

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} février 2016

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

sur un projet de décret fixant les règles applicables aux études portant sur des médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 13 janvier 2016 par la direction générale de la santé pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à un projet de décret fixant les règles applicables aux études portant sur des médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La proposition de décret, objet de la saisine concerne l'encadrement de la réalisation par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments vétérinaires, d'essais sur ces médicaments après l'octroi de l'AMM.

Ce décret est pris en application des dispositions de la loi d'avenir agricole n°2014-1170 du 13 octobre 2014 qui a ajouté au point 6 de l'article L. 5141-16 du code de la santé publique la définition par décret en Conseil d'Etat des règles applicables aux études portant sur des médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché.

Cette proposition de décision nous est soumise en application du dernier alinéa de l'article L. 5141-16 qui prévoit que les décrets listés dans cet article soient pris après avis du directeur général de l'Anses à l'exception des dispositions applicables aux départements d'outre-mer et territoires ultra-marins.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département autorisation de mise sur le marché et la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Agence nationale du médicament vétérinaire.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

Ce projet de texte vise à encadrer la réalisation des essais de médicaments postérieurs à l'autorisation de mise sur le marché par les titulaires, il ne traite pas du devenir des animaux de rente soumis à ces essais.

En effet, selon la nature clinique ou non de l'essai auquel l'animal est soumis, les denrées issues de ces animaux traités peuvent respectivement être remises à la consommation ou doivent être détruites en application des dispositions des articles R. 234-4 et R. 234-5 du code rural et de pêche maritime reproduits aux articles R. 5141-11 et R- 5141-12 du code de la santé publique.

Les animaux objets d'essais cliniques de médicaments vétérinaires déjà autorisés pourront être remis à la consommation en respectant le temps d'attente défini dans l'autorisation de mise sur le marché.

Le projet de décret ne définit pas le devenir des animaux soumis à des essais autres que cliniques avec un médicament vétérinaire déjà autorisé. Il conviendrait que les dispositions de l'article R. 234-5 du code rural et la pêche maritime ne soient pas appliquées en cas d'essais post-autorisation. L'évaluation du risque pour le consommateur a été réalisée lors de la détermination de la limite maximale de résidus des substances pharmacologiquement actives en application du règlement (UE) 470/2009¹ et lors de l'évaluation de la balance bénéfico-risque du médicament en déterminant le temps d'attente applicable à ce produit. La destruction des denrées issues des animaux traités dans ces conditions n'est pas cohérente avec la démarche éthique de la règle des 3R (réduire, raffiner, remplacer). Ce point est très handicapant en France pour la bonne conduite d'essais de médicaments postérieurs à l'autorisation de mise sur le marché. Il est nécessaire de proposer rapidement un texte en application du code rural et de la pêche maritime.

- Visas du texte présenté :

Ce décret est pris en application du 6° de l'article L. 5141-16 du code de la santé publique qui est visé dans le projet.

Le code rural et de la pêche maritime est également visé, or aucune disposition ne porte ou ne fait référence à des articles de ce code, il est proposé de supprimer ce visa.

- Article R. 5141-110-1 :

Le champ d'application du décret est restreint par cet article aux « études de surveillance après mise sur le marché » définies à l'article R. 5141-92 du code de la santé publique comme étant :
« *une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier et d'étudier un risque relatif au médicament vétérinaire autorisé ;* ».

¹ Règlement (CE) n° 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, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

Cette restriction ne permet pas de répondre à l'objectif du projet qui est d'encadrer l'ensemble des études post autorisation de mise sur le marché mises en œuvre par les titulaires d'AMM auprès des vétérinaires praticiens et des détenteurs d'animaux. Aujourd'hui il est observé dans certains cas une dérive de la vocation de ces études dans un but de remise d'unités gratuites de médicament. Une des intentions du présent texte est donc d'encadrer ces études afin d'éviter ce genre de pratiques promotionnelles. Cette volonté est clairement inscrite dans ce projet au dernier alinéa de l'article R. 5141-110-1 qui interdit une telle promotion des médicaments vétérinaires.

Par définition, les études de surveillance n'entrent pas dans ce cadre car elles sont destinées à identifier ou étudier un risque lié au médicament vétérinaire.

Il conviendrait d'inclure dans le champ d'application de ce décret les études de tolérance, de résidus, d'évaluation du risque environnemental et les essais cliniques qui peuvent être mises en œuvre après l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire. Ces types d'études sont décrits à l'article R. 5141-2 dans le cadre du développement d'un médicament vétérinaire en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification de celle-ci. Ces essais sont pour partie des essais de développement tels que les essais pharmaceutiques ou les essais précliniques mais les études ou essais sur la tolérance, l'efficacité et la sécurité du médicament vétérinaire peuvent être reconduites après l'autorisation de mise sur le marché. Le point 6 de l'article L. 5141-16 ne limite pas le champ des essais post-autorisation et peut permettre d'inclure les essais de tolérance, de résidus, d'évaluation du risque environnemental et d'efficacité dans le projet.

Du fait de son champ d'application restreint, le projet de décret introduit un nouveau paragraphe dans la section IX « Pharmacovigilance vétérinaire » du chapitre I^{er} du titre IV du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique. Il conviendrait d'introduire plutôt ces articles dans la sous-section 3 « modalités d'autorisation » de la section 3 « Autorisation de mise sur le marché » du chapitre I^{er} du titre IV du livre I^{er} de la cinquième partie avant l'article R. 5141-34.

Ces essais post-autorisation sont bien distincts des essais réalisés sur des médicaments déjà autorisés mais qui visent à étendre l'autorisation à de nouvelles indications ou de nouvelles espèces de destination ou à modifier les temps d'attente du médicament.

Cet article impose néanmoins aux titulaires d'AMM de transmettre sans délai toute donnée nouvelle dont ils disposent ou ont connaissance qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation de la balance bénéfice-risques liés à l'utilisation du médicament vétérinaire.

Des modifications rédactionnelles sont proposées afin de mettre en cohérence le deuxième alinéa qui ouvre la possibilité au titulaire d'AMM de faire réaliser, sous sa responsabilité, par un tiers les études et le troisième alinéa :

« Avant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ~~établit~~ valide un protocole. Pendant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ~~établit~~ enregistre les rapports sur l'état d'avancement de l'étude (...). A l'issue de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ~~établit~~ valide un rapport final accompagné des résultats de l'étude. »

- Article R. 5141-110-2 :

Le dernier alinéa de cet article impose aux titulaires d'AMM de transmettre sans délai toute donnée nouvelle dont ils disposent ou ont connaissance qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation de la balance bénéfice-risques liés à l'utilisation du médicament vétérinaire bien que l'essai n'ait pas initialement été conçu dans l'objectif d'une modification de l'AMM. Il reprend en cela les exigences de l'article R. 5141-34 du code de la santé publique.

Compte-tenu de la proposition d'intégrer les dispositions de ce décret avant cet article R. 5141-34, il conviendrait de supprimer cet alinéa.

Ces modifications sont proposées en annexe de cet avis.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis favorable aux dispositions introduites par ce décret sous réserve des modifications rédactionnelles proposées dans cet avis.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande que soient définies les règles encadrant le devenir des denrées issues des animaux inclus dans ces essais post-autorisation en application du code rural et de la pêche maritime.

Caroline GARDETTE

MOTS-CLES

Médicament vétérinaire- essais- autorisation de mise sur le marché- pharmacovigilance.

Annexe 1 : Propositions rédactionnelles

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des affaires sociales, de la
santé et des droits des femmes

DECRET du

fixant les règles applicables aux études portant sur des médicaments vétérinaires
bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché

NOR :

Publics concernés : industries du médicament vétérinaire ; agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ;

Objet : règles applicables aux études portant sur des médicaments vétérinaires
bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché

Entrée en vigueur : le lendemain de sa publication

Notice explicative : le décret fixe les obligations relatives aux études portant sur des
médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret
peuvent être consultées, dans la rédaction résultant de cette modification, sur le site
Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, et du
ministre de l'agriculture, l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement,

Vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un
code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5141-16 ;

~~Vu le code rural et de la pêche maritime;~~

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu ;

Décrète :

Article 1^{er}

1°) A la sous-section III de la section III du chapitre Ier du titre IV du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique, sont créés les articles suivants ~~Après le paragraphe 6 de la sous-section 2 de section IX du chapitre I^{er} du titre IV du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique:~~

Article R. 5141-30

On entend par « études portant sur des médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché » au sens de l'article L. 5141-16, ci-après dénommés « études post-autorisation », les études relevant d'une des catégories suivantes :

1° les « études de surveillance après mise sur le marché » définies à l'article R. 5141-92 ;

2° les essais d'innocuité, y compris les essais évaluant le risque pour l'environnement, l'étude des résidus et les essais cliniques portant sur des médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché et qui ne sont pas réalisés en vue d'une modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Article R. 5141-31~~*R. 5141-110-1*~~

~~Le présent chapitre s'applique aux « études de surveillance » après mise sur le marché » définies à l'article R. 5141-92.~~

Les ~~Ces~~ études **post-autorisation** sont réalisées sous la responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, mentionnée à l'article L. 5141-5, qui en assure la gestion. Ces études peuvent également être réalisées, pour le compte de ce titulaire et sous sa responsabilité, par une autre entreprise ou un autre organisme.

Avant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ~~valide établit~~ un protocole. Pendant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

~~enregistre établi~~ des rapports sur l'état d'avancement de l'étude, supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament. A l'issue de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ~~valide établi~~ un rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude.

Les modalités de réalisation de ces études ne doivent en aucun cas promouvoir l'utilisation du médicament vétérinaire.

Article R. 5141-32 ~~R. 5141-110-2~~

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché responsable de l'étude visée à l'article **R. 5141-30** tient à la disposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail le protocole de l'étude post-autorisation, les rapports sur l'état d'avancement de l'étude post-autorisation, ainsi que le rapport final de l'étude post-autorisation.

~~Le titulaire transmet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament soumis à l'étude.~~

Article 2

La ministre de la santé et des droits des femmes et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Par le ministre

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,

Marisol Touraine

Le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement,

M. Stéphane Le Foll