



FÉDÉRATION ALGERIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP

Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



ARTICLE ORIGINAL

Mise en place d'une documentation d'évaluation des procédures de pharmacovigilance durant les essais cliniques.

Implementation of a documentation for the assessment of pharmacovigilance procedures during clinical trials.

Sérine HENTABLI ^{a,*}, Camélia LATROUS^{b,*}, Achouak GHORAB^c

^a Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance

^b Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance

^c Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance

* Les deux premiers auteurs ont contribué de façon égale à la réalisation de l'article

MOTS CLÉS :

Pharmacovigilance ;

Essais cliniques ;

DSUR ;

Evaluation ;

Procédures.

Résumé

La pharmacovigilance est une activité essentielle de détection, d'évaluation et de prévention des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. Elle permet de contribuer à la sécurité des patients et à la protection de la santé publique. De ce fait, les essais cliniques présentent un système de pharmacovigilance rigoureux, et dont les données de sécurité sont régulièrement soumises aux autorités réglementaires sous la forme d'un rapport annuel sur la sécurité des médicaments en cours de développement ou "Development Safety Update Report" (DSUR).

L'objectif principal d'un DSUR est de présenter un examen et une évaluation annuels des informations pertinentes sur la sécurité, recueillies au cours de la période de déclaration afin d'examiner si les informations obtenues par le promoteur au cours de cette période sont conformes aux connaissances antérieures sur la sécurité du produit, résumer la compréhension et la gestion actuelles des risques identifiés et potentiels, décrire les nouveaux problèmes de sécurité qui pourraient avoir un impact sur la protection des sujets des essais cliniques et fournir une mise à jour sur l'état de l'investigation clinique ainsi que celui de la balance bénéfice/risque du produit.

Ainsi, une évaluation rigoureuse de ces DSURs de la part des autorités réglementaires est nécessaire afin d'assurer le suivi des essais cliniques et la sécurité des patients.

En Algérie, c'est le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) qui se charge de cette tâche. Cependant, il n'existe pas de documentation spécifique d'évaluation des DSURs en son sein, ce qui rend difficile toute homogénéisation des rapports d'évaluation.

Après s'être imprégnées de plusieurs supports de référence tant internationaux que nationaux, une documentation d'évaluation des DSURs, constituée d'un manuel et d'un formulaire d'évaluation, a été élaborée afin de standardiser et d'harmoniser les procédures d'évaluation au CNPM. De plus, une application directe de cette dernière à quatre dossiers réels de DSURs a été faite; uniquement des réserves mineures y ont été identifiées.

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS :

Pharmacovigilance;
Clinical trials ;
DSUR ;
Assessment;
Procedures.

Abstract

Pharmacovigilance is an essential activity for the detection, evaluation and prevention of adverse drug reactions. It contributes to patients' safety and public health's protection. Clinical trials therefore have a rigorous pharmacovigilance system, with safety data is regularly submitted to regulatory authorities in the form of a Development Safety Update Report (DSUR).

The main purpose of a DSUR is to present an annual review and assessment of the relevant safety information collected during the reporting period in order to examine whether the information obtained by the sponsor during this period complies with prior knowledge of product safety, summarize the current understanding and management of identified and potential risks, describe new safety issues that may impact the protection of clinical trial subjects and provide an update on the state of the clinical investigation as well as the benefit/risk balance of the product.

Therefore, an assessment of the DSURs by these regulatory authorities is necessary in order to ensure the monitoring of clinical trials and patients' safety.

In Algeria, the National Center for Pharmacovigilance and Materiovigilance (CNPM) is responsible for this task. However, there is no specific documentation for the evaluation of DSURs within it, which makes it difficult to standardize the evaluation reports.

After soaking up several reference materials, both international and national, a documentation for the evaluation of DSURs, consisting of a manual and an evaluation form, was elaborated in order to standardize and harmonize the evaluation procedures at the CNPM. Moreover, a direct application of the latter to four real files of DSURs was made; only minor reserves have been identified.

© 2023 Fédération Algérienne de pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : ghorabachouak@yahoo.fr

Introduction :

Les tragédies du chloroforme, du thalidomide, du diéthylstilbestrol et du médiateur plus récemment ont poussé les autorités sanitaires aux niveaux national et international à mettre en place un système de surveillance des médicaments. (1), (2), (3), (4)

C'est ainsi que la pharmacovigilance, bien que présente depuis 150 ans, a connu un réel essor ces dernières années. (5)

Cette dernière est définie par l'OMS comme étant la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments. (6)

Elle est requise afin de prévenir le risque de survenue des effets indésirables chez l'homme résultant de l'utilisation de médicaments dans le cadre de leur enregistrement ou en dehors de celui-ci, ou d'une exposition professionnelle, mais aussi afin de promouvoir l'utilisation sûre et efficace de ces derniers, notamment en fournissant des informations régulières sur la sécurité de leur emploi aux professionnels de la santé et aux patients.

La pharmacovigilance est donc une activité qui contribue à la protection de la santé publique. On la retrouve après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament afin de surveiller son profil de sécurité, mais aussi antérieurement lors des

essais cliniques afin d'évaluer la sécurité ainsi que le profil bénéfice-risque du traitement concerné.

L'essai clinique consiste, selon l'article 377 de la loi 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé, en des études sur l'être humain en vue de développer les connaissances épidémiologiques, diagnostiques, biologiques et thérapeutiques et d'améliorer les pratiques médicales. (7)

De ce fait, la vigilance lors des essais cliniques est assurée par l'étroite collaboration entre plusieurs acteurs, parmi lesquels nous pouvons citer l'investigateur et le promoteur, dont les rôles sont capitaux.

L'investigateur, professionnel de santé qui dirige et surveille la bonne réalisation de l'essai clinique, doit évaluer la gravité des événements indésirables qui apparaissent, déterminer leur lien de causalité avec le médicament expérimental et les notifier au promoteur, envoyer des rapports sur ces événements indésirables et mettre en œuvre des mesures urgentes de sécurité en cas de problème. (8)

Le promoteur, quant à lui, est, selon l'article 384 de la loi 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé, la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'étude clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service agréé par le ministère chargé de la santé, un établissement de soins, une société savante, une institution de recherche ou une personne physique ayant les qualifications et compétences requises. Il est tenu d'enregistrer les événements indésirables transmis par l'investigateur, de notifier les effets indésirables graves inattendus ou "Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction" (SUSARs) aux autorités compétentes et au comité d'éthique, selon des délais déterminés en fonction de la gravité de ceux-ci, d'en informer les différents investigateurs et d'établir un rapport annuel de sécurité (RAS), remplacé par le "Development Safety update report" (DSUR), dont le format, le contenu et la périodicité sont standardisés par l'ICH. (9)

Le DSUR présente un examen et une évaluation annuels des informations pertinentes en matière de sécurité recueillies au cours de la période de référence et comprend les données de toutes les études en cours.

Il permet de vérifier la cohérence entre les données de sécurité obtenues au cours de la période de référence et celles déjà connues. Il discute aussi les questions de sécurité émergentes qui peuvent avoir un impact sur la protection des patients participants à l'étude. Le DSUR expose les risques identifiés et potentiels actuels ainsi que les procédures prévues pour les gérer. Enfin, il fournit une mise à jour du statut de l'étude et des résultats obtenus. (10)

Le promoteur, au niveau du territoire national, se doit d'envoyer le rapport annuel de sécurité au

ministère qui lui a attribué l'autorisation de l'essai clinique (ministère de la santé et/ou ministère de l'industrie pharmaceutique), au comité d'éthique et au Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM).

Ce dernier est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé.

Il a pour mission de :

- surveiller les événements indésirables dus à l'utilisation de médicaments ou de dispositifs médicaux,
- organiser des enquêtes concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des dispositifs médicaux,
- recueillir, exploiter et évaluer toutes données relatives aux événements indésirables,
- réaliser un système d'information pertinent sur la sécurité et l'efficacité des produits,
- évaluer les différents rapports de sécurité reçus (11)

C'est le CNPM qui se charge d'évaluer les différents rapports qui lui sont soumis, dont le DSUR, qui doit être conforme aux directives de l'ICH E2F.

Comment procéder à l'évaluation de ces DSURs?

En effet, il est à noter qu'aucun guide d'évaluation n'a été élaboré jusqu'à ce jour, afin d'homogénéiser et de faciliter la rédaction des rapports d'évaluation par les évaluateurs du CNPM. C'est pour cette raison qu'une documentation, composée d'un manuel et d'un formulaire d'évaluation, a été mise en place.

Pour se faire, il a fallu maîtriser la guideline de l'ICH E2F, appliquer la documentation établie à des cas réels reçus au niveau du CNPM et identifier les points critiques d'un DSUR.

Matériel et méthodes

a. Matériel:

Pour mettre en place la documentation d'évaluation des DSURs, plusieurs documents de référence ont été utilisés, et cela dans le but de respecter les normes internationales établies par le Conseil International d'Harmonisation (ICH) ainsi que les exigences nationales.

1. L'ICH E2F = Support et référence technique de la documentation élaborée:

Le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain ou "International Council for Harmonisation" (ICH) a mis en place un guide intitulé "E2F Development Safety Update Report", transmis au comité des médicaments à usage humain ou "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) en juin 2008 et adopté de manière effective en septembre 2011 (12).

Les directives de ce guide décrivent les exigences quant aux rapports annuels sur la sécurité des médicaments en cours de développement ou "Development Safety Update Report" (DSUR).

Le DSUR sert de norme commune pour les rapports périodiques sur les médicaments en cours de développement (y compris les médicaments commercialisés qui font l'objet d'études plus approfondies) entre les régions de l'ICH, qui compte, depuis mai 2022, 20 membres et 35 observateurs dont l'Algérie, représentée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) (13).

2. L'avis aux promoteurs d'essais cliniques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Tome II. Vigilance des essais cliniques:

L'avis aux promoteurs d'essais cliniques de l'ANSM est un guide qui vise les promoteurs d'essais cliniques, les sociétés prestataires de service mandatées par ces derniers (appelées les "Contract Research Organisations" (CRO)) ainsi que toute personne ou organisme susceptible d'être concerné par les essais cliniques (14).

3. Le guide algérien de pharmacovigilance du Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance:

Le guide algérien de pharmacovigilance est un document élaboré par le Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) en 2019.

L'objectif principal de ce guide est d'orienter chacun des acteurs de la pharmacovigilance dans les procédures à suivre afin d'assurer leurs rôles de manière optimale et de remplir leurs obligations. Parmi ces acteurs de la pharmacovigilance, sont inclus les professionnels de santé (pharmaciens, médecins, chirurgiens-dentistes, infirmiers, sages-femmes et tout personnel travaillant dans le secteur de la santé), les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (on parle de décision d'enregistrement (DE) en Algérie) et les industries pharmaceutiques, mais également le grand public. Il présente également les modalités à suivre pour la déclaration des effets indésirables des médicaments; qu'ils soient apparus en post-commercialisation ou durant un essai clinique, en milieu hospitalier ou en ambulatoire, par un professionnel de la santé ou par un simple patient.

4. Documentation d'évaluation des PSUR/PBRER du CNPM:

Une documentation d'évaluation des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité ou "Periodic Safety Update Report" (PSUR) ou des rapports périodiques d'évaluation du bénéfice/risque ou "Periodic Benefit Risk Evaluation Report" (PBRER) est déjà existante et utilisée au niveau du CNPM.

5. Les quatre dossiers de DSURs évalués: Une application directe de la documentation d'évaluation de DSUR (manuel et formulaire) présentée dans la partie "III) Résultats - Results", a été faite sur quatre DSURs de médicaments expérimentaux issus de la biotechnologie reçus au niveau du CNPM.

b) Méthodologie:

1. Intérêt pratique des supports de référence utilisés:

• L'ICH E2F:

Ce document harmonisé vise à promouvoir une approche cohérente des rapports annuels sur la sécurité clinique entre les régions de l'ICH et à améliorer leur efficacité en réduisant le nombre de rapports générés pour soumission aux autorités réglementaires.

Un DSUR doit être concis et fournir des informations pertinentes afin de garantir aux autorités réglementaires que les promoteurs surveillent et évaluent de manière adéquate l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental.

Dans le guide de l'ICH E2F, on retrouve des directives claires, précises et détaillées sur le contenu d'un DSUR, son format, les sections et les annexes qu'il doit contenir ainsi que les délais de transmission du rapport.

Il fournit également en annexe des exemples de présentation des données sous formats tabulaire (figure 1) ou narratif (figure 2) afin d'optimiser l'harmonisation des DSURs élaborés par les laboratoires promoteurs d'essais cliniques.

Figure 1: Exemple de présentation tabulaire des données, fourni en annexe de l'ICH E2F.

APPENDIX B – Examples of tables and table headings for clinical trial listings

Table 1. Status of ongoing and completed clinical trials

Overview of ongoing Studies [Study Drug]

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study design	Dosing regimen	Study population	FVFP ¹	Planned enrollment	Subject exposure ²

¹FVFP = first visit first patient
²Based upon total number of patients recruited as of (date) and applied randomisation schemes

Overview of Studies Completed During the DSUR Period [Study Drug]

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study design	Dosing regimen	Study population	Subject/patient patient exposure per treatment arm (MF)

FVFP : First Visit First Patient.

Figure 2: Exemple de présentation narrative des données, fourni en annexe de l'ICH E2F.

APPENDIX C— Examples of the summary of important risks

1 This appendix depicts fictitious examples of the Summary of Important Risks, prepared in three
 2 consecutive years, from 2012 to 2014. The Summary of Important Risks can be provided in either
 3 narrative (Appendix C1) or tabular (Appendix C2) format.

4 **APPENDIX C1: Narrative Format**

5 **DSUR 2012**

6 **19 Summary of Important Risks**

7 New or updated risks are denoted with an asterisk.

8 1. Nephrotoxicity

9 Drug Z is a para-aminoglycolate that bears structural similarities to aminoglycosides, currently under
 10 development for amelioration of angina pectoris in patients with stable coronary artery disease. Other
 11 members of this class are known to be nephrotoxic, and there was evidence of nephrotoxicity in both
 12 rats and rabbits at doses of 20 and 60 mg/kg/d, respectively.

13 In Phase I trials in healthy volunteers, 2 of 30 subjects (6.7%) who received the highest dose of drug
 14 Z (100 mg po qd for 7 days) exhibited transient increases in serum creatinine associated with
 15 proteinuria: subject 0127 had an increase in creatinine from 0.9 mg/dL at baseline to 1.8 mg/dL at
 16 Day 7; subject 0139 had an increase from 1.0 mg/dL at baseline to 1.9 mg/dL at Day 7. Both subjects
 17 had mild proteinuria (2+ by dipstick, 24-hour urinary protein not quantified). Urinalyses of both
 18 subjects were unremarkable (minimal cells; no casts). By Day 21, serum creatinine had returned to
 19 baseline in both subjects, and proteinuria had resolved (see sections 8.2 and 18.1 for details). None of
 20 the other 28 healthy subjects who received drug Z 100 mg qd, and none of the 119 subjects who
 21 received drug Z at lower doses (50 mg or less, including 72 subjects with coronary artery disease),
 22 experienced proteinuria or significant increases in creatinine.

23 The increases in creatinine in the healthy volunteers who received the highest dose of drug Z (100 mg
 24 QD) were thought likely to be drug-related, in part because of the known nephrotoxicity of the drug
 25 class. It was decided, therefore, to reduce the maximum dose of drug Z in the Phase II trials to 50 mg.
 26 In addition, subject monitoring was intensified: serum creatinine, eGFR, albumin/creatinine ratios,
 27 blood urea nitrogen, and creatinine are now monitored at baseline, Month 1, 3, 6, 9, 12, and 24.

L'ICH E2F a donc servi de support technique principal dans l'élaboration de la documentation d'évaluation de DSUR, à savoir le manuel et le formulaire mis en data additionnel.

- L'avis aux promoteurs d'essais cliniques de l'ANSM:
 Il se subdivise en plusieurs parties.
 Le tome II: vigilance des essais cliniques, reprend en détail toutes les procédures de pharmacovigilance à suivre ainsi que les délais à respecter pour la déclaration des effets indésirables, des faits nouveaux et des rapports annuels de sécurité aux autorités compétentes (ANSM et le Comité de Protection des Personnes (CPP) en France).
 La section 3.3.2. aborde les DSURs (ou rapports annuels de sécurité dans le guide) et y présente les directives à suivre concernant leur transmission aux autorités compétentes, leurs contenus (en accord avec l'ICH E2F), la période couverte par ces rapports et les délais de transmission de ces derniers.
 Ce guide constitue donc une référence de pharmacovigilance des essais cliniques et un support pour l'élaboration de la documentation d'évaluation de DSUR.
- Le guide algérien de Pharmacovigilance:
 Une section concernant les rapports de sécurité (et plus particulièrement les DSURs) y est dédiée; on y retrouve les modalités ainsi que les délais de déclaration de ces rapports au CNPM.

Figure 3: Délais et destinataires des déclarations de pharmacovigilance en Algérie, fournis par le guide algérien de pharmacovigilance.

Destinataire	Domestiques		Etrangers
	Type de SUSAR et SAR	Délais de soumission	
CNPM /Comités d'éthique	SUSARs et SARs : Décès/ Mise en jeu du pronostic vital	Initial : 7 jours calendaires (CIOMS) pour les premières informations avec possibilité de compléter sous 8 jours calendaires Follow up : 15 jours calendaires (CIOMS)	Une fois par an DSURs
	Autres SUSARs et SARs	15 jours calendaires (CIOMS)	
Investigateurs	Tous SUSARs	Tous les 6 mois : SUSARs line listings	

SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction.

SAR; Serious Adverse Reaction.

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences.

C'est ce guide qui a servi de référence dans la rédaction de la documentation d'évaluation de DSUR pour y ajouter les particularités liées à la déclaration des effets indésirables en Algérie.

- La documentation d'évaluation des PSUR/PBRER du CNPM:
 Cette documentation se compose d'un manuel et d'un formulaire d'évaluation qui ont servi d'exemples pour la rédaction et la mise en forme de la documentation d'évaluation de DSUR présentée dans la partie "III) Résultats – Results,".
- Les quatre DSURs évalués:
 Ces rapports appartiennent à deux laboratoires différents codés ici par A et B (deux rapports par laboratoire).
 Ils constituent des documents volumineux, allant de 602 à 1813 pages.
 Dans le cas du laboratoire A, les deux rapports reçus sont deux DSURs consécutifs du même médicament expérimental.
 Dans le cas du laboratoire B, les deux rapports reçus sont deux DSURs de médicaments expérimentaux différents.

2. Mise en place du manuel d'évaluation de DSUR:

Le manuel élaboré (en data additionnel) a pour but de guider les évaluateurs dans les étapes à suivre pour évaluer les rapports annuels de sécurité clinique (DSUR) des médicaments à enregistrer en Algérie, dont les essais cliniques se déroulent en Algérie ou ceux qui sont enregistrés avec des essais cliniques complémentaires ou supplémentaires afin d'assurer un traitement homogène des

données selon des exigences nationales et internationales.

Le document s'ouvre sur une courte introduction qui explique l'intérêt de ce manuel, suivie du cadre légal relatif à la soumission des DSURs au CNPM puis les directives d'évaluation.

De ce fait, il est subdivisé en plusieurs sections reprenant toutes les recommandations et sections abordées dans l'ICH E2F.

Chaque section contient une brève description, en français, de ce que doit contenir le DSUR à évaluer. Des remarques sont laissées à l'évaluateur au fur et à mesure afin d'attirer son attention sur des points importants.

Le document se conclut par les rubriques "Recommandations" et "Conclusion de l'évaluateur", directement suivies par un glossaire, contenant les définitions et significations des principales abréviations retrouvées tout le long du manuel.

3. Mise en place du formulaire d'évaluation de DSUR:

Le manuel présenté en II.b.2 est accompagné d'un formulaire standard d'évaluation de DSUR (en data additionnel).

Il est également subdivisé en plusieurs sections et reprend les informations sur le DSUR, le médicament expérimental et les données administratives du laboratoire sponsor.

Par la suite, une section "contenu du DSUR" concerne l'évaluation proprement dite de ce dernier; elle inclut une analyse des données d'efficacité, de sécurité et de la balance bénéfice-risque du médicament expérimental.

Enfin, le formulaire se conclut par les rubriques "Recommandations" et "Conclusion de l'évaluateur", dans lesquelles l'évaluateur du DSUR mentionne ses remarques sur le format et le contenu du DSUR ainsi que sur la qualité de ce dernier et y émet des réserves à transmettre au laboratoire sponsor.

4. Identification des points critiques dans l'évaluation des DSURs:

Les documents cités précédemment servent de supports afin de procéder à une évaluation efficace, homogène et conforme aux exigences internationales des DSURs au CNPM.

Le rapport d'évaluation a donc pour objectif de définir les mesures prises ou à prendre en cas de réserves qui vont nécessiter l'interpellation du laboratoire en question.

Dans le cas de la non-conformité d'un DSUR aux exigences, l'évaluateur émet des réserves qui seront transmises au laboratoire sponsor.

Ces réserves peuvent être des réserves majeures ou mineures.

On qualifie de "majeure" toute réserve bloquante à la validation du DSUR soumis à l'évaluation. Elles concernent les manquants du dossier par rapport

aux données de sécurité et d'efficacité propres à l'essai en question, aux données relatives à l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament expérimental de l'essai en question ou encore des anomalies de méthodologie dans la présentation des données.

En parallèle, on qualifie de "mineure" toute réserve non bloquante à la validation du DSUR soumis à l'évaluation. Elles sont relatives à la mise en forme du document, à des erreurs de grammaire ou d'orthographe, à la disposition des annexes, ou encore aux données manquantes n'ayant pas d'impact direct sur l'évaluation de la sécurité, l'efficacité ou le rapport bénéfice-risque propre à la molécule expérimentale de l'essai en question.

À l'issue de cette interpellation, trois cas de figures sont possibles:

- le laboratoire fournit une réponse explicative suffisante et la réserve est levée,
- le laboratoire fournit un justificatif pertinent et peut compléter son rapport,
- Le laboratoire ne fournit ni explication ni justificatif pertinents: la réserve n'est pas levée et le DSUR est rejeté.

Résultats

1. Documentation d'évaluation de DSUR :

a) Manuel d'évaluation de DSUR :

Après s'être imprégné des directives de l'ICH E2F et des exigences nationales, le manuel d'évaluation a été mis en place afin d'aider l'évaluateur à l'examen des différents DSURs reçus au niveau de CNPM. Celui-ci est joint en data additionnel et est composé des 5 parties suivantes:

- Une brève introduction qui présente le document et son intérêt,
- Le cadre légal relatif aux modalités de transmission du DSUR en Algérie, plus particulièrement au niveau du CNPM,
- Le guide d'évaluation proprement dite, qui liste les différentes sections à retrouver dans un DSUR, allant de la page de garde jusqu'aux annexes et leur contenu selon un ordre précisé dans le guide de l'ICH E2F.

Le détail du contenu de chaque section est mentionné dans le manuel en annexe. La description ci-dessous concerne les parties du manuel relatives essentiellement aux effets indésirables et leur évaluation.

Ces parties sont les suivantes :

Section 3 : Actions entreprises pendant l'intervalle considéré pour des raisons de sécurité- Actions taken in the reporting period for safety reasons:

Cette section doit inclure une description des mesures importantes liées à la sécurité qui ont été

prises dans le monde pendant l'intervalle du rapport par le promoteur (MAH), les autorités régulatrices, les comités de surveillance des données (DMC) ou le comité d'éthique et qui ont eu un impact sur la conduite d'un ou plusieurs essais cliniques spécifiques ou sur l'ensemble du programme de développement.

La ou les raisons de chaque action doivent être fournies si elles sont connues.

Des mises à jour pertinentes des actions précédentes doivent également être résumées dans cette section.

Un commentaire est à ajouter si l'évaluateur juge qu'un manquement dans cette section est à noter.

Section 4 : Modifications apportées à l'information de référence sur la sécurité- Changes to reference safety information (RSI):

Cette section doit répertorier toutes les modifications importantes liées à la sécurité apportées à la brochure investigateur (IB) ou à d'autres informations de référence sur la sécurité (RSI) au cours de l'intervalle considéré.

Ces modifications peuvent toucher une ou plusieurs rubriques du rapport et les informations spécifiques relatives à ces changements doivent être fournies dans les sections appropriées du DSUR.

La version du document de référence (IB ou RSI) mis à jour à la date de la fermeture du rapport (DLP) doit être mise en annexe 1 du DSUR.

Section 7 : Données des "line listings" et des tableaux récapitulatifs- Data in line listings and summary tabulations:

Les sections:

- 7.1 Informations de référence,
 - 7.2 Listes des effets indésirables graves lors de l'intervalle considéré,
 - 7.3 Tableaux récapitulatifs cumulatifs des événements indésirables graves du DSUR,
- doivent présenter des informations importantes sur la sécurité clinique via des:

- "Line listings" des effets indésirables graves qui ont été signalés au promoteur au cours de la période couverte par le DSUR; et des
- Tableaux récapitulatifs cumulatifs des événements indésirables graves qui ont été signalés au promoteur depuis la DIBD.

Si la terminologie du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) est utilisée pour coder les événements/effets indésirables, le Preferred Term (PT) doit être présenté dans les line listings et les tableaux récapitulatifs et la version utilisée du MedDRA doit être précisée.

Section 8 : Récapitulatif des principaux résultats des essais cliniques durant l'intervalle considéré- Significant findings from clinical trials during the reporting period:

Cette section doit inclure un bref résumé des résultats (sur le plan de la sécurité et de l'efficacité) des essais cliniques sponsorisés par le laboratoire

et disponibles pendant l'intervalle considéré et doit aborder, le cas échéant, les rubriques suivantes:

- 8.1 Essais cliniques clôturés
- 8.2 Essais cliniques en cours
- 8.3 Suivi à long terme
- 8.4 Autre usage thérapeutique du médicament expérimental

8.5 Nouvelles données de sécurité relatives aux thérapies combinées fixes

Section 9 : Résultats de sécurité des études non interventionnelles - Safety findings from non-interventional studies:

Cette section doit résumer les informations pertinentes sur la sécurité issues d'études non interventionnelles sponsorisées par le laboratoire promoteur durant l'intervalle couvrant le DSUR.

Section 10 : Autres informations sur la sécurité des essais/études cliniques- Other clinical trial/study safety information:

Cette section doit résumer les informations pertinentes sur la sécurité provenant de toute autre source d'essai/d'étude cliniques qui est devenue disponible pour le laboratoire promoteur durant l'intervalle couvrant le DSUR.

Section 11 : Résultats de sécurité issus de l'expérience post-AMM- Safety findings from marketing experience:

Si le médicament expérimental a obtenu son AMM dans un pays, cette section doit inclure un résumé concis des principaux résultats de sécurité qui ont découlé de l'expérience post-AMM et qui ont été disponibles pour le laboratoire promoteur durant l'intervalle couvrant le DSUR,

On insiste en particulier sur les résultats qui ont entraîné des modifications de l'étiquetage du produit, de la brochure de l'investigateur (IB), du document de consentement éclairé ou des modifications du plan de gestion des risques du produit.

Cela inclut non seulement les résultats de sécurité liés à l'indication approuvée, mais également ceux liés à des utilisations non indiquées sur l'étiquette, l'administration à des populations particulières (par exemple les femmes enceintes), les erreurs de médication et le surdosage.

Section 17 : Informations de dernière minute- Late-breaking information:

Cette section doit contenir les informations de sécurité apportées après le point de clôture des données ou "Data Lock Point" (DLP) mais toujours pendant la préparation du DSUR, par le laboratoire détenteur d'AMM, par un comité technique ou par une autorité de santé pour des raisons de sécurité.

Section 18 : Évaluation globale de la sécurité- Overall safety assessment:

L'évaluation globale de la sécurité doit être concise et intégrer toutes les nouvelles données cliniques, les informations non cliniques et épidémiologiques obtenues au cours de la période couverte par le

DSUR par rapport aux connaissances précédentes sur le médicament expérimental.

Elle ne doit pas résumer ou répéter les informations présentées dans les sections précédentes du DSUR, mais doit fournir une interprétation de ces dernières et leurs implications pour la population de l'essai clinique et le programme de développement.

On doit y retrouver les points suivants:

18.1. Évaluation des risques

18.2. Évaluation du rapport bénéfice-risque

Section 19 : Résumé des risques importants-
Summary of important risks:

Cette section doit fournir une liste concise, cumulative, problème par problème, des risques importants identifiés et potentiels.

Il est à noter que les informations peuvent être fournies sous forme narrative ou tabulaire.

- Des recommandations sont laissées à l'évaluateur pour le guider au fur et à mesure :
 - Nécessité de retrouver les données pertinentes relatives à la sécurité, l'efficacité et l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament expérimental,
 - Mise en forme du document en accord avec les directives de l'ICH,
 - Concordance des informations et données fournies par section avec les exigences de l'ICH,
 - Nécessité de la présence de toutes les rubriques, même non applicables,
 - Nécessité de la présence de toutes les annexes, même non applicables.

- Une brève conclusion clôture le manuel.

b) Formulaire d'évaluation de DSUR :

A partir de ce manuel, un formulaire d'évaluation standard a été établi et est joint en data additionnel. Il est également subdivisé en plusieurs sections et reprend les informations générales sur :

- le DSUR : numéro, période couverte par le rapport, date du rapport, date de naissance internationale du développement (DIBD),
- le médicament expérimental : DCI, nom commercial, code du produit, classe thérapeutique, forme galénique, dosage, voie d'administration, indications, la date de naissance internationale ou International Birth Date (IBD) si le médicament est commercialisé,
- les données administratives du laboratoire sponsor : nom, adresse, e-mail et numéro de téléphone du sponsor.

Par la suite, une section "contenu du DSUR" concerne l'évaluation proprement dite de ce dernier; elle inclut une analyse des données d'efficacité, de sécurité et de la balance bénéfice-risque du médicament expérimental.

Enfin, le formulaire se conclut par les rubriques "Recommandations" et "Conclusion de l'évaluateur", dans lesquelles l'évaluateur du DSUR

mentionne ses remarques sur le format et le contenu du DSUR ainsi que sur la qualité de ce dernier et y émet des réserves à transmettre au laboratoire sponsor.

Suite à l'évaluation, le formulaire devra être daté et signé par l'évaluateur, et celui-ci devra s'identifier en y inscrivant son nom et prénom.

2. Résultats de l'application de la documentation d'évaluation à quatre dossiers DSURs:

a. Deux DSURs du laboratoire A, issus du même essai clinique et se succédant, ont été évalués.

Les deux respectent les directives et le format de l'ICH E2F, toutefois des réserves mineures ont été rencontrées dans le premier DSUR et ont été corrigées lors de l'élaboration du DSUR suivant.

Les réserves mineures identifiées sont :

- La section "16. Informations régionales spécifiques - Region-specific information " ne contient pas tous les titres mentionnés dans l'ICH E2F.
- Les titres de l'annexe " 8. Annexes régionales -Regional Appendix" n'ont pas été mentionnés à la fin du rapport.

b. Le premier et le deuxième DSUR de deux médicaments différents, reçus de la part du laboratoire B, respectent les directives et le format de l'ICH E2F, cependant les mêmes réserves mineures ont été identifiées dans les deux documents:

- La page de garde ne contient pas le numéro du DSUR.
- L'ordre des annexes 1 et 2 a été inversé par rapport aux directives de l'ICH E2F.
- Les titres des annexes "8.e. Significant manufacturing changes" et "8.f. Description of the general investigation plan for the coming year with respect to a US IND" n'ont pas été mentionnés.

Discussion

Le DSUR constitue un rapport essentiel et volumineux qui regroupe les données pertinentes et indispensables relatives à la sécurité des médicaments expérimentaux. Ces données sont retrouvées dans de nombreuses sections critiques du document et constituent des éléments de base pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque de ces médicaments expérimentaux.

Parmi ces sections, nous pouvons citer :

- Section 7 : Données des "line listings" et des tableaux récapitulatifs- Data in line listings and summary tabulations,
- Section 18 : Évaluation globale de la sécurité- Overall safety assessment,
- Section 19 : Résumé des risques importants- Summary of important risks.

Il est à noter qu'actuellement, il n'existe pas de documentation spécifique à l'évaluation des

“Development Safety Update Report” (DSUR) au niveau du CNPM.

De ce fait, l'absence d'un formulaire standard rend impossible toute traçabilité des évaluations des DSURs et constitue un réel désavantage. Aussi, du fait de l'inexistence d'une procédure standardisée et homogène, les évaluateurs font face à des difficultés dans l'évaluation des DSURs, d'où l'intérêt de notre démarche.

En effet, la documentation mise en place constitue une synthèse concise et une traduction des exigences internationales, permettant de remédier aux problèmes rencontrés par les évaluateurs, d'harmoniser le format et le contenu de leurs rapports d'évaluation mais aussi de faciliter le transfert d'informations lorsqu'un nouvel individu se charge de l'évaluation des DSURs. Les formulaires d'évaluation constituent également une future base de données pour les PSURs, puisqu'ils contiennent l'analyse des données de sécurité au cours des essais cliniques propres à chaque médicament avant ou après l'obtention de son AMM.

Il est donc important de pouvoir vérifier la concordance et la cohérence des informations présentées dans les DSURs et les PSURs, deux rapports étroitement liés.

Cependant, bien que les quatre dossiers pris comme exemple ne présentent que des réserves mineures, il est à noter qu'on ne peut pas généraliser cette évaluation à tous les DSURs déjà reçus ou qui vont être transmis au CNPM dans le futur, car il existe probablement des DSURs qui ne répondent pas du tout aux exigences internationales et qui présenteront aussi bien des réserves majeures que mineures.

Pour finir, il est intéressant de noter qu'actuellement, le CNPM n'est pas encore doté d'un système de management de la qualité et que notre démarche constitue une initiation à la mise en place de procédures rigoureuses d'évaluation et un premier pas vers de nouvelles activités.

Conclusion

Ainsi, au cours du développement clinique d'un médicament expérimental, l'analyse annuelle des informations sur la sécurité est cruciale pour l'évaluation continue du risque auquel sont soumis les patients qui participent à l'essai clinique. Il est également primordial que ces informations soient correctement transmises aux autorités concernées sous forme de DSURs au format harmonisé.

Arrivées au niveau des autorités, une évaluation efficace et homogène de ces DSURs est nécessaire, d'où l'intérêt de la mise en place de la documentation d'évaluation.

Enfin, l'application directe de cette documentation à quatre cas réels de DSURs reçus au niveau du CNPM a permis de procéder à une première appréciation de la pertinence et la concordance de cette dernière avec les exigences nationales et internationales.

Par ailleurs, il serait intéressant d'appliquer cette dernière à un nombre plus important de DSURs, de provenances et de formats variées afin d'en faire

ressortir toutes sortes de réserves et de procéder à une amélioration continue de la documentation établie en fonction des suggestions des évaluateurs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

L'article présenté ici n'aurait pas été possible sans l'appui du centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance. Ce dernier a fourni des données et son soutien crucial a permis de mener à bien cette étude et d'obtenir les résultats présentés dans cet article.

Références bibliographiques

1. Knight PR, Bacon DR. An Unexplained Death: Hannah Greener and Chloroform. *Anesthesiology*. 1 mai 2002;96(5):1250-3.
2. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci*. juill 2011;122(1):1-6.
3. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. *Ann Intern Med*. 15 mai 1995;122(10):778-88.
4. Frachon I. Mediator: une tragédie pour les victimes en deux actes. 2018;14.
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 18 avr 1998;351(9110):1200-1.
6. Organisation mondiale de la Santé. Indicateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 4 juin 2022]. 78 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311240>
7. Kaâda DE. Correspondant au 29 juillet 2018. :40.
8. Investigateur — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/investigateur/>
9. Promoteur — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/promoteur/>
10. ICH E2F - Development Safety Update Report. 2008;23.
11. guide-pharmaco.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>
12. international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-26.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-26.pdf

13.

ICH44_HybridMeeting_PressRelease_2022_0601_FINAL_1.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH44_HybridMeeting_PressRelease_2022_0601_FINAL_1.pdf

14. avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-2-vigilance-des-essais-cliniques-11022020.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-2-vigilance-des-essais-cliniques-11022020.pdf>