

CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE ET RÉPONSE DE L'INDUSTRIE AUX DEMANDES DU MARCHÉ : L'EXEMPLE DES MÉDICAMENTS DESTINÉS À DES ESPÈCES MINEURES/INDICATIONS MINEURES (« MUMS »)

REGULATORY ENVIRONMENT AND INDUSTRY RESPONSE TO MARKET NEEDS : THE EXAMPLE OF MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES/MINOR SPECIES ("MUMS")

Par Valérie GUIRAL-TREUIL⁽¹⁾
(communication présentée le 25 octobre 2007)

RÉSUMÉ

La gamme de médicaments vétérinaires destinés aux espèces mineures et indications mineures (« MUMS ») est restreinte. Cette situation résulte de l'accroissement progressif et constant des exigences réglementaires liées à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des médicaments, les investissements qu'elles entraînent ne pouvant être réalisés lorsque le marché en jeu est trop petit. Malgré une prise de conscience intervenue ces dernières années, et la mise en œuvre récente de quelques dispositions spécifiques destinées à faciliter l'accès au marché des médicaments pour les MUMS, le problème persiste. Pour des raisons sanitaires, économiques, industrielles et sociétales, la recherche d'une meilleure disponibilité du médicament vétérinaire doit être poursuivie. Une enquête menée auprès des industriels français de ce secteur montre que le savoir-faire disponible pourrait se traduire en médicaments pour les MUMS dans la mesure où une politique cohérente d'adaptation des exigences réglementaires et de collaboration public/privé verrait le jour.

Mots-clés : médicament vétérinaire, espèces mineures, indications mineures, AMM, industrie pharmaceutique, marché, exigences réglementaires, cascade, disponibilité du médicament.

SUMMARY

The range of veterinary medicinal products intended for minor uses and minor species (MUMS) is small. This is due to the fact that regulatory requirements governing marketing authorizations for medicinal products are being increasingly tightened, and that the necessary investments are too large for such small markets. Despite increasing awareness over the past few years, and the recent implementation of specific measures intended to facilitate the access to the market for these minor use drugs, the problem remains. For health, economic, industrial, and social reasons, efforts to improve veterinary medicines availability must continue. A survey conducted among French animal health companies showed that the know-how to produce medicines for MUMS is there, but that a coherent regulatory policy and public/private partnerships are needed.

Key words : *veterinary medicinal products, minor use, minor species, marketing authorization, pharmaceutical industry, market, regulatory requirements, cascade, medicines availability.*

(1) SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs), 11 Rue des Messageries, 75010 Paris.

Le problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires destinés aux espèces mineures et indications mineures (MUMS) n'est pas nouveau. Malgré quelques évolutions récentes, il n'est pas résolu. Il illustre les difficultés de concilier les exigences réglementaires et la réponse aux demandes du terrain en matière de prévention et de traitement des maladies animales.

QUE SIGNIFIE « MINEUR » ?

Aussi étrange que cela puisse paraître, la notion de mineur, appliquée aux espèces animales et indications thérapeutiques, n'est pas précisément définie dans la législation sur le médicament vétérinaire, ni au niveau européen, ni au niveau national. Ce terme, pourtant largement utilisé, peut avoir des significations bien différentes selon le contexte. « Mineur » peut se référer au nombre d'animaux concernés (espèce – voire type de production animale – à population faible, pathologie peu fréquente), à la sécurité alimentaire (espèce animale productrice de denrées mais peu consommée par l'Homme) ou encore au marché représenté par un médicament. Les seuls éléments tangibles existants se trouvent dans un document de position du comité scientifique (CVMP) de l'Agence Européenne (EMEA, 2004) qui propose une liste d'espèces majeures, en fonction du nombre d'animaux présents sur le territoire européen :

- bovins (lait et viande),
- bovins (viande),
- porcins,
- poulets (de chair et pondeuses),
- salmonidés,
- chiens,
- chats.

Toutes les autres espèces sont considérées par défaut comme mineures.

Il ne faut pas considérer que les termes, « mineur » employé en médecine vétérinaire et « orphelin » employé en médecine humaine, se recouvrent complètement, bien qu'un parallèle évident puisse être fait. Une maladie orpheline est une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement. Le terme n'est plus adapté dès qu'un traitement est mis à disposition, au contraire de l'indication mineure dont l'appellation perdure. En outre, en médecine humaine, les maladies orphelines affectent des individus et seraient à 80 % d'origine génétique (Clayton & Zänker, 2002). L'autre parallèle qui peut être fait avec la médecine humaine est celui des médicaments destinés à un usage pédiatrique, où il s'agit d'adapter les médicaments à une catégorie particulière de sujets. Là encore, il n'y a pas de superposition avec la médecine vétérinaire où l'on passe d'une espèce à l'autre et où, bien que les considérations éthiques existent, elles sont de toute évidence d'une autre nature.

HISTORIQUE

La problématique de la disponibilité du médicament vétérinaire, et en particulier des espèces mineures et indications mineures, s'est imposée avec l'accroissement des exigences réglementaires liées à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires (loi de 1975, puis Directives européennes de 1981, 1992, 2001 et 2004), et plus encore avec la mise en œuvre de la législation sur les limites maximales de résidus (Règlement LMR de 1990). Plus récemment, la montée en puissance des exigences réglementaires relatives à l'évaluation de la sécurité pour l'environnement a contribué à augmenter de manière significative les coûts de mise sur le marché (A.M. Imbs-Viallet, soumis pour publication).

Au niveau européen, plusieurs conférences sur la disponibilité du médicament vétérinaire (dont la première à Bruxelles en 1999) permettent de poser le problème et de formuler des recommandations pour en diminuer l'intensité, dont certaines ont vu le jour depuis, sans toutefois le résoudre de manière satisfaisante. En 2007, un groupe de travail des « HMA » (*Heads of Medicines Agencies*, c'est-à-dire les responsables des agences nationales européennes en charge de l'évaluation des médicaments) publie un rapport sur l'efficacité des mesures existantes, dans lequel il fait un certain nombre de recommandations à court, moyen et long termes, principalement à destination des Etats Membres, des agences nationales (en France l'AFSSA – ANMV), de l'agence européenne du médicament (EMEA) et de son comité d'experts (le CVMP).

Au niveau national, l'AFSSA – ANMV a rédigé, en 2004, un rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France, avec la collaboration de tous les acteurs concernés. Ce rapport définit les espèces mineures par défaut, c'est-à-dire celles autres que le chien, le chat, les bovins, porcins, poulets de chair et ovins. Il recommande la mise en place d'un dispositif cohérent prenant en compte les aspects réglementaires, scientifiques et économiques, ainsi qu'une action concertée de tous. Comme point de départ, une liste de dix exemples pour lesquels un manque de médicaments vétérinaires a été identifié en France, est dressé : la paramphistomose et le botulisme des bovins, les

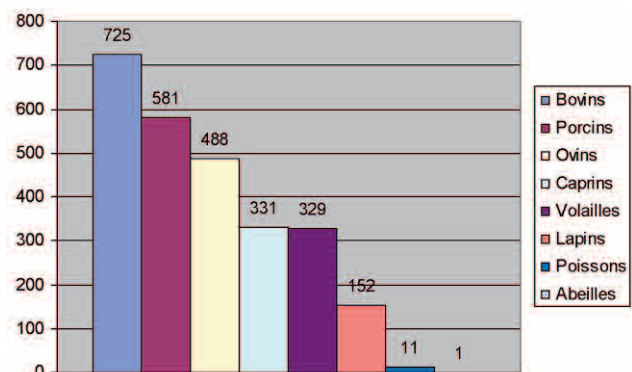


Figure 1 : Répartition des médicaments disponibles par espèce en France : animaux de production (d'après le Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé commercialisés en France ou DMV, 2005).

mammites et maladies parasitaires des caprins, la fièvre Q des ovins (vaccin), la maladie des poux rouges de la poule, l'histomonose de la dinde, la gale du lapin, la nosémosse et la loque américaine de l'abeille. Cette liste n'est pas exhaustive et nécessite des mises à jour régulières : par exemple, un manque crucial d'anesthésiques locaux, autorisés pour un usage chez les animaux de rente, a été mis en évidence récemment par les praticiens, lors de rencontres entre les organisations professionnelles vétérinaires et le SIMV, depuis que cet usage a été supprimé pour la lidocaïne, pour cause d'absence de LMR.

Les médicaments vétérinaires disponibles en France

Pour mettre le problème en perspective, il est utile de considérer quelques chiffres. Le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires 2005 répertorie 1652 spécialités, toutes espèces confondues ; l'ANMV indique sur son site web que 2742 AMM sont en cours de validité en France. Certains pays européens ne disposeraient que de 500 médicaments. La répartition des médicaments autorisés par espèce ou catégorie est très hétérogène, comme l'illustrent les figures 1, 2 et 3.

Il est vraisemblable que si rien ne change, le maintien de la pression réglementaire continuera de conduire à l'abandon de certains médicaments présents sur le marché depuis de nombreuses années ; ces médicaments, une fois retirés, ne seront probablement plus jamais réenregistrés, et la mise sur le marché de nouveaux médicaments ne compensera pas ce phénomène (HMA 2007).

L'arsenal réglementaire spécifique aux MUMS, les progrès récents et prévus

Un certain nombre de dispositions législatives ou réglementaires, destinées à aider à la résolution du problème de la disponibilité, existent mais paraissent toujours bien insuffisantes. Certaines sont en vigueur depuis plusieurs années, d'autres découlent de la révision récente de la législation pharmaceutique européenne dont le délai de transposition et de mise en application en France ne permet pas d'en évaluer pleinement l'impact, supposé positif, à ce jour.

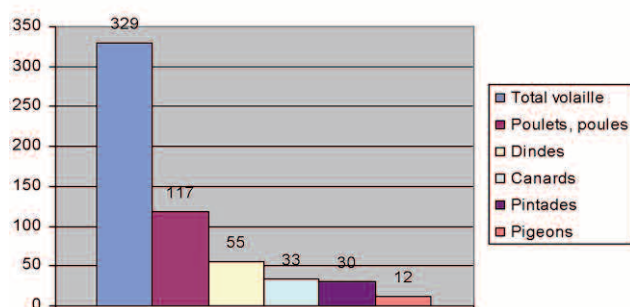


Figure 2 : Répartition des médicaments avec une indication volaille (d'après le DMV, 2005).

En matière de Limites Maximales de Résidus (LMR)

La fixation de LMR (ou l'établissement de la non – nécessité de fixer des LMR chiffrées pour certaines molécules très peu toxiques ou très vite éliminées), par voie de règlement européen, est obligatoire pour toute substance pharmacologiquement active entrant dans la composition d'un médicament destiné à une espèce productrice de denrées alimentaires. Les LMR sont spécifiques de l'espèce animale pour laquelle la demande est faite ; cependant, des lignes directrices européennes prévoient des allègements pour la définition de LMR chez les espèces mineures, principalement par extrapolation des données disponibles chez les espèces majeures (EMA/CVMP 1997, 1998, 2001). Bien qu'utiles, ces allègements n'ont pas été considérés comme suffisants, ce qui a conduit l'Agence européenne à aller plus loin en s'impliquant, de sa propre initiative, dans l'étude des possibilités d'extrapolation de LMR pour certaines molécules. La révision en cours, du Règlement européen 2377/90 sur les LMR, prévoit d'intensifier ces extrapolations et de mentionner la nécessité de prendre en compte la dimension bénéfice/risque lors de l'élaboration des LMR.

En matière d'autorisation de commercialisation

Outre l'autorisation de mise sur le marché « habituelle », un certain nombre de dispositions, étendues dans l'ordonnance d'avril 2007 transposant la Directive 2004/28 (cette Directive récente modifie le code communautaire de 2001 régissant le médicament vétérinaire en Europe), permettent, dans certains cas particuliers, d'obtenir une autorisation de commercialisation, sans que la totalité des éléments prévus soient fournis (encadré 1). Ces dispositions peuvent notamment concerner les médicaments destinés aux MUMS. On peut regretter que leurs modalités d'application en France soient parfois restrictives ou méconnues.

De plus, la possibilité d'utiliser, dans les procédures de reconnaissance mutuelle des AMM entre Etats Membres, un produit de référence enregistré dans un autre Etat Membre, devrait faciliter un accès plus large à tous les produits enregistrés sur le sol européen, notamment pour les MUMS.

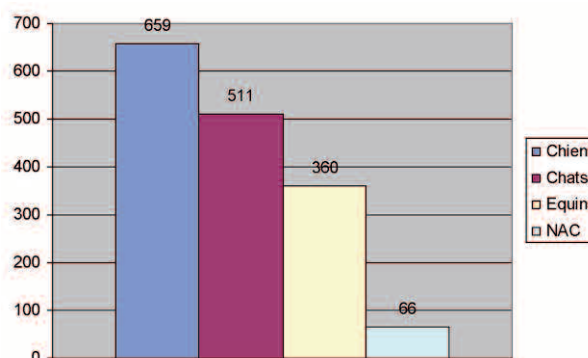


Figure 3 : Répartition des médicaments disponibles par espèce en France : animaux de compagnie et équins (d'après le DMV, 2005).

**Encadré 1 : Dispositions du Code de la Santé Publique
sur les autorisations de commercialisation de médicaments vétérinaires autres que l'AMM « traditionnelle »**

Article L.5141-5.1

L'autorisation de mise sur le marché peut être accordée dans des conditions définies par voie réglementaire faisant exception aux dispositions de l'article L.5141-5 dans les cas suivants :

- **dans des circonstances exceptionnelles** et sous réserve du respect d'obligations spécifiques, relatives notamment à la sécurité du médicament, à la notification à l'AFSSA de tout incident lié à son utilisation et aux mesures à prendre dans ce cas, lorsque le demandeur démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'emploi. Le maintien de cette autorisation est décidé par l'agence sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire.
- lorsque du fait de **la rareté des indications ou du fait de l'état d'avancement de la science**, la demande n'est pas assortie de l'ensemble des justifications prévues, sous réserve que le médicament soit délivré sur prescription d'un vétérinaire et administré sous sa responsabilité
- pour les **médicaments vétérinaires qui sont destinés uniquement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux**

d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium, petits rongeurs, furets et lapins de compagnie exclusivement, sous réserve que ces médicaments ne contiennent pas de substances mentionnées aux I et II de l'article L.234-2 du code rural.

Article L.5141-10

Par dérogation à l'article L.5141-5, l'AFSSA peut autoriser, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée :

- 1) d'**un médicament vétérinaire déjà autorisé dans un autre Etat Membre** de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen
- 2) ou à défaut d'**un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat autre que ceux mentionnés au 1)**.

En cas d'épizootie et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'AFSSA peut également autoriser, pour une durée limitée, **l'utilisation de médicaments vétérinaires n'ayant fait l'objet d'aucune AMM dans aucun Etat.**

En matière d'adaptation des exigences techniques

Quatre lignes directrices techniques de l'Agence Européenne du médicament ont été publiées en 2006 et 2007, portant sur la nature des informations à fournir pour apporter la preuve de la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament destiné aux MUMS. Leur intérêt est encore difficile à apprécier par manque d'expérience sur leur application concrète.

En matière de protection des données

La Directive 2004/28 introduit de nouvelles dispositions en matière de protection des données, permettant d'harmoniser les durées en Europe ; elle prévoit, outre la protection de base de 10 ans, une année de protection supplémentaire par extension d'AMM à une espèce de rente, sous certaines conditions. Elle accorde de plus une protection accrue (13 ans au lieu de 10) aux données soumises à l'appui d'AMM de médicaments pour poissons et abeilles. Une enquête menée par l'IFAH – Europe (Clayton 2007) indique que ces dispositions ne sont pas suffisamment incitatives et recommande leur révision.

En matière de mesures applicables aux équidés

La nouvelle législation permet par dérogation qu'une autorisation de commercialisation soit délivrée, en l'absence de LMR, à un médicament destiné aux équidés :

- s'il n'existe pas d'équivalent thérapeutique avec LMR,
- sous réserve que l'équidé traité soit déclaré et enregistré (passeport) comme non destiné à la consommation humaine.

Ces dispositions sont particulièrement précieuses pour la préservation d'une gamme correcte de médicaments pour chevaux, et doivent continuer d'être appliquées avec pragmatisme.

Il est même possible de traiter, dans le cadre de la cascade, des chevaux destinés à la consommation humaine avec un médicament contenant une molécule sans LMR, à condition que

celle-ci soit inscrite sur une liste européenne de substances considérées comme essentielles (Règlement européen 1950/2006) pour cette espèce, et sous réserve du respect d'un temps d'attente forfaitaire de 6 mois.

En matière d'incitation administrative

Des taxes sont perçues par l'administration lors de tout dépôt d'un dossier de demande d'AMM (ou de modification de l'AMM), ainsi qu'annuellement sur tous les produits enregistrés, en fonction du chiffre d'affaires. Lors de la révision récente du décret sur les taxes, des dispositions spécifiques ont été introduites pour les MUMS, diminuant d'un facteur 4 environ les taxes perçues pour les médicaments correspondants, lors du dépôt de demandes d'autorisation.

Au niveau européen, différentes mesures de soutien administratif, technique et financier ont été mises en œuvre [conseil scientifique gratuit de l'EMEA pour les médicaments destinés aux MUMS ; Règlement EC n° 2049/2005 sur les SME (*Small and Medium Sizes Enterprises*) ; programme européen de réduction des exigences nationales en matière d'étiquetage, etc.]

La cascade (encadré 2)

La cascade permet au praticien de pallier l'absence de médicament autorisé en France pour une espèce et une indication donnée, par la possibilité dont il dispose, de prescrire un médicament autorisé pour une espèce et/ou une indication différente ou un médicament autorisé dans un autre pays, sous certaines conditions. La cascade a été assouplie récemment.

En France, une liste de médicaments à usage humain soumis à prescription restreinte, accessibles aux vétérinaires, a également été établie (Arrêté du 7 Février 2007).

La cascade est une réponse juridique plus que technique au problème de la disponibilité et ne peut être considérée seule comme satisfaisante, comme exposé au paragraphe suivant.

LE PROBLÈME

Pourquoi est-il difficile de mettre à disposition des médicaments pour les MUMS ?

Coûts croissants de développement et de mise sur le marché et freins à l'innovation

Le coût de développement d'un nouveau médicament vétérinaire en conformité avec les exigences réglementaires actuelles, pour un animal producteur de denrées, peut aller jusqu'à 50 millions d'euros (IFAH – Europe, 2005). Par comparaison avec le chiffre d'affaires potentiel d'un médicament destiné à une espèce mineure (généralement inférieur à 50 000 euros sur le marché français), on comprend aisément les décisions de non-développement qui peuvent être prises. A ces chiffres bruts, il faut ajouter la prise en compte de la probabilité de succès. En effet, au moment où les décisions d'investir doivent être prises, l'industriel n'a aucune garantie que son médicament pourra effectivement bénéficier d'une AMM : ceci, d'abord à cause des incertitudes sur le résultat des études mais aussi, à cause de l'incertitude dite « réglementaire » sur les décisions que les autorités prendront, soit que les textes ne permettent pas de connaître précisément le niveau d'exigence des autorités d'évaluation, soit que le niveau d'exigence dans tel ou tel domaine puisse être modifié, soit que des considérations non scientifiques interviennent dans le processus de prise de décision de l'administration. Ceci s'applique à tout médicament mais plus encore aux MUMS, pour lesquels il est communément admis que les exigences peuvent être adaptées, sans que l'on sache nécessairement au début du développement dans quelles proportions.

Coûts croissants de maintien sur le marché et disparition des produits en portefeuille

Outre les coûts liés à la mise sur le marché d'un nouveau médicament et sa problématique en matière de MUMS, l'autre facette indissociable est la nécessité de continuellement compléter et mettre à jour les dossiers des médicaments existants en fonction des nouvelles exigences réglementaires. Ainsi, les coûts de la Recherche et Développement (R & D), dite « défensive », nécessaires au maintien des médicaments vétérinaires sur le marché européen, ont été évalués dans une étude récente conduite par l'IFAH – Europe (représentant l'industrie du médicament vétérinaire au niveau européen) à 35 % des coûts de R & D totaux. Ce chiffre, même s'il demande à être étudié plus finement, donne une idée assez juste de la raison pour laquelle les médicaments destinés à de petits marchés ne peuvent justifier leur maintien, lors de leur passage au tamis des nouvelles exigences. L'abandon se justifie non parce que ces produits présentent un défaut de qualité, sécurité ou efficacité, mais parce que le coût qu'engendrerait la conduite des études nécessaires pour démontrer la conformité avec la réglementation actuelle, ainsi que les nombreuses lignes directrices techniques qui en découlent, est prohibitif, alors même que ces produits sont sur le marché depuis de nombreuses années et que le recul sur leur utilisation conforte leur rapport risque/bénéfice positif.

En conclusion, qu'il s'agisse de nouveaux développements ou du maintien de médicaments existants, le marché peut absorber une inflation des exigences dans une certaine mesure, mais pas les petits marchés. C'est ainsi que la situation est devenue critique pour les MUMS.

Pourquoi cette situation ne peut-elle être acceptée ?

Cette situation est, bien entendu, délétère pour toutes les parties concernées : les animaux et leur propriétaire (santé et bien-être animal), les vétérinaires (santé animale et publique), les éleveurs et filières (enjeux économiques), l'industrie pharmaceutique (impossibilité à couvrir des besoins existants), les autorités (application de la réglementation ne permettant pas de répondre à toutes les problématiques de santé), la société dans son ensemble (risque que peut faire peser l'absence de médicaments adéquats pour certaines espèces ou certaines indications sur l'approvisionnement alimentaire et sur la santé publique).

L'absence de traitements autorisés peut, dans certains cas particuliers, être compensée par l'utilisation, dans un cadre légal, de médicaments n'ayant pas leur autorisation pour l'usage considéré ou dans le pays dans lequel cet usage est fait. C'est le système bien connu de la « cascade » (cf. ci-dessus et **encadré 2**). De nombreuses parties prenantes s'accordent à penser que même si elle est utile, la cascade ne saurait être considérée comme une solution ultime et suffisante au problème des médicaments destinés aux espèces mineures et indications mineures. Elle fait en effet peser entièrement la responsabilité sur le prescripteur et elle ne peut pas utiliser, pour ces médicaments, les instructions préconisées pour leur prescription optimale et établies sur la base d'études adaptées à leur usage habituel ; elle est moins génératrice de retombées scientifiques, autant que peuvent l'être les études conduites pour le développement d'un médicament pour une espèce et une indication précises. Elle complique par ailleurs grandement les conditions de la prescription et de l'approvisionnement, quand il s'agit de médicaments provenant d'un autre pays.

Outre cette utilisation « hors AMM » légale, il faut également considérer les utilisations illégales qui sont favorisées par la situation de manque, et les risques qu'elles présentent pour l'animal mais aussi et surtout pour l'Homme. Ainsi, le « risque à ne pas autoriser », soit parce qu'il implique le non traitement de pathologies existantes, soit parce qu'il favorise l'utilisation illégale de certains produits, doit être pleinement considéré dans la prise en compte de la problématique des MUMS.

Au-delà des considérations médicales et thérapeutiques, la dimension industrielle ne doit pas être ignorée, notamment dans le contexte de l'agenda de Lisbonne. Doit-on accepter que le savoir-faire industriel et les innovations qu'il pourrait générer se perde dans les méandres d'exigences réglementaires non proportionnées ? Même si les outils nécessaires au traitement ou à la prévention d'une pathologie ne sont pas de manière proactive et évidente réclamés par les acteurs du terrain, doit-on consi-

**Encadré 2 : La cascade d'après l'article L.5143-4 du CSP et la Directive 2004/28/CE
(possibilités d'utilisation hors du cadre de l'autorisation dans certaines conditions)**

Principe de la cascade

Si aucun médicament vétérinaire n'est autorisé en France dans l'indication et l'espèce animale visées, le vétérinaire peut prescrire dans l'ordre de priorité :

- un médicament vétérinaire autorisé en France dans une autre espèce ou pour une autre indication ;
- un médicament vétérinaire autorisé en France dans une autre espèce et pour une autre indication ;
- un médicament autorisé pour l'usage humain ou un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat Membre ;
- une préparation magistrale vétérinaire.

Les conditions sont les suivantes :

- le médicament doit être administré par le vétérinaire ou sous sa responsabilité, sur sa prescription ;
- si le médicament est destiné à une espèce animale productrice de denrées

alimentaires, des limites maximales de résidus (ou un classement en Annexe II du règlement LMR) doivent être établies ;

- si l'autorisation du médicament ne fixe pas de temps d'attente pour l'espèce animale traitée, le vétérinaire les fixe lui-même avec un minimum de 7 jours pour le lait et les œufs et 28 jours pour la viande.

Cas particulier des équidés (classés dans la catégorie des animaux producteurs de denrées)

Un équidé peut être traité par dérogation avec un médicament sans LMR (mais non inscrit en Annexe IV du règlement LMR) dans les cas suivants :

- * si l'animal est identifié et déclaré comme non destiné à la consommation humaine et s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
- * ou bien si le médicament contient une substance considérée comme essentielle pour les équidés (par voie de règlement européen) et avec respect d'un temps d'attente forfaitaire de 6 mois.

dérer qu'ils sont sans intérêt et que leur mise à disposition ne représenterait pas un progrès ? La limitation de l'offre à une approche « réactive » n'a pas été celle de l'histoire de la médecine. Un grand nombre de nouveaux médicaments mis à disposition ont été générateurs de progrès, pour des pathologies qui pouvaient être sous-diagnostiquées, sous-traitées ou tout simplement ignorées. Enfin, le développement de médicaments pour les MUMS peut être à l'origine d'innovations progressives et favorables, dans un secteur où les innovations majeures se font rares.

LES PISTES POUR L'AVENIR : UNE VÉRITABLE POLITIQUE « MUMS » EST-ELLE POSSIBLE ?

L'enquête SIMV 2006

Contexte

Le SIMV a mené une enquête auprès de ses adhérents, en septembre 2006, afin d'évaluer l'efficacité des mesures existantes applicables en France pour faciliter la mise au point, l'enregistrement et la commercialisation de médicaments vétérinaires destinés aux MUMS, et afin de proposer des améliorations du système existant. Six laboratoires (différents profils de sociétés représentatives du marché) ont répondu à cette enquête. Ces réponses ont permis de dégager les résultats présentés ci-après.

Résultats : utilisation passée et intentions d'utilisation de dispositions « MUMS »

Trois des six laboratoires ont utilisé dans le passé des dispositions françaises spécifiques aux MUMS pour enregistrer leurs produits en France et deux sur six, des dispositions européennes. Tous les ont considérées comme insuffisantes, soit que les textes n'aillent pas assez loin dans les possibilités d'adaptation des exigences, soit que leur application par les autorités d'évaluation ne soit pas assez lisible ni concrète.

Les six laboratoires pensent avoir recours, dans l'avenir, à l'utilisation de dispositions spécifiques aux MUMS :

- pour des indications mineures (antiparasitaires) chez des espèces majeures (chiens, chats, bovins, ovins),
- pour des espèces mineures (canards, dindes, pintades, chevaux, moutons, chèvres, buffles, chevaux, abeilles, poissons, lapins, NAC, oiseaux de zoo), pour des antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-parasitaires, vaccins.

Ainsi, les industriels ont des intentions de dépôts « MUMS » dont la faisabilité et l'intensité seront probablement dépendantes d'une évolution de la pratique réglementaire et d'évaluation.

L'enquête SIMV a également permis de répertorier les pistes proposées par les industriels pour améliorer le système.

Les propositions d'adaptation des exigences et des outils d'évaluation et de gestion

Malgré les progrès récents, il semble qu'un certain nombre de pistes n'aient pas été complètement exploitées pour améliorer la disponibilité du médicament vétérinaire.

D'après le rapport européen des HMA paru en 2007, l'outil législatif européen est considéré comme globalement suffisant. Par contre, il est indéniable que dans la façon dont il est et sera mis en application, certains changements pourraient porter de nouveaux fruits. Le critère incontournable sur lequel on ne peut transiger, est celui de la sécurité, qui comprend trois volets : la sécurité pour le consommateur de denrées, pour l'utilisateur du produit et pour l'environnement (ainsi que la sécurité pour l'animal – cible, prise en compte à travers l'évaluation bénéfice/risque dans le volet sur l'efficacité). Mais force est de constater que la satisfaction de certaines exigences réglementaires n'est pas toujours liée à un impact sur ce critère ou bien que cet impact n'est pas forcément contrebalancé par le « risque de ne pas autoriser ».

Les principales voies de changement qui pourraient être étudiées sont :

- l'utilisation du retour d'expérience, de la validation par l'usage, pouvant permettre de compléter la base de données, en particulier en matière de rapport bénéfice/risque pour l'animal traité, même si l'ensemble des études prévues par les lignes directrices ne sont pas disponibles au moment de la mise sur le marché ;
- une meilleure prise en compte des données bibliographiques, de l'extrapolation des données d'une espèce à l'autre ;
- une prise en compte, par les instances d'évaluation, du problème de la disponibilité dans la pratique de l'analyse bénéfice/risque ;
- la mise en œuvre de mesures de gestion pouvant, dans certains cas, pallier l'absence de données exhaustives par une diminution du risque (qui se fait en partie *de facto* car les MUMS représentent un petit nombre d'animaux traités donc une exposition moindre) ;
- l'adaptation des exigences en matière de normes de qualité, qui sont bien souvent dérivées directement de ce qui est appliqué au médicament à usage humain ; l'exemple le plus récent est l'application du référentiel des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) aux principes actifs entrant dans la composition des médicaments vétérinaires, qui peut entraîner la disparition de produits pour cause d'absence de fournisseur acceptant de mettre en place des procédures lourdes pour des fabrications de tous petits lots industriels ;
- une amélioration de la protection des données, en particulier l'extension de la durée de protection de 13 ans prévue pour les poissons et abeilles à toutes les espèces mineures (Clayton 2007), et une meilleure protection des innovations significatives (indications thérapeutiques en particulier) ;
- une poursuite des efforts de maintien de la gamme destinée aux équidés et la pérennité de la position historique de la France où est reconnue une catégorie d'équidés qui ne sont pas destinés à la consommation par l'homme ;
- la pleine utilisation des mesures législatives permettant l'octroi d'autorisations de commercialisation temporaires, conditionnelles ou dérogatoires (encadré 1) ; les possibilités offertes actuellement en pratique sont soit réduites, soit méconnues soit non complètement développées ;
- la reprise du concept d'assistance de l'EMA au niveau national (conseil scientifique, assistance administrative).

Dans tous les cas, il est capital que les exigences soient lisibles et présentent une bonne valeur prédictive.

Le partenariat public/privé

Outre l'adaptation des exigences au contexte des MUMS, et ce n'est pas antinomique car elle n'en est qu'un volet, le développement des initiatives de collaboration entre les différents intervenants du secteur public et du secteur privé est certainement une des clefs du problème. Ce partenariat, qui peut être envisagé à de multiples niveaux et dans différents domaines (technique, financier, etc.), est placé sous les feux de l'actualité par la naissance en France du Réseau Français pour la Santé Animale (RFSA) dont la première conférence s'est tenue à Paris le 29 Octobre 2007, et par les espoirs qu'il suscite. Il s'agit d'une initiative nationale (« groupe miroir ») faisant suite à la mise en place de la Plateforme Européenne pour la Santé Animale (ETPGAH). Le RFSA a pour objectifs de mettre en commun les expertises et le savoir-faire disponibles dans les secteurs public et privé (en particulier en terme de recherche) d'une part et de définir les attentes et besoins non couverts d'autre part ; le but est de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques et de faire aboutir les projets par une synergie entre les différents acteurs. Le sujet des MUMS pourrait être un des axes de travail de ce réseau.

CONCLUSION

Une approche plus équilibrée de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire est nécessaire, tout particulièrement pour les espèces mineures/indications mineures. Le gain obtenu par l'accroissement des exigences, quant à la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité, est parfois marginal, surtout si l'on prend en compte le risque de ne pas autoriser, et compense les quelques améliorations survenues dans le domaine des MUMS. Une prise de conscience semble s'être opérée au niveau européen, avec la mise à disposition en cours de nouveaux outils réglementaires, comme les lignes directrices sur le risque sérieux, sur l'analyse bénéfice/risque, et plusieurs dispositions spécifiques aux MUMS. Mais les outils ne pourront rien sans une véritable volonté des pouvoirs publics et une mobilisation continue de tous les acteurs concernés. De nombreuses pistes existent et doivent être travaillées, puis concrétisées.

La problématique des MUMS ouvre sur celle plus générale de la disponibilité du médicament vétérinaire, qu'elle ne doit pas occulter. Le concept d'espèce mineure/indication mineure évolue vers celui de « marché mineur » ; il est utile de rappeler ici que le médicament vétérinaire ne représente qu'environ 2,5 % du marché du médicament humain. Les dimensions sanitaires, économiques, sociétales et industrielles de la disponibilité du médicament vétérinaire, en font un sujet de premier plan, dans lequel la France a, dans un cadre européen, son rôle à jouer, qu'elle ne pourra occuper pleinement que par une coopération entre tous les acteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA. 2004. Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France. <http://www.anmv.afssa.fr>
 - Clayton, R. & Zänker, S. 2002. Towards and EU Policy for Veterinary Medicinal Products for Minor Use, Minor Species: Part 1. The Regulatory Affairs Journal. 13 (6): 661 – 668.
 - Clayton, R. & Zänker, S. 2002. Towards and EU Policy for Veterinary Medicinal Products for Minor Use, Minor Species: Part 2. The Regulatory Affairs Journal. 13 (7): 661 – 668.
 - Clayton, R. & Zänker, S. 2002. Towards and EU Policy for Veterinary Medicinal Products for Minor Use, Minor Species: Part 3. The Regulatory Affairs Journal. 13 (8): 661 – 668.
 - Clayton, R. 2007. The Use of Tools for the Registration of Veterinary Products for Small Markets. The Regulatory Affairs Journal. 18 (4): 241 – 246.
 - Devos, N., Gogny, M., Martel, J.-L., Pellerin, J.-L., Pinault, L., Puyt, J.-D. 2005. *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de Santé Animale commercialisés en France* (éd. S. Petit), 13^{ème} édition. Editions du Point vétérinaire, Maisons-Alfort, 1765. pp.
 - European Technology Platform for Global Animal Health 2006. Strategic Research Agenda. IFAH-Europe, Bruxelles. http://www.ifahsec.org/Europe/EUPlatform/SRA_May06.pdf
 - Heads of Medicines Agencies (HMA) in Europe 2007. Report of Task Force on Availability of Veterinary Medicines. <http://www.hma.eu/204.html>
 - Ifah-Europe facts and figures. Octobre 2005. http://www.ifahsec.org/Europe/industry/facts_and_figure.htm
- Textes législatifs et réglementaires**
- Ordonnance n° 2007-613 du 26 Avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.
 - Décret n° 2006-1273 du 18 octobre 2006 pris pour l'application de l'article L. 5141-8 du code de la santé publique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
 - Arrêté du 7 février 2007 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique.
 - Directive 2004/28/CE du Parlement et du Conseil du 31 Mars 2004 modifiant la Directive 2001/82/CE sur le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
 - Directive 2001/82/CE sur le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
 - Règlement 2377/90/EEC du Conseil du 26 Juin 1990 établissant une procédure communautaire pour l'établissement des limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale.
 - Règlement 1950/2006 de la Commission du 13 Décembre 2006 établissant une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés.
 - Communication from the Commission to the Council and the European Parliament of 5 December 2000, Availability of Veterinary Medicinal Products (COM (2000) 806 final).
 - EMEA/CVMP 1997. Note for guidance on the establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species. EMEA/CVMP/153a/97, adopted 12 November 1997.
 - EMEA/CVMP 1998. Note for guidance on the establishment of Maximum Residue Limits for salmonidae and other fin fish. EMEA/CVMP/153b/97 adopted 15 January 1998.
 - EMEA/CVMP 2001. Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin. EMEA/CVMP/187/00, adopted by CVMP 10 January 2001.
 - EMEA/CVMP 2004. Position paper regarding availability of products for minor use and minor species (MUMS). EMEA/CVMP/477/03, adopted by CVMP 14 July 2004.
 - EMEA/CVMP 2006. Quality data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species EMEA/CVMP/QWP/128710/2004, adopted by CVMP 20 July 2006.
 - EMEA/CVMP 2006. Safety and Residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species. EMEA/CVMP/SWP/66781/2005, adopted by CVMP 20 July 2006.
 - EMEA/CVMP 2006. Efficacy and target animal safety data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species. EMEA/CVMP/EWP/117889/2004, adopted by CVMP 20 July 2006.
 - EMEA/CVMP 2006 Data requirements for immunological veterinary medicinal products intended for minor use minor species EMEA/CVMP/IWP/123243/2006/consultation.
- Signification des abréviations**
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 - AFSSA - ANMV : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments – Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
 - EMEA : European Medicines Agency
 - CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products
 - HMA : Heads of Medicines Agencies
 - ETPGAH : European Technology Platform for Global Animal Health
 - LMR : Limites Maximales de Résidus
 - RFSA : Réseau Français pour la Santé Animale
 - SIMV : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs
 - IFAH : International Federation for Animal Health
 - MUMS : Minor Uses Minor Species