 | Contract Research Organization, CRO |
| 数据监查委员会 | Data Monitoring Committee, DMC |
| 数据安全监查委员会 | Data Safety Monitoring Board, DSMB |
| DMC章程 | DMC Charter |
| 效应量 | Effect size |
| 有效性分析 | Efficacy analysis |
| 无效性监查 | Futility monitoring |
| 整体I类错误率 | Global type I error rate |
| 成组序贯分析 | Group sequential analysis |
| ICH E3(临床研究报告的结构与内容) | ICH E3 (Structure and Content of Clinical Study Reports) |
| ICH E6 (临床试验质量管理规范) | ICH E6 (Good Clinical Practice) |
| ICH E8 (临床试验的总体考虑) | ICH E8 (General Considerations for Clinical studies) |
| ICH E9 (临床试验的统计学指导原则) | ICH E9 (Statistical Principles for Clinical Trials) |
| ICH E17 (多地区临床试验计划与设计的一般原则) | ICH E17 (General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials) |
| 独立数据监查委员会 | Independent Data Monitoring Committee, IDMC |
| 独立统计团队 | Independent Statistical Team, IST |
| 期中分析 | Interim analysis |
| 主方案 | Master protocol |
| 医学伦理学家 | Medical ethicist |
| 缺失数据 | Missing data |
| 多区域临床试验 | Multi-Regional Clinical Trial, MRCT |
| 新发不良事件 | Newly emerging adverse event |
| 非盲态分析 | Non-blinded analysis |
| 招募状态 | Patient recruitment status |
| 基线预后因素 | Prognostic factors at baseline |
| 方案违背 | Protocol violation |
| 样本量估计(重新估计） | Sample size estimation（re-estimation) |
| 统计分析计划 | Statistical Analysis Plan, SAP |
| 项目统计师 | Trial/study statistician |
| 非盲数据 | Unblinded data |