

ANNEXE 7 Contenu du dossier du médicament non expérimental (DMNE)

Le contenu du dossier du médicament non expérimental (DMNE) 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 non expérimentaux (MNE). 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 MNE 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 MNE sans AMM peut être utilisé. Dans ce cas, le promoteur doit garantir une qualité et une sécurité du MNE 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 MNE et apporter les justifications nécessaires dans le dossier de demande d'AEC.

Le contenu du DMNE varie en fonction du statut du MNE (cf. tableau I page suivante) :

1. MNE 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 figurant en page suivante.

NB

Si le MNE dispose d'une AMM en France mais est identifié uniquement par son principe actif dans le protocole (exemple : le MNE est identifié par sa DCI), la documentation à verser est celle prévue dans la colonne « MNE 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. MNE 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 figurant en page suivante.

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

Le DMNE 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 MNE administrée et la durée d'exposition à ce MNE n'excède pas celles autorisées dans l'essai précédent ou justification des divergences ;
- une justification de la sécurité d'emploi du MNE dans l'essai concerné, incluant une discussion du risque d'interactions entre le MNE 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 MNE n'est survenu dans le cadre de l'essai précédent ;
- une attestation précisant que le MNE 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.

4. Autres cas

Dans la mesure où les exigences relatives à la documentation à fournir pour les ME s'appliquent également aux MNE (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 non expérimental (DMNE)

| | | | MNE disposant d'une AMM dans : | | | MNE 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 MNE 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 ^{1 2} | | | X | X | | | |
| Preuve du statut du MNE dans le pays où sa mise sur le marché est autorisée | | | X (si AMM dans un autre EM que la France) ³ | X | X | | |
| Justification de la sécurité d'emploi du MNE ⁴ | | | X (si utilisation hors AMM) | X (si utilisation hors AMM) | X | X | X ⁵ |
| Données relatives à la qualité et à la fabrication, conformément aux recommandations européennes ⁶ | | | | | X | X | X ⁷ |
| Conformité aux BPF | MNE fabriqué dans l'UE en tant que médicament autorisé ou ME | Autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant | | X | X | X | X |
| | MNE 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 MNE a été fabriqué selon des normes équivalentes aux BPF | | 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 | X |
| | MNE 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 ⁸ de ces opérations ou justification de l'absence de cette preuve | X | X | X | | |

¹ 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.

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

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

⁴ La justification inclut une discussion du risque d'interactions entre le MNE et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai.

⁵ La justification inclut :

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

⁶ "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (CHMP/QWP/185401/2004)".

Pour les MNE d'origine biologique : "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008)"

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

⁸ 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.

