

Data preparation start-up guide

Onderdeel van de Toolkit Study Preparation



Opgesteld door: Wendy Dontje, Aarti Mulder-Jibodh en Rob Kessels, DORP

Proclaimer

De informatie in dit document is met de grootst mogelijke zorg en aandacht samengesteld door experts uit verschillende disciplines en samengebracht en ter beschikking gesteld vanuit DORP. Bij het samenstellen van de informatie is gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Er is rekening gehouden met de op het moment van plaatsen geldende wet- en regelgeving en ethische kaders, en de interpretatie daarvan door de personen en/of organisaties die bijdragen aan DORP. We doen ons uiterste best om alle informatie juist en volledig weer te geven. Komt u desondanks toch iets tegen dat niet correct is of verouderd, dan stellen wij uw reactie bijzonder op prijs.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	electronic Case Report Form (eCRF)	3
3	Statistisch Analyse Plan (SAP)	4
4	Data Management Plan (DMP)	6
5	Data Safety Monitoring Board (DSMB)	7
5.1	Data Safety Monitoring Board (DSMB): algemeen.....	7
5.2	Data Safety Monitoring Board (DSMB)charter	9

1 Inleiding

Voor aanvang van en tijdens een klinische studie is het noodzakelijk dat het studieteam (hoofdonderzoeker (PI), studiecoördinator, statisticus, centraal datamanager, monitor¹) regelmatig bij elkaar komt. Dit zorgt ervoor dat het complete studieteam betrokken en goed geïnformeerd blijft en dat elk lid op de hoogte is van de eigen verantwoordelijkheden. Door met elkaar af te stemmen wat de doelen en eindpunten zijn van de studie en welke data er nodig zijn om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden, kan worden voorkomen dat datasets incompleet of onbruikbaar blijken na afloop van de dataverzameling. Tevens kunnen andere obstakels worden geïdentificeerd en opgelost voor aanvang van de studie. Echter, bij veel onderzoeker geïnitieerde studies is dit proces nog niet altijd een vast onderdeel tijdens de studievoorbereiding. DORP heeft een Toolkit Study Preparation samengesteld, met daarin aandachtspunten en relevante documenten om handvatten te bieden tijdens de voorbereiding van de studie door en met het studieteam.

Onderdeel: Data preparation start-up guide

Dit document focust op het opstellen van relevante documenten ten behoeve van juiste dataverzameling en analyse. De documenten worden kort beschreven aan de hand van *key messages*. Er wordt aandacht besteed aan de vraag waarom deze documenten van belang zijn, wat de essentiële elementen zijn, wie verantwoordelijke is, en tot slot of en waar er templates zijn te vinden. De documenten die aan bod komen zijn achtereenvolgens het eCRF (h2), het Statistisch Analyse Plan (SAP) (h3) en het Data Management Plan (DMP) (h4). In hoofdstuk 5 zal er aandacht worden besteed aan de Data Safety Monitoring Board (DSMB)-charter, aangezien de inhoud van de DSMB-charter ook bepalend is voor tussentijdse data rapportages. Hierbij zal kort stil worden gestaan bij een DSMB in het algemeen.

¹ Soms heeft de sponsor van de studie ook een afgevaardigde binnen het studieteam. Dit gebeurt bijvoorbeeld wanneer de instelling waar de PI aan verbonden is, zelf niet de sponsor van de studie is.

Het studieprotocol

Startpunt en kern is het studieprotocol waarin alle relevante aspecten (bijv. doel, studie eindpunten, sample size, follow-up schema, e.d.) zijn opgenomen. Dit vertaalt zich vervolgens in een eCRF dat de connectie is tussen het protocol, de database en het SAP. Het is cruciaal dat een goed gedefinieerd eCRF en SAP zijn goedgekeurd door alle leden van het studieteam zodat uiteindelijk de data voor de eindpunten op de juiste manier worden verzameld en geanalyseerd en daarmee de onderzoeksvraag van de studie wordt beantwoord.

Het is van belang dat alle studieteamleden tijdens de voorbereiding regelmatig bij elkaar komen om relevante documenten met betrekking tot de dataverzameling in kaart te brengen en vorm te geven, en bewust te zijn van de samenhang ervan.

Dit document is eigendom is van DORP en de aan DORP verbonden consortiumpartners.

2 eCRF

Wat is het: Het eCRF (electronic Case Report Form) is een elektronisch formulier in een database systeem waarin verkregen data per patiënt tijdens een klinische studie worden ingevoerd en gemonitord. Tevens kan een eCRF fungeren als registratie/randomisatie omgeving voor het vastleggen van deelname aan het onderzoek.

Waarom is dit belangrijk:

- Standaardisatie van ingevoerde studie data en gebruik van vooraf gedefinieerde datavariabelen.
- Het verschaft makkelijk en snel toegang tot alle beschikbare data.
- Om tussentijds en aan het einde van een klinische studie/project valide analyses uit te kunnen voeren.
- Doordat er op afstand toegang verleend kan worden tot het eCRF, is centraal invoeren en monitoren van de studie mogelijk. Hiermee is de voortgang van de dataverzameling en -invoer goed en eenvoudig te controleren.
- Er wordt een Audit trail bijgehouden waar de invoer en aanpassingen aan data per functie/rol bijgehouden worden.

Essentiële elementen voor een eCRF (systeem):

- Verzameling van de eindpunten op correcte wijze zoals beschreven in het protocol.
- Functie- en rollenverdeling binnen een elektronisch systeem met daarbij behorende schrijf – en leesrechten.
- Voordat het eCRF in gebruik genomen wordt, moet validatie plaatsvinden door een derde persoon buiten het studieteam, om de integriteit van de data en de privacy van de proefpersonen in de klinische studie/project te waarborgen.
- Database lock om te voorkomen dat data nog aangepast kan worden na invoer, monitoring en voor data – analyse.

Wie is verantwoordelijk: De hoofdonderzoeker (Principal Investigator) is te allen tijde de hoofdverantwoordelijke. De sponsor van de studie is eindverantwoordelijk. In de praktijk is de hoofdonderzoeker dus hoofd- en eindverantwoordelijk wanneer zijn/haar instelling ook sponsor is. De coördinatie wordt in de dagelijkse praktijk door de PhD student/studiecoördinator (in de meeste gevallen is dat de onderzoeker in opleiding) verzorgd.

Templates: Er bestaan verschillende eCRF systemen waardoor er niet een standaard template beschikbaar is.

Een aantal essentiële **aandachtspunten** voor het bouwen van een eCRF:

- Bespreek voor start van bouwen eCRF in nauw overleg met het studieteam de cruciale data:
 - o Wat willen we met de studie bereiken?
 - o Wat zijn de eindpunten van de studie?
 - o Welke parameters zijn nodig om de eindpunten te kunnen bepalen?
 - o Hoe worden te verzamelen parameters gedefinieerd in het eCRF?
- Uniforme wijze bij het bouwen van het eCRF. Een voorbeeld is dat de invoerwaarden voor verschillende studies per centrum/studie op uniforme wijze worden ingevoerd (vb. man = 0, vrouw = 1 etc.)
- Zo min mogelijk gebruik van tekstinput en zoveel mogelijk gebruik van checkboxes en drop down menu's maakt de analyse van data inzichtelijker en eenvoudiger.
- Instellen van limieten voor mogelijk in te voeren continue variabelen om direct foutieve invoer te voorkomen.
- Maak een digitaal beschikbare datamanagement instructie: hoe moeten data worden ingevoerd?
- Het eCRF dient in overeenkomst te zijn met het protocol, ook bij eventuele protocolwijzigingen dient het eCRF aangepast te worden naar de huidige status.
-

Door een vooraf goede afstemming met het studieteam, zullen er minder ontbrekende parameters zijn gedurende de studie met als resultaat complete(re) data voor analyse en publicatie. Dit verkleint de kans dat het eCRF tussentijds moet worden aangepast.



Castor EDC en OpenClinica zijn veelvuldig gebruikte eCRF's in UMC's en overige centra. Via youtube zijn hier verschillende webinars te vinden met tips voor het bouwen van een eCRF.

3 Statistisch Analyse Plan (SAP)

Wat is het: In het protocol bevindt zich altijd een statistiek sectie, waar de principes en procedures ten aanzien van de statistische analyses uiteen worden gezet. Het SAP daarentegen bevat een meer technische en gedetailleerde uitwerking van alle statistische

overwegingen beschreven in het protocol en beschrijft gedetailleerde informatie over de procedures en uitvoering van de statistische analyse van de primaire en secundaire uitkomstmaten.

Waarom is dit belangrijk: Valide, hoogkwalitatieve statistische analyses zijn essentieel voor de betrouwbaarheid en kwaliteit van klinische studieresultaten. Het is hierbij van belang dat, bij voorkeur, voor start van de studie (of voor deblinderen van de statisticus) gedocumenteerd is welke analyses er wanneer uitgevoerd gaan worden om te voorkomen dat deze keuze wordt beïnvloed door kennis van de (tussentijdse) studieresultaten. De geplande analyses worden daarom tijdig opgesteld in een SAP om de validiteit, reproduceerbaarheid, geloofwaardigheid, transparantie en betrouwbaarheid van de trial resultaten te waarborgen.

Daarnaast kan het zijn dat degene die het SAP schrijft niet altijd degene is die de uiteindelijke analyses doet. Het is dan belangrijk dat de data manipulaties en analyses dusdanig staan opgeschreven dat ze eenvoudig te repliceren zijn.

Vooraanstaande medical journals eisen tegenwoordig dat het SAP onderdeel moet zijn van het publicatiepakket. Het SAP moet daarvoor samen met het manuscript worden ingediend. Het ontwikkelen van het SAP in een eerder stadium voorkomt aan het einde bij de indiening van een manuscript dat er alsnog een SAP in elkaar moet worden gezet. Het is daarom ook raadzaam tijdens het schrijven van het SAP de CONSORT richtlijnen en de ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials in beschouwing te nemen.

Essentiële elementen van een SAP: in 2017 is er een artikel verschenen in JAMA (Gamble et al., 2017) met richtlijnen over de essentiële onderdelen van een SAP. Hieronder staan kort de belangrijkste elementen uit dat artikel opgesomd (zie voor een volledige lijst met uitleg: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2666509>):

- Trial design
- Randomisatiemethode (indien van toepassing)
- Sample size details
- Is het een superiority, non-inferiority of equivalence trial?
- Interim analyses, data en safety monitoring en “stopping” richtlijnen
- Timing van de metingen van de uitkomstmaten (bijv. flowchart)
- Timing van de finale analyses
- Confidence intervals en p-waardes (significantie-level, correctie voor multiële testing)
- Definitie van protocol deviaties
- Definitie van studie populaties (bijv. “Intention-to-Treat”, “Per-Protocol”, “Safety”)
- Welke baseline karakteristieken worden samengevat?
- Definitie van de primaire, secundaire, en eventuele exploratieve efficacy eindpunten en safety eindpunten
- Gedetailleerde beschrijving van analyse van studie eindpunten
 - Efficacy analyse
 - Safety analyse
 - Sensitiviteitsanalyse

- Corrigeren van covariaten
- Toetsen van assumpties en alternatieve methoden wanneer assumpties zijn geschonden
- Eventuele subgroep analyses
- Hoe om te gaan met missende data

NB. Enkele elementen van de lijst moeten ook in het protocol staan vermeld, zoals trial design, sample size, of het een superiority trial is, enz.

Wie is verantwoordelijk: het SAP wordt geschreven door de studie statisticus, soms in samenwerking met de studie PhD student/studiecoördinator (in de meeste gevallen is dat de onderzoeker in opleiding). De hoofdonderzoeker (Principal Investigator) is te allen tijde de hoofdverantwoordelijke. De sponsor van de studie is eindverantwoordelijk. In de praktijk is de hoofdonderzoeker dus hoofd- en eindverantwoordelijk wanneer zijn/haar instelling ook sponsor is.

Templates:

- <https://michr.umich.edu/resources/2019/1/17/specimen-core-amp-processing-lab-qampa>

Referentie:

Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszcak E, Doré C, Williamson PR, Altman DG, Montgomery A, Lim P, Berlin J, Senn S, Day S, Barbachano Y, Loder E. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2337-2343. doi: 10.1001/jama.2017.18556. PMID: 29260229.

4 Data Management Plan (DMP)

Wat is het: Het opstellen van een datamanagement plan (DMP) houdt in dat er in een vroeg stadium wordt nagedacht over de manier waarop onderzoeksdata verzameld en opgeslagen zullen worden binnen een studie/project. Het gaat hierbij over de mogelijke uitdagingen bij het verkrijgen, opslaan, analyseren en eventueel delen van verkregen data tijdens de uitvoering. Essentieel bij het delen van data is in hoeverre dit zich verhoudt tot de FAIR (Findable Accessible Interoperable Reusable) principes. De FAIR principes zijn in 2016 opgesteld en bieden een raamwerk om onderzoekers te ondersteunen bij het hergebruik en delen van data zodat dit proces zo zuiver mogelijk verloopt.

Waarom is dit belangrijk: Een DMP schrijven kan een tijdrovende klus zijn, maar doordat je alle facetten omtrent dataverzameling, het opslaan en delen van data hebt gedocumenteerd in een DMP, kun je verkregen data sneller en makkelijker beschrijven en gebruiken wat uiteindelijk tijds winst zal opleveren bij bijvoorbeeld het schrijven van een manuscript. Een DMP dwingt onderzoekers en instellingen namelijk om in een vroeg stadium na te denken over de manier waarop en waar data worden opgeslagen zodat dit zoveel mogelijk vanaf het begin gestructureerd verloopt. Doordat data goed

gedocumenteerd en gestructureerd wordt, verhoog je ook de reproduceerbaarheid van je onderzoek. Daarnaast is het voor de wetenschappelijke integriteit belangrijk om transparant te zijn bij het verzamelen en de manier van opslaan van data. Met behulp van een DMP, waar in detail de structuur en documentatie rondom dataverzameling wordt vastgelegd, waarborg je de transparantie en daarmee de wetenschappelijk integriteit. Een DMP wordt bovendien door steeds meer subsidieverstrekkers als vereiste gevraagd.

Essentiële elementen van een DMP:

- Welke data en met welke annotatie/omschrijving worden data verzameld (ruwe data, bewerkte data, data verkregen uit modellen (simulatie data)).
- Waar en hoe worden data opgeslagen, wat is de datastructuur binnen de instelling/afdeling.
- Wie er betrokken is bij het verkrijgen en beheren van data inclusief functie
- Hoe wordt de AVG (Algemene Verordening Gegevensbescherming) geborgd ten opzichte van de bescherming van proefpersonen.
- Waar, hoe en hoelang (bewaartermijn) worden data opgeslagen en voldoet de data aan de FAIR principes.

Wie is verantwoordelijk: De hoofdonderzoeker (Principal Investigator) is te allen tijde verantwoordelijk voor de inhoud van het DMP. De sponsor van de studie is eindverantwoordelijk. In de praktijk is de hoofdonderzoeker dus hoofd- en eindverantwoordelijk wanneer zijn/haar instelling ook sponsor is. Het DMP wordt in de praktijk opgesteld door de PhD student/studiecoördinator (in de meeste gevallen is dat de onderzoeker in opleiding). In de ideale situatie wordt een DMP gecontroleerd door een data steward expert die is aangesteld door de desbetreffende afdeling of door een wetenschaps- of trialbureau.

Templates:

- <https://dmponline.dcc.ac.uk/> (algemene informatie en opstellen DMP)
- <https://www.zonmw.nl/en/research-and-results/fair-data-and-data-management/acknowledged-dmp-templates/> (template per instelling)
- <https://www.zonmw.nl/en/research-and-results/fair-data-and-data-management/> (algemene informatie omtrent wet – en regelgeving ten opzichte van opstellen DMP)
- The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship

5 Data Safety Monitoring Board (DSMB)

5.1 Data Safety Monitoring Board (DSMB): algemeen

Wat is het: Een DSMB (ook wel (Independent) Data Monitoring Committee (IDMC) genoemd) is een groep onafhankelijke experts welke op gezette tijden de groeiende stroom van data van een clinical trial bestudeert. Aan de hand hiervan adviseert de DSMB de Sponsor en/of het studieteam over de veiligheid van de huidige en nieuw te werven

patiënten, alsmede over de voortdurende validiteit en wetenschappelijke waarde van de trial. Hierbij zal een advies door de DSMB aan de sponsor/PI worden uitgebracht over het al dan niet onveranderd voortzetten, aanpassen of beëindigen van de trial.

Samenstelling DSMB: De DSMB bestaat uit leden met voldoende klinische kennis en ervaring en bevat daarnaast ook ten minste een statisticus/epidemioloog. **Alle leden van de DSMB moeten hierbij onafhankelijk zijn van de betreffende klinische studie.** Het is dan ook aan te bevelen de leden te selecteren uit niet deelnemende centra van het onderzoek. Meestal zijn 3 tot 5 leden voldoende. Het is ook aan te bevelen een ethicus en/of patiëntvertegenwoordiger toe te voegen aan de DSMB samenstelling. Deze laatste twee rollen zijn niet gebruikelijk, maar kunnen zeker van toegevoegde waarde zijn.

Waarom is dit belangrijk: Het installeren van een DSMB zorgt ervoor dat het belang en de veiligheid voor patiënten worden beschermd en dat de integriteit van de trial t.a.v. interim besluiten wordt gewaarborgd.

Wanneer is het nodig: Niet elke trial heeft een DSMB nodig. Of een trial een DSMB nodig heeft, hangt met name af van de risicoclassificatie van een trial. De classificatie van het risico wordt besproken binnen het studieteam en zal worden opgenomen in het protocol. De METC zal de risicoclassificatie beoordelen voordat de studie start. Over het algemeen is een DSMB noodzakelijk bij hoogrisico, mensgebonden, (gerandomiseerde) studies naar behandelingen die als doel hebben levens te redden en/of ernstige ziekten te voorkomen/genezen. Daarnaast is een DSMB ook noodzakelijk wanneer er interim analyses staan gepland ter beoordeling van tussentijdse effectiviteit en veiligheid (zie *Waarom is dit belangrijk*).

Rol METC: De METC kan ook als eis stellen bij de primaire beoordeling dat een DSMB moet worden geïnstalleerd. De samenstelling van de DSMB, alsmede de charter (zie volgende sectie), is onderdeel van het onderzoeksdossier dat moet worden ingediend bij de METC en dit wordt dan ook door de METC beoordeeld. Tevens dienen besluiten t.a.v. aanpassingen of al dan niet voortzetting van de trial worden gemeld bij de METC (dit moet altijd en staat in principe los van de DSMB), in de vorm van een amendement of een melding beëindiging studie. Wanneer er vanuit de sponsor en de PI wordt besloten een DSMB-advies niet op te volgen, moet deze keuze aan de METC worden onderbouwd.

Wie is verantwoordelijk: De hoofdonderzoeker (Principal Investigator) is verantwoordelijk voor het installeren van een DSMB. De sponsor van de studie is eindverantwoordelijk. In de praktijk is de hoofdonderzoeker dus hoofd- en eindverantwoordelijk wanneer zijn/haar instelling ook sponsor is. Op het moment dat besloten is een DSMB in te stellen, zal de PI zorg moeten dragen voor het vinden van bekwame, onafhankelijke leden. Zodra geschikte kandidaten zijn gevonden, worden er afspraken gemaakt die worden vastgelegd in de DSMB-charter (zie volgende sectie). Zoals aangeven, is het aan te raden de DSMB en de DSMB-charter ingericht te hebben voor METC-indiening.

Templates:

- De EMA heeft een guideline document gepubliceerd over o.a. het instellen en verantwoordelijkheden van een DSMB:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf
- Zie voor meer informatie over het verrichten van de risicoclassificatie de NFU-richtlijnen naar kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek, sectie 4.2:
https://www.nfu.nl/sites/default/files/2021-01/21.00023_Richtlijn_Kwaliteitsborging_Mensgebonden_Onderzoek_2020.pdf

5.2 Data Safety Monitoring Board-charter

Wat is het: Het DSMB-charter is een document dat de samenstelling van de DSMB, de verantwoordelijkheden van de DSMB- en studieteam leden, de procedures t.a.v. rapportages, planning en organisatie van meetings, welke rapporten er worden opgeleverd, 'unblinding' en conflicts of interest en eventuele vergoedingen van de DSMB-leden specificieert.

Waarom is dit belangrijk: Zie 5.1.

Essentiële elementen van een DSMB-charter: Het CCMO template voor de charter (zie onder) is erg uitgebreid. Voor veel DSMB's zijn niet alle elementen noodzakelijk, maar dit is studie-afhankelijk. Bijvoorbeeld, als er geen efficacy interim analyses staan gepland, hoeven daar ook geen afspraken over worden gemaakt. Toch is het wel aan te bevelen ook altijd de efficacy te laten bekijken door de DSMB, naast de safety beoordeling. Dit wordt niet altijd gedaan, omdat vaak alleen de safety van belang wordt geacht. Echter, om een goede beoordeling te geven over het verloop van de studie, is het aan te raden de safety én de efficacy te laten bekijken. Zolang de tussentijdse efficacy data niet worden gebruikt om te beoordelen of een studie kan doorgaan, is een aanpassing van het significantieniveau (en sample size) niet nodig. Dit kan worden opgenomen in de charter.

Essentiële elementen die er altijd in moeten worden opgenomen zijn:

- Samenstelling DSMB.
- Contactgegevens studieteam
- Rol/taken van de DSMB (belangrijk hier om zorgvuldig de taken te specificeren en niet klakkeloos alle rollen uit het CCMO template over te nemen).
- Verantwoordelijkheden van de DSMB-leden. Belangrijk hierbij:
 - Wat is de rol van de DSMB-statisticus en wat is de rol van de trial statisticus?
 - De trial statisticus produceert vaak het DSMB-rapport (bijv. tussentijdse safety rapportages) en leidt de DSMB door de resultaten tijdens de meeting. Echter, het kan onwenselijk zijn dat de trial statisticus gedeblindeerd is bij het opmaken van een deel van het rapport (rapport voor 'closed session', zie volgende punt). De DSMB-leden zijn vaak wel gedeblindeerd t.a.v. de studie-armen zodat ze gedegen advies kunnen geven. Het is belangrijk goed vast te leggen of het wenselijk is dat de trial-statisticus gedeblindeerde

- safety en efficacy rapportages aanlevert of dat een onafhankelijk statisticus (bijv. DSMB-statisticus) de rapportages maakt.
- Organisatie en frequentie van DSMB-meetings (dit hangt bijvoorbeeld af van de geplande (safety/efficacy) interim analyses).
 - Organisatie van een meeting bestaat vaak uit een 'open session' en 'closed session'. Het charter specificeert wat er tijdens welke sessie wordt besproken, welke rapporten daarvoor worden opgemaakt en welke personen daarbij aanwezig zijn.
 - Open session: wordt bijgewoond door de DSMB en het studieteam. De data die worden besproken omvatten de gepoolde data (niet uitgesplitst per treatment group), bijvoorbeeld totale aantal events en andere toxiciteiten. Ook wordt hier vaak een update gegeven van de accrual en follow-up.
 - Closed session: tijdens deze sessie bespreken **enkel de DSMB-leden** ook efficacy en safety data *per treatment groep*. Het studieteam is hierbij niet aanwezig, maar een uitzondering kan worden gemaakt voor de trial statisticus. DSMB-leden zijn dus doorgaans gedeblindeerd, maar dat is niet strict noodzakelijk.
 - Key efficacy en safety data die gemonitord worden (bijvoorbeeld: primaire eindpunt).
 - Deze data moeten dan tussentijds, opgeschoond, uit de database worden gehaald en worden geanalyseerd.
 - Statistische en klinische 'stopping' rules te hanteren bij interim analyses en wanneer interim analyses plaatsvinden. **Dit moet ook in het protocol worden opgenomen.**
 - Conflicts of interest van de DSMB-leden.

Wie is verantwoordelijk: De hoofdonderzoeker (Principal Investigator) is verantwoordelijk voor het opstellen van de charter, maar de afspraken worden uiteraard gemaakt in samenspraak met de DSMB-leden. De DSMB-leden hebben dus zelf ook invloed op welke informatie ze willen ontvangen. Het document zal uiteindelijk worden opgesteld in samenwerking met de DSMB en studieteam-leden (met name de trial statisticus). De sponsor van de studie is eindverantwoordelijk. In de praktijk is de hoofdonderzoeker dus hoofd- en eindverantwoordelijk wanneer zijn/haar instelling ook sponsor is. Na goedkeuring door alle partijen is de DSMB-charter 'eigendom' van de DSMB.

Templates: De CCMO heeft een template gepubliceerd. Te vinden hier: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdossier/k-overige-documenten/k5-data-safety-monitoring-board-dsmb>