



HAL
open science

Environnement réglementaire concernant le développement d'un médicament vétérinaire générique destiné aux chevaux en Europe et allègements possibles du dossier de demande d'AMM

Noémie Heckel

► **To cite this version:**

Noémie Heckel. Environnement réglementaire concernant le développement d'un médicament vétérinaire générique destiné aux chevaux en Europe et allègements possibles du dossier de demande d'AMM. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01731967

HAL Id: hal-01731967

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731967v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 octobre 2014, sur un sujet dédié à :

Environnement réglementaire concernant le développement d'un médicament vétérinaire générique destiné aux chevaux en Europe et allègements possibles du dossier de demande d'AMM.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Noémie Heckel

née le 4 mai 1988

Membres du Jury

Président :
M. Philippe MAINCENT,

Professeur des Universités

Juges :
Mme Laura FOURRICHON,
Mme Claire STANEK,
M. Jules MOUSSATOFF,

Docteur en Pharmacie
Docteur en Pharmacie
Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN Francine

PAULUS **Vice-**

Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER **Président de la**

Commission de la Recherche Christophe

GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN Pierre

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Louis SCHWARTZBROD

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☒	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☒	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie**Présentation**

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

⌘ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

32 : *Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES
A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Philippe MAINCENT, professeur des universités à la faculté de pharmacie de Nancy pour avoir accepté de participer à ce projet et pour sa disponibilité.

Aux membres du jury : Monsieur Jules MOUSSATOFF, Madame Claire STANEK et Madame Laura FOURRICHON pour avoir acceptés de participer à la soutenance de ma thèse.

Je tiens à remercier Monsieur Jean-Yves SAFFROY et Madame Brigitte RENCHON pour m'avoir initiée aux affaires réglementaires.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Erik WATERDRINKER, mon maître d'apprentissage pour m'avoir fait découvrir et aimer le monde du médicament vétérinaire et sans qui cette thèse n'aurait pas été possible.

Je remercie toute ma famille pour son soutien tout le long de cette thèse mais également lors de mes études de pharmacie. Une pensée pour mes deux grands-pères qui auraient été fiers.

Merci à Axel pour sa patience et pour m'avoir poussé jusqu'au bout.

Merci à mes amies de toujours pour les très bons moments passés avec vous tout le long de ces années : Marie-Caroline, Florine et Sandrine.

Merci à mes amis pharmaciens, de belles rencontres : Claire, Julia, Aurélie, Mathilde, Nicolas T, Pierre, Maxime, Nicolas D et tous ceux que je pourrais avoir oublié.

Enfin je tiens à remercier mes amis IPILIENS : Jules, Julia, Laura, Stéphane, Philippine, Sophie, Vincent, Koussi et Clara pour cette dernière année étudiante passée avec vous et tous les bons moments à venir. Je n'oublie pas non plus mes amis « Virbaciens ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX	4
INTRODUCTION.....	5
PARTIE 1 :	7
ETAT DES LIEUX DES REGLEMENTATIONS ET DIRECTIVES EN VIGUEUR	7
1. Législation européenne relative aux médicaments vétérinaires	8
2. Législation européenne spécifique aux équins	12
PARTIE 2 :	15
STATUT DES EQUIDES EN EUROPE	15
1. Identification des équidés en Europe.....	16
1.1 Le document d'identification	16
1.2 Implantation d'un transpondeur	17
1.3 Numéro universel d'identification des équidés	18
2. Enregistrement des médicaments administrés dans le passeport.....	19
PARTIE 3 :	21
UTILISATION DES MEDICAMENTS POUR LES CHEVAUX EN EUROPE.....	21
1. Traitement des chevaux de rente	22
2. Traitement des chevaux de sport	23
PARTIE 4 :	27
SPECIFICITES DU CONTENU DU DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) POUR UN MEDICAMENT VETERINAIRE	27
1. Format du dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire	28
2. Etudes de résidus	29
2.1 Limites maximales de résidus (LMR)	30
2.2 Temps d'attente	34
3. Etudes d'écotoxicité	37
3.1 Principe.....	37
3.2 Etude de l'exposition de l'environnement.....	38
3.3 Etude des effets sur l'environnement	40
4. Evaluation de la sécurité pour l'utilisateur	43
4.1 Principe.....	43

4.2 Etudes et données requises	45
PARTIE 5 :	51
ALLEGEMENTS POSSIBLES DU DOSSIER DE DEMANDE D'AMM	51
1. Développement d'un médicament vétérinaire générique	52
1.1 Définition d'un médicament générique et contenu du dossier de demande d'AMM.....	52
1.2 Démonstration de la bioéquivalence	53
2. Dispositifs <i>Minor use/Minor species</i> (MUMS) et <i>Limited market</i>	56
2.1 Principes	56
2.2 Définitions	57
2.3 Critères d'éligibilité aux dispositifs MUMS	58
2.4 Impacts des dispositifs MUMS/ <i>Limited market</i> sur le dossier d'AMM.....	60
2.4.1 <i>Bénéfices apportés par la classification MUMS/Limited market</i>	60
2.4.2 <i>Données requises dans le dossier pour des médicaments vétérinaires destinés aux MUMS</i>	61
CONCLUSION.....	63
BIBLIOGRAPHIE	64
ANNEXES.....	67

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

UE : Union Européenne

EMA : European Medicines Agency

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

LMR: Limites Maximales de Résidus

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

MUMS: Minor Use Minor Species

BCS: Biopharmaceutics Classification System

VMD: Veterinary Medicines Directorate

ANMV: Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

CE: Commission Européenne

NTA: Notice to Applicants

VICH: International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

JO: Journal Officiel

UELN: Universal Equine Life Number

IFCE : Institut Français du Cheval et de l'Équitation

NOEC: No-Observed Effect Concentration

PEC: Predicted Environmental Concentration

PME : Petites et moyennes entreprises

PNEC: Predicted Non Effect Concentration

EIAs: Environmental Impact Assessments

VMP: Veterinary Medicinal Product

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma d'un transpondeur	18
Figure 2: Traitement des chevaux de sport et des chevaux de rente.	24
Figure 3: Arbre décisionnel pour la sélection de médicaments pour le traitement des chevaux.	25
Figure 4: Structure du CTD.....	28
Figure 5: Le calcul du temps d'attente, exemple.	35
Figure 6: Etapes des études de résidus.	37
Figure 7: Phase I Decision Tree.	39
Figure 8: Présentation de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur dans le dossier d'AMM.	44
Figure 9: Caractérisation quantitative du risque.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Substances pharmacologiquement actives et leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus - Substances autorisées.....	9
Tableau II: Substances pharmacologiquement actives et leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus - Substances interdites.....	10
Tableau III: Liste de substances essentielles au traitement des équidés et des substances apportant un bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux autres possibilités de traitement disponibles pour les équidés.....	13
Tableau IV: Les ingérés alimentaires pour l'évaluation scientifique.....	32
Tableau V: Exemple de calcul de LMR pour un médicament vétérinaire.	33
Tableau VI: Situations pendant lesquelles l'utilisateur est exposé au médicament vétérinaire.	46
Tableau VII: Number of food-producing animals in the EU in December 1999 (millions of animals).57	
Tableau VIII: Estimates of numbers of some other food-producing animal species in the EU (millions of animals).....	57
Tableau IX: Estimates of numbers of some non-food-producing animal species in the EU (millions of animals).	57
Tableau X: Répertoire classification MUMS.....	59

INTRODUCTION

Le développement d'un médicament vétérinaire est étroitement surveillé, de sa conception, à sa mise sur le marché, puis tout au long de sa vie post-AMM (autorisation de mise sur le marché). En effet, il peut présenter un risque pour la santé de l'animal, pour celle de l'administrateur et du consommateur, sans oublier son potentiel impact sur l'environnement. Les hautes autorités européennes et nationales ont donc établi une réglementation spécifique afin de garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments vétérinaires.

L'ensemble de ces données, dont les spécificités relatives aux médicaments vétérinaires telles les études de résidus, les études d'écotoxicité et l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur, sont présentées aux autorités compétentes dans le dossier d'AMM.

Concernant le développement d'un médicament générique destiné aux chevaux en Europe, en plus de la réglementation qui s'applique à l'ensemble des médicaments vétérinaires, il est important que les industriels maîtrisent les spécificités qui existent pour les médicaments destinés aux traitements des équins.

Le développement d'un médicament vétérinaire, générique ou non, pour les chevaux d'élevage ou de rente nécessite d'établir des limites maximales de résidus (LMR).

Les LMR sont des études longues et coûteuses, par conséquent les industries pharmaceutiques sont réticentes à investir dans le développement de tels produits, ce qui crée un manque de disponibilité de spécialités pour les vétérinaires.

Pour pallier ce problème qui ne concerne pas uniquement les chevaux, des dispositifs ont été mis en place pour faciliter l'utilisation mais aussi le développement de médicaments vétérinaires pour les équins.

Il existe le système d'identification des équidés qui encadre les traitements des chevaux en fonction de leur statut.

Concernant le développement de médicaments vétérinaires génériques, il n'est pas requis de fournir des études cliniques, d'innocuité et des études de résidus. De plus, il est parfois possible de ne pas soumettre d'études de bioéquivalence.

Il existe aussi d'autres possibilités d'allègements du dossier d'AMM, grâce aux notions de *Minor Uses/Minor Species (MUMs)* et *Limited market* qui permettent des allègements sur les parties de qualité, de sécurité, d'efficacité et de résidus.

Ce travail permet de faire la mise au point sur le développement de médicaments vétérinaires génériques pour les chevaux en Europe et présente des options permettant de faciliter leur mise sur le marché grâce aux astuces offertes par la réglementation.

PARTIE 1 :

**ETAT DES LIEUX DES REGLEMENTATIONS ET DIRECTIVES EN
VIGUEUR**

1. Législation européenne relative aux médicaments vétérinaires

Tout comme les médicaments à usage humain, les médicaments vétérinaires sont soumis à une réglementation, la Directive 2001/82/CE, version consolidée, du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Elle regroupe l'ensemble des dispositions en vigueur en matière de production, de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation de médicaments vétérinaires.

En 2001 la Commission a présenté une révision importante de la législation communautaire en matière de produits pharmaceutiques, adoptée en 2004 et constituée des actes suivants :

- le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments,
- la directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (1).

Si on se réfère à l'article 6, paragraphe 1 de la Directive 2001/82/EC, un médicament vétérinaire ne peut pas faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires à moins que les substances pharmacologiquement actives qu'il contient aient une limite maximale de résidus (LMR) fixée ou qui ne fassent pas l'objet d'une LMR.

Une LMR est la concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale (viande, poisson, œuf, lait, miel, etc...) (2).

Cet article fait référence aux règlements suivants :

- Règlement CE 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale: le présent règlement définit, en vue de garantir la sécurité sanitaire des aliments, les règles et procédures permettant de déterminer :
 - La concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale (viande, poisson, œuf, lait, miel, etc...), appelée limite maximale de résidus.
 - Le niveau d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active, défini à des fins de contrôle, dans le cas de certaines substances pour lesquelles il n'a pas été fixé de LMR.

- Règlement UE 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale: il comporte une annexe contenant deux tableaux :

- **Tableau 1 - substances autorisées** : rassemble l'ensemble des substances pour lesquelles des LMR ont été fixées, pour lesquelles il n'a pas été nécessaire de fixer une LMR et pour lesquelles des LMR provisoires ont été fixées.

Les substances qui ne font pas l'objet d'une LMR sont considérées comme ne présentant pas de danger pour le consommateur et la Santé Publique. Cependant la décision d'introduire une nouvelle substance à ce tableau ne peut être prise qu'après avoir évalué le risque des résidus de cette substance et nécessite le passage par la procédure d'établissement de LMR décrite dans le règlement CE 470/2009.

Les LMR sont renseignées pour chaque espèce animale et pour chaque denrée alimentaire cibles (3).

Il se présente de la façon suivante (Tableau I) :

Tableau I: Substances pharmacologiquement actives et leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus - Substances autorisées (3).

20.1.2010	FR	Journal officiel de l'Union européenne				L 15/3
ANNEXE						
Substances pharmacologiquement actives et leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus (LMR)						
Tableau 1						
Substances autorisées						
Substance pharmacologiquement active	Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions [conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 470/2009]	Classification thérapeutique
Abamectine	Avermectine B1a	Bovins	10 µg/kg 20 µg/kg	Graisse Foie	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine	Agents antiparasitaires/ médicaments agissant sur les endo- et les ectoparasites
		Ovins	20 µg/kg 50 µg/kg 25 µg/kg 20 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins		
Acétate de calcium	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	NÉANT	NÉANT
Acétate de desloréline	NON APPLICABLE	Équidés	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	NÉANT	NÉANT
Acétate de fertiréline	NON APPLICABLE	Bovins	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	NÉANT	NÉANT
Acétate de flugestone	Acétate de flugestone	Ovins, caprins	0,5 µg/kg 0,5 µg/kg 0,5 µg/kg 0,5 µg/kg 1 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins Lait	À usage intravaginal, uniquement à des fins zootechniques	Médicaments agissant sur le système de reproduction

- **Tableau 2 – substances interdites** : contenant la liste des substances pour lesquelles aucune limite maximale ne peut être fixée parce que leurs résidus, quelle que soit leur limite, constituent un risque pour la santé humaine.

Le tableau des substances interdites (Tableau II) comporte peu de substances, il est le suivant :

Tableau II: Substances pharmacologiquement actives et leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus - Substances interdites (3).

Tableau 2
Substances interdites

Substance(s) pharmacologiquement active(s)	LMR
Aristolochia spp. et l'ensemble de ses préparations	Aucune LMR ne peut être fixée
Chloramphénicol	Aucune LMR ne peut être fixée
Chloroforme	Aucune LMR ne peut être fixée
Chlorpromazine	Aucune LMR ne peut être fixée
Colchicine	Aucune LMR ne peut être fixée
Dapsone	Aucune LMR ne peut être fixée
Dimétridazole	Aucune LMR ne peut être fixée
Métronidazole	Aucune LMR ne peut être fixée
Nitrofuranes (furazolidone incluse)	Aucune LMR ne peut être fixée
Ronidazole	Aucune LMR ne peut être fixée

Le développement de nouveaux médicaments vétérinaires jusqu'à l'obtention de l'AMM demande un investissement important de la part des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires. Par exemple, l'établissement d'une LMR pour une substance pharmacologiquement active nécessite des études longues et coûteuses. En ce qui concerne les chevaux, peu d'industries vétérinaires investissent dans ces études qui ne s'avèrent pas rentables par rapport à ce marché en Europe.

Il en résulte que le vétérinaire est confronté sur le terrain à des problèmes de disponibilité et ne dispose pas toujours de médicaments vétérinaires possédant une AMM pour toutes les pathologies auxquelles il est confronté chez toutes les espèces animales qu'il est amené à soigner.

Afin de remédier à ce problème, la Directive 2001/82/EC définit les modalités selon lesquelles un vétérinaire peut utiliser un médicament en dehors des indications pour lesquelles il a été autorisé c'est-à-dire une utilisation hors-AMM, on parle du principe de la cascade.

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire bénéficiant d'une AMM qui définit les espèces animales de destination et les indications thérapeutiques. Cependant, s'il n'existe pas de produits appropriés, le vétérinaire peut prescrire :

- en première intention, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce ou de la même espèce mais pour des affections différentes,
- en deuxième intention, un médicament à usage humain, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente,
- si les médicaments mentionnés précédemment n'existent pas un médicament vétérinaire préparé extemporanément (4).

Le principe de la cascade doit répondre à deux contraintes :

- en cas d'administration à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances actives doivent être inscrites au tableau 1 des substances autorisées du règlement 37/2010, c'est-à-dire avec une LMR fixée, provisoire ou qui n'ont pas besoin de LMR,
- avec un temps d'attente approprié : il s'agit du délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal. Cependant si le médicament utilisé n'indique aucun temps d'attente pour les espèces concernées, le temps d'attente spécifié ne doit pas être inférieur à
 - 7 jours pour les œufs,
 - 7 jours pour le lait,
 - 28 jours pour la viande de volailles et de mammifères, y compris les graisses et les abats,
 - 500 degrés-jours pour la viande de poisson : le temps d'attente exprimé en degrés-jours prend en compte la température de l'eau où sont élevés les poissons à traiter. Le temps d'attente en jours est déterminé en divisant sa valeur en degrés/jours par la température et donc, pour un médicament donné, le résultat varie à la hausse ou à la baisse suivant la température de l'eau au moment du traitement (2).

2. Législation européenne spécifique aux équins

En plus du principe de la cascade et afin de garantir la disponibilité des médicaments vétérinaires, la réglementation prévoit d'autres dispositifs, pour faciliter l'utilisation des médicaments dans le but d'élargir l'arsenal thérapeutique, notamment pour les chevaux non destinés à l'abattage pour la consommation humaine.

Parmi la législation Européenne, les équins sont soumis à l'application de réglementations spécifiques qui sont les suivantes :

- Règlement CE 504/2008 de la Commission du 6 juin 2008 en ce qui concerne les méthodes d'identification des équidés: il définit un système d'identification des équidés et l'enregistrement des médicaments administrés dans le passeport, aux équidés destinés à l'abattage pour la consommation humaine ou non. Ce passeport permet de connaître le statut de chaque équidé, il sera présenté plus en détails dans la « Partie 2 : Statut des équidés en Europe ».
Ce règlement définit donc une catégorie de chevaux, les chevaux de sport (non destinés à l'abattage pour la consommation humaine), exemptés de LMR (5).

- Règlement CE 1950/2006 (modifié par le règlement UE 122/2013 du 12 février 2013) de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la Directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances indispensables au traitement des équidés et de substances apportant un bénéfice clinique: ce règlement permet l'utilisation de certaines substances pour les chevaux (déclarés comme étant destinés à l'abattage pour la consommation humaine ou non dans le passeport d'identification) pour lesquelles le temps d'attente est d'au moins 6 mois, lorsque aucun médicament autorisé pour les équidés ou visé à l'article 11 de la directive 2001/82/CE ne produirait de résultats aussi satisfaisants en termes d'efficacité des soins apportés à l'animal, de souffrances inutiles évitées ou de sécurité pour les personnes soignant l'animal.

En d'autres termes, ce règlement permet une utilisation hors AMM de substances pour le traitement des équins (6).

Cette liste se trouve à l'annexe de ce règlement, elle comporte 88 substances et se présente de la façon suivante (Tableau III) :

Tableau III: Liste des substances essentielles au traitement des équidés et des substances apportant un bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux autres possibilités de traitement disponibles pour les équidés (6).

•ANNEXE

Liste des substances essentielles au traitement des équidés et des substances apportant un bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux autres possibilités de traitement disponibles pour les équidés

Le temps d'attente pour chacune des substances de la liste suivante est de six mois.

Indication	Substance active	Justification et utilisation
Anesthésiques, analgésiques et substances utilisées en association avec les anesthésies		
Sédation et prémédication (et anxiolyse)	Acépromazine	Indications: prémédication avant anesthésie générale. sédation <i>légère</i> . Identification des alternatives: détomidine, romifidine, xylazine, diazépam, midazolam. Analyse des avantages spécifiques: il a été régulièrement observé que l'acépromazine réduisait le risque de décès anesthésique. Le mode d'action (sur le système limbique) et la qualité unique de la sédation ne peuvent être produits par les sédatifs α -2 agonistes (détomidine, romifidine et xylazine) ou par les benzodiazépines (diazépam, midazolam).
	Atipoméazole	Indications: antagoniste des récepteurs α -2 adrénergiques utilisé pour la réversion des α -2 agonistes. Identification des alternatives: aucune identifiée. Analyse des avantages spécifiques: seul traitement pour les individus hypersensibles et en cas de surdosage. Médicament d'urgence. Utilisé spécifiquement en cas de dépression respiratoire.

PARTIE 2 :

STATUT DES EQUIDES EN EUROPE

1. Identification des équidés en Europe

Le règlement (CE) n°504/2008 de la Commission du 6 juin 2008 en ce qui concerne les méthodes d'identification des équidés, décrit un système d'identification des équidés. L'objectif principal de ce système d'identification est d'ordre sanitaire. En effet, il permet de garantir la traçabilité des équidés et d'obtenir des informations sur les équidés dans le cadre de la prévention et de la lutte contre les maladies animales, mais aussi au regard de la sécurité des denrées alimentaire, dont la viande de cheval fait partie.

Ce règlement a également pour but d'harmoniser le contrôle des mouvements d'équidés et des importations d'équidés en provenance des pays tiers, au niveau européen.

Ce système d'identification des équidés se compose des éléments suivants :

- un document d'identification unique valable à vie,
- une méthode permettant d'établir un lien univoque entre le document d'identification et l'équidé,
- une base de données dans laquelle sont enregistrés, sous un numéro unique d'identification, les éléments identifiant l'animal pour lequel un document d'identification a été délivré à l'intention d'une personne enregistrée dans cette base de données (5).

1.1 Le document d'identification

Un équidé est considéré par défaut comme étant destiné à l'abattage pour la consommation humaine, à moins que le contraire ne soit irréversiblement attesté dans le document d'identification, par la signature du propriétaire ou du détenteur, co-signé ou non par le vétérinaire au chapitre II du passeport. Ce choix est irrévocable et irréversible.

La signature du vétérinaire seul au chapitre II, atteste que l'équidé a reçu à un moment donné de sa vie un traitement (ou plusieurs) avec des médicaments « non appropriés » qui de ce fait exclu l'animal du circuit de la consommation humaine (7).

Ce document d'identification ou passeport permet d'identifier tous les équidés nés dans la Communauté, il est délivré pour toute la durée de vie de l'équidé.

Le passeport se présente sous la forme d'un imprimé invisible et contient les champs pour l'inscription des informations requises dans ses différents chapitres, à savoir :

- Chapitre I et chapitre II : Identification et certificat d'origine
L'équidé doit être identifié par l'autorité compétente grâce au numéro d'identification.
- Chapitre III : Propriétaire de l'équidé

- Chapitre IV : Enregistrement des contrôles d'identité
- Chapitre V et VI : Enregistrement des vaccinations
Toutes les vaccinations doivent être enregistrées dans ces chapitres.
- Chapitre VII : Contrôles sanitaires effectués par des laboratoires
- Chapitre VIII : Validité des documents pour les mouvements d'équidés
- Chapitre IX : Administration de médicaments vétérinaires
Ce chapitre est détaillé au point « 2. Enregistrement des médicaments administrés dans le passeport ».
- Chapitre X : Exigences sanitaires de base.

Les chapitres I à X sont remplis pour les équidés enregistrés et au moins les chapitres I, III, IV et VI à IX pour les équidés d'élevage ou de rente. En d'autres termes, il est obligatoire d'enregistrer les parties concernant les vaccins et les médicaments administrés pour tous les équidés, quel que soit leur statut.

Lorsque le document d'identification est perdu, l'équidé est classé comme destiné à l'abattage pour la consommation humaine.

Vous trouverez une illustration du passeport en annexe I (5).

1.2 Implantation d'un transpondeur

L'implantation d'un transpondeur à un équidé est un dispositif électronique qui permet d'établir un lien étroit entre l'équidé et le moyen permettant son identification. Cette méthode électronique de vérification de l'identité obligatoire pour tous les équidés, est régie par l'article 11 du règlement 504/2008.

Le signalement ou la pose du transpondeur se font obligatoirement par un vétérinaire agréé ou un agent de l'Institut Français du Cheval et de l'Equitation (IFCE) (5).

Il s'agit d'une petite capsule de verre, totalement inerte, très résistante et biocompatible, qui contient :

- une puce électronique, codant un numéro unique,
- un condensateur,
- une antenne.

Le transpondeur se présente de la façon suivante :

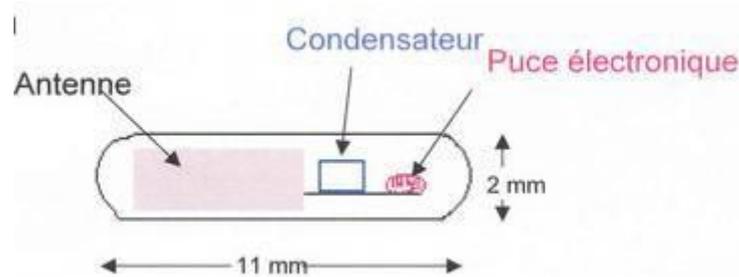


Figure 1: Schéma d'un transpondeur.

Il est implanté par voie parentérale dans des conditions d'asepsie entre la nuque et le garrot, au milieu de l'encolure.

C'est un récepteur-émetteur qui ne s'active qu'en présence d'un lecteur de puce émettant des ondes compatibles, et doit être conforme aux exigences réglementaires.

Le lecteur est un émetteur-transcripteur, quand il est placé à proximité du transpondeur, il émet une onde reçue par le transpondeur. Celui-ci, en réponse, renvoie un signal : le numéro unique d'identification (8).

L'article 12 du règlement 504/2008, autorise d'autres méthodes permettant de vérifier l'identité de l'animal. En France, le décret n°2012-1036 du 7 septembre 2012 relatif à l'identification et à la déclaration de détention des équidés domestiques instaure la pose de boucle auriculaire comme méthode alternative pour les chevaux de rente (9).

Le principe est de permettre à l'éleveur de réaliser lui-même les opérations d'identification. Il peut ainsi boucler ses poulains en incluant la puce dans un des boutons auriculaires. La lecture de puce se fait comme un transpondeur classique.

1.3 Numéro universel d'identification des équidés

Le système *Universal Equine Life Number* ou numéro universel d'identification des équidés (UELN) a été défini à l'échelle mondiale entre les grandes organisations d'élevage de chevaux et de principaux organismes de concours. Initialement, l'ensemble de ces organisations avaient chacune leur propre système d'identification des équidés ce qui rendait l'échange de données difficile.

L'objectif de ce système est de s'assurer que chaque cheval dans le monde peut être identifié par un numéro d'identification. Par exemple, si une organisation a besoin d'informations sur un cheval immatriculé dans un autre pays, le numéro universel d'identification permettra à cet organisme de trouver facilement des informations spécifiques à ce cheval (10).

Il convient à l'identification des équidés de rente et de sport.

Le numéro universel d'identification des équidés est un code alphanumérique unique à 15 positions rassemblant des informations sur l'équidé qui le porte ainsi que sur la base de données et le pays où les informations ont été enregistrées conformément au système de codification UELN.

Il est composé des éléments suivants :

- un codé d'identification à 6 caractères :
 - o 3 chiffres pour le pays de la base de données qui a enregistré le poulain à la naissance,
 - o 3 chiffres pour le code de la base de données où le cheval a été enregistré à la naissance.
- un numéro individuel d'identification à 9 caractères attribué à l'équidé : c'est le numéro national d'identification du cheval proposé par le stud-book (livre généalogique pour les équidés, il en existe un par race reconnue) de naissance (5) (10).

Conformément au règlement 504/2008, tous les organismes agréés par les Etats membres en Europe devraient avoir un code UELN.

2. Enregistrement des médicaments administrés dans le passeport

Le formulaire de traitements médicamenteux doit être obligatoirement inséré dans le document d'identification selon le règlement CE n°504/2008 actuellement en vigueur et doit être complété par le vétérinaire lors de l'administration d'un traitement médicamenteux. Il sert de support d'information concernant le statut du cheval vis-à-vis de la consommation humaine et le cas échéant des traitements autorisés administrés.

Concernant les chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine, l'article 20 du règlement CE n°504/2008 en ce qui concerne les méthodes d'identification des équidés établit que lorsqu'un équidé doit être traité avec un médicament dont la ou les substances pharmacologiquement actives appartiennent à la liste de substances essentielles pour le traitement des équidés, le vétérinaire responsable doit inscrire au « Chapitre IX : Administration de médicaments vétérinaires », partie III du passeport, les informations requises à propos du médicament administré (5).

Le vétérinaire doit alors renseigner les éléments suivants :

- la date de la dernière administration, telle que prescrite ou la date de suspension du traitement,
- le lieu de l'administration,
- la ou les substances indispensables incorporées dans le médicament administré,
- les informations relatives à son identité.

De plus, il doit fournir la notice du médicament administré au détenteur de l'animal, la dose administrée et doit également informer le détenteur de la date à laquelle le délai d'attente expirera (11).

A la partie III du chapitre IX du passeport, il est bien précisé que les informations relatives à d'autres médicaments vétérinaires administrés conformément à la directive 2001/82/CE sont facultatives, ce qui est le cas par exemple des médicaments administrés selon le principe de la cascade.

Concernant l'administration de vaccins, toute vaccination administrée à un cheval, quel que soit son statut, doit être enregistrée dans le passeport aux « Chapitre V : Grippe équine seulement » et « Chapitre VI : Maladies autres que la grippe équine ».

Dans ces cas, le vétérinaire renseigne :

- la date, le lieu et le pays d'administration,
- le nom, numéro de lot du vaccin,
- la maladie concernée,
- son identité et sa signature.

Ces informations peuvent être fournies par l'apposition des vignettes disponibles sur le conditionnement du vaccin (5).

PARTIE 3 :

**UTILISATION DES MEDICAMENTS POUR LES CHEVAUX EN
EUROPE**

La prescription de médicaments chez les équins étant très règlementée et complexe, il faut garder en mémoire que le choix d'un médicament ne se déduit pas de sa seule composition.

En effet, avant toute administration, prescription ou dispensation d'un médicament destiné à un cheval, le vétérinaire responsable établit ou vérifie le statut de l'équidé soit comme animal destiné à l'abattage pour la consommation humaine soit comme animal non destiné à l'abattage pour la consommation humaine.

Les dispositifs qui ont été mis en place pour garantir la disponibilité des médicaments vétérinaires en fonction du statut de l'équidé sont présentés ci-dessous.

1. Traitement des chevaux de rente

D'après la Directive 2001/82/EC (2), Si l'équidé est destiné à l'abattage pour la consommation humaine il peut faire l'objet d'un traitement avec :

- Selon l'article 6, paragraphe 1: des médicaments autorisés pour les chevaux producteurs d'aliments contenant une ou des substances actives appartenant à la liste des substances autorisées du tableau 1 du règlement 37/2010, c'est-à-dire des substances pour lesquelles des LMR ont été fixées, pour lesquelles il n'a pas été nécessaire de fixer une LMR et pour lesquelles des LMR provisoires ont été fixées,
- Selon l'article 11, paragraphe 1: des médicaments prescrits selon le « principe de la cascade », mais seulement avec un médicament vétérinaire dont les substances pharmacologiquement actives appartiennent à la liste des substances autorisées du tableau 1 du règlement 37/2010 et avec un délai d'attente approprié établi par le vétérinaire,
- Selon l'article 10, paragraphe 3: des médicaments appartenant à la liste de substances indispensables au traitement des équidés et de substances apportant un bénéfice clinique, à condition que l'équidé ainsi traité ne soit abattu en vue de la consommation humaine qu'au terme d'un temps d'attente général de six mois suivant la dernière administration (2).

2. Traitement des chevaux de sport

Selon l'article 6, paragraphe 3 (2), si l'équidé n'est pas destiné à l'abattage pour la consommation humaine, l'équidé peut aussi recevoir un médicament vétérinaire dont les substances pharmacologiquement actives ne figurent pas :

- dans la liste des substances autorisées du tableau 1 du règlement 37/2010,
- dans la liste des substances interdites du tableau 2 du règlement 37/2010, pour lesquelles aucune LMR ne peut être fixée,

à condition qu'il n'existe pas un médicament autorisé pour un animal de la famille des équidés avec la même indication thérapeutique,

ou l'équidé peut recevoir :

- selon l'article 10, paragraphe 2 : des médicaments prescrits selon le principe de la cascade, dont les substances pharmacologiquement actives n'appartiennent pas uniquement à la liste des substances autorisées du tableau 1 du règlement 37/2010,
- selon l'article 10, paragraphe 3 : des médicaments dont la substance active appartient à la liste des substances indispensables au traitement des équidés et de substances apportant un bénéfice clinique et pour lesquelles le temps d'attente est d'au moins 6 mois (par mesure de sécurité quand l'identification de l'équidé est impossible, en cas de perte du passeport par exemple) (2).

Il est possible de prescrire tous les médicaments pour les chevaux de sport.

Il existe donc un principe de la cascade pour les chevaux de rente et un principe de la cascade pour les chevaux de sport puisque les conditions de prescription ne sont pas les mêmes, elles sont plus restrictives pour les chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine.

Pour résumer, voici un schéma récapitulatif des produits pouvant être utilisés pour les deux catégories de chevaux :

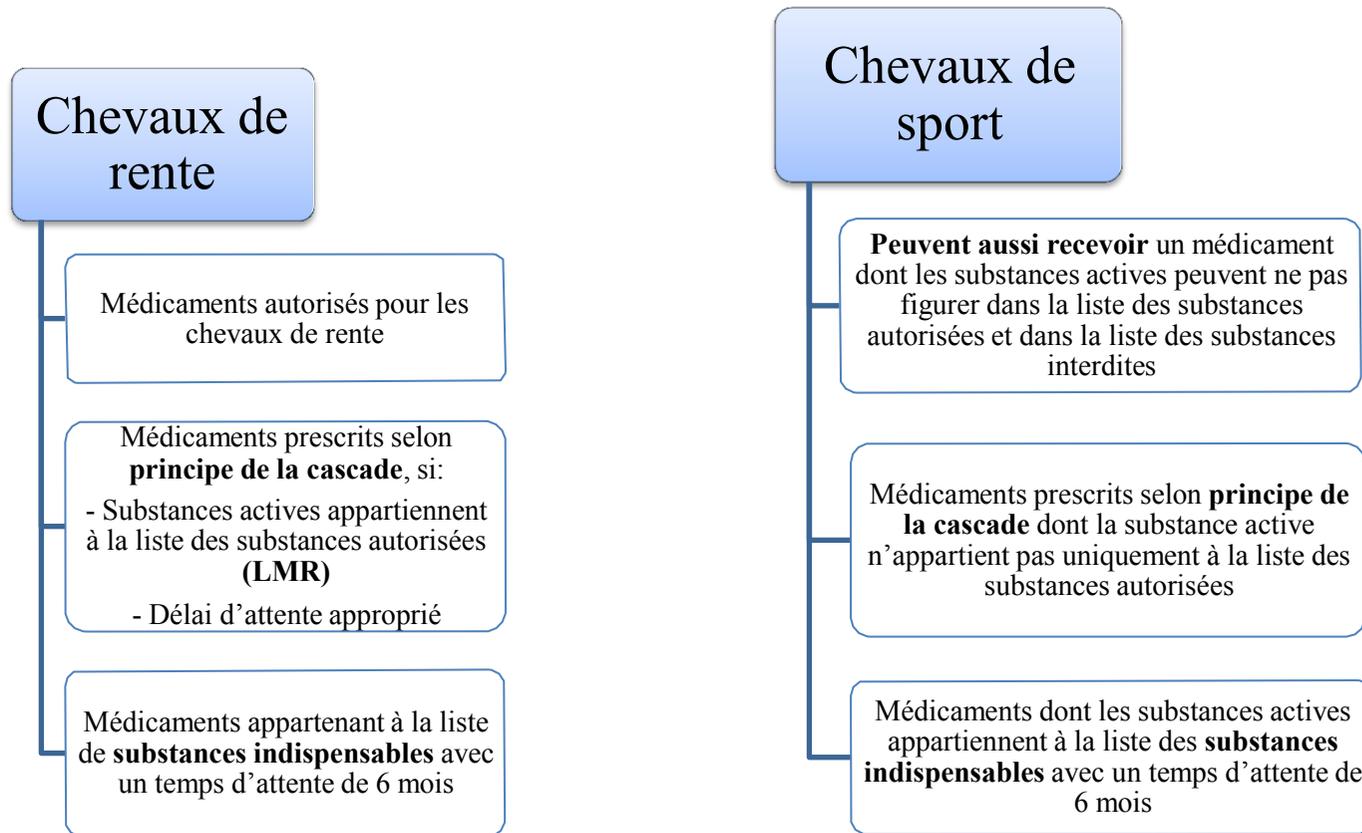


Figure 2: Traitement des chevaux de sport et des chevaux de rente.

Les autorités compétentes du Royaume-Uni (*Veterinary Medicines Directorate, VMD*) ont publiées un arbre décisionnel pour aider les vétérinaires dans le choix de médicaments pour le traitement des équidés. Il est présenté ci-dessous (Figure 2) :

FLOW CHART FOR SELECTION OF MEDICINES FOR TREATMENT OF HORSES

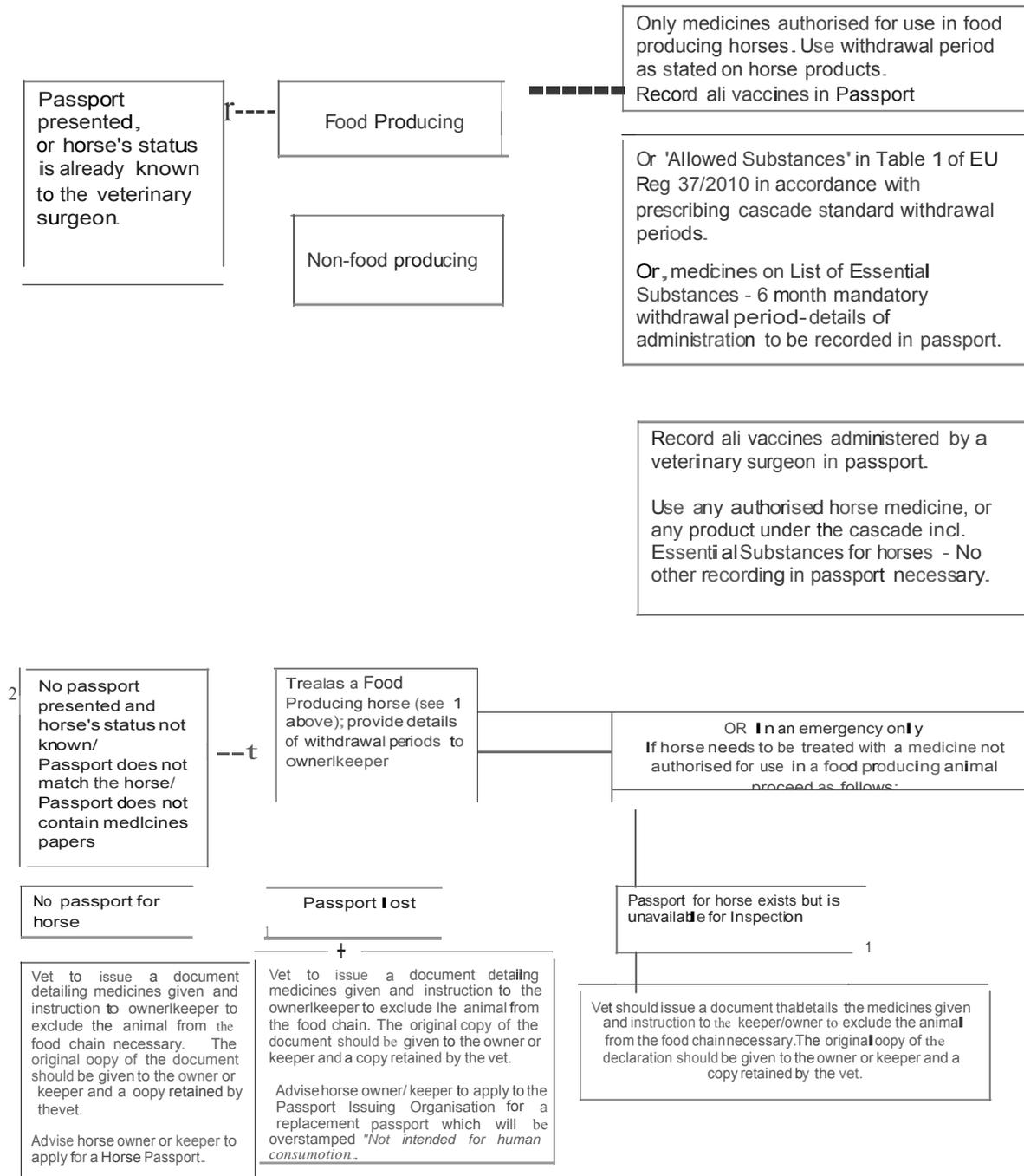


Figure 3: Arbre décisionnel pour la sélection de médicaments pour le traitement des chevaux.

PARTIE 4 :

**SPECIFICITES DU CONTENU DU DOSSIER D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE (AMM) POUR UN MEDICAMENT
VETERINAIRE**

1. Format du dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire

La présentation et le contenu du dossier de demande d'AMM pour les médicaments à usage humain sont présentés dans le Volume 2 *Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*. La soumission de demande d'AMM se fait sous le format *Common Technical Document (CTD)*, par voie électronique, qui est le suivant (Figure 3) :

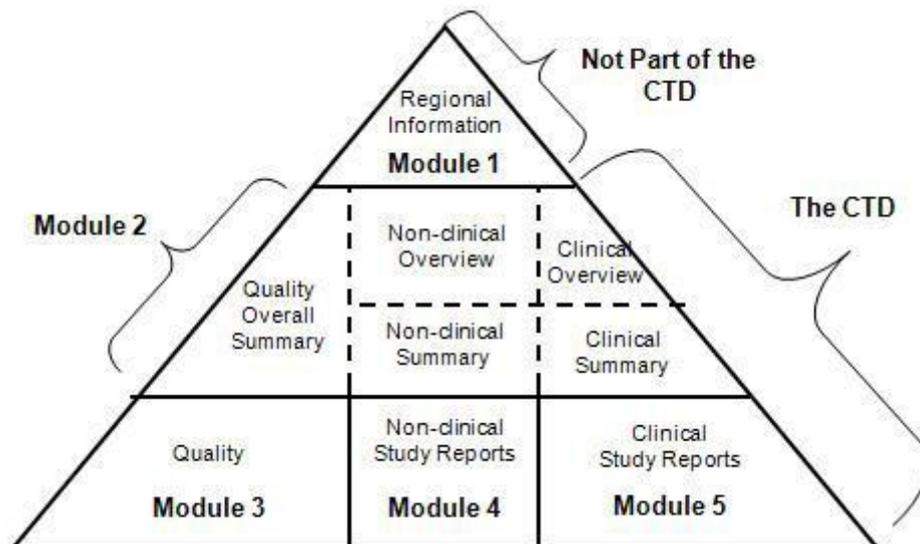


Figure 4: Structure du CTD.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, il s'agit de se référer au Volume 6B *Notice to applicants Veterinary medicinal products, presentation and content of the dossier*.

Les médicaments à usage vétérinaire sont soumis sous un format standard papier, qui correspond à l'ancien format d'enregistrement des médicaments à usage humain. Le format CTD est optionnel, certains pays, comme la France, acceptent ce format électronique. Dans le cas d'une demande d'autorisation pour un animal ou pour une indication représentant un marché limité, le format CTD peut être soumis sans l'accord préalable de l'autorité compétente concernée.

Le dossier d'AMM pour un médicament vétérinaire comprend deux parties principales, une première partie administrative et une deuxième partie technique, il est structuré de la façon suivante :

- **Partie 1 : Données administratives**
 - Partie 1A : Résumé des dossiers,
 - Partie 1B : Résumé des caractéristiques du produit (RCP), étiquetage, et notice,
 - Partie 1C : Résumés détaillés et critiques :

- Résumé des données physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques qui se présentent de la manière suivante,
 - Résumé des résultats des données de sécurité et de résidus,
 - Résumé des résultats des études précliniques et cliniques,
 - Résumé des études de l'évaluation des risques pour l'environnement.
- **Partie 2 : Documentation qualité et partie CMC**
 - Partie 2A : Composition,
 - Partie 2B : Procédés de fabrication,
 - Partie 2C : Contrôle des matières premières,
 - Partie 2D : Contrôles des produits intermédiaires,
 - Partie 2E : Contrôles des produits finis,
 - Partie 2F : Stabilité,
 - Partie 2G : Autres informations.
- **Partie 3 : Etudes de sécurité**
 - Partie 3A1 : Identification de la substance active et du produit,
 - Partie 3A2 : Etudes pharmacologiques,
 - Partie 3A3 : Etudes toxicologiques,
 - Partie 3A4 : Autres données exigées : les études de résidus, observations chez l'homme, études des métabolites, sécurité pour l'utilisateur, évaluation des risques pour l'environnement.
- **Partie 4 : Etudes d'efficacité**
 - Etudes précliniques
 - Etudes de tolérances
 - Etudes cliniques

Les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire répondent donc aux mêmes exigences en termes de données de qualité. Par contre, le dossier d'AMM pour un médicament vétérinaire comporte des exigences supplémentaires qui lui sont spécifiques, comme les études de résidus, les études d'évaluation des risques pour l'environnement et les études d'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur.

2. Etudes de résidus

Les études de résidus se font en deux étapes : déterminer la limite maximale de résidus (LMR) puis établir le temps d'attente. L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelles mesures les résidus présents dans les tissus

comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études doivent permettre de déterminer un temps d'attente (2).

2.1 Limites maximales de résidus (LMR)

La législation européenne exige que les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux traités par des médicaments vétérinaires ne doivent pas contenir de résidus de médicaments ou de métabolites, ceux-ci pouvant présenter un risque pour la santé des consommateurs. Afin d'assurer ce point, il est nécessaire de déterminer des LMR pour toutes les substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires.

La ligne directrice *Guideline on the approach to establish a pharmacological ADI (acceptable daily intake)* adoptée par le CVMP aide les industriels dans la détermination de LMR. Elle peut être appliquée à toutes les substances pharmacologiquement actives et à leurs métabolites actifs qui peuvent apparaître comme étant des résidus dans les animaux producteurs d'aliments traités par des médicaments vétérinaires (14).

2.1.1 Définition

Une LMR est la concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale (viande, poisson, œuf, lait, miel, etc...) sans risque sanitaire pour les consommateurs (2).

2.1.2 Principe

L'article 3 du règlement (CE) n°470/2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, prévoit que toute substance pharmacologiquement active destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires, aux fins d'une administration à des animaux producteurs d'aliments, fasse l'objet d'un avis de l'Agence européenne des médicaments sur la LMR.

La Commission européenne classe les substances pharmacologiquement actives ayant fait l'objet d'un avis de l'Agence européenne du médicament sur la LMR.

Comme vu précédemment dans la «Partie 1 : Législation européenne relative aux médicaments vétérinaires », la classification est décrite dans le règlement 37/2010 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les LMR dans les aliments d'origine animale. Elle comprend une liste des substances pharmacologiquement actives et les classes thérapeutiques auxquelles elles appartiennent, elle

établit également pour chacune d'entre elles et pour des combinaisons spécifiques de denrées alimentaires ou d'espèces, l'un des éléments suivants :

- une LMR,
- une LMR provisoire,
- l'absence de nécessité de fixer une LMR,
- une interdiction portant sur l'administration d'une substance (15).

Les LMR sont donc établies au nom de chaque molécule pour chaque espèce de destination et non selon le nom de la spécialité pharmaceutique.

N'importe quel industriel peut utiliser les LMR classées dans ce règlement. Cependant, les études de résidus réalisées par un industriel pour une substance dans une ou plusieurs espèces de destination, restent la propriété intellectuelle de cet industriel (16).

2.1.3 Etablissement des LMR

L'analyse des résidus commence par une étape d'identification et de caractérisation des dangers et notamment d'évaluer la toxicité des résidus pour l'Homme à court, moyen ou long terme.

Ces études permettent de déterminer une dose journalière admissible (DJA) ou tolérable (DJT), qui correspond à la dose maximale de résidus pouvant être ingérée quotidiennement par un consommateur, sans danger pour sa santé, y compris à long terme. Dans un deuxième temps, à partir de la DJA, la gestion du risque consiste à fixer les limites maximales de résidus (LMR) de cette substance dans les différentes denrées alimentaires. Le but est que la DJA ne soit jamais atteinte (16).

- **Détermination d'une dose journalière admissible (DJA) :**

Il s'agit d'évaluer le potentiel toxique du résidu dans le cas de son absorption par l'organisme animal ou humain : nature des effets toxiques et relation dose-effet. Cette évaluation permet de déterminer la dose maximale de résidus ou de contaminants qu'un consommateur peut ingérer sans danger sur le long terme. Il s'agit de la DJA.

- 1^{ère} étape : détermination d'une dose sans effet (DSE) pour l'animal

Les études toxicologiques de la substance sont réalisées sur des animaux de différentes espèces et permettent de déterminer la dose la plus élevée de la substance, qui ne provoque aucun effet néfaste chez l'espèce la plus sensible testée. Plusieurs effets sont étudiés, comme les effets sur la reproduction, sur le développement fœtal, les effets mutagènes et cancérogènes, etc...

A la fin de chacun des essais, une DSE est déterminée, seule la plus faible DSE est retenue pour la suite de l'évaluation. Elle s'exprime en milligramme ou en microgramme par kilogramme de poids vif d'animal et par jour, soit en mg/kg/j ou µg/kg/j.

Pour certains médicaments non toxiques sur le long terme, seul un effet pharmacologique, c'est-à-dire un effet thérapeutique propre au médicament et lié à la nature même de la substance active, peut être mis en évidence. On détermine dans ce cas une DSE pharmacologique (17).

➤ 2^{ème} étape :extrapolationà l'Homme: la DJA

La DSE est ensuite divisée par un facteur de sécurité (Fs) compris entre 100 et 1000 selon le profil toxicologique de la molécule. En général, le Fs est égal à 100 et prend en considération plusieurs facteurs :

- un premier facteur de 10 : il est considéré que la sensibilité de l'Homme peut être 10 fois plus élevée que celle de l'espèce animale la plus sensible,
- un second facteur de 10 : dans la population humaine, certains individus peuvent présenter une sensibilité 10 fois plus élevée que la moyenne.

La DJA fondée sur des études toxicologiques chez l'animal résulte donc du calcul suivant :
 $DJA = DES / Fs$, exprimée en microgramme par kg de poids de la personne et par jour.

A partir de cette DJA il est possible de fixer des LMR (17).

• **Fixation d'une LMR :**

Une fois la DJA déterminée, il s'agit de calculer les LMR dans les denrées alimentaires, comme la viande par exemple. Les résidus pertinents et en particulier le résidu marqueur sont identifiés sur la base des études de pharmacocinétique.

Il est nécessaire de connaître le niveau d'exposition des consommateurs par rapport aux différents aliments. Par principe de précaution, les quantités prises en compte pour la définition des LMR sont volontairement éloignées des quantités consommées normalement pour éviter de sous-estimer le risque. Elles correspondent à des quantités qui pourraient être consommées quotidiennement par un très gros consommateur pour chacune des denrées animales concernées. Ces rations quotidiennes sont généralement calculées pour un consommateur moyen pesant 60 kg, par exemple 500 grammes de viandes et abats, 100 grammes d'œufs et 1,5 litre de lait. On parle du « panier de la ménagère » (17) (18).

Les ingérés alimentaires pour l'évaluation scientifique sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau IV) :

Tableau IV: Les ingérés alimentaires pour l'évaluation scientifique (17).

Denrée	Total ingéré g/j				
	500 g/j	Muscle	Foie	Rein	Graisse
Origine bovine et		300 g/j	100 g/j	50 g/j	50 g/j

ovine					
Origine porcine		300 g/j	100 g/j	50 g/j	50 g/j ± peau
Volailles		300 g/j	100 g/j	10 g/j	50 g/j ± peau
Poisson	300 g/j	300 g/j ± peau			
Lait	1500 g/j				
Œufs	100 g/j				
Miel	20 g/j				

Ensuite, une fraction de la DJA est affectée à chacune des denrées concernées en fonction du risque d'accumulation des substances et divisée par l'ingéré alimentaire théorique retenu pour le calcul de la LMR dans la denrée concernée.

Voici un exemple de calcul de LMR pour un médicament vétérinaire (Tableau V) :

Tableau V: Exemple de calcul de LMR pour un médicament vétérinaire (17).

Etudes toxicologiques : DSE chez l'animal de laboratoire= 1 mg/kg/j						
Extrapolation à l'Homme : Fs de 100						
DJA=DSE/100=10 µg/kg/j						
Pour un Homme de 60kg: DJA=600 µg/j						
Calcul des LMR pour les produits d'origine bovine						
Denrée cible	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait	Total
Fraction de DJA	60 µg	200 µg	100 µg	10 µg	150 µg	520 µg
Ingéré alimentaire	0,3 kg	0,1 kg	0,05 kg	0,05 kg	1,5 kg	
LMR « bovins » (µg/kg)	60/0,3= 200	200/0,1 =2000	100/0,05 =2000	10/0,05 =200	150/1,5 =100	

Pour conclure, la détermination des LMR est basée sur la DJA, l'identification des résidus marqueurs et du total des résidus, ainsi que sur le « panier de la ménagère » et de la distribution dans les tissus de l'animal (18).

2.2 Temps d'attente

Il est impossible pour les vétérinaires ou les éleveurs d'estimer la concentration résiduelle dans les tissus ou dans le lait, celle-ci dépendant de plusieurs facteurs liés au médicament tels que la forme galénique, les conditions d'emploi mais aussi de l'animal. Ils ne peuvent donc pas utiliser directement une LMR. Il faut alors déterminer un temps pour lequel les concentrations résiduelles dans les productions animales sont inférieures aux LMR après la dernière administration du médicament.

Le respect du temps d'attente garantit donc aux consommateurs que la quasi-totalité des denrées alimentaires issues des animaux traités auront des concentrations en résidus proches ou inférieures à la LMR (16).

2.2.1 Définition

La Directive 2001/82/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, définit le temps d'attente comme étant la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR des substances actives (2).

2.2.2 Etablissement du temps d'attente

Après l'administration d'un médicament à des animaux cibles, l'évolution chronologique de la teneur en résidus dans les différents tissus est déterminée. Cette étude de résidu est conduite avec la formulation finale du produit administré à l'espèce cible, à la dose recommandée et comprend des dosages du résidu marqueur.

Par mesure de simplification, seul le calcul du temps d'attente viande et abats sera décrit.

L'EMA décrit deux méthodes de calcul :

- une analyse statistique : elle permet une harmonisation des méthodes de calcul du temps d'attente entre les différentes législations nationales des pays de l'UE,
- une analyse pragmatique, simplifiée (16).

- **La méthode statistique :**

C'est une méthode de régression linéaire reposant sur l'hypothèse que les quantités de résidus dans les tissus décroissent à vitesse constante.

A partir de la droite de régression, une analyse statistique permet de tracer la courbe sous laquelle se situeraient, à chaque instant, 95% des animaux s'ils avaient été abattus. En d'autres termes, ce calcul doit permettre de garantir que les concentrations résiduelles sont inférieures aux LMR chez 95% au moins des individus.

Le temps d'attente final correspond au temps le plus long calculé, le plus souvent arrondi au nombre directement supérieur de jours entiers, ce qui correspond à une marge de sécurité (16).

- **La méthode pragmatique :**

La méthode pragmatique repose sur une analyse empirique des données.

Les animaux sont abattus à différentes dates après la dernière administration effectuée selon le protocole thérapeutique qui sera proposé dans le dossier d'AMM. Les résidus sont alors dosés dans les différents tissus. La date d'abattage la plus proche, pour laquelle toutes les concentrations résiduelles sont inférieures aux LMR, additionnée d'une marge de sécurité le plus souvent de 30 %, déterminent le temps d'attente (16).

Il faut savoir que trois cas de figure peuvent se présenter pour la fixation d'un temps d'attente. Ils sont représentés ci-dessous par un exemple, à l'aide de ce graphique (Figure 5):

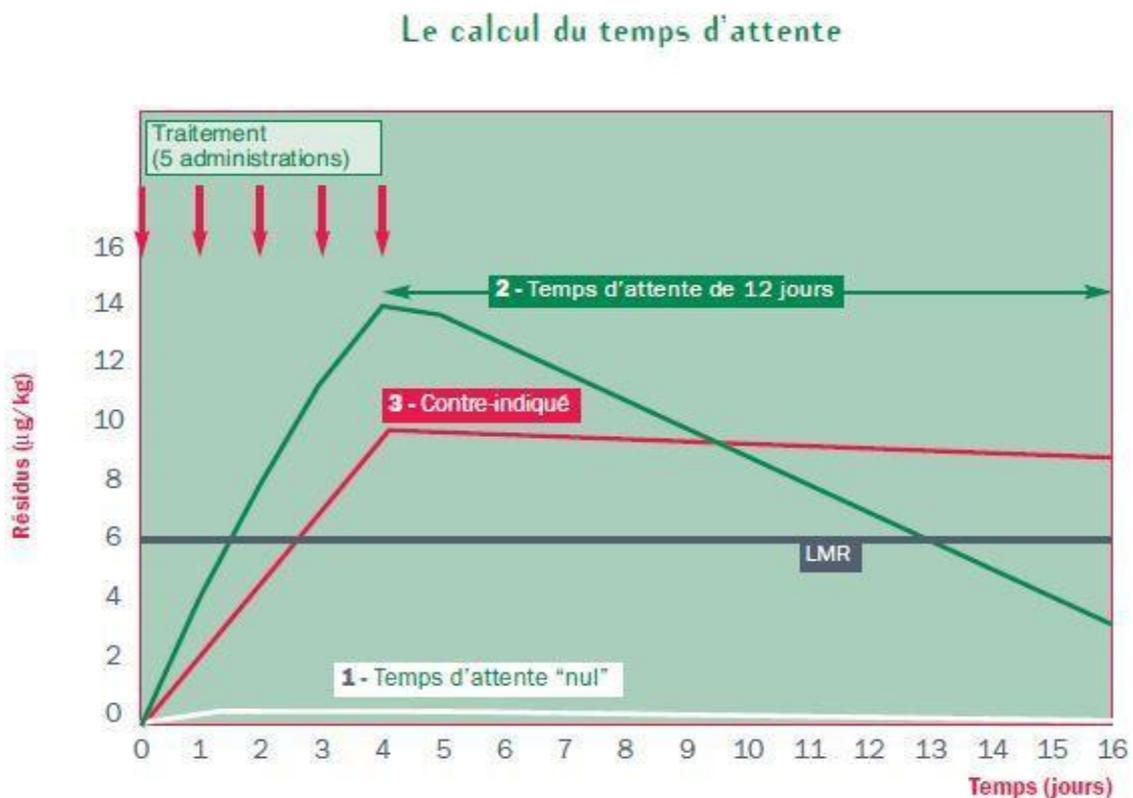


Figure 5: Le calcul du temps d'attente, exemple.

- 1- **Temps d'attente nul** : les résidus peuvent être en dessous de la LMR immédiatement après la dernière administration. Dans ce cas, le temps d'attente est théoriquement de zéro jour, mais, le plus souvent, il est fixé par précaution à 12 ou 24 heures pour éviter que l'animal puisse être abattu immédiatement après le traitement. Pour les médicaments qui ne contiennent pas de substances chimiques susceptibles de laisser des résidus, comme les vaccins par exemple, la détermination d'un temps d'attente est dite « sans objet ».
- 2- **Temps d'attente de 12 jours** : les résidus se retrouvent en quantités inférieures aux LMR après « x » jours. Le temps d'attente est alors au minimum de « x » jours, mais, par précaution, il est généralement allongé, de l'ordre de 30 %. Le temps d'attente étant toujours calculé après la dernière administration du produit, pour cet exemple, il est de $9 + 3 = 12$ jours.
- 3- **Contre-indiqué** : les résidus persistent trop longtemps au-dessus de la LMR pour être compatibles avec un bon respect des délais d'attente dans les conditions normales de productions animales. La substance est alors contre-indiquée dans cette production (17).

2.2.3 Expression du temps d'attente

Le temps d'attente est exprimé de façon différente en fonction de la denrée alimentaire :

- viande, abats et œufs : il est exprimé en nombre de jours,
- lait : le temps d'attente est exprimé sous forme d'un nombre de traites à éliminer avant de pouvoir commercialiser le lait. Afin de tenir compte des différents types de traite rencontrés, le temps d'attente lait est exprimé en multiple de 12 heures, temps d'intervalle moyen entre deux traites. Par conséquent, le temps d'attente est exprimé en heures ou en jours,
- viande de poisson : le temps d'attente est exprimé en degrés-jour (notion expliquée dans la « Partie 1 : Etat des lieux des réglementations et directives en vigueur » au point « 1. Législation européenne relative aux médicaments vétérinaires » (2).

Les étapes de l'ensemble des études de résidus peuvent être résumées ainsi (Figure 6) :

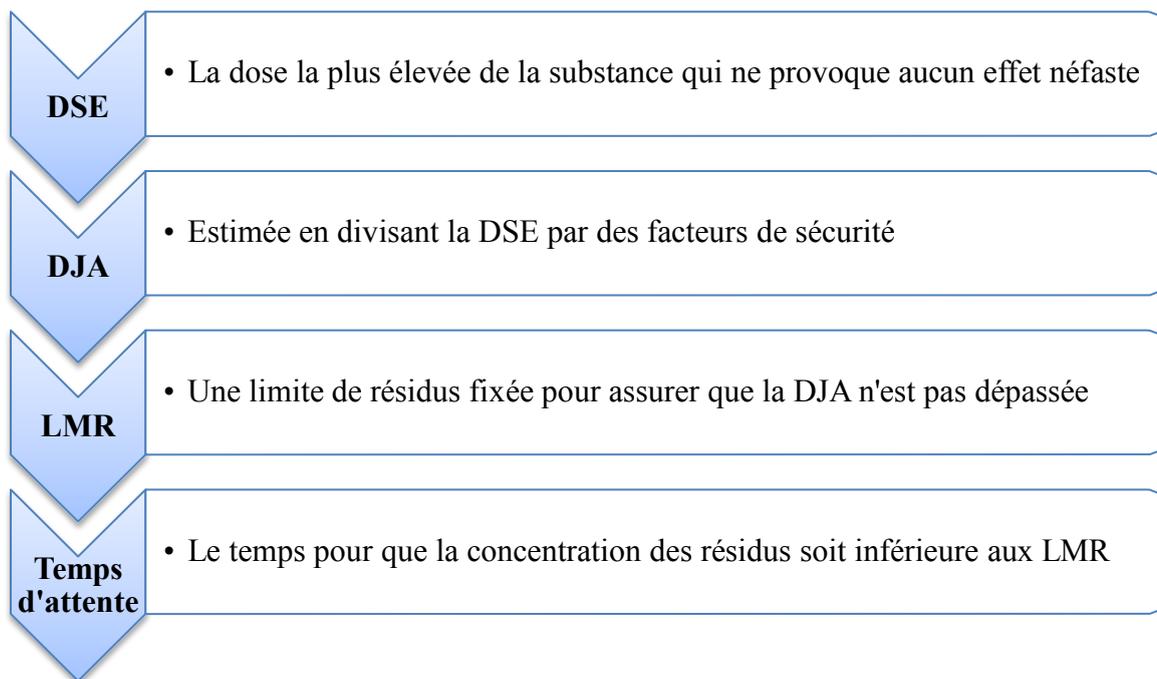


Figure 6: Etapes des études de résidus.

3. Etudes d'écotoxicité

La plus grande partie des médicaments vétérinaire est destinée aux animaux de rente, donc d'élevage avec une excrétion du médicament administré principalement dans les urines et les fèces. L'infiltration des médicaments vétérinaires dans le milieu aquatique est indirecte et se fait via le sol dans la quasi-totalité des cas.

A l'inverse, le comportement des médicaments pour animaux de compagnie est le même que celui des médicaments humains, ils passent en majorité dans un circuit de traitement des eaux usées (19).

3.1 Principe

Dans la partie III du dossier d'AMM sont fournies les données relatives à l'innocuité pour l'environnement ou écotoxicité, elles consistent à étudier l'éventuelle présence de résidus de médicaments vétérinaires dans l'environnement (eau, sol,...).

L'évaluation du risque écotoxique dans le dossier d'AMM permet d'évaluer les effets toxiques potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emplois qui peuvent permettre de réduire ce risque.

Afin d'appliquer les exigences de la Directive 2001/82, il est recommandé aux industriels de s'appuyer sur deux lignes directrices publiées par le *Veterinary International Conference on Harmonisation* (VICH) (20) :

- la ligne directrice VICH GL6 *Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase I* : qui traite de la première des deux phases de l'évaluation du risque écotoxique, c'est-à-dire de l'évaluation de l'effet de l'exposition (21),

- la ligne directrice VICH GL38 *Environmental impact assessment for veterinary medicinal products – Phase II guidance* : qui porte sur la deuxième phase, en d'autres termes, l'évaluation de l'effet sur l'environnement (22).

Ces lignes directrices n'ont pas de valeur juridique officielle, elles sont rédigées dans le but d'aider les industriels à appliquer les textes réglementaires (20).

Les études d'écotoxicité sont longues et coûteuses, et particulièrement la phase II, elles représentent un réel investissement en recherche et développement pour les industriels.

3.2 Etude de l'exposition de l'environnement

La ligne directrice VICH GL6 propose un arbre de décision pour déterminer l'intensité de l'exposition, et pour indiquer s'il est nécessaire ou non d'évaluer l'effet du médicament sur l'environnement, c'est-à-dire de mener des études d'écotoxicité de phase II.

Il est évident que des médicaments vétérinaires utilisés de façon limitée ou ayant une faible exposition à l'environnement auront de faibles effets sur l'environnement, des études d'écotoxicité de phase I seront suffisantes (21).

L'arbre de décision se présente de la manière suivante :

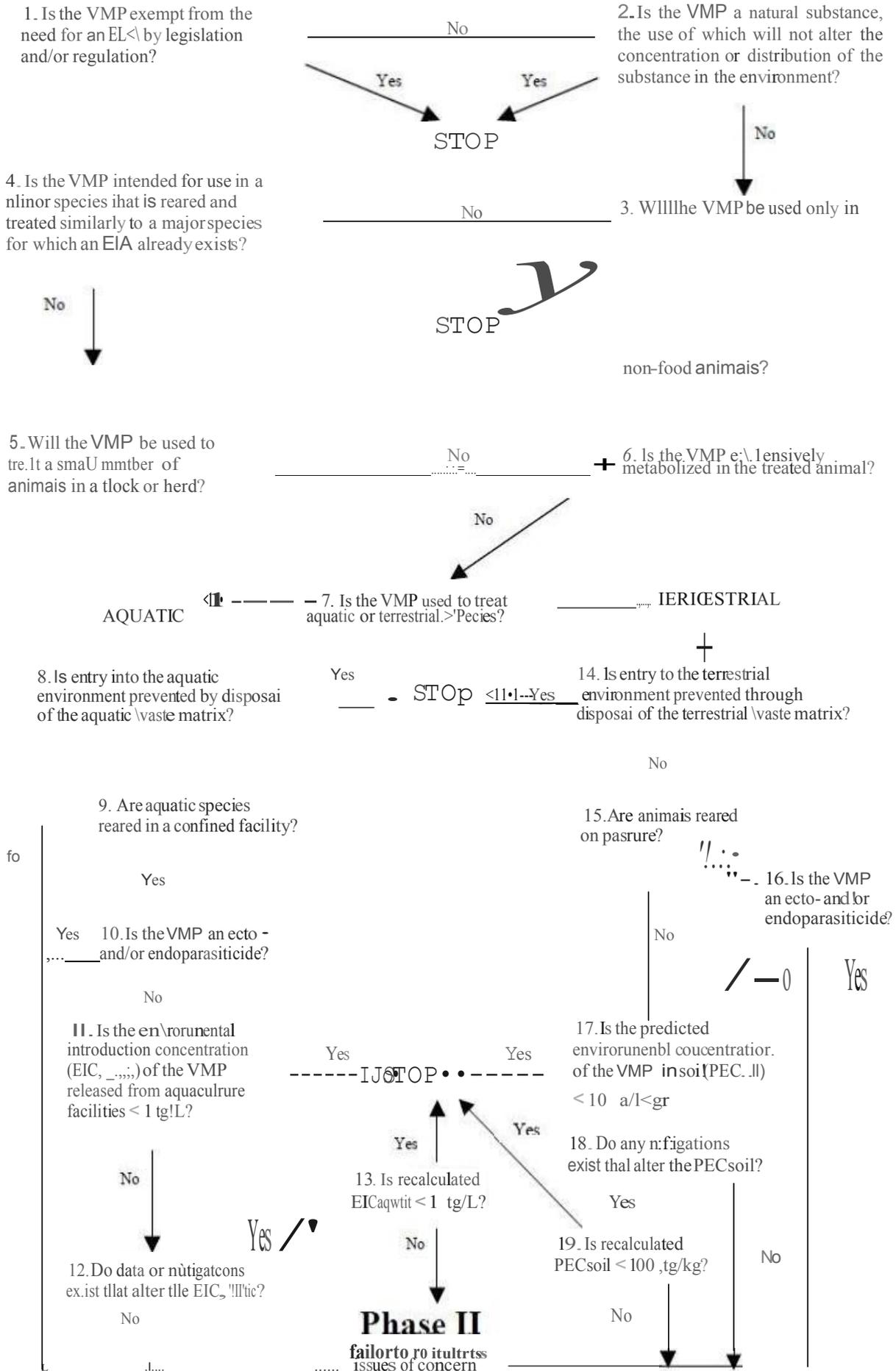


Figure 7: Phase 1 Decision Tree.

Pour résumer, l'évaluation du risque pour l'environnement s'arrête en phase I selon les conditions suivantes :

- si le médicament est destiné aux animaux de compagnie, ou s'il n'est destiné à traiter seulement quelques animaux dans un troupeau,
- si le médicament est fortement métabolisé chez l'animal traité,
- si le médicament est destiné à une espèce mineure, qui représente un marché limité en nombre d'animaux (exemple des chevaux, des caprins ou des lapins).

Par contre, les médicaments qui ne remplissent pas ces conditions, sont des médicaments qui seront fortement exposés à l'environnement. Cela concerne les spécialités destinées aux traitements de masse des animaux de rente ou qui sont faiblement métabolisées et commercialisables à grande échelle.

Pour ce type de médicament, l'arbre de décision introduit deux critères quantitatifs qui permettent de déterminer si les études de phase II sont nécessaires :

- la valeur de la *Predicted environmental concentration* ou concentration prévisible dans l'environnement (PEC) du médicament : il s'agit de la concentration du composé parent et de ses métabolites présents dans le sol, dans l'eau et dans les sédiments. Les conditions d'emploi du médicament, c'est-à-dire le mode d'élevage, les conditions écologiques et l'intensité du traitement sont des variables qui interviennent pour déterminer la PEC,
- la concentration du médicament introduite dans le milieu aquatique ou $EIC_{\text{aquatique}}$.

Si la concentration prédictive du médicament dans le sol, la PEC_{sol} , est inférieure à $100\mu\text{g}/\text{kg}$, ou si sa $EIC_{\text{aquatique}}$ est inférieure à $1\mu\text{g}/\text{L}$, l'exposition du médicament est considérée comme faible, aucune étude supplémentaire n'est donc demandée. En revanche, si les valeurs seuils sont dépassées, des études de phase II sont requises.

3.3 Etude des effets sur l'environnement

Si les conclusions des études de phase I font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, l'industriel doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue le ou les risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement.

Des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact que le produit peut avoir sur le sol, l'eau, l'air, les systèmes aquatiques et les organismes auxquels le médicament n'est pas destiné (2). Il s'agit donc de l'évaluation du potentiel d'un médicament vétérinaire à affecter des espèces non-cibles. De plus, les études de cette phase ne sont pas uniquement conduites sur le ou les principes actifs du médicament vétérinaire : elles doivent également être réalisées sur les métabolites s'ils représentent 10 % ou plus de la dose administrée.

La phase II est divisée en deux parties :

- une phase IIA : études de toxicité aiguë ou subaiguë,
- une phase IIB : études de toxicité chronique, si les études de la phase IIA sont insuffisantes pour évaluer correctement le risque pour l'environnement.

La ligne directrice VICH GL38 guide l'industriel dans cette démarche, la phase II de l'évaluation de l'impact sur l'environnement est basée sur le calcul du quotient de risque qui est le ratio de la PEC et de la *predicted non effect concentration* ou concentration prédite sans effet toxique (PNEC) sur des espèces non-cibles (22).

La PNEC est déterminée à partir de la dose sans effet la plus haute observée, divisée par un facteur de sécurité approprié.

Le facteur de sécurité peut atteindre 10, 100 ou 1000, il permet de couvrir les incertitudes liées à la variabilité intra- et inter-laboratoires, à la variabilité entre espèces et à l'extrapolation sur un temps plus long des effets observés lors d'une étude à court terme. Un facteur de sécurité de 1000 est appliqué dans le cas où seules des données limitées sont disponibles. En effet, plus les conditions expérimentales sont éloignées des conditions d'exposition réelle de l'environnement, plus le facteur de sécurité sera élevé.

Si le rapport PEC/PNEC est supérieur à 1, le médicament présente un risque pour l'environnement (20). Dans ce cas, le demandeur doit entreprendre des études de phase IIA.

3.3.1 Phase IIA

La phase IIA consiste à étudier plusieurs données:

- les propriétés physico-chimiques du médicament : solubilité dans l'eau, point de fusion, etc...
- le comportement du médicament dans l'environnement :
 - Etudes de l'impact du médicament dans les systèmes aquatiques : détermination de la concentration ayant un effet sur 50% de la population étudiée () et de la concentration létale pour 50% de la population étudiée () sur les algues, les poissons et les crustacés.
 - Etudes de l'impact du médicament dans le sol : détermination sur la transformation de l'azote par les micro-organismes du sol (<25%), détermination de l' sur les plantes terrestres et sur les vers de terre.

L'ensemble de ces études permet de redéfinir une PNEC. Le quotient de risque peut être redéfini en utilisant la PEC initiale trouvée en phase I.

Si le rapport $C/PNEC$ est inférieur à 1, il est conclu que le médicament vétérinaire ne présente pas de risque pour l'environnement.

Cependant, si le rapport $C/PNEC$ est supérieur à 1, les critères suivants sont à prendre en compte pour décider de mener des études de phase IIB :

- un coefficient de partage octanol/eau (K_{ow}) qui exprime la liposolubilité. S'il est supérieur à 4 : les risques de bioaccumulation sont augmentés,
- un effet négatif observé sur plus de 25% des micro-organismes du sol.

Si ces conditions sont réunies, il sera nécessaire de mener des études supplémentaires de phase IIB (22).

3.3.2 Phase IIB

Les études de phase IIB sont plus longues puisqu'il s'agit d'études de toxicité chronique et portent sur davantage d'espèces. Elles sont plus représentatives des conditions de terrain, et permettent d'abaisser le facteur de sécurité.

Elles se déroulent de la façon suivante :

- aucune donnée supplémentaire relative aux propriétés physico-chimiques n'est requise,
- études supplémentaires sur le comportement du médicament dans l'environnement :
 - Etudes de l'impact du médicament dans les systèmes aquatiques : il convient de déterminer la concentration du médicament n'ayant plus aucun effet indésirable sur l'espèce animale ou végétale étudiée (NOEC) ;
 - **En eau douce** : sur l'inhibition de la croissance des algues, sur la reproduction de *Daphnia magna*, sur les poissons immatures et sur les invertébrés des sédiments ;
 - **En eau de mer** : sur l'inhibition de croissance des algues, sur la toxicité chronique ou la reproduction des crustacés, sur la toxicité chronique des poissons et des invertébrés des sédiments.
 - Etudes de l'impact du médicament dans le sol : détermination sur la transformation de l'azote par les micro-organismes du sol pendant 100 jours (<25%), et détermination de la NOEC sur la croissance des plantes terrestres sur un nombre plus important d'espèces.

Si après ces études supplémentaires, le quotient de risque est toujours supérieur à 1 et ne permet pas de conclure quant à l'innocuité du médicament vétérinaire pour l'environnement, l'industriel doit consulter les autorités compétentes pour une demande d'avis réglementaire (22).

La phase II permet d'aboutir à une connaissance précise du devenir et de l'impact du médicament sur l'environnement.

Toutes les informations obtenues au cours de la phase I et de la phase II sont présentées dans le dossier d'AMM aux autorités qui délivrent les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Ainsi les autorités disposent d'informations précises sur l'impact potentiel du médicament sur l'environnement, et toutes les mesures nécessaires à la protection des écosystèmes peuvent être prises avant la mise sur le marché du médicament.

4. Evaluation de la sécurité pour l'utilisateur

La directive 2001/82/EC exige pour tous médicaments vétérinaires une évaluation de la sécurité pour l'utilisateur qui comprend un examen des effets observés dans la partie innocuité du dossier d'AMM et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit.

Le but de cette évaluation est de définir la formulation d'avertissements appropriés à l'intention de l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques (2).

4.1 Principe

En Europe, le CVMP a rédigé une ligne directrice *Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products* (23).

L'évaluation du risque que peut présenter le médicament vétérinaire pour les personnes qui le manipulent et l'administrent, doit être présentée en incluant les aspects suivants :

- une estimation de la toxicité relative au médicament vétérinaire : effets physico-chimiques nocifs comme l'inflammabilité et la volatilité du produit,
- une estimation de l'exposition de l'utilisateur au médicament vétérinaire : détermination des personnes susceptibles d'entrer en contact avec le produit,
- une conclusion sur les deux aspects évoqués ci-dessus sous forme de caractérisation du risque : il s'agit de comparer les niveaux d'expositions auxquels l'utilisateur est exposé ou est susceptible d'être exposé au cours desquels aucun effet indésirable ne se produirait,
- une proposition sur le manière de communiquer le risque à l'utilisateur.

Les dangers doivent être identifiés et caractérisés en prenant en compte la voie et la fréquence d'administration, ainsi que la quantité administrée du produit à l'animal.

S'il existe un risque prévisible pour l'utilisateur, des mesures appropriées doivent être proposées par l'industriel pour réduire ce risque.

Un utilisateur est défini comme toute personne susceptible d'entrer en contact avec le médicament vétérinaire ou avec les composants du produit avant son application à l'animal (par exemple pendant son stockage ou sa préparation), pendant son application, et après son application (par exemple, par contact avec l'animal traité) (23).

A l'annexe 2 de cette guideline, se trouve un modèle de présentation de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur :

TEMPLATE FOR A USER RISK ASSESSMENT

The following template can be used to present a user risk assessment, however it should be noted that all the headings may not be needed and can be deleted as required.

USER RISK ASSESSMENT

1. Hazard Identification and Characterisation
 - 1.1 Toxicity data on active substance(s)
 - 1.2 Toxicity data on formulation
2. Exposure
 - 2.1 Presentation, use (including dosing equipment) & physico-chemical properties
 - 2.2 Tasks and situations
 - 2.3 Exposure scenarios
3. Risk
 - 3.1 Risk Characterisation
 - 3.2 Risk Management
 - 3.3 Risk Communication

Figure 8: Présentation de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur dans le dossier d'AMM.

4.2 Etudes et données requises

4.2.1 Identification et caractérisation des dangers

En général, la majeure partie des données de toxicologie requises pour établir l'identification des dangers est déjà soumise dans la partie 3 de sécurité.

L'identification et la caractérisation des dangers se font en deux parties et consistent d'une part à fournir des données de toxicité sur la ou les substance(s) active(s) et des données de toxicité sur la formulation (23).

- **Données de toxicité sur la ou les substance(s) active(s) :**

Les études de toxicité sur la ou les substance(s) active(s) doivent porter sur les effets d'une administration à dose unique et à des doses répétées du médicament, dans le but de déterminer les effets sur la reproduction, la fertilité et les effets génotoxiques et cancérogènes.

Il s'agit aussi de déterminer l'effet local et l'effet systémique de la substance.

Ces études dépendent du type de produit, en effet, il est nécessaire d'évaluer le pouvoir irritant pour la peau si le médicament vétérinaire est un *spot-on* par exemple.

Les résultats doivent permettre de déterminer le potentiel du médicament sur la survenue ou non d'effets indésirables chez l'homme et la probabilité de survenue de ces effets. Cela peut entraîner une réévaluation de la balance bénéfique/risque du produit.

- **Données de toxicité sur la formulation :**

Dans le but de réduire les tests sur les animaux de laboratoires, s'il existe des données historiques ou des publications sur les composants de la formulation, il est alors possible de déduire l'effet potentiel du produit de ces données. De plus, si par exemple le produit est irritant pour la peau, il est supposé qu'il sera aussi irritant pour les yeux, ainsi aucun test irritant pour les yeux ne sera mené.

Pour l'ensemble de ces études, la relation dose-réponse doit être déterminée dans le but d'établir la dose sans effet toxique observable (NOAEL: *No observable adverse effect level*) ou si ce n'est pas possible, la dose minimale sans effet nocif observé (LOAEL: *Lowest Observed Adverse Effect*) (23).

4.2.2 Exposition

L'exposition est définie comme le contact entre un agent, ici le médicament vétérinaire et une cible, l'utilisateur.

L'évaluation de l'exposition consiste à estimer et à mesurer l'intensité, la fréquence et la durée de l'exposition au médicament vétérinaire.

La première étape tient compte des propriétés physico-chimiques du médicament et des paramètres ci-dessous:

- la forme pharmaceutique,
- les caractéristiques physico-chimiques,
- la présentation : la quantité disponible ou remise à l'utilisateur et l'emballage,
- le mode d'administration du médicament : la voie d'administration et tout équipement servant à l'administration (des doseurs par exemple) (23).

La prochaine étape est l'identification des situations qui amènent l'utilisateur à être exposé au produit pendant les phases : de pré-administration, d'administration et de post-administration du médicament, dont quelques exemples sont énumérés ci-dessous :

Tableau VI: Situations pendant lesquelles l'utilisateur est exposé au médicament vétérinaire.

Pré-administration	Administration	Post-administration
✓ stockage	✓ administration à l'animal	✓ nettoyage des dispositifs d'administration
✓ ouverture du produit	✓ tenir l'animal pendant le traitement	✓ élimination de l'emballage, de surplus de produit
✓ mélange ou dilution du produit dans l'eau ou dans des aliments		✓ caresser, toucher les animaux traités,
✓ mise en place du dispositif d'administration		

Enfin, une fois que les deux étapes précédentes ont été réalisées, il s'agit d'établir les scénarios d'exposition en répondant à un certain nombre de questions :

- **Le type d'utilisateur « Qui ? » :**

Il est important d'identifier clairement les utilisateurs du produit, certains n'administrent pas forcément le produit à l'animal mais peuvent être indirectement exposés à celui-ci, comme : le propriétaire de l'animal, les enfants...

- **Les voies d'exposition « Comment ? » :**

Les voies d'exposition doivent être spécifiées pour chaque scénario d'exposition. L'administration par voie orale est normalement négligeable quand l'hygiène personnelle est maintenue (se laver les mains). Néanmoins, il y a des cas où l'exposition orale n'est pas négligeable :

- exposition par voie orale due au portage de la main à la bouche : ce qui est souvent le cas des enfants qui caressent l'animal dont le pelage vient d'être traité,
- la fraction non-respirée d'un produit administré par inhalation est considérée comme avalée par l'utilisateur.

- **Les composants du produit auxquels l'utilisateur est exposé « Quoi ? » :**

En effet, l'utilisateur peut être exposé à l'ensemble du produit ou à certains composants du produit mais aussi au produit mis en solution ou dilué.

- **La probabilité de l'exposition « Quand ? » :**

Bien que toutes les situations où l'utilisateur est exposé au produit soient connues, cela ne signifie pas que chacune d'entre elles se produit lors de chacune de ses utilisations.

Par exemple, une auto-injection accidentelle du produit durant l'administration est une situation d'exposition mais il y a une faible probabilité que cet événement se produise. Cependant, dans le cas de l'application d'un médicament sous forme de shampoing à un chien, le contact de la peau avec le shampoing aura lieu à la quasi-totalité des utilisations du shampoing.

- **Le taux, la durée, l'intervalle de temps et la fréquence des expositions « Combien ? Combien de fois ? » :**

Ces données permettent de quantifier le scénario d'exposition donc d'estimer le degré d'exposition. Quel que soit la méthode utilisée, la prédiction du niveau d'exposition doit décrire une situation dans le pire des cas, c'est-à-dire que si plus d'une voie d'exposition est impliquée pour une situation donnée, l'exposition totale systémique doit être calculée.

Les 5 éléments ci-dessus peuvent donc être différents d'une phase à l'autre et d'un utilisateur à l'autre (23).

4.2.2 Les risques

Il s'agit maintenant de caractériser le risque de manière qualitative et quantitative, d'élaborer un système de gestion des risques et de proposer une communication du risque aux utilisateurs (23).

- **La caractérisation du risque**

- Caractérisation qualitative du risque :

Cette méthode est conduite pour les produits dont il est impossible d'établir la relation dose-réponse des effets locaux, ce qui est particulièrement le cas des produits susceptibles d'être irritants pour la peau.

Par conséquent, aucune quantification du risque ne peut être effectuée. Par contre, le risque peut être qualitativement caractérisé en tenant compte de la probabilité qu'un tel effet se produise.

- Caractérisation quantitative du risque :

La caractérisation quantitative du risque consiste à comparer les niveaux d'exposition pour lesquels l'utilisateur est exposé ou pour lesquels il est susceptible d'être exposé, par rapport aux niveaux d'exposition pour lesquels aucun effet indésirable ne se produirait. En général, le demandeur compare l'exposition estimée à la NOAEL.

Il y a deux cas de figure :

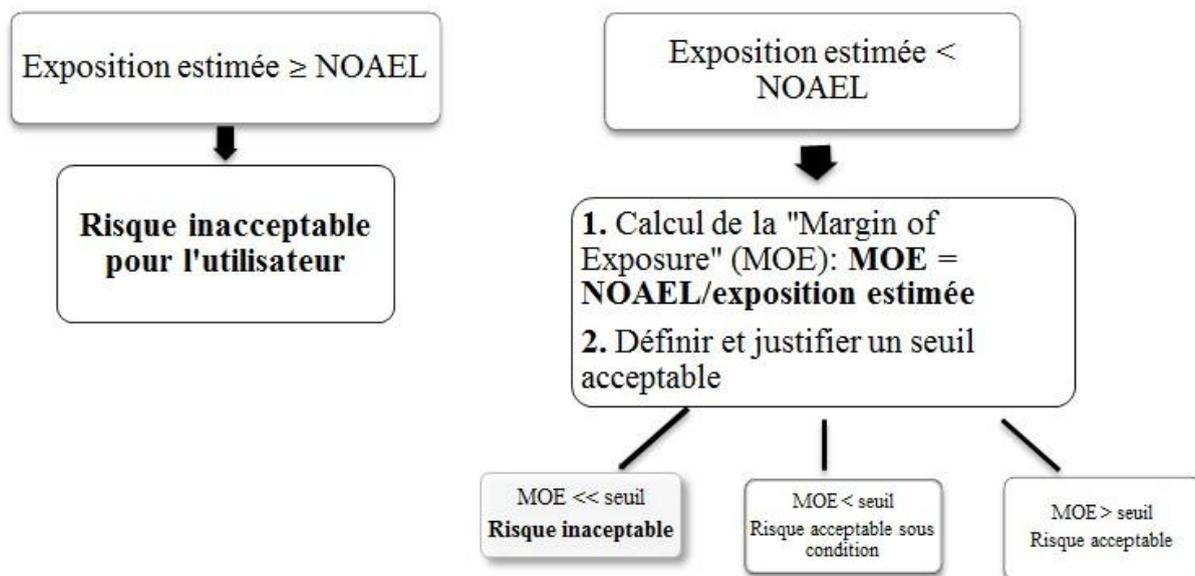


Figure 9: Caractérisation quantitative du risque

La MOE est calculée en prenant en compte plusieurs paramètres tels que :

- les variations intra- et inter-espèces,
- la nature et la sévérité de l'effet,
- la population à laquelle les informations d'exposition s'appliquent,
- les différences entre les expositions possibles : voie d'exposition, durée et fréquences,
- la relation dose-réponse observée (23).

- **La gestion du risque**

- Les utilisateurs :

On distingue deux groupes d'utilisateurs. Le premier concerne les utilisateurs ayant l'habitude d'administrer le médicament vétérinaire à l'animal (vétérinaires, éleveurs...). La deuxième population d'utilisateurs représente les personnes qui ont moins d'expérience, comme les propriétaires. De ce fait, des informations supplémentaires sont requises dans le but d'assurer une administration en toute sécurité du produit.

De plus, les utilisateurs du deuxième groupe, n'ont pas toujours accès aux équipements de protection personnelle. Par conséquent, ils doivent être informés de la nécessité et du type d'équipements à utiliser lors de l'administration du produit à l'animal.

- Les contrôles du risque :

Pour contrôler le risque d'un médicament vétérinaire sur la sécurité de l'utilisateur, des mesures de restrictions doivent être mises en œuvre, par exemple :

- restriction du statut de distribution du médicament : médicament soumis à prescription,
- exclusion de populations à risque : personnes sensibles au produit, femmes enceintes,
- restriction de la méthode d'application du produit : médicament sous forme de *pour-on* à la place d'un spray ou utilisation d'un système de délivrance fermé,
- restriction au niveau du lieu d'utilisation : administration à l'extérieure seulement,
- modification de la formulation : médicament prêt à l'emploi et non à reconstituer,
- restriction de la taille du conditionnement,
- mesures de protection pour l'utilisateur : port de gants obligatoires (23).

- **La communication du risque**

Tous les risques sont communiqués de manière transparente sur la notice et dans le RCP.

Les mesures d'avertissements et de sécurité doivent informer l'utilisateur des aspects suivants :

- le risque concerné,
- les voies d'exposition à éviter pour minimiser le risque,
- comment éviter cette exposition,
- la conduite à tenir en cas d'exposition.

Les phrases d'avertissement doivent être écrites en utilisant une terminologie appropriée et compréhensible pour l'utilisateur. Il est nécessaire de s'assurer que l'information communiquée soit lue par l'utilisateur (cas des phrases d'avertissement trop longues et écrites seulement sur la notice), dans ce cas, une phrase d'avertissement abrégée sur l'étiquetage et le conditionnement doit renvoyer à la notice (23).

Le dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire comporte donc quatre principales spécificités :

- un format spécifique,
- les études de résidus,
- les études d'écotoxicité,
- l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur.

PARTIE 5 :

ALLEGEMENTS POSSIBLES DU DOSSIER DE DEMANDE D'AMM

1. Développement d'un médicament vétérinaire générique

1.1 Définition d'un médicament générique et contenu du dossier de demande d'AMM

L'article 13 de la Directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires définit un médicament générique comme étant un médicament qui contient le ou les même(s) principe(s) actif(s) que le médicament de référence, utilisé à la ou les même(s) dose(s) pour traiter la ou les même(s) affection(s) et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Ainsi, pour un médicament générique, l'industriel n'est pas tenu de fournir les résultats des essais d'innocuité et d'études de résidus, ni des essais précliniques et cliniques si celui-ci peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence.

Les exigences relatives au contenu d'un dossier de demande d'AMM pour un médicament vétérinaire générique sont les suivantes :

- partie II complète des données de qualité,
- les données confirmant que le médicament a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire de référence,
- l'évaluation des risques pour l'environnement,
- les données montrant la bioéquivalence avec le médicament de référence, ou une explication des raisons pour lesquelles les études n'ont pas été menées conformément aux lignes directrices,
- les résumés détaillés et critiques relatifs à l'innocuité et à la sécurité axés sur les éléments suivants :
 - raisons pour invoquer la similarité essentielle,
 - résumé des impuretés de la ou des substance(s) active(s) et du produit fini,
- concernant les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il est nécessaire de fournir les données complémentaires suivantes :
 - la preuve de l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration,
 - la preuve de la tolérance chez l'animal de destination au site d'administration (2).

Un médicament générique peut aussi être présenté sous un dosage différent ou avec une voie d'administration différente ou avec une indication légèrement différente de ceux du médicament de référence, on parlera alors de médicament « hybride ». L'AMM d'un

médicament dit hybride repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données (2).

1.2 Démonstration de la bioéquivalence

Les études de bioéquivalence font souvent partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire générique pour démontrer l'équivalence des données de sécurité et d'efficacité avec un médicament vétérinaire de référence.

1.2.1 Définition et critères spécifiques pour les médicaments vétérinaires

Le code de la santé publique définit la bioéquivalence comme l'équivalence des biodisponibilités. En d'autres termes, comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique, destinée à être disponible au niveau des sites d'action (24).

La démonstration de la bioéquivalence d'un médicament vétérinaire générique à un médicament vétérinaire de référence suit les mêmes principes que pour les médicaments à usage humain. Toutefois, il existe quelques points spécifiques à respecter pour mener ces études dans le cas des médicaments vétérinaires.

La ligne directrice rédigée par le CVMP *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* (25), définit le design des études de bioéquivalence pour un médicament vétérinaire générique, notamment sur un point spécifique : les produits destinés à plus d'une espèce animale.

Si un produit est destiné à plus d'une espèce animale, les études de bioéquivalence devront être menées au sein de chaque espèce animale.

Cependant, l'extrapolation des résultats de l'étude d'une espèce à une autre espèce est acceptable dans la mesure où celle-ci est justifiée, c'est-à-dire basée sur des données scientifiques démontrant une similarité anatomique et physiologique entre les deux espèces.

1.2.2 Exemptions aux études de bioéquivalence

Dans certains cas, il est possible d'alléger une partie des études de bioéquivalence ou de mener d'autres études appropriées, comme des études de pharmacocinétique ou de dissolution pour montrer l'équivalence entre deux produits identiques.

1.2.2.1 Cas des formules à libérations immédiates

Les études de bioéquivalence ne sont nécessaires que pour les médicaments qui sont absorbés par l'organisme avant d'être libérés dans la circulation sanguine.

Les médicaments génériques administrés directement dans la circulation sanguine dits à libération immédiate, n'ont généralement pas besoin d'être soumis à un test de bioéquivalence avec le médicament de référence, s'ils remplissent au moins une des conditions suivantes :

- le produit est une solution aqueuse destinée à être administrée par voie intraveineuse, qui contient la même substance active que le produit de référence et des excipients identiques à des quantités identiques.
- Les études de bioéquivalence ne sont pas requises pour les médicaments destinés à la voie intramusculaire si le produit développé contient les mêmes concentrations en substance active et des excipients comparables et présents en quantités similaires par rapport au médicament de référence. Il doit être démontré que l'emploi d'un ou de plusieurs excipients différents ou à des concentrations différentes n'a pas d'influence sur le comportement de la substance active.
- Si le produit développé est une solution aqueuse pour voie orale au moment de l'administration et contient la même substance active, à la même concentration que le médicament de référence présenté lui aussi comme une solution aqueuse pour voie orale, les études de bioéquivalence ne sont pas requises si les excipients contenus dans la formulation n'affectent pas le transit gastro-intestinal, l'absorption, la solubilité ou la stabilité de la substance active. Encore une fois, toute utilisation d'un ou de plusieurs excipients différents devra être justifiée.
- Les formulations entre le médicament générique et le médicament de référence sont strictement identiques : substances actives et excipients identiques et mêmes propriétés physicochimiques.
- Les deux produits sont classés comme *biowaivers* selon les principes du *Biopharmaceutics Classification System* (BCS).
- Le produit est un gaz administré par inhalation.
- Le produit est un produit reformulé par le fabricant du médicament de référence et est identique à ce dernier, à l'exception des agents colorants ou arômes, des conservateurs ou d'autres excipients qui peuvent être différents s'ils sont reconnus comme n'ayant aucune influence sur la biodisponibilité. On parle d'autogénérique (25).

1.2.2.2 Comparaison entre différents dosages

Si la demande d'AMM concerne plusieurs dosages de la substance active, une étude de bioéquivalence menée sur un seul dosage peut être suffisante à la condition que des données *in-vitro* soient présentées pour les autres dosages, de plus toutes les conditions ci-dessous doivent être remplies :

- Les médicaments comparés sont fabriqués selon le même procédé de fabrication.
- La composition qualitative des différents dosages est la même.
- La composition des dosages est quantitativement proportionnelle.
- Les ratios « quantité en excipient et quantité en substance active » sont les mêmes pour tous les dosages. Cependant, les ratios « quantité en excipient et quantité en substance active » peuvent être légèrement différents d'un dosage à l'autre dans le cas de gélules par exemple.
- Des données de dissolution *in-vitro* doivent confirmer l'absence d'études de bioéquivalence *in-vivo* pour les autres dosages (25).

1.2.2.3 Test de dissolution

Lors du développement d'un médicament vétérinaire le test de dissolution est réalisé pour identifier les facteurs dans la formulation qui peuvent influencer ou avoir un effet significatif sur la biodisponibilité de la substance active.

Dans certaines circonstances, le test de dissolution peut être utilisé pour démontrer la bioéquivalence entre un produit développé et le produit de référence.

Comme vu au point « 1.2.2.2 Comparaison entre différents dosages », les tests de dissolution peuvent être réalisés pour démontrer la similarité entre différentes formulations d'une substance active par rapport à celles du médicament vétérinaire de référence (25).

1.2.2.3“Biopharmaceutical classification system, based biowaivers”

Le *Biopharmaceutical classification system, based biowaivers* (BCS) est une approche destinée à réduire les exigences applicables aux études de bioéquivalence *in-vivo*. Ce système peut être une alternative aux études de bioéquivalence *in-vivo* grâce à des tests spécifiques réalisés *in-vitro* pour comparer un produit générique et un produit de référence et conclure quant à leur bioéquivalence.

Il est applicable seulement pour les formules orales à libération immédiate ayant une action systémique et est limité aux substances actives non critiques en termes de solubilité et de perméabilité (25).

Pour prétendre aux avantages apportés par le BCS, les industriels doivent soumettre un dossier de demande de classification aux autorités compétentes.

Cette notion ne sera pas détaillée ici, en effet, à ce jour le BCS est encore peu utilisé en raison de sa complexité et des divergences d'opinion existantes entre les autorités et les industriels.

2. Dispositifs *Minor use/Minor species* (MUMS) et *Limited market*

En plus de dispositifs facilitant l'utilisation des médicaments pour les chevaux vus en partie 3 « Utilisation des médicaments pour les chevaux en Europe », il existe d'autres dispositifs pour faciliter le développement de médicaments pour les chevaux. Ces dispositifs sont développés dans cette partie.

2.1 Principes

En Europe, la profession vétérinaire souffre du manque de médicaments vétérinaires pour les utilisations mineures ou *minor uses* et pour les espèces mineures ou *minor species*, l'explication de ces termes est détaillée au point suivant.

Il est clair que le problème est dû en grande partie aux coûts de recherche et développement que doivent supporter les industriels pour mettre de nouveaux produits sur le marché. Cela est surtout le cas des animaux producteurs de denrées alimentaires avec l'établissement des LMR.

En effet, leurs retours sur investissements sont faibles et moins importants que ceux pour les produits indiqués pour les espèces majeures. Les industriels sont donc réticents à développer de tels produits pour les espèces mineures face à la lourdeur et à la complexité de la réglementation.

Pour pallier ce problème, le CVMP a mis en place la notion de *MUMS minor uses/minor species* permettant certains allègements dans différentes parties du dossier, sur les données de qualité, des études de résidus, de sécurité et d'efficacité (26).

Cependant, il n'existe pas de législation spécifique au sein de l'UE pour les médicaments vétérinaires destinés aux *minor uses/minor species*. Seule la Directive 2004/28/CE modifiant la Directive 2001/82/EC, souligne la nécessité de stimuler l'intérêt de l'industrie pharmaceutique vétérinaire pour certains marchés, comme celui des MUMS dans le but d'encourager le développement de nouveaux médicaments vétérinaires grâce à l'introduction de nouvelles dispositions réglementaires.

Il est donc évident qu'il est nécessaire que les autorités définissent des procédures harmonisées pour l'autorisation de produits destinés aux MUMS au sein de la législation existante.

2.2 Définitions

On appelle *minor uses* l'utilisation de médicaments vétérinaires pour les traitements de maladies peu fréquentes ou limitées à une zone géographique, et qui par conséquent sont utilisés pour un petit marché.

Les espèces majeures ou *major species* ont été définies par le CVMP comme étant les espèces animales les plus importantes en nombre.

Le CVMP utilise des données statistiques recueillies auprès des Etats membres de l'UE afin de fixer le nombre seuil d'animaux et ainsi établir des définitions possibles d'espèces mineures. Ces informations sont résumées dans les tableaux ci-dessous (26) :

Tableau VII: Number of food-producing animals in the EU in December 1999 (millions of animals) (26).

Cattle (totale)	Dairy cow	Pig (total)	Fattening pig over 50 kg	Sheep	Goat	Chicken
83	21	124	47	96	12	1017

Tableau VIII: Estimates of numbers of some other food-producing animal species in the EU (millions of animals) (26).

Dairy sheep	Rabbit	Deer/Reindeer	Horse	Farmed fish (tons produced)	Turkey	Duck and goose
20	Over 260 millions	0,5	2,6	430,000 tons	115	75

Tableau IX: Estimates of numbers of some non-food-producing animal species in the EU (millions of animals) (26).

Dog	Cat	Pet rabbit	Mink (breeding animals)	Fox (breeding animals)
41	39	Above 15	4	0,5

C'est grâce à l'analyse de ces données que le CVMP a pu confirmer la scission entre les espèces majeures et les espèces mineures.

Les espèces majeures sont les suivantes :

- parmi les espèces productrices de denrées alimentaires : les bovins, les moutons, les porcs, les volailles et le saumon,
- parmi les animaux de compagnie : les chats et les chiens (27).

Ainsi, toutes les espèces animales qui ne sont pas considérées comme majeures sont par conséquent classées comme espèces mineures ou *minor species* (26).

Les chevaux sont donc considérés comme *minor species*, un industriel développant un médicament pour les chevaux pourra donc prétendre bénéficier des dispositifs MUMS.

Enfin, la notion de marché limité ou *limited market* inclut toutes les situations pour lesquelles le marché pour un médicament vétérinaire est limité en termes de taille et comprend donc la majorité des produits pour les indications mineures, y compris ceux ayant une distribution géographique limitée et ceux indiqués pour les espèces mineures (26).

2.3 Critères d'éligibilité aux dispositifs MUMS

Pour savoir si un médicament vétérinaire est éligible aux dispositifs MUMS, il est conseillé aux industriels d'en faire la demande auprès du CVMP, mais cela est une obligation si les demandeurs souhaitent bénéficier des avantages prévus au titre de ces initiatives, qui sont valables pour cinq ans, une fois la classification confirmée.

Il s'agit de remplir le formulaire de demande de classification qui fournit les renseignements suivants sur le produit (annexe II):

- le produit est-il indiqué pour une espèce mineure ?,
- la prévalence de la maladie dans l'UE, y compris sa distribution géographique,
- les approches actuelles et / ou alternatives aux traitements et traitements disponibles,
- le degré de sévérité de la situation et le degré de nécessité de ce médicament : il s'agit de justifier en quoi la disponibilité de ce médicament permettrait d'éviter des souffrances inutiles aux animaux concernés et ainsi favoriser leur santé,
- zoonose potentielle : information sur l'impact potentiel sur la santé humaine,
- le produit est-il utilisé chez les animaux producteurs de denrées alimentaires ?,
- le produit est-il indiqué pour le traitement d'une maladie sujette à des mesures de contrôles des autorités ?

De plus, l'industriel doit soumettre des données justifiant la taille du marché potentiel et le retour sur investissement. Elles consistent à fournir le nombre de traitements individuels des animaux estimés par années, le nombre d'unités de doses estimé par an, et la valeur estimée de la production.

La demande doit clairement indiquée si elle concerne une espèce mineure, dans ce cas l'éligibilité sera simplement confirmée ou si elle concerne une utilisation mineure ou encore un marché limité, dans ce cas des informations supplémentaires seront demandées (27).

Tous ces critères sont étudiés par le CVMP qui pourra statuer sur l'éligibilité d'un produit ou non aux dispositifs MUMS.

Par exemple, le CVMP utilisera les facteurs suivants pour prendre une décision si une indication peut être considérée comme mineure :

- faible prévalence ou faible incidence de la maladie,
- répartition géographique limitée de la maladie au sein de l'UE dans une ou quelques régions

Dans les cas où les ressources pour fournir de telles informations sont limitées, les facteurs suivants seront utilisés pour justifier de la nécessité du produit pour l'intérêt de la santé des animaux :

- manque de traitements alternatifs ou de médicaments autorisés,
- sévérité de la maladie,
- zoonose potentielle (27).

L'EMA publie les décisions sur les classifications MUMS/*limited market* du CVMP sur son site web. Le répertoire est présenté de la façon suivante (Tableau X) :

Tableau X: Répertoire classification MUMS.

Product description	Target species	Classification / financial incentives*	Date
Treatment of anaemia	Dogs	MUMS / no	14/10/2009
Antiviral treatment	Koi carp	MUMS / yes	14/10/2009
Bacterial vaccine	Horses	MUMS / no	14/10/2009
Parasitic vaccine	Dogs	MUMS / yes	14/10/2009
Myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease	Rabbits	MUMS / no	14/10/2009
Orthopaedic indication	Dogs	MUMS / no	11/11/2009
Prophylaxis and treatment of bacterial diseases	Bees	MUMS / no	11/11/2009
Bacterial vaccine	Badgers	MUMS / yes	09/12/2009
Antiviral treatment	Cats	Not MUMS	13/01/2010
Treatment of hypertension	Cats	MUMS / yes	10/02/2010
Treatment of hypertension	Cats	MUMS / yes	10/02/2010
Urinary incontinence treatment	Dogs	Not MUMS	10/02/2010
Zootechnical use	Ferrets	MUMS / yes	10/02/2010

2.4 Impacts des dispositifs MUMS/*Limited market* sur le dossier d'AMM

2.4.1 *Bénéfices apportés par la classification MUMS/Limited market*

Comme vu précédemment, il n'y a aucune obligation pour un industriel de faire une demande de classification comme produits éligibles aux dispositifs MUMS/*limited market*, à moins que le demandeur souhaite bénéficier des avantages prévus au titre de ces initiatives, qui sont valables pour cinq ans, une fois la classification confirmée.

Les mesures prévues incluent un plus grand niveau de conseil et d'assistance pour ces produits via des réunions avec l'agence lors de la phase de pré-soumission dans le cas de procédures centralisées (28).

Les autres avantages auxquels les industriels auront droit sont les suivants :

- **Avis scientifiques gratuits :**

Il n'y a aucun frais pour toute demande d'avis scientifique concernant les produits indiqués pour les MUMS/*limited market*. Les avis scientifiques peuvent aussi être demandés sur les lignes directrices publiées par le CVMP relatives aux exigences concernant le contenu du dossier d'AMM.

Ces demandes d'avis scientifiques ont pour but de donner un aperçu du dossier d'AMM à l'industriel et de l'assurer que le dossier proposé contiendra les informations nécessaires pour obtenir l'AMM en conformité avec les possibilités d'allègements des données dans les différentes sections du dossier (28).

- **Exigences relatives aux données MUMS :**

Le demandeur pourra demander des avis scientifiques à propos des exigences relatives aux données MUMS expliquées dans les lignes directrices du CVMP, à savoir :

- sur les données de qualité,
- sur les données de sécurité,
- sur les données d'efficacité (28).

- **Les demandes de LMR, y compris les extrapolations possibles :**

Une dispense de frais ou une réduction des frais peut être accordée pour les médicaments vétérinaires traitant des maladies qui affectent les espèces mineures. Ces dispositions s'appliquent en particulier dans le cas d'extrapolations de LMR d'une espèce majeure par exemple, à une espèce mineure (28).

- **Demande d'AMM selon la procédure centralisée :**

Si l'éligibilité pour la procédure centralisée est confirmée par le CVMP pour une demande qui concerne une indication qui a été préalablement classée comme MUMS/*limited market*, l'industriel peut faire une demande pour obtenir :

- l'exonération des frais dans le cas où le dossier d'AMM n'est pas validé par les autorités,
- la réduction des frais lors de l'inspection : cette mesure s'applique uniquement pour les petites et moyennes entreprises (PME),
- la réduction des frais pour l'AMM et pour le renouvellement de l'AMM,
- une assistance pour la traduction des informations du produit : applicable pour les PME seulement (28).

Il faut savoir qu'un certain nombre de ces avantages existe déjà pour les PME.

2.4.2 Données requises dans le dossier pour des médicaments vétérinaires destinés aux MUMS

Un médicament classé comme MUMS/*limited market* peut bénéficier d'allègements du dossier d'AMM. Tout d'abord les efforts du CVMP se sont concentrés sur l'extrapolation de LMR existantes pour une espèce majeure à une espèce mineure. Ensuite, les exigences relatives au dossier en termes de données de qualité, de sécurité et d'efficacité ont été revues dans le but de les adapter aux produits indiqués aux MUMS dans les cas suivants :

- lors de l'extension du produit d'une espèce majeure à une espèce mineure,
- lors du développement de nouveaux produits uniquement dédiés aux espèces mineures.

Avec l'aide des groupes de travail sur l'efficacité, la sécurité et la qualité, ainsi qu'avec la collaboration du groupe de travail sur la qualité du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP), le CVMP a complètement revu les données requises pour un médicament vétérinaire destinés aux MUMS en adoptant trois lignes directrices :

- *Guideline on the Quality data requirement for veterinary medicinal products intended for Minor uses or Minor Species (29),*
- *Guideline on Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species (30),*
- *Guideline on Efficacy and Target Animal Safety data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species (31).*

D'après la *Guideline on the Quality data requirement for veterinary medicinal products intended for Minor uses or Minor Species*, si le médicament développé est un nouveau

médicament pour une utilisation chez une espèce mineure ou pour une utilisation limitée (*minor use*), toutes les données de qualité seront requises.

Par contre pour les autres médicaments les allègements concernant les données de qualité sont les suivants:

- L'ensemble des données ne sera pas requis dans les cas suivants :
 - pour ajouter l'indication espèce mineure à un médicament vétérinaire existant, il n'est pas nécessaire de soumettre une partie II de qualité complète si la demande est faite via une variation de type II ou si cela concerne une extension de l'AMM existante,
 - s'il existe un médicament déjà indiqué pour une espèce mineure et si le dosage et la voie d'administration restent les mêmes pour l'indication de l'utilisation mineure proposée, aucune donnée supplémentaire de qualité ne sera demandée,
 - pour ajouter l'indication espèce mineure ou pour une utilisation mineure à/d'un médicament humain existant, les autorités vétérinaires compétentes ne réévalueront pas la partie II qualité du dossier de demande d'autorisation, à moins que l'espèce mineure en question ne soit une espèce productrice d'aliments (29).

La *Guideline on Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species* considère que les données de sécurité et/ou de résidus peuvent être minimisées dans les cas suivants :

- En ce qui concerne les données de sécurité et de résidus requises pour un médicament vétérinaire à l'intention d'une espèce mineure ou pour une utilisation limitée:
 - il est possible d'extrapoler les données de sécurité obtenues pour une espèce productrice de denrées alimentaires, ou non, à l'espèce cible,
 - une substance pour laquelle une LMR a été fixée pour une espèce majeure peut être incluse dans le tableau 1 des substances autorisées du règlement UE 37/2010 avec une LMR similaire pour l'espèce mineure correspondante (30).

Enfin, la *Guideline on Efficacy and Target Animal Safety data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species* établit dans le cas d'une utilisation limitée ou si l'espèce cible est mineure: il est possible d'extrapoler les données précliniques obtenues chez une autre espèce ou de faire référence à la littérature pour supporter l'efficacité revendiquée (31).

Ainsi, les dispositifs MUMS et *limited market* peuvent représenter une aide non négligeable dans le développement d'un médicament vétérinaire pour un marché niche en Europe, comme celui des chevaux.

CONCLUSION

Le développement d'un médicament vétérinaire pour les chevaux est donc très complexe puisqu'il nécessite l'étude de l'impact du médicament une fois administré dans l'environnement mais aussi dans l'organisme de l'animal.

Comme le prévoit la réglementation, le développement d'un médicament générique ne nécessite pas d'études cliniques si la démonstration de la bioéquivalence avec un médicament de référence est démontrée. De plus, dans certains cas les tests de dissolution et le *Biopharmaceutical classification system* peuvent remplacer les études de bioéquivalence. Enfin, les médicaments à libération immédiate n'ont généralement pas besoin d'être soumis à un test de bioéquivalence.

La réglementation encadrant la mise sur le marché des médicaments vétérinaires pour les chevaux en Europe permet donc de faciliter leur utilisation et leur développement.

Le système d'identification des équidés définit une catégorie d'équins, les chevaux de sport qui sont exemptés de LMR et pourront bénéficier d'un arsenal thérapeutique élargit par rapport aux chevaux de rente.

Enfin, les chevaux sont définis comme une espèce mineure par le dispositif MUMS, de plus, en fonction de l'indication du médicament développé et de la taille du marché cible, les industriels pourront profiter d'allègements sur les parties de qualité, de sécurité, d'efficacité et de résidus du dossier d'AMM.

Ainsi la réglementation européenne n'impose pas seulement des contraintes mais offre de réelles opportunités. Le statut des équins conditionne l'utilisation des médicaments qui leur sont destinés et la combinaison de toutes les astuces offertes par la réglementation permet de faciliter la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire générique pour les chevaux.

La connaissance de toutes ces possibilités permet d'orienter au mieux la stratégie de développement de nouveaux produits, mais aussi l'optimisation de spécialités existantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. **EUROPA.** Synthèses de la législation de l'Union Européenne 2011, disponible sur: http://europa.eu/legislation_summaries/. (page consultée le 06/03/2013).
2. **COMMISSION EUROPEENNE.** Directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. 2001. JO L 311.
3. **COMMISSION EUROPEENNE.** Règlement (UE) N°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. 2010. JO L 15.
4. **VMD (Veterinary Medicines Directorate).** *Guidance on the use of cascade.* 2011. VMGN No. 13.
5. **COMMISSION EUROPEENNE.** Règlement (CE) N°504/2008 de la Commission du 6 juin 2008 portant application des directives 90/426/CEE et 90/427/CEE du Conseil en ce qui concerne les méthodes d'identification des équidés. 2008. JO L 149.
6. **COMMISSION EUROPEENNE.** Règlement (CE) N°1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés. 2006. JO L 367.
7. **Les Haras nationaux.** Guide memento 2013: *identificateurs d'équidés.* 2013.
8. **Institut Français du Cheval et de l'Équitation.** Portail Internet - Haras nationaux. Site disponible sur: <http://www.haras-nationaux.fr/>. (page consultée le 22/02/2014).
9. **MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORET.** Décret n°2012-1036 du 7 septembre 2012 relatif à l'identification et à la déclaration des équidés domestiques. 2012. JORF n°0210.
10. **UELN (Universal Equine Life Number) website.** Welcome. Site disponible sur: <http://www.ueln.net>. (page consultée le 22/02/2014).
11. **VMD (Veterinary Medicines Directorate).** *Record keeping requirements for veterinary medicinal products.* 2011. VMGN No. 14.
12. **VMD (Veterinary Medicines Directorate).** *Guidance on horse medicines and horse passports.* 2011. VMGN No. 16.
13. **COMMISSION EUROPEENNE.** *Volume 6B Notice to applicants Veterinary medicinal products - Presentation and content of the dossier.* 2010.
14. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Guideline on the approach to establish a pharmacological ADI.* 2012. EMA/CVMP/SWP/355689/2006.
15. **COMMISSION EUROPEENNE.** Règlement (CE) N°470/2009 du Parlement Européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale. 2009. JO L 152.

16. **STOLTZ R.** Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale: évaluation et maîtrise de ce danger. Thèse de doctorat en médecine vétérinaire. Lyon : Université Claude-Bernard-Lyon 1, 2008. 142p.
17. **CENTRE D'INFORMATION DES VIANDES.** Résidus et contaminants chimiques des viandes: les connaître et les maîtriser. 2008.
18. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin. 2001. EMEA/CVMP/187/00-FINAL.
19. **BOUVIER M., DURAND F., GUILLET R.** Médicament et environnement, la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. Conseil général de l'Environnement et du Développement durable. 2010. Rapport n°: 007058-01.
20. **VIRLOUVET G.** Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement. Environnement, Risques & Santé. 2006, Vol. 5, n°4.
21. **VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products).** *Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) - Phase I.* 2000. VICH GL6 (ECOTOXICITY PHASE I).
22. **VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products).** *Environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II.* 2004. VICH GL 38 (ECOTOXICITY PHASE II).
23. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products.* 2010. EMA/CVMP/543/03-Rev.1.
24. **ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé).** Les médicaments génériques: des médicaments à part entière. 2012. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques> (page consultée le 26/04/2014).
25. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products.* 2011. EMA/CVMP/016/00-Rev.2.
26. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Position paper regarding availability of products for minor uses and minor species (MUMS).* 2004. EMEA/CVMP/187/00-FINAL.
27. **EMA (European Medicines Agency).** *Revised policy for classification and incentives for veterinary medicinal products indicated for minor use minor species (MUMS)/limited market.* 2013. EMA/429080/2009 - Rev.1.
28. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Guidance for companies requesting classification as MUMS/Limited markets.* 2009. EMEA/CVMP/370663/2009.
29. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).** *Quality data requirements for veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species.* 2006. EMEA/CVMP/QWP/128710/2004.

30. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)**. *Guideline on safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species*. 2006. EMEA/CVMP/SWP/66781/2005.

31. **CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)**. *Guideline on efficacy and target animal safety data requirements for veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species*. 2006. EMEA/CVMP/EWP/117899/2004.

ANNEXES

Annexe I :

Règlement (CE) n°504/2008 de la Commission du 6 juin 2008 en ce qui concerne les méthodes d'identification des équidés – **Annexe I** : Document d'identification des équidés : **Passport**

ANNEXE I

DOCUMENT D'IDENTIFICATION DES ÉQUIDÉS

PASSEPORT

Généralités — Instructions

Ces instructions sont rédigées en vue d'assister l'utilisateur et n'entravent pas l'application des règles établies par le règlement (CE) n° 504/2008.

I. Le passeport doit comporter toutes les instructions nécessaires à son utilisation ainsi que les coordonnées de l'organisme émetteur en français, en anglais et dans une des langues officielles de l'État membre ou du pays dans lequel l'organisme émetteur a son siège.

II. Contenu du passeport

A. Le passeport doit contenir les renseignements suivants:

1. Chapitre premier et chapitre II — Identification

L'équidé doit être identifié par l'autorité compétente. Le numéro d'identification doit permettre d'identifier clairement l'animal ainsi que l'organisme qui a délivré le document d'identification et doit être compatible avec le système UELN.

Au point 5 du chapitre premier, un champ doit être prévu pour insérer au moins quinze chiffres du code transmis par le transpondeur.

Si l'animal concerné est un équidé enregistré, le passeport doit indiquer le pedigree ainsi que la classe du livre généalogique dans laquelle l'animal est inscrit conformément aux règles de l'organisation d'élevage agée dérivant le passeport.

2. Chapitre III — Propriétaire de l'équidé

Le nom du propriétaire ou de son agent/représentant doit être mentionné si l'organisme émetteur le requiert.

3. Chapitre IV — Enregistrement des contrôles d'identité

À chaque fois que les lois et règlements l'exigent, l'identité de l'équidé doit faire l'objet d'une vérification enregistrée par l'autorité compétente.

4. Chapitres V et VI — Enregistrement des vaccinations

Toutes les vaccinations doivent être enregistrées au chapitre V (grippe équine seulement) et au chapitre VI (toutes les autres vaccinations). Ces informations peuvent être fournies par l'apposition d'un autocollant.

5. Chapitre VII — Contrôles sanitaires effectués par des laboratoires

Les résultats de tous les contrôles pratiqués pour détecter une maladie transmissible doivent être consignés.

6. Chapitre VIII — Validité des documents pour les mouvements d'équidés

Invalidation/nouvelle validation du document conformément à l'article 4, paragraphe 4, de la directive 90/426/CEE et liste des maladies à déclaration obligatoire.

7. Chapitre IX — Administration de médicaments vétérinaires

Les parties I et II ou la partie III de ce chapitre doivent être dûment complétées suivant les instructions établies dans ce chapitre.

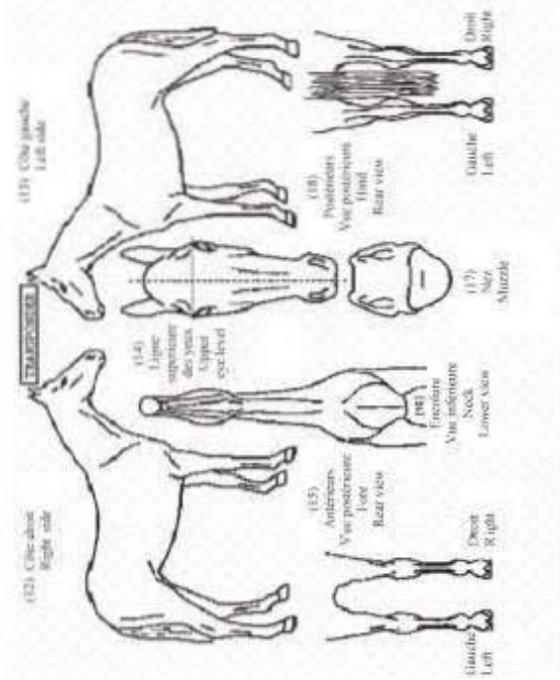
B. Le passeport peut contenir les renseignements suivants:

Chapitre X — Exigences sanitaires de base

CHAPITRE PREMIER
Partie A — Données de l'identification

<p>(1)(a) Espèce: Species:</p> <p>(1)(b) Sexe: Sex:</p> <p>(2) Date de naissance: Date of birth:</p>	<p>(4) Numéro unique d'identification variable à vie (15 chiffres): Unique Life Number (15 digits): 000-000-0000000000</p>
<p>(3) Signalement: Description:</p> <p>(3)(a) Robe: Colour:</p> <p>(3)(b) Tête: Head:</p> <p>(3)(c) Ant. G: Foreleg L:</p> <p>(3)(d) Ant. D: Foreleg R:</p> <p>(3)(e) Post G: Hind leg L:</p> <p>(3)(f) Post D: Hind leg R:</p> <p>(3)(g) Corps: Body:</p> <p>(3)(h) Marques: Markings:</p>	<p>(5) Code du transpondeur (si disponible): Transponder code (where available): 0000 0000 0000 0000 Système de lecture (si différent de ISO 11784) ... Reading system (if not ISO 11784) ... Code-barres (optionnel): Bar-Code (optional):</p> <p>(6) Méthode de marquage alternative (si disponible): Alternative method of marking (if available):</p> <p>(7) Information sur toute autre méthode appropriée donnant des garanties pour vérifier l'identité de l'animal (groupe sanguin/code ADN) (optionnel): Information on any other appropriate method providing guarantees to verify the identity of the animal (blood group/DNA code) (optional):</p> <p>(8) Nom et adresse du destinataire du document: Name and address of person to whom document is issued:</p>
<p>(9) Le: On:</p> <p>(10) Circonscription: District:</p>	<p>(11) Signature et cachet de la personne qualifiée (ou de l'autorité compétente) (en lettres capitales) Signature and stamp of qualified person (or competent authority) (in capital letters)</p>

CHAPITRE PREMIER
Partie B — Signalement graphique



Remarque à l'attention de l'organisateur d'exposition: Ce ne sont que des schémas de référence. Les lignes continues sont destinées à être complétées par des lignes de signalisation graphique, pour autant qu'elles aient été en usage avant l'entrée en vigueur du présent règlement.

CHAPITRE VIII
INVALIDATION/REVALIDATION DU DOCUMENT DANS LE CADRE DES MOUVEMENTS
 Conformément à l'article 4, paragraphe 4, de la directive 90/426/CEE
INVALIDATION/REVALIDATION OF THE DOCUMENT FOR MOVEMENT PURPOSES
 in accordance with Article 4(4) of Directive 90/426/EEC

	Validité du document Validity of document		Maladie Disease (below)	Nom en capitales et signature du vétérinaire officiel of official veterinarian
	Validité suspendue Validity suspended	Validité rétablie Validity re-established		

MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE — COMPULSORILY NOTIFIABLE DISEASES	
1. Peste équine — African horse sickness	5. Encéphalomyélites équine(s) sous toutes ses formes, y compris la VEEB — equine encephalomyelitis (all types including VEEB)
2. Stomatite vésiculaire — vesicular stomatitis	6. Anémie infectieuse — equine infectious anaemia
3. Doubrine — dourine	7. Rage — rabies
4. Moivre — glanders	8. Fièvre charbonneuse — anthrax

Partie III

Remarque: L'éligibilité est destinée à l'abattage pour la consommation humaine.

Sans préjudice de l'article 313, § 1, de la directive 2001/82/CE, l'éligibilité peut être refusée dans certains cas conformément à l'article 16, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE à condition que l'éligibilité soit traitée de son abaisse en vue de la consommation humaine qu'a tenu compte d'un temps d'attente global de six mois suivant la date de la dernière administration de substances actives conformément à l'article 16, paragraphe 3, de ladite directive.

ENREGISTREMENT DE LA MÉDICATION

Date de la dernière administration, telle que prescrite, conformément à l'article 16, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE ou Date de la suspension conformément à l'article 16, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 504/2009 (1) (*)	Lien — Code pays — Code postal — Lien	Substance(s) fondamentaux(s) incorporé(s) dans le médicament vétérinaire administré conformément à l'article 16, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, ainsi que mentionné dans le premier colonne (1) (*) ou conformément à l'article 16, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 504/2009 (1) (*)	Vétérinaire responsable appliquant (OU) prescrivant le traitement médicamenteux Nom (1) Adresse (1) Code postal (1) Lien (1) Téléphone (1)	Signature

(1) Informations à ne fournir que si ce chapitre est défini à une autre date que le chapitre III.
 (2) Différents médicaments.
 (3) Il est indésirable de spécifier les substances et se fonder sur le lot de substance stable conformément à l'article 16, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE.
 (4) Les informations relatives à d'autres médicaments vétérinaires administrés conformément à la directive 2001/82/CE sont facultatives.
 (5) Nom, adresse, code postal et lien en capital.
 (6) Numéro de téléphone selon le modèle (1) code pays (code régional manuscrit).
 (7) En cas de suspension pour une période de six mois, du statut de l'éligibilité consiste ainsi, de l'article 16, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 504/2009, indiquer la date de commencement de la période de suspension dans la première colonne et la mention «Article 16, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 504/2009» dans la date de suspension de cette référence à son obligation que pour les duplicata de documents d'identification définis conformément à l'article 16, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 504/2009.

CHAPITRE X

Exigences sanitaires de base

These requirements are not valid for the introduction into the Community

Basic health requirements

These requirements are not valid for the Community

Je soussigné (e) certifie que l'équidé décrit dans ce passeport satisfait aux conditions suivantes:

I, the undersigned (e), hereby certify that the equine animal described in this passport satisfies the following conditions:

- a) Il a été examiné et il n'a été constaté aucune maladie transmissible apte au transport:
It has been examined and no transmissible disease has been found fit for transport:
- b) Il n'est pas destiné à l'abattage dans le cadre d'un programme national d'éradication d'une maladie transmissible;
It is not intended for slaughter under a national eradication programme for a transmissible disease:
- c) Il ne provient pas d'une exploitation faisant l'objet de mesures de restriction pour des motifs de police sanitaire et n'a pas été en contact avec des équidés d'une telle exploitation:
It does not come from a holding subject to restrictions for animal health reasons and has not been in contact with equidae on such a holding:
- d) À ma connaissance, il n'a pas été en contact avec des équidés atteints d'une maladie transmissible au cours des 15 jours précédant l'embarquement.
To the best of my knowledge, it has not been in contact with equidae affected by a transmissible disease during the 15 days prior to loading.

LA PRÉSENTE CERTIFICATION EST VALABLE 10 JOURS À COMPTER DE LA DATE DE SA SIGNATURE PAR LE VÉTÉRINAIRE Officiel.

THIS CERTIFICATION IS VALID FOR 10 DAYS FROM THE DATE OF SIGNATURE BY THE OFFICIAL VETERINARIAN

Annex 1 - Template for requests for classification

Request to the cvmp to classify a veterinary medicinal product as minor use minor species (mums)/intended for use in a limited market

Request submitted by <Company Name>

In relation to <product name> containing the active substance<active substance³>

Proposed indication: <indication>

Target species: <major or minor>

Introduction

This document provides data to assist the CVMP in considering if the veterinary medicinal product <product name> meets the criteria of a product intended for use in a limited market in the context of Art 79 of Regulation 726/2004 and, in particular, if the intended use can be classified as minor use in a major species or use in a minor species.

Information on the indication (disease, condition or syndrome), <indication>, for which the product <product name> is indicated in the proposed or intended SPC

a) Is the product indicated for a minor species?

b) Prevalence of the condition in the EU, including geographical distribution

Indicate if prevalence is similar across Member States or not, and the source of the data used to estimate prevalence/incidence]

c) Current and/or alternative approaches to therapy and available treatments

[To include alternative approaches to therapy other than medicinal if appropriate; Include reference to authorised or unauthorised products (indicating where they are authorised) either for the same target species or another target species, including man, via the cascade, and if these are established (widely used) treatments]

d) Severity of the condition and the need for this medicinal product

[Comment on the extent to which availability of medicinal products will prevent unnecessary suffering and thereby promote animal health]

e) Potential zoonosis, if applicable

[Include information on the potential impact on human health]

f) Is the product for use in food producing animals?

g) Is the product indicated for a disease that is subject to Community control measures?

[Indicate how this affects the market for the product within the EU]

Potential market size and return on investment

[Expressed in number of individual animal treatments estimated per year; number of dose units estimated per year and estimated cost of production; an estimated time on the market for return on investment may be submitted; details of the methodology used for both cost and return should be provided]

Authorisation status

[Provide information on any marketing authorisation or other official permission for use that the product may have in any country/region]

CVMP recommendation

A. MUMS – for data requirements

B. MUMS/limited market financial incentives - for food producing animals only

N° d'identification :

TITRE

Environnement réglementaire concernant le développement d'un médicament vétérinaire générique destiné aux chevaux en Europe et allègements possibles du dossier de demande d'AMM.

Thèse soutenue le 24 octobre 2014

Par Noémie HECKEL

RESUME :

Les autorités de santé européennes ont constaté que les vétérinaires disposaient d'un choix limité de médicaments pour traiter les équins. En effet, peu d'industries investissent dans le développement de médicaments pour les chevaux car ils représentent un marché peu rentable et nécessitant des études longues et coûteuses.

De ce fait, il est important que les industriels maîtrisent les spécificités qui existent pour les médicaments à l'intention des équins.

En plus de la possibilité de soumettre aux autorités un dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) générique, les autorités ont mis en place une réglementation qui facilite l'utilisation et le développement des médicaments pour les chevaux.

Le système de la cascade et le système d'identification des équidés offrent aux vétérinaires un arsenal thérapeutique plus large et définissent une catégorie de chevaux exemptés de LMR (Limites Maximales de Résidus). Les dispositifs « MUMS » *minor uses/minor species* et la notion de marché limité permettent des allègements supplémentaires dans le dossier d'AMM.

MOTS CLES : Médicaments vétérinaires, réglementation, chevaux, Europe, AMM

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe MAINCENT	Laboratoire de Pharmacie Galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 octobre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Noémie HECKEL

Sujet : Environnement réglementaire concernant le développement d'un médicament vétérinaire générique destiné aux chevaux en Europe et allègements possibles du dossier de demande d'AMM.

Jury :

Président : M. MAINCENT, Professeur des Universités
 Directeur : M. MAINCENT, Professeur des Universités
 Juges : Mme FOURRICHON, Pharmacien
 Mme STANEK, Pharmacien
 M. MOUSSATOFF, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 18 septembre 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. MAINCENT

M. MAINCENT

Vu et approuvé,

Nancy, le 18.09.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 26 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 6670