

Différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains.

Présentation du 26 mai 2011

J.Delaveau

Plan

•! Introduction

➤! La spécificité de la pharmacie vétérinaire

•! Première partie: la réglementation

➤! Autorités de tutelle, l'aspect réglementaire
➤! Les différentes procédures d'enregistrement

•! Deuxième partie: les différences

➤! Les différences avec la pharmacie humaine pour le développement des produits et l'obtention de l'AMM

•! Troisième partie

➤! Champ et portée des décisions, contraintes supplémentaires

•! Conclusions

➤! Complexité, besoin de collaboration, rôles respectifs du pharmacien et du vétérinaire
➤! Conclusions générales

Introduction

•! La spécificité de la pharmacie vétérinaire

- ! La Santé Humaine représente 800 Milliards USD, la santé animale représente 18 Milliards USD.
- ! Les ventes du premier groupe de santé humaine: 20 fois la première société vétérinaire: potentiel 30 fois supérieur en recherche.
- ! L'activité vétérinaire s'applique à de nombreuses espèces.
- ! Des résultats cliniques non transposables, un dossier d'enregistrement spécifique par espèce.
- ! Double réglementation pour les médicaments vétérinaires.
 - ! Le vétérinaire est prescripteur comme le médecin et délivreur comme le pharmacien. Les textes couvrent deux domaines: la pharmacie vétérinaire (aspects toxicologiques liés au produits) et la sécurité sanitaire des productions animales destinées à l'homme.
- ! Activité spécifique vis à vis de la Santé Humaine.

La réglementation

•! Les autorités de tutelle

- ! En France l'ANSES (ex AFSSA) (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) à Fougères (Ministère de l'Agriculture).
- ! En Europe, l'EMA (European Medicinal Agency), à Londres.
- ! La Commission européenne décide mais les Etats Membres de l'Union ont un droit de s'opposer.
- ! Des groupements de sociétés se sont constitués: *International Federation for Animal Health. (IFAH), Veterinary International Conference for Harmonization (VICH)*, homologue de l'ICH.
- ! Le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire (SIMV) représente les intérêts de l'industrie de la santé animale en France.

La réglementation

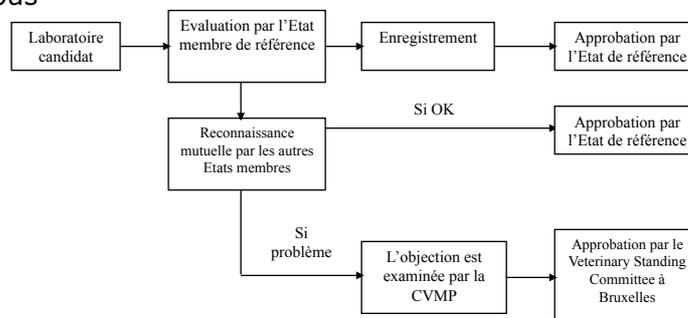
- ! La demande d'AMM se fait par le département des affaires réglementaires comme dans la santé humaine.
- ! Les coûts des redevances européennes par la procédure centralisée:
 - ! Première demande s'élève à 130 K€ pour un produit vétérinaire (contre 250 K€ pour un produit de la santé humaine).
- ! Une variation de type I coûte 7 K€ pour la santé vétérinaire contre 20 K€ pour la santé humaine.
- ! Une variation de type II coûte 35 K€ pour la santé vétérinaire contre 70 K€ pour la santé humaine.
- ! La cotisation annuelle coûte 30 K€ en santé animale et 90 K€ en santé humaine.

Les différentes procédures: communes aux produits de la santé humaine

- ! Procédure centralisée CP EMA 18 mois "tous pour un"

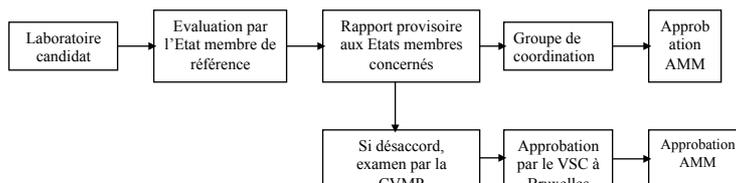


- ! Procédure de reconnaissance mutuelle MRP 3 ans "un pour tous"

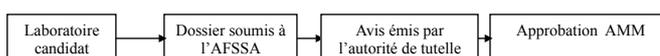


Les différentes procédures: communes aux produits de la santé humaine

• Procédure décentralisée 18 mois DCP



• Procédure nationale



La procédure future proposée par l'IFAH-Europe

- ! L'IFAH-Europe (Institute For Animal Health) propose le "concept 1-1-1" pour répondre aux incohérences dans les autorisations de mise sur le marché, réduire les démarches administratives et libérer des ressources.
 - ! 1 dossier unique soumis en Anglais à un comité de coordination central qui assignerait une équipe d'évaluation composés d'experts multinationaux.
 - ! 1 évaluation unique utilisant le meilleur de l'expertise européenne et avec un droit unique géré par l'autorité de coordination centrale.
 - ! 1 autorisation unique de mise sur le marché valable dans tous les états membres avec le règlement d'un droit à chaque état membre où le produit est mis sur le marché ("pay and do").
- ! Ce concept s'appliquerait à tous les produits nouveaux et les produits déjà enregistrés et commercialisés. Une proposition de loi est prévue en 2012 avec beaucoup de travail au sein de la commission et du parlement européen.
- ! Cela favoriserait la circulation des produits, la protection des données et l'innovation dans la médecine vétérinaire.

Un principe de transparence

- ! Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) base de l'étiquetage est le reflet du développement du produit.
- ! Les informations sont disponibles sur le site de l'EMA
 - !EPAR=E “Public Assessment Report”.
 - !<http://www.emea.europa.eu>

Développement humain							
	Etude préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	FDA/EMEA		Phase IV
Années	3.5	1	2	3	2.5	12 Total	Examen post marketing
Test sur Population	Etude laboratoire et sur animaux	20 à 80 volontaires sains	100 à 300	1000 à 3000	Demande de l'AMM		
Objet	Sécurité et activité biologique	Sécurité et dosage	Efficacité et effets secondaires	Vérification activité, réactions secondaires utilisation longue			
Taux de réussite	5,000 molécules étudiées	* 5 essais en cours			1 approuvé		
Développement vétérinaire							
	Pré-développement étape 0	Etape 1	Etape 2	Etape 3	FDA/EMEA		Etape 4
Années	1-3	<1	1-2	1-2	1.5	5-9 Total	Examen post marketing
Test sur population	Etudes laboratoire et sur animaux	40 à 80 animaux sains		200 à 500 animaux malades	Demande de l'AMM		
Objet	Sécurité et activité biologique	Sécurité et dosage	Efficacité et effets secondaires	Vérification activité, examen des réactions secondaires pour une utilisation longue			
Taux de réussite	3-10 molécules évaluées, sélection d'une bibliothèque de 100 à 1000 molécules	1 essai en cours			1 approuvé		

Comparaisons entre les plans des dossiers d'enregistrement			
Modules CTD	Santé humaine (Présentation commune européenne : Common Technical Document –CTD-).		Santé animale
Module 1	Données administratives 1A Résumé des dossiers. 1B Résumé des caractéristiques du produit : étiquette et insert 1C Rapport des experts	Partie 1	Données administratives 1A Résumé des dossiers. 1B Résumé des caractéristiques du produit : étiquette et insert 1C Rapport des experts
Module 2	Comprend les résumés principaux : documentation qualité, essais non-cliniques, essais cliniques présentés par les experts.	Partie 2	Documentation qualité et partie CMC (chemical manufacturing and control) 2A Composition 2B Procédés de fabrication 2C Contrôle des matières premières 2D Prévention des contaminations 2E Contrôles intermédiaires 2F Contrôles des produits finis 2G Stabilité 2H Organismes modifiés génétiquement 2Q Autres informations non données dans les autres parties telles les méthodes analytiques utilisées pour le développement pharmaceutique, les études de métabolisme et de biodisponibilité etc.
Module 3	Partie : documentation chimique, pharmaceutique et biologique Matières active, procédé de fabrication et contrôles, contrôles des matières premières, paramètres critiques, validation du procédé, développement du procédé, caractérisation, impuretés, spécifications et procédures analytiques. Développement pharmaceutique, stabilité, analytique, spécifications, excipients, packaging, équipement.	Partie 3	Les études de sécurité 3A Les études de sécurité et la documentation afférente. Pharmacologie: ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) Toxicologie: dose unique, répétée, tolérance, reproduction, génétique, cancérogène, exceptions. 3B Les études résiduelles Résidu, quantité journalière ingérée acceptable (ADI), limites maximales de résidu (LMR). Temps de retrait.
Module 4	Les études non cliniques 4 Rapport sur les études non cliniques. Les études d'efficacité. Documentation préclinique et clinique, pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie, références.	Partie 4	Les études d'efficacité Principes généraux Conduite des essais Exigences générales Etudes de laboratoire Etudes sur le terrain
Module 5	Parties cliniques Rapports	Partie 5	Renseignements et documents Introduction Etudes de laboratoire Etudes sur le terrain
Module 6	Références bibliographiques	Partie 6	Références bibliographiques

Les différences dans les dossiers d'enregistrement

- ! En santé animale une distinction entre animaux de compagnie et animaux de rente.
 - ! Les animaux de compagnie: chiens, les chats et les chevaux en Amérique du Nord. (Egalement les espèces mineures).
 - ! Les animaux de rente: ruminants, les porcs, la volaille et les poissons. Le dossier exige une connaissance de la MRL (Maximum Residue Limit) dans les aliments. Les MRLs s'appliquent à chaque matière active, chaque animal cible, chaque tissu.
 - ! La classification est établie en 4 niveaux: 1 valeur établie, 2 non nécessaire, 3 provisoire et 4 refusé en raison de la toxicité.
 - ! On définit également un ADI (Accepted Daily Intake), un NOEL (No Observed Adverse Level) et un SF (Safety Factor = 100 fois la dose: 10 human factor x 10 variability) $ADI = (NOEL/SF) \times 60$
 - ! Des valeurs cibles de l'ADI recommandées via des études in vivo (in vitro pour les antibiotiques). Un panier de ménagère défini en Europe pour évaluer les doses supposées prises du produit médicamenteux considéré.
 - ! Une personne de 60 kg consommerait par jour: 300 g de muscle, 50 g de matières grasses, 50 g de rein, 100 g de foie, 1,5 l de lait, 100g d'oeuf et 20 g de miel.

Champ et portée des décisions

- ! De nombreux changements majeurs ont eu lieu de 2001 à 2004.
 - ! Procédure décentralisée est bien acceptée, de même la procédure de reconnaissance mutuelle s'est améliorée.
 - ! Les procédures vont plus vite, les recommandations scientifiques plus pertinentes et mieux justifiées.
 - ! Mais l'influence de la santé humaine reste un peu excessive
 - ! Coûts élevés pour l'enregistrement souvent disproportionnés avec les enjeux du monde vétérinaire.

Champ et portée des décisions

- ! **Quelques exemples:**
 - ! Les anti-parasitaires externes aux USA sont produits de l'agriculture gérés par l'EPA (Environmental Protection Agency). En Europe comme produits pharmaceutiques.
 - ! Aux Etats Unis c'est l'USDA (US Department of Agriculture) gère les vaccins, ce qui constitue 3 agences pour le monde vétérinaire.
 - ! Des exigences élevées s'appliquent (prémix oral pour les porcs) comparable aux normes injectable intravéneux pour enfant.
 - ! Les matières actives vétérinaires sont BPF ce qui renchérit les coûts.
 - ! L'incitation des génériques en santé humaine favorise l'usage inconsidéré des antibiotiques en santé animale.
 - ! L'exigence de transparence sur la composition des emballages vise des informations confidentielles refusées par les fournisseurs.
 - ! Les variations mineures: traitées dans le rapport annuel pour la santé humaine, pas de possibilités dans la santé animale.
 - ! D'autres réglementations existent en Europe pour les compléments alimentaires (Feed Additives), les biocides et les produits cosmétiques.
 - ! Les antibiotiques sont interdits dans les prémix.
 - ! De même à terme les anticoccidiens.
 - ! Les antibiotiques sont prescrits pour le traitement des infections et non comme promoteurs de croissance.

Conclusions sur les différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains

- ! Diversité des espèces entraîne dispersion des moyens.
- ! Pour être innovants les laboratoires vétérinaires s'appuient sur la santé humaine. Souvent filiales de grands laboratoires.
- ! L'outil de production possède une grande variété de formes galéniques, des volumes plus faibles, des tailles très variables. (2-20 ml à 500ml).
- ! Les conséquences:
 - ! Un cycle de vie plus long
 - ! Le nombre de nouvelles molécules diminue.
 - ! Moins d'intérêt pour des petits marchés.
 - ! Des dossiers alourdis demandant plus d'expertise.
- ! La santé animale évolue de façon distincte entre animaux de compagnie et animaux de rente.
 - ! Les animaux de compagnie sont citadins, les pathologies se rapprochent de l'homme. (Obésité, maladie du système nerveux central, arthrose, cancer etc.).
 - ! Pour les animaux de rente le critère économique prédomine.

Conclusions sur les différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains

- ! Les animaux de rente représentent une catégorie élevée avec un approche industrielle.
- ! Dans les conditions actuelles de la médecine et de la pharmacie vétérinaire en France, le vétérinaire joue un rôle majeur dans la prescription et la délivrance des produits pharmaceutiques pour les animaux de rente. En contact direct durant le diagnostic des maladies à la ferme, il est mieux placé que le pharmacien pour prescrire et délivrer les produits pharmaceutiques afin de soigner et traiter la sécurité de la chaîne alimentaire.
- ! En ce qui concerne la collaboration à apporter par les pharmaciens dans les laboratoires vétérinaires, il faut souligner leurs compétences très appréciées par leurs formations et leurs diplômes complémentaires dans les Affaires Réglementaires, l'Assurance Qualité et le développement des produits pharmaceutiques et la production.

Conclusions sur les différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains

- ! Des messages de l'IFAH peuvent être communiqués à cette occasion:
 - ! La réglementation de la santé animale est un secteur spécifique et non une adaptation de la santé humaine.
 - ! Dès le début les mesures doivent être établies en fonction de la mesure des risques encourus. Ce qui nécessite des comités spécifiques pour la santé animale.
 - ! En dépit de toutes ces différences et de la nécessité de traiter chaque secteur, la situation actuelle que nous vivons avec les risques de zoonose (H1N1) nécessite une collaboration encore accrue entre la santé animale et la santé humaine.

Adresses internet

- ! <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/>
- ! http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol5_en.htm
- ! <http://www.emea.europa.eu/>
- ! <http://www.hma.eu/veterinary.html>
- ! <http://www.anmv.afssa.fr/Default.asp>
- ! http://www.anses.fr/index_2010.php
- ! <http://www.vichsec.org/>
- ! <http://www.ich.org>
- ! <http://www.ifaheurope.org/>
- ! <http://www.simv.org/>
- ! <http://www.fda.gov/>
- ! <http://www.usda.gov/>
- ! <http://www.epa.gov/>