

NOTE D'INFORMATION

La disponibilité du médicament vétérinaire

PASTORET P.P.*, FALIZE F.**

* Service d'Immunologie – Vaccinologie
Département des maladies infectieuses et parasitaires
Faculté de Médecine vétérinaire
Université de Liège
Boulevard de Colonster 20 bât. B43b
B-4000 Liège

** Inspection générale de la Pharmacie
Ministère fédéral des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement
Boulevard Bischoffsheim 33, 4ème étage
B-1000 Bruxelles

Correspondance: Pastoret Paul-Pierre
E-mail: paul-pierre.pastoret@ulg.ac.be

RESUME : Le problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires au sein de l'Union européenne, est principalement né de l'application de la réglementation européenne en matière de limites maximales de résidus dans les produits animaux destinés à l'alimentation humaine. Cet article reproduit une communication de la Commission au Conseil et au Parlement européens, qui fait état des mesures à prendre pour tenter de pallier le manque de disponibilité des médicaments à usage vétérinaire au sein de l'Union européenne.

I. INTRODUCTION

Au cours des trente années qui ont suivi la fin de la seconde Guerre mondiale, l'Agriculture européenne a connu un formidable accroissement de ses capacités de production. La mission primordiale était en effet à l'époque de fournir en abondance les produits agricoles et en particulier les produits alimentaires d'origine animale, nécessaires à l'alimentation humaine, de façon à couvrir de manière auto-suffisante les besoins de la population. L'élevage des animaux qualifiés de rente se trouve actuellement à un tournant, car l'objectif de production est atteint. Les temps ont changé et de nouvelles finalités sont apparues; sans perdre de vue la satisfaction de la demande en produits alimentaires d'origine animale, il faut tenir compte des nouvelles demandes d'une société de plus en plus urbani-

sée et de nouvelles fonctions imparties à l'agriculture et au secteur de l'élevage en particulier: aménagement du territoire et valorisation de ressources locales, entretien du paysage, respect accru de l'environnement, exigence d'une qualité irréprochable des produits mis sur le marché, intérêt porté au bien-être animal et aux conditions d'élevage et d'exploitation des animaux.

Le médicament vétérinaire s'inscrit de plus en plus dans ce nouveau contexte; son développement et son utilisation dépendent de plus en plus de ces nouvelles exigences. Une phase cruciale de cette récente évolution du médicament vétérinaire a été la détermination des limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires tolérables dans les produits animaux destinés à l'alimentation humaine afin de garantir la santé publique. Cette mesure a été appli-

quée tant aux anciennes molécules qu'aux nouvelles molécules avant leur mise sur le marché. La stricte application de ces mesures réglementaires au sein de l'Union européenne a eu des conséquences perverses pour diverses raisons détaillées dans la communication de la Commission européenne reproduite ci-dessous.

La première de ces conséquences est un vide thérapeutique partiel pour les animaux de rente du fait d'une diminution de la disponibilité des médicaments à usage vétérinaire. Ce déficit peut lui-même conduire à des effets pervers qui sont à l'inverse de la volonté affichée et quelquefois excessive du législateur, comme l'accroissement du commerce et de l'utilisation illicite de molécules actuellement interdites ou l'absence de traitement d'infections qui peuvent être la source ultérieure d'intoxications alimentaires chez l'homme; une ali-

mentation saine commençant par des animaux sains.

Le vide thérapeutique créé par l'application des mesures ne semble par devoir être compensé par l'arrivée sur le marché de nombreuses nouvelles molécules. On constate en effet un désintérêt des firmes pharmaceutiques concernées par le secteur des animaux de rente au profit de secteurs plus porteurs comme celui des animaux de compagnie qui ne sont pas soumis à cette législation. En effet, les coûts de développement de nouvelles molécules deviennent parfois prohibitifs par comparaison à la faiblesse du retour d'investissement attendu, car la détermination des limites maximales de résidus entraîne un surcoût non négligeable en cours de développement du produit.

Une alternative aux produits pharmaceutiques utilisés pour le traitement des animaux de rente pourrait être le développement de nouveaux vaccins ou le retour à certains vaccins antibactériens, produits qui offrent de nombreux avantages dont celui de ne pas être généralement soumis à la législation en matière de limites maximales de résidus (s'ils ne contiennent pas d'excipients pharmacologiquement actifs) et donc de bénéficier d'un temps d'attente zéro. Le marché du médicament vétérinaire se caractérise déjà par la part extrêmement importante prise par les vaccins (environ 25%) contrairement à ce qui est observé pour le marché humain. Malheureusement ces produits, s'ils présentent de nombreux avantages potentiels tant en santé animale qu'en santé publique, qu'en matière de bien-être animal (prévention plutôt que traitement), de prévention des résistances et pour l'environnement, souffrent néanmoins de plusieurs inconvénients contrairement aux antibiotiques ou aux anthelminthiques, autres catégories majeures de produits en thérapeutique vétérinaire. Le principal désavantage des vaccins est leur spécificité tant pour ce qui concerne l'espèce animale de destination que pour l'agent contre lequel ils protègent. Cette caractéristique de ces produits réduit encore davantage le marché potentiel alors qu'il augmente son morcellement. Ceci entraîne un

défaut d'incitant à leur développement.

Un autre désavantage réside dans le fait que les produits de nouvelle génération sont souvent obtenus en faisant appel aux techniques de l'ADN recombinant ou aux biotechnologies au sens large, ce qui impose un enregistrement au travers d'une procédure européenne centralisée. S'il s'agit d'un organisme génétiquement modifié, il doit en outre répondre à des critères de biosécurité particulièrement contraignants. Il faut de plus rappeler que beaucoup de vaccins doivent satisfaire dans les pays appartenant au Conseil de l'Europe aux exigences de monographies de la pharmacopée européenne.

Enfin, contrairement à la situation qui prévaut aux Etats-Unis, l'Union européenne ne s'est pas dotée de l'ensemble des moyens requis pour répondre aux besoins du secteur puisqu'il n'existe pas d'équivalent en Santé animale du Center for Diseases Control des USA ou à défaut d'un réseau de laboratoires spécialisés et accrédités chargés de la surveillance épidémiologique de l'ensemble des agents pathogènes concernés et de la définition des caractéristiques antigéniques des souches qui circulent, de façon à se doter de souches de référence actualisées.

A l'occasion de la Présidence belge de l'Union européenne, il serait peut-être opportun de tenter de mettre ce réseau en place. La récente crise provoquée par l'apparition de la fièvre aphteuse au Royaume-Uni et de foyers dans d'autres pays membres de l'Union européenne sur sa partie continentale a fait resurgir la question des vaccins et de la vaccination contre la fièvre aphteuse. Ces vaccins n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation au niveau européen.

La crise surmontée, l'Union européenne ne pourra pas faire l'économie d'une réévaluation des moyens mis en œuvre et de sa politique à ce sujet afin de ne pas devoir faire face à une nouvelle crise sans les moyens techniques et décisionnels appropriés. Dans la foulée, elle pourrait également revoir sa politique à l'égard de la peste porcine classique, car l'opi-

nion publique a de plus en plus de mal à admettre la simple mise en œuvre de mesures draconiennes d'abattage systématique.

La Commission européenne a manqué de prévoyance face au manque prévisible de disponibilité en médicaments vétérinaires. Les premiers signes encourageants apparaissent cependant comme en témoignent la communication ci-jointe et les réactions du Parlement européen. Il faut cependant rappeler que les politiques mises en œuvre tarderont à traduire leurs effets; une crise passagère paraît donc inévitable.

II - COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU CONSEIL ET AU PARLEMENT EUROPEEN

Disponibilité des médicaments vétérinaires

INTRODUCTION

La législation communautaire couvrant les médicaments vétérinaires vise à garantir un haut niveau de sécurité et d'efficacité du médicament chez l'animal traité et à protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale. Ceci a conduit à une harmonisation poussée des exigences, avec pour conséquence indirecte une réduction de l'arsenal thérapeutique disponible. Face aux coûts résultant des études scientifiques, y compris celles liées à la fixation, au niveau communautaire, de limites maximales de résidus (LMR) dans les denrées alimentaires d'origine animale, les firmes pharmaceutiques vétérinaires se désintéressent de certains créneaux de marché ne permettant plus un retour sur investissement suffisant. La perception de ce problème est devenue particulièrement aiguë à l'approche du 1er janvier 2000, date qui marquait l'obligation, pour les Etats membres, de retrait des autorisations de mise sur le marché de tous les anciens médicaments contenant des substances actives pour lesquelles aucune LMR n'avait été fixée à cette

échéance. La Commission a été alertée à plusieurs reprises de cette situation, notamment lors des réunions du Conseil "Agriculture" de juin et décembre 1999 et par le biais de questions du Parlement européen¹. Elle s'est engagée vis-à-vis de ces institutions afin d'essayer d'apporter des solutions adéquates à ce problème.

1. Contexte : les exigences liées à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament, il doit être démontré, sur la base d'évaluations scientifiques, que celui-ci satisfait pleinement à trois critères : qualité, sécurité et efficacité.

Dans le cas particulier des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, l'évaluation de la sécurité doit prendre en compte un facteur supplémentaire lié à la persistance éventuelle de résidus de médicaments dans les denrées alimentaires et aux conséquences possibles chez le consommateur.

A ces fins, les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire dans le cadre du bon usage du médicament vétérinaire, un temps d'attente minimal que doit respecter le propriétaire de l'animal traité. Ce temps d'attente correspond à la durée pendant laquelle les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine. Le temps d'attente est déterminé en fonction notamment de la rapidité d'élimination des substances actives administrées, jusqu'à atteindre un niveau en deçà duquel les résidus présents dans

les différentes denrées alimentaires produites par l'animal traité sont considérés comme ne présentant plus de risque pour le consommateur. Ces seuils sont définis comme les "Limites Maximales de Résidus" (LMR).

La fixation de LMR pour une substance active utilisée dans un médicament vétérinaire a fait l'objet d'une harmonisation communautaire, par le biais du règlement du Conseil n° 2377/90².

Le processus de fixation de LMR pour une substance active est déclenché à la demande d'un fabricant qui dépose un dossier à cet effet auprès de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, instituée par le règlement du Conseil n° 2309/93³. L'Agence, par le biais de son comité des médicaments vétérinaires, formule un avis pour la Commission, en vue de l'inclusion possible de la substance dans l'une des annexes du règlement n° 2377/90 fixant les LMR communautaires⁴.

Pour les "vieux" médicaments vétérinaires, autorisés par les états membres avant 1992, le règlement n° 2377/90 prévoyait une période transitoire pour permettre aux firmes pharmaceutiques de soumettre des demandes d'établissement de LMR communautaires pour les "vieilles" substances actives concernées. Depuis le 1er janvier 2000, en vertu de l'article 14 de la version actuelle de ce règlement, l'administration – à des animaux producteurs d'aliments – de "vieux" médicaments vétérinaires est interdite dans la Communauté sauf si les substances pharmacologiquement actives concernées ont été incluses dans les annexes I, II ou III dudit règlement.

La fixation de LMR est une condition

préalable, mais non suffisante, en vue de l'obtention d'une AMM de tout médicament vétérinaire destiné aux animaux producteurs de denrées alimentaires. Le processus d'autorisation de mise sur le marché du médicament relève ultérieurement, soit des autorités compétentes nationales (reconnaissance mutuelle pour les états membres concernés), soit du niveau communautaire (procédure dite centralisée). Les dispositions qui régissent les modalités communautaires d'octroi des demandes d'AMM sont prévues par le règlement n° 2309/93 du Conseil. A ce stade cependant, la plupart des médicaments vétérinaires existants font l'objet d'autorisations de mise sur le marché nationales. Par ailleurs, seuls certaines catégories des nouveaux médicaments peuvent faire l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée.

2. Le problème : la réduction des médicaments vétérinaires disponibles

2.1. L'origine et les formes du problème

Par comparaison à celui du médicament humain, le secteur du médicament vétérinaire se distingue, d'un point de vue économique, par plusieurs particularités. Les animaux qui doivent bénéficier d'un traitement, en particulier les animaux d'élevage, ont une valeur économique limitée, alors même que l'intégralité des coûts thérapeutiques sont à la charge du propriétaire. Par ailleurs, les marchés sont beaucoup plus faibles et fragmentés que dans le secteur de la santé humaine en raison du nombre des espèces animales concernées, de la faible taille de certaines populations, de la multiplicité des pathologies, de

1 Voir, entre autres, les questions orales du Parlement européen H-62/00 ou H-400/00

2 Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, JO L 224 du 18.8.1990 p.1, modifié en dernier lieu par le règlement de la Commission (CE) n° 2338/2000 du 20 octobre 2000, JO L 269 du 21.10.2000, p.21.

3 Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, JO L 214 du 24.8.1993, p.1, modifié par le Règlement (CE) n° 649/98 de la commission du 23 mars 1998, JO L 88 du 24.3.1998, p.7.

4 le règlement (CEE) n° 2377/99 compte 4 annexes. Suite à l'évaluation des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires, l'annexe I vise celles pour lesquelles les LMR définitives ont été fixées. L'annexe III vise celles qui disposent de LMR " provisoires ", sujettes donc à une réévaluation postérieure. L'annexe II identifie les substances pour lesquelles il n'apparaît pas nécessaire pour la protection de la santé publique de fixer une limite maximale de résidus. L'annexe IV vise les substances pour lesquelles une LMR ne peut être fixée parce que les résidus, quelle que soit leur limite, constituent un risque pour la santé du consommateur.

la diversité des situations régionales, mais encore du maintien du système d'autorisations nationales. Enfin, les produits alimentaires issus de ces animaux ne doivent pas présenter de risques pour le consommateur, ce qui entraîne des exigences spécifiques pour l'évaluation des risques liés aux résidus.

Dans un souci constant de sécurité et de qualité, les obligations réglementaires croissantes pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ont entraîné une augmentation considérable des coûts de recherche et développement de ces produits. Dans ces circonstances, l'industrie pharmaceutique vétérinaire ne trouve plus d'intérêt suffisant à investir pour des médicaments ciblant des espèces ou des indications thérapeutiques représentant des créneaux de marché restreints.

Dans ces secteurs, on observe donc une réduction progressive de l'arsenal thérapeutique autorisé. Non seulement les firmes pharmaceutiques ne développent pratiquement plus de nouveaux médicaments, mais encore, certains "vieux" médicaments sont régulièrement "abandonnés" par les firmes, en particulier lorsque les autorités compétentes demandent, dans le cadre du renouvellement quinquennal de l'AMM, des compléments d'études en lien avec les exigences les plus récentes de qualité, d'efficacité ou d'innocuité des produits.

Le problème a pris une dimension aiguë à l'échéance du 1er janvier 2000. La remise à niveau réglementaire et scientifique des dossiers des vieux médicaments vétérinaires, en l'occurrence pour l'établissement de LMR* au niveau communautaire, n'étant pas nécessairement compensée par des substances qui présentaient un intérêt économique significatif pour les firmes. Aussi, plus l'échéance approchait, plus se profilait la perspective d'une interdiction soudaine de très nombreux médicaments utilisés jusqu'alors, faute de LMR communautaire.

Ainsi, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a iden-

tifié plus d'une centaine de substances pharmacologiquement actives utilisées en médecine vétérinaire, depuis longtemps, mais qui n'ont pu faire l'objet de fixation de LMR communautaire au 1er janvier 2000, en raison le plus souvent d'information insuffisante présentée par les firmes et de leur absence d'intérêt à réaliser les études complémentaires nécessaires. Tous les médicaments qui contiennent l'une de ces substances sont donc désormais interdits pour toutes les espèces animales productrices de denrées alimentaires dans toute la Communauté.

2.2. *Qui est confronté à ce problème ?*

• **Les responsables de la santé et du bien-être des animaux (éleveurs et vétérinaires)**

Ils sont les premiers concernés par l'absence de médicaments disponibles. Ils n'ont souvent, pour avoir accès à un traitement, d'autre alternative que d'utiliser des substances actives disponibles en dehors du cadre légal, sans indication approuvée quant aux modalités d'utilisation ni aucune indication quant à la nécessité de respecter un éventuel temps d'attente. Ces substances sont donc utilisées sans efficacité thérapeutique prouvée et sans évaluation de la sécurité pour le consommateur final des denrées alimentaires concernées.

La conduite de ces personnes est dictée notamment par deux refus, celui de la souffrance des animaux malades, et/ou celui des pertes économiques importantes potentiellement associées à ces maladies. La réduction soudaine de l'arsenal thérapeutique disponible a donc pour conséquence un risque significatif d'augmentation de l'utilisation illégale et "incontrôlée" de substances actives.

• **Les consommateurs**

Les denrées alimentaires ne doivent pas contenir des résidus médicamen-

teux susceptibles de présenter un risque pour le consommateur. Dans l'absolu, en l'absence de médicaments autorisés, il ne devrait pas non plus y avoir de résidus.

Néanmoins, la réalité des considérations précédentes (utilisation illégale) et les limites inhérentes à tout système de contrôle doivent être prises en considération lorsqu'il s'agit d'évaluer la stratégie de gestion des risques, pour le consommateur, liés à la persistance éventuelle de résidus de produits non autorisés.

• **L'industrie du médicament vétérinaire**

Compte tenu des délais de développement et des nécessités d'anticiper et de définir ses objectifs économiques à moyen et long terme, l'industrie du médicament vétérinaire ne se sent pas apte économiquement à défendre les "vieux produits" pour les espèces ou indications dont l'intérêt commercial est négligeable. Elle aurait certes un intérêt à poursuivre la commercialisation de tels médicaments disponibles depuis longtemps, mais les décisions d'investir des ressources supplémentaires pour prendre en compte les nouvelles exigences réglementaires, au premier chef celles de la fixation de LMR communautaires, ont porté en priorité ces dernières années sur les médicaments les plus "rentables".

De plus, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché selon une procédure centralisée, procédure obligatoire pour tous les médicaments innovants en particulier, ne signifie pas pour autant que le médicament concerné sera disponible dans toute la Communauté. Seuls les marchés qui présentent un intérêt économique ou stratégique justifieront les coûts associés à la production et à la commercialisation effective du produit.

• **Les autorités compétentes**

Comme cela a été rappelé précédemment, le 1^{er} janvier 2000 était une date butoir particulièrement impor-

* LMR ne peut être fixée parce que les résidus, quelle que soit leur limite, constituent un risque pour la santé du consommateur.

tante, car elle marquait l'obligation, pour toutes les autorités nationales compétentes de retirer définitivement les AMM de tous les médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires et qui contenaient des substances n'ayant pas été incluses dans les annexes I, II ou III du règlement n° 2377/90.

Non seulement les médicaments étaient souvent sur le marché depuis de longues années (avant 1992), mais encore, pour certaines espèces, ils représentaient une partie importante de l'arsenal thérapeutique disponible.

La Commission est consciente dès lors de la nécessité de tenir compte de cette situation, sans préjudice de l'obligation de ne pas mettre en péril la santé publique.

Elle est consciente également de l'importance et de la nécessité des contrôles de résidus de substances non autorisés dans les denrées alimentaires. Cette responsabilité incombe aux Etats membres.

3. Les solutions envisageables

Face à cette situation, il s'agit donc de trouver des possibilités de répondre :

- aux besoins de santé et de bien-être des animaux producteurs de denrées alimentaires
- sur des bases qui garantissent un niveau élevé de protection des consommateurs
- dans un contexte qui présente un intérêt économique suffisant pour l'industrie du médicament vétérinaire.

L'acuité et la plus grande partie du problème résident dans l'absence de LMR communautaires pour bon nombre de "vieilles" substances actives destinées à certaines espèces. Ceci implique de se préoccuper en premier lieu de ces questions.

Il faudra également envisager les mesures destinées à accroître de façon durable la mise à disposition des utilisateurs de nouveaux médica-

ments vétérinaires dans les secteurs dits "mineurs".

3.1. A court terme : adapter les exigences scientifiques pour la fixation des LMR

L'évaluation et la gestion des risques par le biais de la fixation de LMR en vue de la détermination d'un temps d'attente pour les médicaments vétérinaires procèdent depuis toujours d'une démarche de précaution. Cette démarche de précaution s'est développée en parallèle de l'accroissement des exigences scientifiques destinées à garantir la qualité et la sécurité des médicaments.

A l'origine, la détermination de LMR ne relevait pas d'une approche spécifique à chaque espèce animale concernée. Toutefois, la prise en compte des considérations de pharmacocinétique et de métabolisme comparés conduit désormais à une évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires selon l'espèce animale cible.

Aussi, pour de nombreuses substances actives, la détermination de LMR en vertu du Règlement n° 2377/90 n'a été faite que pour l'une ou l'autre espèce animale. Le nombre de LMR pour certaines espèces (abeilles, poissons, mais aussi chèvres, moutons, poules pondeuses, chevaux, ...) est de fait très limité.

Egalement conscient du problème de disponibilité des médicaments vétérinaires, le comité des médicaments vétérinaires, qui regroupe à ce jour les représentants scientifiques et les experts des plus compétents dans ce domaine, œuvre à la possibilité de définir des LMR pour certaines espèces par extrapolation des LMR fixées pour d'autres espèces. La méthodologie développée par ce comité et son expérience dans l'évaluation des médicaments doivent lui permettre, sans mettre en cause un niveau élevé de protection des consommateurs, de réaliser une évaluation des risques dans ce cadre tout en ne requérant que les données sup-

plémentaires strictement nécessaires (afin de ne pas obérer l'intérêt de l'industrie pharmaceutique à investir dans de telles études). Le comité des médicaments vétérinaires est en train de préparer des lignes directrices en ce sens.

La Commission accepte le principe, pour une substance active donnée, d'établir des LMR pour certaines espèces par extrapolation à partir des LMR fixées pour d'autres espèces, sur base exclusivement scientifique. Elle espère que les lignes directrices en ce sens pourront être finalisées sur une base consensuelle encore avant la fin de l'année 2000. *Cette ligne directrice intitulée : "Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin" a été adoptée par le CVMP le 10/01/2001 et est prise en compte depuis le 10/04/2001 lors de l'élaboration de son avis à la Commission relatif à la fixation de limites maximales de résidus. Les conséquences et la mise en œuvre de cette ligne directrice est en cours de discussion au CVMP de l'EMEA car elle ne permet pas légalement une application rétrospective aux limites maximales des résidus des anciennes molécules et, d'autre part, du fait que certaines molécules couramment utilisées chez les chevaux et les espèces mineures n'ont pas leur contrepartie dans aucune des espèces majeures.**

La Commission espère aussi que de telles demandes de fixation de LMR seront alors introduites dès que possible par les organisations intéressées. De telles lignes directrices n'étant pas finalisées, il est toutefois difficile à ce stade d'évaluer la portée réelle du caractère incitatif de telles mesures. La rapidité d'introduction de demandes de LMR par extrapolation sera également directement dépendante des délais de réalisation des études nécessaires.

L'extrapolation des LMR est destinée à être appliquée le plus rapidement possible aux substances existantes dans le but d'accroître le nombre de

5 La pharmacocinétique relève de l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme (transformation) et de l'élimination d'une substance.

celles bénéficiant de LMR pour les espèces de faible intérêt économique. Ce principe pourra cependant aussi être utilisé pour les nouvelles substances et représenter ainsi le facteur favorisant du développement de nouveaux médicaments pour ces espèces.

La fixation d'une LMR est une condition nécessaire, mais non suffisante, à l'autorisation de mise sur le marché de médicament. D'autres études représentent également un investissement important, en particulier celles destinées à démontrer l'efficacité chez les espèces concernées et dans les indications recherchées. Par conséquent, le développement par le comité des médicaments vétérinaires de lignes directrices adaptées aux espèces ou créneaux de marché restreints pour la démonstration de l'efficacité de médicaments pourra également contribuer à répondre au problème de disponibilité.

3.2. A moyen terme : réaliser des adaptations législatives

Il paraît nécessaire d'envisager de façon globale tous les aspects liés au problème de non-disponibilité et de proposer un ensemble cohérent de mesures destinées à accroître la disponibilité de certaines substances thérapeutiques pour les espèces ou indications qui représentent peu d'intérêt économique.

A ces fins, la Commission vise deux objectifs :

- Accroître l'intérêt des firmes pharmaceutiques pour certains marchés, en rendant les investissements de mise sur le marché nécessaires plus attractifs et en adaptant autant que possible le système d'autorisation de mise sur le marché aux particularités du secteur de la santé animale tout en maintenant le haut niveau de protection de la santé du consommateur. Le coût et les contraintes associés au développement d'un médicament vétérinaire ne doivent pas être un obstacle à l'innovation et à la mise à disposition des éleveurs

et des professionnels des produits nécessaires aux soins de leurs animaux.

- Permettre, et si possible faciliter, l'utilisation par les vétérinaires de médicaments non disponibles dans l'état membre concerné, mais autorisé par ailleurs dans la Communauté.

En vertu du règlement (CEE) n° 2309/93, et notamment son article 71, la Commission établira un bilan du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Cette évaluation, qui porte aussi sur la directive 81/851/CEE⁶, devrait être disponible d'ici la fin de l'année 2000, dans la perspective d'une révision appropriée de la législation du médicament vétérinaire. **Le rapport a été publié par la société CAMRON Mc KENNA et est disponible sur le " website " de la DG Entreprise depuis le 17/11/2000 " Evaluation of the operation of Community procedures for the authorization of medicinal products " carried out on behalf of the European Commission by Cameron Andersen Consulting.**

La Commission envisage donc, dans le cadre de l'exercice général de proposition de révision de la législation sur le système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, de prendre en compte les spécificités du secteur vétérinaire et la question de la disponibilité des médicaments vétérinaires. La Commission envisage de finaliser ses propositions en ce sens en 2001. L'aboutissement de ce processus pourra cependant nécessiter plusieurs années.

La Commission espère que les perspectives ouvertes par des mesures à court terme (extrapolation des LMR) ou à moyen terme (révision des instruments juridiques existants) permettront de renverser la tendance et faciliter aussi le développement de façon durable de nouveaux médicaments pour les "espèces ou indications" délaissées à ce jour par l'industrie pharmaceutique vétérinaire.

La Commission poursuit néanmoins ses réflexions quant à l'éventualité de développer de façon complémentaire une politique similaire à l'approche "médicaments orphelins à usage humain" pour les médicaments vétérinaires, par le biais d'un instrument spécifique à cet effet. Les pistes explorées viseraient notamment à définir des incitations indirectes pour promouvoir le développement de nouveaux médicaments vétérinaires spécifiques à ses secteurs de marché "désertés" (réduction des droits d'enregistrement, assistance technique de la part de l'agence, augmentation de la durée de l'exclusivité sur le marché entre autres). Le recours à des incitations directes pourrait aussi être envisagé (contributions financières à la recherche et au développement, "remboursement" de certains investissements lors de l'octroi de l'AMM, cofinancement volontaire de la part des organisations d'éleveurs de l'espèce concernée, ...). La Commission considère néanmoins que si une telle proposition devait prendre corps, son champs et ses modalités d'application devront être parfaitement identifiés.

Il est important de rappeler qu'une telle approche ne saurait toutefois obtenir d'effets concrets avant au moins une dizaine d'années. En effet, les firmes pharmaceutiques n'engageront le développement de nouvelles substances dans un tel contexte que si elles possèdent toutes les garanties nécessaires, à savoir une législation en place et l'assurance que le médicament répondra effectivement aux critères spécifiques d'éligibilité à de telles dispositions. Ce n'est qu'après qu'elles mettront en œuvre les nombreuses et longues études nécessaires avant la soumission possible d'une demande d'AMM.

Afin de définir au mieux le champs des médicaments ou des substances actives qui pourraient bénéficier de telles conditions particulières, une vue exhaustive de la situation dans les Etats membres pourra être nécessaire. Les autorités compétentes des Etats membre devront apporter une contri-

* Note des auteurs

⁶ Directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux médicaments vétérinaires. JO L 317 du 6.11.1981, p.1, modifiée en dernier lieu par la directive 2000/37/CE de la Commission du 5 juin 2000, JO L 139 du 10.6.2000, p. 25.

bution active pour permettre d'identifier au mieux les besoins en médicaments considérés comme réellement indispensables pour la santé et le bien-être des animaux, mais qui ne retiennent pas l'intérêt des firmes pharmaceutiques vétérinaires et qui ne sauraient être remplacés par d'autres médicaments vétérinaires disponibles. Par ailleurs, la portée d'une telle approche sera également conditionnée par les résultats effectifs de mesures qui pourront être prises à court ou à moyen terme.

III – MOTION FOR A RESOLUTION

European Parliament resolution on the communication from the Commission to the Council and the European Parliament on availability of veterinary medicinal products (COM(2000)806-C5-0105/2001-2001/2054(COS))

The European Parliament,

- having regard to the communication from the Commission (COM(2000)806-C5-0105/2001),
 - having regard to Council Directive 81/851/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products¹,
 - having regard to Council Regulation (EEC) n°2377/90 of 26 June 1990, laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin²,
 - having regard to Commission Decision 2000/68/EC of 22 December 1999 amending Commission Decision 93/623/EEC and establishing the identification of equidae for breeding and production³,
 - having regard to the Note for Guidance of the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) of the European Agency for the evaluation of Medicinal Products on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin (EMEA/CVMP/187/00-FINAL),
 - *having regard to the formal noting by the Commission at a meeting of the Council on the 14/12/1999 (Council ref. 14171/99) that Member States need not withdraw certain drugs pending the adoption of legislative proposals,*
 - having regard to Rule 47(1) of its Rules of Procedure,
 - having regard to the report of the Committee on the Environment, Public Health and Consumer Policy (A5-0119/2001),
- A. Whereas the crisis on *the availability of veterinary medicines* has resulted from the withdrawal since 1st January 2000, of marketing authorisations for all existing veterinary products containing substances for which no maximum residue limits (MRLs) have been established,
 - B. Whereas the lack of medicines in the veterinary sector has serious consequences for animal health and welfare, with unacceptable situations caused especially by unavailability of local anaesthetics,
 - C. Whereas many products with a well established use have been withdrawn from the market because the data required to renew their marketing authorization were not generated and it included such data for the establishment of MRL's,
 - D. Whereas *due to the existing legal provisions and products specific characteristics*, there is a lack of economic interest in carrying out necessary research and development on veterinary medicines for certain species such as sheep and horses, and other minor species, e.g. goats, turkeys, rabbits or bees,
 - E. Whereas the Commission has announced on several occasions that one of its objectives is to improve the level of animal health, in particular by increasing the number of medicinal products available,
 - F. Whereas the CVMP concluded that specific MRLs for specific target species may not be necessary to ensure the protection of the health of the consumer against possible harmful effects resulting from the ingestion of residues and that MRLs can be extrapolated between species,
 - G. Whereas *analytical methods* are already available for those substances on which the MRL extrapolation will be based,
 - H. Whereas specific measures must be implemented for horses, as the general measures contemplated for the other species cannot address the problem of equine medicines,
 - I. Whereas Commission decision 2000/68/EC recognises that treatment of horses may require the administration of medicinal products containing substances without MRLs and *the need to provide* a control mechanism to protect consumers from possible harmful residues,
 1. Welcomes the objectives of the Commission to facilitate the veterinary use of medicinal products not available in the Member State concerned but authorized elsewhere in the Community and to enhance pharmaceutical firms' interest in certain market segments,
 2. Considers however that the Commission's hopes that applications for the extrapolation of MRLs will be submitted by interested organizations are unlikely to be met,
 3. Considers that *there should be systematic* extrapolation of *MRLs* between species,

1 OJL 317, 6.11.1981 p.1

2 OJL 224, 18.8.1990 p.1

3 OJL23, 28.01.2000 p.72

4. Therefore urges the Commission to make proposals for its immediate application and in particular for modifying the annexes I, II and III of Council Regulation n° 2377/90 in accordance with the CVMP conclusions in its Note for Guidance,
5. Considers that requiring species-specific *analytical methods* for the purpose of the MRL extrapolation between species would negate the flexibility offered in the first place and therefore urges the CVMP, the Commission and the Member States only to require *the provision of* such additional *analytical methods* at the time of granting specific marketing authorizations,
6. Considers that the extrapolation of MRLs will help to maintain many products intended for minor species without compromising consumer protection; but will not solve the problem of equine medicines as many of the medicinal products used in equine medicine contain substances with no MRL in any species at all,
7. Therefore urges the Commission to submit without delay proposals to amend Directive 81/851/EEC and Council Regulation (EEC) n°2377/90 to allow in horses the veterinary use of medicinal products containing substances *without MRLs, without prejudice to the need to protect human health*,
8. Calls on Member states to cooperate on the establishment of a Pan-European licensing system that will allow, in the near future, on the basis of mutual trust, any national market authorisation to be *valid throughout the* European Union;
9. Instructs its President to forward this resolution to the Council and Commission.

SUMMARY

The availability of veterinary medicinal products.

The lack of availability of veterinary medicinal products in the European Union is mainly due to the implementation of the European regulations concerning the establishment of maximal residue limits in products derived from food producing animals. This paper reproduces a communication from the Commission to the Council and the European Parliament dealing with the measures to be taken in order to alleviate the lack of availability of veterinary medicinal products within the European Union.

POUR PLUS D'INFORMATIONS:

URBAIN B., LAURIER L., FALIZE F., PASTORET P.P.
Les molécules orphelines en Médecine vétérinaire. Ann. Méd. Vét., 2000, **144**, 5-11.

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen. COM (2000) 806 final. Disponibilité des médicaments vétérinaires. N° de catalogue : KT-CO-00-781-FR-C

European Parliament resolution on the Commission

Communication to the Council and the European Parliament on availability of veterinary medicinal products (Com (2000) 806-C5-0105/2001-2001/2054 COS)). Veterinary medicinal products.

JUSSIAU R., MONTMEAS L., PAROT J.C. L'élevage en France, 10.000 ans d'histoire. Educagri, Dijon, 1999.