

## FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

# Les molécules orphelines en médecine vétérinaire

URBAIN B.\*, LAURIER L.\*, FALIZE F.\*, PASTORET P.P.\*\*

\* Inspection générale de la pharmacie. Ministère fédéral des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement, Boulevard Bischoffsheim 33, 1<sup>er</sup> étage, B-1000 BRUXELLES

\*\* Immunologie-Vaccinologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, B-43b, Université de Liège, Bd de Colonster, 20, Sart-Tilman, 4000 LIEGE

Correspondance: Dr. URBAIN Bruno, Inspection générale de la pharmacie, Ministère fédéral des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement, Boulevard Bischoffsheim 33, 1<sup>er</sup> étage, B-1000 BRUXELLES. E-mail: bruno.urbain@afigp.fgov.be

**RESUME.** La disponibilité du médicament à usage vétérinaire dans l'Union européenne est devenue un problème crucial dans le domaine de la thérapeutique des animaux de rente étant donné qu'au 1<sup>er</sup> janvier 2000, nombre de substances ont été condamnées à disparaître du marché. Les substances indispensables, dénommées molécules orphelines, font actuellement l'objet d'un débat entre les parties intéressées par le problème de la disponibilité du médicament. Cet article tente d'expliquer les causes responsables de cette situation et de présenter les solutions proposées au niveau de l'Union européenne afin d'améliorer la disponibilité du médicament en médecine vétérinaire. Le cas particulier de la Belgique est abordé.

## I. INTRODUCTION

La diminution du nombre de médicaments en médecine vétérinaire est devenue une préoccupation majeure dans le monde de la santé animale en Europe. En effet, plusieurs produits utilisés depuis de nombreuses années ont été ou seront prochainement retirés du marché. Les conséquences sont l'absence de traitement légalement autorisé pour certaines espèces animales productrices d'aliments ou pour des indications thérapeutiques particulières. Le nombre de molécules et les indications thérapeutiques devenant de plus en plus restreintes, les praticiens vétérinaires utilisent certains médicaments en dehors du cadre légal de leur autorisation de mise sur le marché («off-label use»). Cette crise est en partie justifiée pour des raisons de santé publique. En effet, la protection de la santé du consommateur entraîne des exigences strictes quant à la qualité et la sécurité des produits alimentaires. Ces derniers ne peuvent pas contenir de résidus de médicaments pouvant être néfastes à la santé.

Les substances médicamenteuses considérées comme nécessaires au traitement des animaux mais qui ne seront plus disponibles ont été dénommées «molécules orphelines». Dans cet article, le problème des molécules orphelines est essentiellement focalisé sur les animaux de rente et les substances pharmacologiquement actives. Les produits immunologiques et la disponibilité des médicaments pour les animaux de compagnie ne seront pas abordés.

## II. DEFINITION

Il n'existe pas à proprement parler de définition de molécule orpheline en médecine vétérinaire. En médecine humaine, deux types de critères peuvent être utilisés pour la définition des médicaments orphelins. Les premiers sont de nature épidémiologique et basés sur la prévalence d'une maladie. Un médicament obtient la dénomination de médicament orphelin si son promoteur peut établir qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention

ou au traitement d'une maladie affectant moins de cinq personnes sur dix mille dans l'Union européenne au moment où la demande est introduite, et qu'il n'existe pas de méthode de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette maladie qui soit satisfaisante et qui ait été autorisée dans l'Union européenne, ou, s'il en existe, que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que le médicament en question soit plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects. Un médicament peut également obtenir la dénomination de médicament orphelin si son promoteur peut établir qu'il est destiné au traitement, dans l'Union européenne, d'une maladie transmissible mettant la vie en danger ou gravement invalidante.

Les seconds critères sont de nature économique. Il faut pouvoir établir qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la mise sur le marché d'un médicament dans l'Union européenne procure une rentabilité suffisante pour justifier l'in-

vestissement nécessaire (Proposition de règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments orphelins, 1998).

En médecine vétérinaire, le problème des molécules orphelines a été mis en évidence par le VMRFG (veterinary mutual recognition facilitation group) et par le Comité pour les Médicaments Vétérinaires (CVMP) au sein de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA). Sans définition légale du statut de molécule orpheline vétérinaire, une substance, pour être éligible dans cette catégorie, doit faire défaut pour une des trois considérations suivantes: l'existence d'une indication majeure dans une espèce mineure; l'existence d'une indication rare dans une espèce majeure ou mineure; l'absence de thérapeutique alternative pour une indication donnée.

### III. ESPECES MAJEURES ET MINEURES, PAYS MINEURS

Sont considérées comme espèces majeures productrices d'aliments, les bovins et les ovins pour la production de viande, les bovins pour la production de lait, les porcins, les poulets (incluant les œufs) et les *Salmonidae*. Les autres espèces productrices d'aliments sont donc considérées comme espèces mineures. Elles comprennent les autres ruminants (autres *bovidae*, *caprinae*, *lamas*) et leur lait, les *cervidae* (renne et cerf), le lait de brebis, les autres espèces avicoles et leurs œufs (dindes, canards, oies, pigeons, pintades, faisans ou autres oiseaux gibiers, cailles, autruches), les autres espèces de poissons, les autres mammifères (chevaux, ânes, lapins), les abeilles (miel) et les autres espèces exotiques (Committee for Veterinary Medicinal Products, 1997). Il faut également tenir compte du fait que certains pays représentent un marché mineur pour une espèce donnée, ce qui n'incite pas l'industrie à investir dans l'enregistrement de certains produits, alors que ces produits existent dans d'autres pays européens. Ainsi, la Belgique est souvent considérée comme un pays mineur.

En Europe, le problème des molécules orphelines se pose essentiellement pour les espèces mineures. Une espèce

considérée comme mineure dans certains Etats Membres, peut être majeure dans un autre, par exemple, chèvres et brebis (production laitière) dans les pays du Sud de l'Europe. Pour ces espèces, il existe des indications thérapeutiques pour lesquelles aucun médicament n'est disponible légalement. La conséquence est l'utilisation illégale de médicaments pour lesquelles la santé du consommateur n'est pas garantie car il n'existe pas de limite maximale de résidus fixée pour une espèce donnée. Pour le cheval, la situation est particulière. Le cheval est considéré comme un animal de rente dans l'Union européenne mais beaucoup de substances utilisées en médecine pour les chevaux de sport ou de compagnie n'ont pas fait l'objet de l'établissement de limites maximales de résidus et sont condamnées à disparaître de l'arsenal thérapeutique du praticien vétérinaire.

### IV. HISTORIQUE

La disparition de certaines substances médicamenteuses utilisées depuis de nombreuses années est la conséquence de raisons réglementaires, économiques, scientifiques ou de santé publique.

Du point de vue réglementaire, la Directive Européenne 81/851 du Conseil de 1981 (Commission européenne, 1998a) et le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil de 1990 (Commission européenne, 1998c) imposent que pour toute molécule administrée chez un animal de rente soit fixée une limite maximale de résidus (LMR). On entend par résidus de médicaments vétérinaires, toutes substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation ainsi que leurs métabolites subsistant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré. La limite maximale de résidus est la teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais) que la Communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est recon-

nue comme acceptable dans ou sur les denrées alimentaires.

Le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil de 1990 (Commission européenne, 1998c) prévoit comme date limite le 1<sup>er</sup> janvier 2000 pour produire ces normes. L'impossibilité de déterminer des limites maximales de résidus a pour conséquence directe l'interdiction d'utilisation de ces molécules à partir de cette date. De nombreuses substances ont été introduites sur le marché vétérinaire avant l'introduction du règlement sur les limites maximales de résidus, entré en application en 1990. Ces anciennes substances ont dû être évaluées afin d'établir des LMR. Les substances pour lesquelles un dossier a été déposé avant le 1<sup>er</sup> janvier 1996 d'abord à la Commission puis à l'EMEA sont communément dénommées «substances défendues». Les dossiers sont évalués par un groupe de travail mandaté par le CVMP, le SRWP (Safety of Residues Working Party). La date limite pour l'évaluation des réponses des firmes aux questions a été fixée au mois de juillet 1999 afin de pouvoir se prononcer sur un statut de la molécule avant la date limite du 1<sup>er</sup> janvier 2000 (Commission européenne, 1997). Les produits contenant ces molécules peuvent être utilisés jusqu'à cette date. En revanche, les molécules pour lesquelles aucun dossier n'a été déposé sont dénommées «substances non défendues». Leur utilisation est interdite depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1997.

Le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil (Commission européenne, 1998c) prévoit la classification des molécules dans une des listes des annexes I, II, III et IV. L'annexe I contient les substances pharmacologiquement actives pour lesquelles des limites maximales de résidus ont été fixées. Les substances pour lesquelles il n'est pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus sont incluses dans l'annexe II. L'annexe III concerne les substances pour lesquelles une limite maximale provisoire a été fixée. Enfin, si quelque soit sa concentration, une substance présente dans les denrées alimentaires d'origine animale constitue un risque pour la santé du consommateur, celle-ci est incluse dans la liste de l'annexe IV.

Aucun médicament contenant une substance figurant dans l'annexe IV ne peut être administré aux animaux de rente. Les annexes sont complétées au fur et à mesure de l'avancement des travaux et publiées dans le Journal officiel des Communautés européennes.

La disparition de beaucoup de substances est essentiellement d'ordre économique. En effet, beaucoup de substances n'ont pas été défendues par les sociétés pharmaceutiques. Ces molécules étant indiquées pour des usages mineurs dans des espèces majeures ou mineures, l'investissement correspondant était considéré comme sans intérêt. D'autre part, beaucoup de demandes ont été retirées car les listes de questions élaborées par le groupe de travail et entérinées par le CVMP auxquelles les firmes pharmaceutiques devaient répondre nécessitaient un investissement jugé comme non rentable d'un point de vue économique. Enfin, les titulaires originaux n'ont pas défendu certaines substances du fait d'une perte de protection légale de la licence.

Du point de vue scientifique, les réponses aux questions pour certaines molécules défendues ont été jugées inadéquates avec comme conséquence l'impossibilité de recommander l'inclusion de ces molécules dans une des annexes prévues par le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil (Commission européenne, 1998c).

Enfin, d'un point de la santé publique, lors de l'évaluation approfondie des données sur les molécules défendues, certaines ont été considérées comme dangereuses pour la santé humaine et classées en Annexe IV du Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil (Commission européenne, 1998c). Les substances classées dans cette annexe sont interdites d'utilisation dans l'Union européenne.

## V. POINT DE VUE DES PARTIES INTERESSEES («INTERESTED PARTIES»)

Les parties intéressées par le problème de la disponibilité des médicaments sont les praticiens vétérinaires, relayés par les éleveurs, qui considèrent qu'il devient de plus en plus difficile de trai-

ter les animaux de rente. L'industrie pharmaceutique pour sa part est confrontée au problème de la mise à disposition d'une gamme complète de médicaments vétérinaires. Les pharmaciens d'officine sont également concernés. Le point de vue des parties intéressées est que le manque de disponibilité du médicament peut avoir comme conséquences des problèmes de santé et de bien-être animal, une absence de contrôle de certaines maladies mettant en danger la sécurité alimentaire et l'administration frauduleuse de médicaments autorisés ou non.

Pour l'industrie pharmaceutique, la cause principale de la crise actuelle est l'accroissement des exigences scientifiques autant pour le maintien des produits existant sur le marché que pour le développement de nouveaux produits. Ces exigences concernent la qualité du produit, la sécurité pour l'homme, l'innocuité pour l'animal et l'environnement et l'efficacité (Commission européenne, 1998<sup>a</sup>). En particulier, le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>e</sup>) sur l'établissement de limites maximales de résidus conduit à la disparition de nombreux produits. L'industrie estime que l'investissement pour maintenir les produits existant sur le marché concernent 40% du budget total de la recherche. De plus, certaines molécules étant sur le marché depuis plus de 20 ans ne bénéficient pas de protection avec comme conséquence que de nouvelles données sur une ancienne molécule pourraient être utilisées directement par les concurrents et seraient donc sans retour d'investissement. Pour les nouvelles molécules, les investissements ne seront considérés que pour des molécules promettant un marché important. En effet, les investissements pour les nouveaux produits ont augmenté de 50% tandis que la durée nécessaire pour mettre un produit sur le marché a augmenté de deux ans. Finalement, l'investissement pour des produits au marché mineur est considéré sans intérêt économique vu la faible part de marché.

Les éleveurs voient en la disparition de produits vétérinaires un risque pour la protection de la santé de leur cheptel

avec comme conséquence directe une chute de la rentabilité dans un secteur déjà largement touché par des problèmes directement liés à la santé publique (hormones, encéphalopathie spongiforme bovine, additifs, dioxine).

D'un point de vue éthique, le bien-être animal a pris ces dernières années une importance grandissante. La souffrance des animaux due à une indisponibilité de médicaments est de plus en plus considérée comme inacceptable par les praticiens vétérinaires.

Enfin, la protection du consommateur est certainement d'un poids considérable dans la balance qui oppose le principe de précaution à un relâchement de la législation en matière d'utilisation du médicament chez les espèces animales productrices d'aliments.

Cette situation a pour conséquence l'utilisation des médicaments en dehors de leur indication d'autorisation de mise sur le marché. Pour les praticiens vétérinaires, «l'off-label use» devient une nécessité pour certaines indications et espèces. Cet usage, utilisé selon le «système de cascade», est reflété dans la législation européenne (Commission européenne, 1998<sup>a</sup>) tenant compte que son application doit être restreinte à des situations où aucun produit disponible n'est autorisé pour une indication donnée.

## VI. LISTE DES MOLECULES ORPHELINES PROPOSEES

Une liste européenne des molécules orphelines a été établie par le CVMP sur base d'informations recueillies par le VMRFG.

L'élaboration de cette liste a été basée sur l'identification d'indications, dans les espèces majeures et mineures, pour lesquelles il n'est pas possible ou il ne sera plus possible après le 1<sup>er</sup> janvier 2000 de traiter les animaux avec des médicaments légalement autorisés. Tant les substances défendues que non défendues ont été considérées. Ces substances ont été confrontées à celles possédant un statut LMR afin de trouver une alternative. Une substance a été considérée comme molécule orpheline quand aucune alternative n'était possible pour une indication donnée dans une espèce donnée. Le

tableau I reprend les substances pour lesquelles aucune alternative n'est disponible dans l'Union européenne pour l'indication concernée. Notons que cette liste est provisoire et ne pourra être finalisée qu'une fois l'évaluation des anciennes substances terminée.

Nombre de ces substances n'ont pas été considérées comme molécules orphelines pour une des raisons suivantes: le CVMP était dans l'impossibilité de recommander l'inclusion de la molécule dans une des annexes du Règlement 2377/90 du Conseil

## VIII. LES SOLUTIONS

### Le cas de la médecine humaine

En médecine humaine, le problème des molécules orphelines s'est également posé. L'industrie pharmaceutique est peu intéressée à développer des médicaments pour le traitement des maladies rares et il incombe donc aux pouvoirs publics de mettre en place les incitants nécessaires et d'adapter les procédures administratives de façon à favoriser la disponibilité de médicaments destinés aux indications rares, mais répondant aux mêmes critères de qualité, sécurité et efficacité que les autres produits. Une proposition déposée en 1996 avait comme objectifs l'établissement d'une procédure européenne de désignation des médicaments orphelins et la mise en place d'incitants à la recherche, au développement et à la mise sur le marché des médicaments orphelins, avec en particulier l'octroi d'une exclusivité commerciale d'une durée de 10 ans. Soulignons qu'en médecine humaine, la plupart des maladies rares sont d'origine génétique et que donc le diagnostic, la prévention ou le traitement de ce type d'affections sont souvent difficiles. La procédure d'enregistrement pour ce type de produit se fait obligatoirement par voie centralisée (Falize et Pastoret, 1996; Pastoret *et al.*, 1998).

### Les solutions en médecine vétérinaire au niveau européen

Les solutions à apporter au niveau européen ont été récemment discutées à l'occasion d'une conférence sur la disponibilité du médicament vétérinaire en Europe (European Consultation on the Availability of Veterinary Medicinal Products, les 8 et 9 juillet 1999 à Bruxelles). Le but était de reconsidérer les procédures actuelles et les exigences nécessaires pour autoriser ou maintenir sur le marché des médicaments vétérinaires, d'en mesurer les conséquences sur la disponibilité de ces médicaments et de proposer des solutions pour en améliorer la disponibilité. Les participants étaient l'industrie (FEDESA, Fédération Européenne de la Santé Animale), les vétérinaires (FVE, Fédération Vétérinaire Européenne), les éleveurs (COPA, Committee of Agricultural

**Tableau 1**  
Liste européenne des molécules orphelines identifiées par le CVMP (octobre 1999).

Indications	Substances	Espèces
Anesthésie générale par injection	Narcobarbital Thiamylal  Thiopental sodique  Etorphine/diprenorphine	Porcs Bovins, moutons, chèvres, chevaux, porcs Bovins, chèvres, chevaux, porcs, lapins, oiseaux Bovins
Analgésie neuroleptique, sédation et prémédication de la narcose	Propionylpromazine Acepromazine	Bovins, chevaux, porcs Bovins, moutons, chèvres, chevaux, porcs
Sédation Tranquillisation, anxiolyse	Metomidate Diazepam	Porcs Bovins, mouton, chèvres, chevaux, ânes, porcs, volaille (et gibier)
Antagonisme des effets a-2 adrénergiques	Yohimbine	Bovins, cerfs
Nosémosé chez l'abeille Maladie proliférative du rein de la truite	Fumagillin	Abeille Truite

Un manque thérapeutique a également été identifié pour le traitement de la trichomoniose chez les bovins et la volaille et de l'histomonose chez les dindons pour lesquels les dérivés nitroimidazoles (dimétridazole, ronidazole et metronidazole) étaient précédemment utilisés. Ces substances ont cependant été incluses en annexe IV du Règlement 2377/90 du Conseil (Commission européenne, 1998c) et sont donc interdites d'utilisation.

### VII. LE CAS PARTICULIER DE LA BELGIQUE

En Belgique, une liste de molécules considérées comme orphelines ou manquantes a été élaborée après consultation d'organisations vétérinaires professionnelles, des facultés de médecine vétérinaire et d'experts de la Chambre pour les médicaments à usage vétérinaire de la Commission des médicaments. La liste qui comptait une centaine de molécules a été examinée par le VMRFG et adoptée après discussion par le CVMP.

(Commission européenne, 1998c) ou recommandait l'inclusion en annexe IV; la substance était en cours d'évaluation et le CVMP ne pouvait pas encore se prononcer; la substance était non défendue et il existait une alternative thérapeutique pour l'indication; la substance possédait un statut LMR (annexe I, II ou III) et était disponible dans au moins un des États membres. De nombreuses substances considérées comme manquantes en Belgique n'ont donc pas été considérées comme molécules orphelines au niveau européen car elles possédaient déjà un statut LMR. Par exemple, une forme galénique particulière manquante n'entre pas dans les critères de définition d'une molécule orpheline.

La liste européenne des molécules orphelines ne comporte finalement qu'une dizaine de substances. Le problème pour la Belgique est donc plus une question de disponibilité du médicament que de molécules orphelines en tant que telles. Rappelons que la Belgique est un pays souvent considéré comme mineur.

Organisations in the European Union et COGECA, General Committee for Agricultural Cooperation in the European Union), les pharmaciens (GPUE, Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne), les consultants vétérinaires (AVC, Association of Veterinary Consultants), des membres du CVMP, des représentants du VMRFG et de l'EMEA, de la Commission européenne (DG III, Direction générale de l'industrie; DG VI, Direction générale de l'agriculture; DG SANCO, Direction générale de la santé et de la protection du consommateur).

A l'issue de cette conférence, la Commission européenne a été sollicitée afin de trouver des solutions à un niveau légal et politique. Des propositions ont été faites par les parties intéressées en vue d'alléger la quantité de données normalement requises pour l'établissement des LMR et de faciliter les procédures d'enregistrement (Fédération Européenne de la Santé Animale, 1999<sup>a, b, c</sup>). Ces propositions devraient aboutir à un amendement de la Directive Européenne 81/851 (Commission européenne, 1998a) et une modification du Règlement (CEE) n° 2377 du Conseil (Commission européenne, 1998c).

Parmi les solutions proposées, on peut retenir:

- la création d'un fonds européen du médicament orphelin vétérinaire financé par l'Union européenne et géré par l'EMEA afin d'obtenir les données nécessaires à l'établissement de LMR pour les substances jugées indispensables. Ce fonds pourrait aussi alimenter la recherche de nouvelles molécules pour les espèces mineures pour lesquelles l'industrie pharmaceutique refuse d'investir pour des raisons économiques;
- une des propositions essentielles est de fixer des LMR pour toutes les espèces. En effet, d'après le Règlement (CEE) n° 2377 du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>c</sup>), des LMR doivent être établies pour chaque espèce et chaque tissu consommable: muscles, foie, reins, graisse (graisse et peau pour les porcs et la volaille), œufs, lait et miel. Une ligne directrice émanant du CVMP permet dans une certaine

mesure l'extrapolation des LMR des espèces majeures vers les espèces mineures correspondantes. La nouvelle proposition prévoit que lors de la soumission de données pour une espèce majeure, les LMR attribuées devraient s'appliquer à toutes les espèces. En particulier, les LMR pour les tissus consommables et le lait des ovins et des caprins devraient être les mêmes que pour les bovins. Les LMR pour les œufs de poule devraient être applicables à toutes les espèces d'oiseaux. De plus, les LMR ne devraient être établies que pour deux tissus (les muscles et un autre tissu cible), avec en plus les œufs et le lait si nécessaire;

- un assouplissement du «système de cascade» tel que décrit à l'article 4.4 de la Directive 81/851 CEE du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>a</sup>). Le «système de cascade», comme récemment transposé dans la législation belge, permet en Belgique d'utiliser exceptionnellement un médicament pour un petit nombre d'animaux d'une espèce et une affection en dehors des indications autorisées de façon à éviter aux animaux des souffrances inacceptables. Pour cela la substance active doit être contenue dans un médicament à usage vétérinaire, ou humain s'il n'existe pas à usage vétérinaire, et être autorisé en Belgique ou faire l'objet d'une autorisation européenne selon la procédure centralisée. Si un tel médicament n'existe pas, un médicament préparé extemporanément peut être prescrit. De plus, pour les animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, le médicament ne peut contenir que des substances contenues dans un médicament vétérinaire enregistré pour de tels animaux. Ceci implique que la substance contenue dans le médicament doit avoir un statut LMR dans une annexe I, II ou III pour l'espèce de destination. Ce «système de cascade» est autorisé en tenant compte d'un délai d'attente minimal de 7 jours pour les œufs et le lait, 28 jours pour la viande de volaille et de mammifère y compris les graisses et les abats et de 500 degrés-jours pour la viande de poisson. Les parties intéressées ont

proposé un amendement de la Directive 81/851 du Conseil permettant, à la condition qu'un produit soit enregistré dans un des Etats membres pour une espèce et qu'une LMR soit fixée pour cette espèce, d'utiliser ce produit dans une espèce apparentée (mammifères, oiseaux, poissons) sans qu'il soit nécessaire d'établir une LMR pour chaque espèce apparentée. Ce «système de cascade» modifié ne pourrait s'appliquer que si aucun médicament approprié à l'indication n'est légalement mis sur le marché dans l'Etat membre;

- une proposition, plus discutable, est d'autoriser l'utilisation de produits sans LMR dans des circonstances exceptionnelles pour laquelle un temps d'attente suffisamment long serait appliqué;
- le choix de la méthode la plus appropriée pour l'identification des chevaux de sport non destinés à la consommation humaine de façon à ce qu'ils puissent être traités avec des substances ne possédant pas de LMR;
- l'incitation de l'Industrie à investir dans des produits considérés sans retour économique: le Règlement (CEE) n° 2377 du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>c</sup>) devrait être modifié afin de garantir une protection de 10 ans (exclusivité commerciale) aux sociétés pharmaceutiques qui ont investi dans l'élaboration de LMR d'une substance. Les amendements législatifs devraient être construits de manière à ce qu'ils ne constituent pas un obstacle au développement de produits pour les espèces mineures et les usages mineurs;
- au niveau administratif, des propositions visent à alléger les exigences et les procédures d'enregistrement pour les médicaments vétérinaires existants et innovants. Pour les médicaments existants, une disponibilité paneuropéenne pourrait être établie de sorte que si un produit est autorisé dans au moins 3 Etats membres conformément à la Directive 81/851 CEE du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>a</sup>), l'autorisation dans les autres pays membres ne nécessiterait que les

redevances et la fourniture de données administratives (résumé des caractéristiques du produit) et de pharmacovigilance sans qu'un dossier complet soit nécessaire. Le système de renouvellement quinquennal serait remplacé par un système de surveillance adapté et de mise à jour du dossier initial;

- une autre solution proposée est de modifier les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe actuellement trois procédures d'enregistrement: la procédure centralisée, la reconnaissance mutuelle et la procédure nationale. Pour la première, la procédure se fait à l'EMA via le CVMP. La procédure centralisée est obligatoire pour tous les produits issus de la biotechnologie, essentiellement immunologiques, et facultative pour les nouvelles molécules n'ayant jamais été utilisées en médecine vétérinaire. Un produit approuvé peut être mis sur le marché dans tous les Etats membres de l'Union Européenne. La procédure décentralisée, ou dite de reconnaissance mutuelle, prévoit la soumission de dossiers d'enregistrements dans plus d'un des pays membres de l'Union européenne. Les pays ont conservé la liberté de refuser l'autorisation de mise sur le marché pour des raisons de santé publique, de santé animale et d'écotoxicité. Un groupe de concertation, le VMRFG, a été mis en place afin d'examiner les demandes et de faciliter les reconnaissances mutuelles. La reconnaissance mutuelle concerne le plus souvent des molécules déjà utilisées en médecine vétérinaire et des produits immunologiques non issus de la biotechnologie.

Cette procédure permet un enregistrement rapide (90 jours) dans les pays concernés. Ceux-ci sont choisis par le demandeur de l'AMM. Enfin, la procédure nationale ne s'applique que lorsqu'un produit est destiné à être commercialisé dans un seul Etat membre. Une modification intéressante de ces procédures serait que tous les nouveaux médicaments vétérinaires passent par la procédure cen-

tralisée. Un élargissement du champ d'application de la procédure centralisée à une plus grande gamme de produits contribuerait certainement à améliorer la situation des pays mineurs où souvent l'accès au marché est considéré sans intérêt économique par les firmes pharmaceutiques.

Suite à la conférence sur la disponibilité du médicament vétérinaire, un groupe de travail a été créé, l'«European Task Force», comprenant des membres du secrétariat de l'EMA, de la Commission européenne, du CVMP, du VMRFG et des parties intéressées. Ce groupe de travail est chargé d'établir une stratégie définissant les tâches nécessaires pour que les médicaments essentiels soient accessibles aux praticiens vétérinaires et pour que les propositions citées plus haut soient mises en œuvre. Ces propositions risquent cependant de se trouver confrontées à l'application du principe de précaution souvent pris en considération pour la protection du consommateur.

#### **Le cas particulier de la Belgique**

Comme nous l'avons déjà évoqué, la situation en Belgique relève plus d'un problème de disponibilité du médicament que d'un problème de molécule orpheline en tant que tel. La situation est complexe étant donné que la Belgique est considérée comme un pays mineur et cumule donc les handicaps. Rappelons que le système de cascade vient d'être transcrit dans notre législation (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement et Ministère des Classes Moyennes et de l'Agriculture, 1999).

En ce qui concerne l'importation des médicaments, un arrêté royal (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement, 1999) permet l'importation de médicaments non enregistrés figurant sur une liste comportant 15 molécules. Outre ces molécules, l'article 4 de la directive 81/851 CEE du Conseil (Commission européenne, 1998<sup>a</sup>) doit être interprété comme interdisant d'importer dans un Etat membre un médicament en vue de le mettre sur le

marché ou de l'administrer sans qu'une autorisation ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente (Cour de justice des communautés européennes, 1996).

## **IX. CONCLUSIONS**

L'application de la réglementation européenne en matière de mise sur le marché des médicaments à usage vétérinaire risque de créer un vide thérapeutique dans un proche avenir avec des conséquences dommageables pour le bien-être animal, la santé animale, la santé publique et la liberté thérapeutique. Cette situation serait encore plus dramatique en Belgique étant donné l'étroitesse de son marché. Ces circonstances ne seront que partiellement et progressivement compensées par l'accès à de nouveaux produits enregistrés selon la procédure européenne centralisée. Les parties intéressées par le développement et l'utilisation des médicaments à usage vétérinaire s'en sont émues et des solutions sont actuellement à l'étude. Les solutions proposées visent à garantir la disponibilité des molécules essentielles et à respecter la protection du consommateur.

## **SUMMARY**

### **Orphan drugs in veterinary medicine.**

The availability of veterinary medicines in the European Union becomes a major problem for food producing animals because a lot of substances will be lost at the end of this century. These substances, named orphan drugs, are actually considered by the interested parties. This paper presents the background of this situation and the solutions proposed to improve the availability of medicines in the European Union, taking into account the particular situation in Belgium.

## BIBLIOGRAPHIE

- COMMISSION EUROPEENNE. Règlement (CE) n° 454/97 du Conseil du 3 mars 1997 modifiant le règlement (CEE) n° 2377/90 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. *Journal officiel des Communautés européennes*, 1997, L 67/1.
- COMMISSION EUROPEENNE. Directive 81/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, 1998<sup>a</sup>, 5, 11-51.
- COMMISSION EUROPEENNE. Proposition de règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments orphelins. 98/C 276/05. *Journal officiel des Communautés européennes*, 1998<sup>b</sup>, C276, 7-11.
- COMMISSION EUROPEENNE. 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. *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, 1998<sup>c</sup>, 5, 119-127.
- COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species (EMEA/CVMP/153a/97). 1997, 1-6.
- COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on 17 March 1999 (EMEA/CVMP/151/99). 1999<sup>a</sup>, 1-17. Arrêt de la Cour
- COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Update of the Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on 14 October 1999 (EMEA/CVMP/731/99). 1999<sup>b</sup>, 1-16.
- COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTES EUROPEENNES. Arrêt de la Cour (première chambre), «Médicaments vétérinaires – Directives 81/851/CEE et 90/676/CEE», 21 mars 1996, 11-19.
- FALIZE F., PASTORET P-P. Les nouvelles procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires au sein de l'Union Européenne: les répercussions en Belgique. *Ann. Méd. Vét.*, 1996, 140, 329-339.
- FEDERATION EUROPEENNE DE LA SANTE ANIMALE. Conclusions and recommendations of the workshop 1: residues of veterinary medicinal products and consumer protection [en ligne, adresse URL: <http://www.fedesa.be/medavailability/Ccl-wk1.htm>] consulté le 04/11/1999<sup>a</sup>.
- FEDERATION EUROPEENNE DE LA SANTE ANIMALE. Conclusions and recommendations of the workshop 2: practical and safe use of veterinary medicines [en ligne, adresse URL: <http://www.fedesa.be/medavailability/Ccl-wk2.htm>] consulté le 04/11/1999<sup>b</sup>.
- FEDERATION EUROPEENNE DE LA SANTE ANIMALE. Conclusions and recommendations of the workshop 1: marketing authorisation requirements and procedures [en ligne, adresse URL: <http://www.fedesa.be/medavailability/Ccl-wk3.htm>] consulté le 04/11/1999<sup>c</sup>.
- MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT ET MINISTERE DES CLASSES MOYENNES ET DE L'AGRICULTURE. Arrêté royal du 29 juin 1999 fixant les conditions de la prescription de médicaments par le médecin vétérinaire. *Moniteur belge* du 03.09.1999, 32850-32851.
- MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT. Arrêté royal du 29 juin 1999 déterminant les conditions et modalités d'importation et de détention de certains médicaments à usage vétérinaire. *Moniteur belge* du 03.09.1999, 32853-32854.
- PASTORET P.P., FALIZE F., LAURIER L. Nouvelles structures de l'enregistrement des médicaments vétérinaires en Belgique. *Ann. Méd. Vét.*, 1998, 142, 93-100.