



TIPS HOW TO WRITE A DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT - DSUR

Samia Reffas Jobin, PhD

Senior Safety Scientist

UBC: An Express Scripts Company

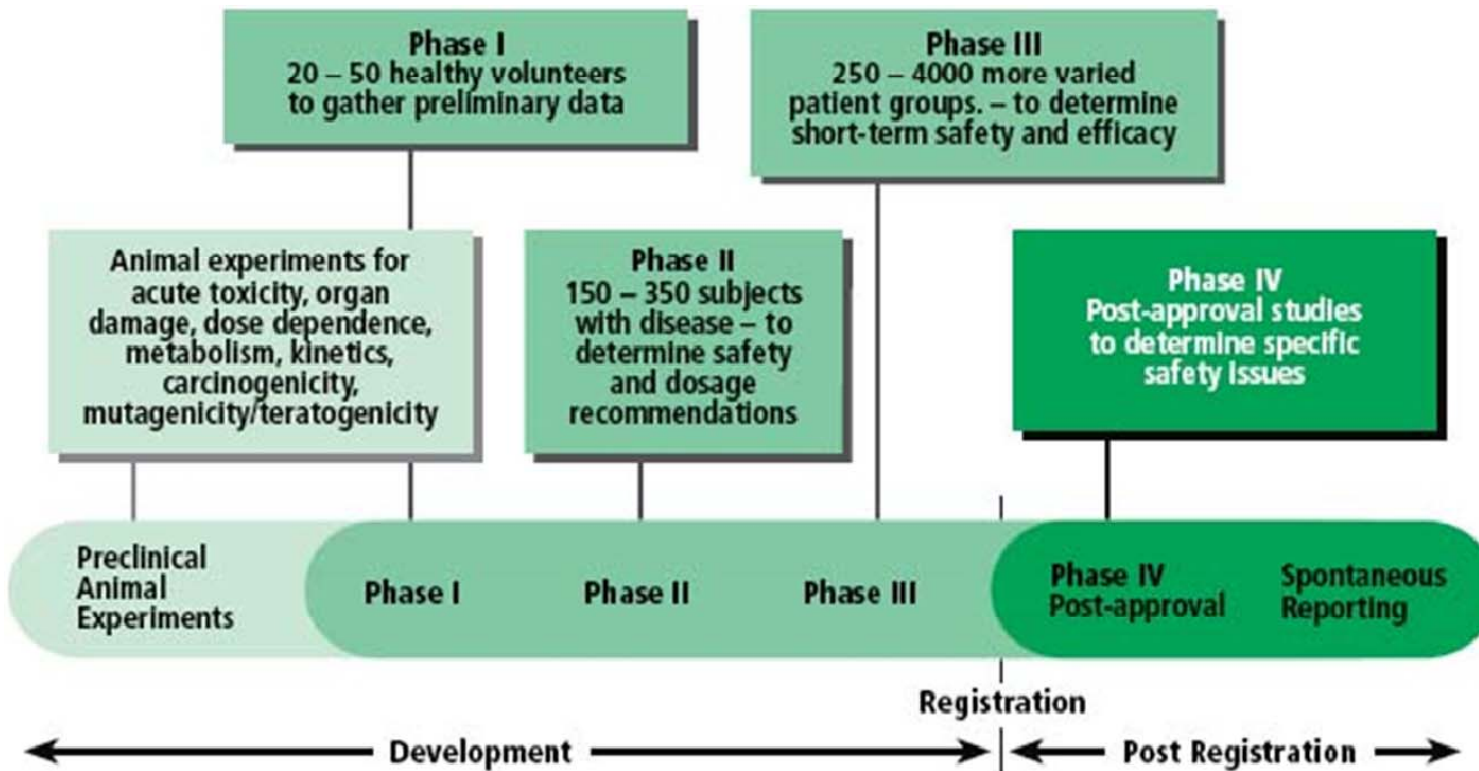
25 Avril 2016



Plan

- Introduction
- Principes généraux
- Template (ICH-E2F)

Différentes phases de développement du médicament: Essais Cliniques vs Post Marketing



Objectifs du DSUR

- ❖ Etre un document standard commun pour la soumission des rapports périodiques sur les médicaments en cours de développement dans les régions suivantes:
 - UE (remplace le EU Annual Safety Report depuis Sep 2011)
 - US (remplace le US IND Annual Report)
 - Japon (remplace le 6-month Periodic Report)

Fondements du DSUR

❖ Basé sur les recommandations des experts de groupes de travail ICH-E2F (Août 2010)

But: Donner un aperçu plus large sur les produits en cours de développement (état de développement global en plus des informations relatives à la safety des médicaments)



Principes généraux

Objectifs du DSUR

- Revue annuelle et analyse des événements indésirables graves, afin d'assurer un suivi et une évaluation du profil safety d'un médicament en cours de développement
- L'analyse des nouvelles informations est basée sur une connaissance préalable de la safety du produit, en se concentrant sur:
 - Les nouvelles problématiques safety pouvant concerner l'ensemble du programme ou des essais cliniques spécifiques
 - Notre compréhension actuelle et la gestion des risques identifiés et potentiels pour les patients
 - Les changements dans le profil d'innocuité du produit
 - Le statut du programme de développement clinique

Périodicité

- Le DSUR est basé sur la date de naissance de développement international (DIBD)
 - DIBD: la date de la première autorisation de procéder à un essai clinique interventionnel dans n'importe quel pays
 - Lorsque les essais cliniques se poursuivent après avoir reçu l'approbation du marché, DSUR et PSUR sont nécessaires séparément
 - DIBD et IBD peuvent être synchronisées

Champ d'application du DSUR

- Etudes cliniques interventionnelles: des médicaments sous investigation (y compris les vaccins et produits biologiques), qu'ils aient ou non obtenus une approbation de commercialisation
- Les informations pertinentes post-marketing (le cas échéant) doivent également être incluses (mais dans une section distincte)
- D'autres études (ex. les essais entrepris par les investigateurs) peuvent également être présentés dans une section distincte
- Autres informations avec un impact sur la safety:
 - Etudes non-cliniques
 - Changements majeurs de fabrication
 - Perte d'efficacité
 - Littérature/publications

Calendrier & responsabilités de la soumission

- Le sponsor doit soumettre le DSUR conformément à la législation nationale ou régionale; par exemple dans l'UE – 60 jours à compter de DLP
- Il doit s'accorder avec d'éventuels autres sponsors pour soumettre un seul DSUR
- Suivre le format recommandé comprenant : table des matières, la numérotation des sections et leur contenu conformément à la directive

Reference Safety Information

- Brochure de l'investigateur (Investigateur Brochure, IB) en vigueur au début de la période
- Lorsque l'IB a été révisée au cours de la période considérée, le sponsor doit soumettre la version en cours avec le DSUR
- Quand l'IB n'est pas requise par la législation nationale ou régionale la RSI locale et appropriée peut être utilisé comme document safety de référence
- Plus d'un document de référence peut être utilisé dans des cas exceptionnels, par exemple, lorsque le médicament expérimental utilisé est un produit de combinaison comme monothérapie



Template

Format and Contents of DSUR

Executive summary

1. Introduction
2. Worldwide marketing approval status
3. Actions taken in the reporting period for safety reasons
4. Changes to the RSI
5. Inventory of clinical trials ongoing and completed during the reporting period

6. Estimated cumulative exposure
7. Data in line listings and summary tabulations
8. Significant findings from clinical trials during the reporting period
9. Relevant findings from non-interventional studies
10. Other clinical trial / Study Safety Information

11. Safety findings from marketing experiences
12. Non-clinical data
13. Literature
14. Other DSUR
15. Lack of efficacy
16. Region specific information
17. Late-breaking information

18. Overall Safety Evaluation
19. Summary of important risks
20. Conclusions

Appendices to DSUR

Executive summary

- Résumé des informations importantes dans le DSUR
- Peut servir de document « autonome » pour la présentation aux parties prenantes (par exemple les comités d'éthique)
- Contient :
 - Introduction
 - Description du médicament expérimental et de son indication
 - Estimation de l'exposition des patients lors d'essais cliniques (cumulative)
 - Etat de l'autorisation de marketing
 - Résumé de l'évaluation de la safety globale (basée sur la Section 18)
 - Résumé des risques importants (basé sur la Section 19)
 - Mesures prises pour des raisons de safety, y compris les modifications de l'IB
 - Conclusion

1. Introduction

Cette section doit inclure:

- La DIBD
- La période couverte
- Brève description du médicament expérimental (mode d'action, classe pharmacologique, dose, voie d'administration, formulation)
- Brève description de la population cible et de l'indication
- Un bref résumé des essais cliniques faisant l'objet du rapport

2. Worldwide marketing authorization status

- ❖ Donner un aperçu global du statut de l'autorisation sous forme d'un texte narratif

3. Actions taken for safety reasons

- Description des actions importantes liées à la safety du médicament pendant la période considérée
 - Prises par le commanditaire, les autorités sanitaires ou le Safety Monitoring Board (SMB)
 - Pouvant avoir une incidence sur la conduite des essais cliniques
 - Les actions significatives prises pour des raisons de safety concernant le médicament commercialisé (ex. les décisions sur l'approbation de commercialisation, activités de gestion des risques)
 - Les recommandations des autorités de santé impliquant une contrainte pour le développement (par exemple l'exigence de fournir des données d'une étude spécifique à long terme sur des animaux avant d'initier des doses répétées chez l'homme)
 - La liste cumulative des demandes réglementaires importantes doit être incluse sous forme de tableau en Annexe 2

4. Changes to the Reference Safety information

Liste de tout les changement important relatif à la safety, concernant:

- Critères d'exclusion
- Contrindications
- Précautions et avertissements
- Evènements indésirables reliés et sérieux
- Événements indésirables d'intérêt spécial
- Interactions avec d'autres médicaments
- Résultats provenant d'études non cliniques

5. Inventory of clinical trials ongoing and completed during the reporting period

- Inventaire des essais cliniques en cours et terminés au cours de la période
- Sous forme d'un tableau en Annexe 3 contenant les informations suivantes:
 - ID de l'étude (p. ex. numéro de protocole)
 - Phase (I, II, III ou IV)
 - Statut (en cours ou achevé)
 - Pays (ou au moins un site expérimental)
 - Titre de l'étude abrégé
 - Configuration de l'étude
 - Posologie et schéma posologique du médicament à l'étude et des comparateurs
 - Population cible
 - Date du début de l'étude (telle que définie par le commanditaire, ou par exemple FVFP)
 - Enrôlement prévu pour l'ensemble de l'étude
 - Estimations du nombre cumulé des sujets exposés pour chaque groupe de traitement

6. Estimated Cumulative Exposure

- Estimation du nombre de patients exposés au médicament expérimental
- Sous forme d'un tableau avec des données cumulatives (à partir de la DIBD)
 - ❖ Méthode utilisée pour estimer l'exposition doit être expliquée
 - Nombre de sujets ou patient-années
 - Nombre par groupe d'âge, sexe, origine ethnique (lorsqu'ils sont disponibles)

7. Data in line listings and summary tabulations

Présentation de données de safety :

- Line listings des effets indésirables graves pendant la période :
 - Organisés par études et ensuite par SOC
- Tableaux récapitulatifs et cumulatifs des événements indésirables graves
 - Organisés par SOC (médicament expérimental + comparateur + placebo)

7. Data in line listings and summary tabulations

- Des exemples de tableau figurent dans la directive ICH E2F
- Il ne doit y avoir aucune présentation de cas patients sous forme narrative

8. Significant findings from CTs

Description des résultats significatifs concernant:

- Etudes cliniques complétées:
 - Bref résumé des résultats cliniquement importants avec un impact sur l'efficacité ou la safety du médicament en développement.
- Etudes cliniques en cours:
 - Bref résumé des résultats cliniquement importants avec un impact sur l'efficacité ou la safety du médicament en développement.

Other information (sections 9-15)

Résumé des résultats provenant d'autres sources :

- Études non interventionnelles (ex. observationnelles, épidémiologiques, les registres)
- Autres essais cliniques (essais des investigateurs, comparateurs)
- Expérience marketing
- Données non-cliniques (in-vivo)
- Littérature (inclure les informations sur les médicaments de la même classe thérapeutique)
- Autres DSURs (p. ex. couvrant différentes indications ou d'autres formulations) ⇒ Idéalement, un seul DSUR doit être préparé
- Perte d'efficacité (source de préoccupation pour les médicaments expérimentaux, traitement des maladies graves, voire mortelles)

16. Region-specific information

- Tableau cumulatif des évènements indésirables graves } UE
- Liste des sujets décédés au cours de la période considérée
- Liste des sujets qui ont abandonné leurs essais cliniques en raison d'un effet indésirable } US
- Modification majeure d'un protocole de phase I
- Plan général d'investigation pour l'année à venir

17. Late-Breaking information

Mentionner les informations survenues après la DLP, alors que le DSUR est en préparation:

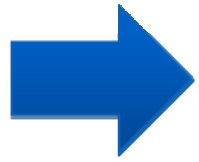
- Cas patients nouveaux et cliniquement significatifs
- Données de suivi patients importantes
- Résultats toxicologiques significatifs
- Mesures prises pour des raisons de safety

18. Overall Safety Assessment

- Une évaluation synthétique de tous les résultats safety nouveaux et pertinents par rapport à la connaissance antérieure du profil safety
 - L'impact sur les risques précédemment identifiés
 - Nouvelles questions de safety, y compris les interactions
 - L'impact sur les populations à risque (par exemple les expériences pendant la grossesse)
 - L'impact sur la population suivant des essais cliniques

19. Summary of important risks

- Lister point par point les risques importants identifiés et potentiels (format narratif ou de tableau)
- Donner un aperçu annuel de l'évaluation des risques
 - Chaque risque doit être réévalué chaque année (y compris les risques qui se traitent bien)
- Doivent servir de base pour le plan safety et de gestion des risques (RMP)



Evaluation annuelle du rapport risques-bénéfices pour la sécurité des patients



20. Conclusions

- Décrire brièvement les modifications au profil antérieur d'efficacité et de safety
- Décrire les actions qui ont été ou seront prises pour traiter des nouveaux problèmes de safety
- Est-ce que le programme de développement clinique doit être changé en conséquence ?

Appendices

Appendices communs à toutes les régions:

1. Brochure d'Investigateur
2. Table cumulative des requêtes importantes des autorités
3. Statut des essais cliniques en cours et terminés
4. Tableaux cumulatifs données démographiques
5. Line listing des effets indésirables graves
6. Table cumulative des événements indésirables graves
7. Résumés scientifiques

Annexes régionales (voir Section 16)



Merci !



Questions ?