

## ANNEXE 9 Contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA)

Le contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA) est précisé par la ligne directrice intitulée « Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non Investigational Medicinal Products (NIMPs) » disponible sur le site Internet de la Commission européenne, au niveau de la rubrique Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines.

Cette ligne directrice rappelle que les dispositions relatives à la fabrication des médicaments à usage humain et celles relatives à la fabrication des médicaments expérimentaux (ME) ne sont pas applicables aux médicaments auxiliaires (MA). Toutefois, la protection des participants à un essai clinique, telle que prévue par l'article 3 de la directive 2001/20/CE, impose de garantir la qualité et la sécurité des produits utilisés dans le cadre de cet essai.

Il est demandé au promoteur d'utiliser en priorité des MA disposant d'une AMM en France, ou, à défaut, dans un autre Etat membre, ou, à défaut, dans un pays ICH, ou, à défaut, dans un pays tiers ayant conclu un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) avec l'UE (pays ARM ; à savoir : Canada, Japon, Suisse, Australie et Nouvelle-Zélande), ou, à défaut, dans un autre pays tiers.

A défaut, un MA sans AMM peut être utilisé. Dans ce cas, le promoteur doit garantir une qualité et une sécurité du MA équivalente à celle du ME. Pour cela, le promoteur doit veiller à ce que les principes de bonnes pratiques cliniques et de bonnes pratiques de fabrication applicables aux ME soient également mis en œuvre pour le MA et apporter les justifications nécessaires dans le dossier de demande d'AEC.

Le contenu du DMA varie selon que le MA dispose ou non d'une AMM :

### 1. MA disposant d'une AMM (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH)

La documentation à verser est précisée dans le tableau I figurant à la page suivante.

**NB**

Si le MA dispose d'une AMM en France mais est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole (exemple : le MA est identifié par sa DCI), la documentation à verser est celle prévue dans la colonne « MA disposant d'une AMM dans un EM » du tableau figurant en page suivante.

Le demandeur doit mentionner ce point dans le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique.

### 2. MA ne disposant d'aucune AMM (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH) mais sa substance active est autorisée ou a déjà été administrée à l'Homme (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH)

La documentation à verser est précisée dans le tableau I figurant en page suivante.

### 3. MA ne disposant pas d'une AMM mais ayant déjà été utilisé dans le cadre d'un essai clinique autorisé par l'ANSM

Le DMA comporte alors :

- si l'essai précédent a été mené par un autre promoteur, une lettre émanant de ce promoteur dans laquelle il autorise à faire référence aux données précédemment versées ;
- le numéro EudraCT de l'essai précédent ;
- une attestation précisant que la population étudiée dans l'essai est identique à celle étudiée dans l'essai précédemment autorisé ou une justification des divergences ;
- une attestation précisant que la dose du MA administrée et la durée d'exposition à ce MA n'excède pas celles autorisées dans l'essai précédent ou justification des divergences ;
- une justification de la sécurité d'emploi du MA dans l'essai concerné, incluant une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai ;
- une attestation précisant qu'aucun fait nouveau relatif à la sécurité ou à la qualité du MA n'est survenu dans le cadre de l'essai précédent ;
- une attestation précisant que le MA est fabriqué et contrôlé (formulation, site de fabrication, contrôle de la qualité et spécifications) conformément aux conditions précédemment autorisées dans le cadre de l'autorisation du précédent essai et de ses modifications substantielles subséquentes.

### 3. Autres cas

Dans la mesure où les exigences relatives à la documentation à fournir pour les ME s'appliquent également aux MA (cf. § 3.3 de la ligne directrice sus-citée), il convient de se reporter au § 1.5.2.⑤ de cet avis aux promoteurs afin de connaître la documentation à soumettre dans le dossier de demande d'AEC.

**Tableau I : Contenu du dossier du médicament auxiliaire**

		MA disposant d'une AMM dans :			MA ne disposant d'aucune AMM mais :	
		un Etat membre (EM)	- un pays ICH ou un pays ARM.	un pays tiers (hors ICH et ARM)	la substance active entre dans la composition d'un médicament disposant d'une AMM dans un EM ou pays ICH	la substance active a déjà été administrée à l'Homme
Justification du choix du MA au regard des recommandations du § 93 de l'indication détaillée CT-1		X (si AMM dans un autre EM que la France)	X	X	X	X
RCP <sup>1 2</sup>		X	X			
Preuve d'un statut réglementaire dans le pays où sa mise sur le marché est autorisée		X (si AMM dans un autre EM que la France) <sup>3</sup>	X	X		
Justification de la sécurité d'emploi du MA <sup>4</sup>		X (si utilisation hors AMM)	X (si utilisation hors AMM)	X	X	X <sup>5</sup>
Données relatives à la qualité et à la fabrication, conformément aux recommandations européennes <sup>6</sup>				X	X	X <sup>7</sup>
Conformité aux BPF	MA fabriqué dans l'UE en tant que médicament autorisé ou ME	Autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant	X	X	X	X
	MA importé	Autorisation d'ouverture de l'établissement importateur	X	X	X	X
		Attestation établie par la personne qualifiée (PQ) ou une autre personne compétente certifiant que le MA a été fabriqué selon des normes équivalentes aux BPF <sup>8</sup>	X	X	X	X
		Résultats d'analyses de lots réalisées par la PQ ou une autre personne compétente et par des tests analytiques ou une autre méthode appropriée			X	X
	MA modifié (opérations de ré-emballage ou de ré-étiquetage)	Informations relatives à ces opérations et liste des sites les réalisant	X	X	X	
Preuve de la conformité aux BPF <sup>9</sup> de ces opérations ou justification de l'absence de cette preuve		X	X	X		

<sup>1</sup> En cas d'essai multinational, si le RCP varie entre les EM, le RCP le mieux adapté pour garantir la sécurité des personnes doit être choisi.

<sup>2</sup> RCP ou document équivalent (pour les médicaments autorisés en dehors de l'UE).

<sup>3</sup> Non requis si le MA est utilisé dans l'essai en tant que « challenge agent » ou médicament administré pour évaluer un critère d'évaluation.

<sup>4</sup> La justification inclut une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai.

<sup>5</sup> La justification inclut :

- les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi du MA dans l'essai concerné y compris celles relatives au degré d'exposition de l'Homme au MA, incluant une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai ;
- lorsque les données cliniques sont insuffisantes pour prouver la sécurité d'emploi du MA, la démonstration du fait que les données de sécurité non cliniques disponibles justifient l'usage du MA dans l'essai ;
- des explications concernant l'(les) administration(s) précédente(s) chez l'Homme.

<sup>6</sup> "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (CHMP/QWP)".

Pour les MA d'origine biologique : "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP)".

<sup>7</sup> Lorsqu'il n'est pas en mesure de fournir des données suffisantes relatives à la fabrication du MA, le demandeur doit démontrer que l'usage du MA est approprié en fournissant des données relatives à la provenance du MA et en justifiant le fait que cette provenance garantit la qualité du MA et est appropriée pour l'usage prévu du MA.

<sup>8</sup> Il convient de tenir compte de qualifications spécifiques pour certains médicaments tels que les médicaments radiopharmaceutiques.

<sup>9</sup> Pour les sites réalisant ces opérations qui sont implantés au sein de l'UE : autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant Pour les sites réalisant ces opérations qui sont établis en dehors de l'UE : attestation de conformité aux BPF établie par la personne qualifiée ou une autre personne compétente.

