

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHESE

Nouvelles structures de l'enregistrement des médicaments vétérinaires en Belgique

PASTORET P.P.*, FALIZE F.***, LAURIER L.**

* Service d'Immunologie – Vaccinologie
Faculté de Médecine vétérinaire – Université de Liège B43b
20, boulevard de Colonster – Sart Tilman – B-4000 Liège, Belgique

** Inspection générale de la Pharmacie
Ministère de la Santé publique

RESUME. L'Union européenne s'est dotée depuis le 1^{er} janvier 1995 d'une Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments, basée à Londres, en charge des médicaments tant humains que vétérinaires. L'Agence fournit des avis à la Commission de l'Union européenne par l'intermédiaire soit du comité des spécialités pharmaceutiques (CPMP) soit du comité des médicaments vétérinaires (CVMP). Depuis le 1^{er} janvier 1998, la procédure européenne décentralisée (reconnaissance mutuelle) supplante les procédures nationales dans la majorité des cas. En Belgique, le Ministre en charge de la Santé publique au niveau fédéral a récemment adapté la structure d'enregistrement au niveau national pour mieux répondre aux nouveaux besoins créés par les procédures européennes en créant une chambre vétérinaire indépendante chargée de l'évaluation des produits vétérinaires tant du point de vue de leur qualité que de leur innocuité et leur efficacité.

INTRODUCTION

L'Union Européenne s'est dotée depuis janvier 1995 d'une Agence chargée de l'évaluation des médicaments (EMEA) afin d'harmoniser leurs caractéristiques et leurs critères d'évaluation lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union. Cette Agence siège à Londres et se préoccupe tant des médicaments à usage humain qu'à ceux destinés aux animaux, dont les produits immunologiques. L'EMEA a été instituée par le Règlement (CEE) du Conseil n° 2309/93 du 22 juillet 1993. Elle est chargée de coordonner les ressources scientifiques existant dans les Etats Membres, en vue de l'évaluation unique réalisée dans le cadre de la procédure centralisée et d'arbitrer les différends qui peuvent surgir entre Etats Membres lors d'une évaluation réalisée dans le cadre de la procédure décentralisée. Elle coordonne les activités de pharmacovigilance entre Etats Membres pour les médicaments à usage humain et vétérinaire.

L'Agence se compose d'un Conseil d'administration et de deux Comités scientifiques, chargés de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain (CPMP) ou vétérinaire (CVMP) et, enfin, d'un secrétariat permanent.

Au niveau plus spécifiquement vétérinaire (santé animale), l'Agence est en plus chargée d'évaluer les répercussions pour la Santé publique, de l'emploi des médicaments vétérinaires administrés aux animaux de rente. Pour ce faire, elle est chargée de fixer pour toutes les substances pharmacologiquement actives circulant actuellement au sein de l'Union Européenne les limites maximales de résidus (LMR) tolérables dans les denrées alimentaires et de les classer parmi quatre catégories (Falize et Pastoret, 1996).

Cette procédure de classement est en cours et aurait dû se terminer pour le 1^{er} janvier 1997. Le Conseil de l'Union Européenne a cependant

décidé de postposer cette date limite jusqu'à l'an 2000 afin de permettre à cette procédure communautaire de se poursuivre dans de bonnes conditions scientifiques et de ne pas priver les vétérinaires et les utilisateurs de substances nécessaires à la sauvegarde de la santé animale.

C'est la Commission européenne qui est chargée de donner un caractère obligatoire aux avis scientifiques de l'Agence tant en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments innovateurs (procédure centralisée) que lors des différends entre Etats Membres (procédure décentralisée). C'est elle aussi qui adopte les recommandations de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

Les nouvelles procédures d'enregistrement des médicaments au sein de l'Union européenne ont déjà fait l'objet d'une note d'information dans cette même revue (Falize et Pastoret, 1996).

EVOLUTION DES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS VETERINAIRES EN EUROPE.

Fixation des limites maximales de résidus (LMR)

Comme mentionné précédemment toutes les substances médicamenteuses administrées aux animaux de rente (hormis les vaccins à moins qu'ils ne contiennent un excipient pharmacologiquement actif) doivent être examinées en vue de déterminer la limite maximale de résidus tolérable. Le travail engendré par l'examen des anciennes molécules déjà mises sur le marché était d'une telle importance que l'échéance antérieurement fixée (1^{er} janvier 1997) a dû être reportée. Ainsi le règlement (CEE) n° 434/97 du Conseil du 03 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 a modifié la date butoir de l'examen des limites maximales de résidus pour les anciennes substances destinées aux animaux de rente. En effet, l'échéance du 1^{er} janvier 1997 est désormais prolongée pour les substances pour lesquelles des dossiers de demande d'établissement de LMR ont été déposés auprès de la Commission ou de l'EMEA avant le 1^{er} janvier 1996:

- jusqu'au 1^{er} janvier 1998 pour les dérivés du pyrazolidone, les nitroimidazoles, l'acide arsanilique et les phenylbutazones et,
- jusqu'au 1^{er} janvier 2000 pour les autres substances.

Les molécules non classées dans une des annexes (I, II, III) du règlement 2377/90 dans les derniers délais impartis ne pourront plus être utilisées chez les animaux de rente.

Procédures européennes d'enregistrement

A partir du 1^{er} janvier 1998, comme le prévoit la directive 93/40/CEE modifiant les directives 81/851/CEE et 81/852/CEE, tous les nouveaux médicaments introduits dans

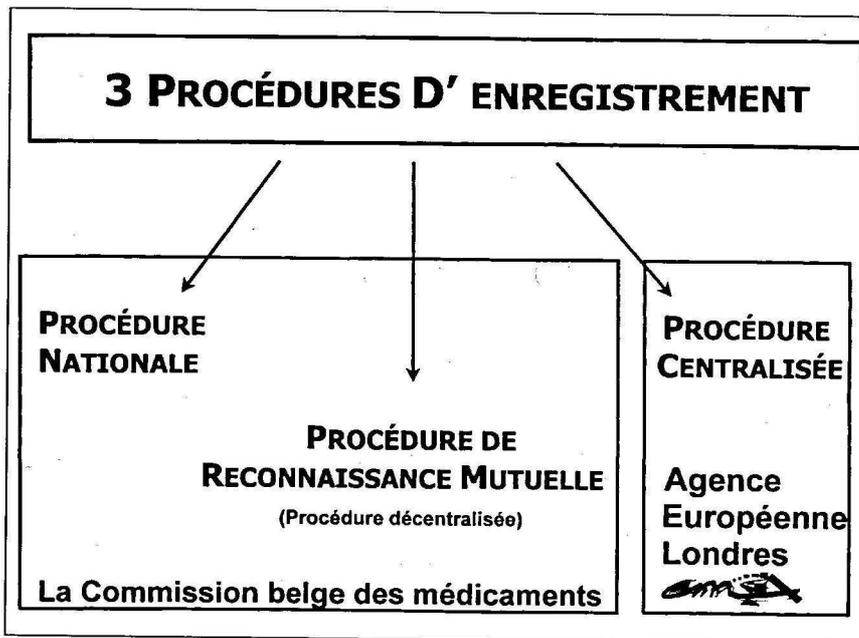


Figure 1

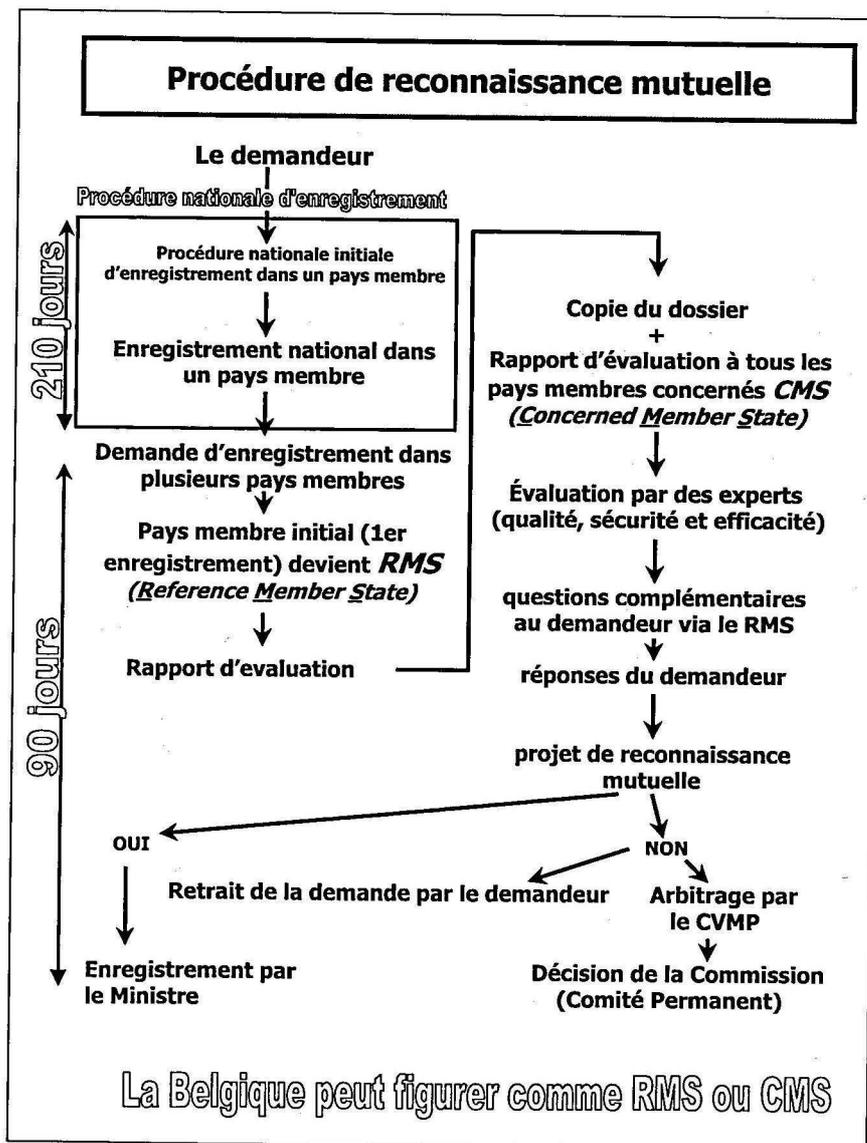


Figure 2

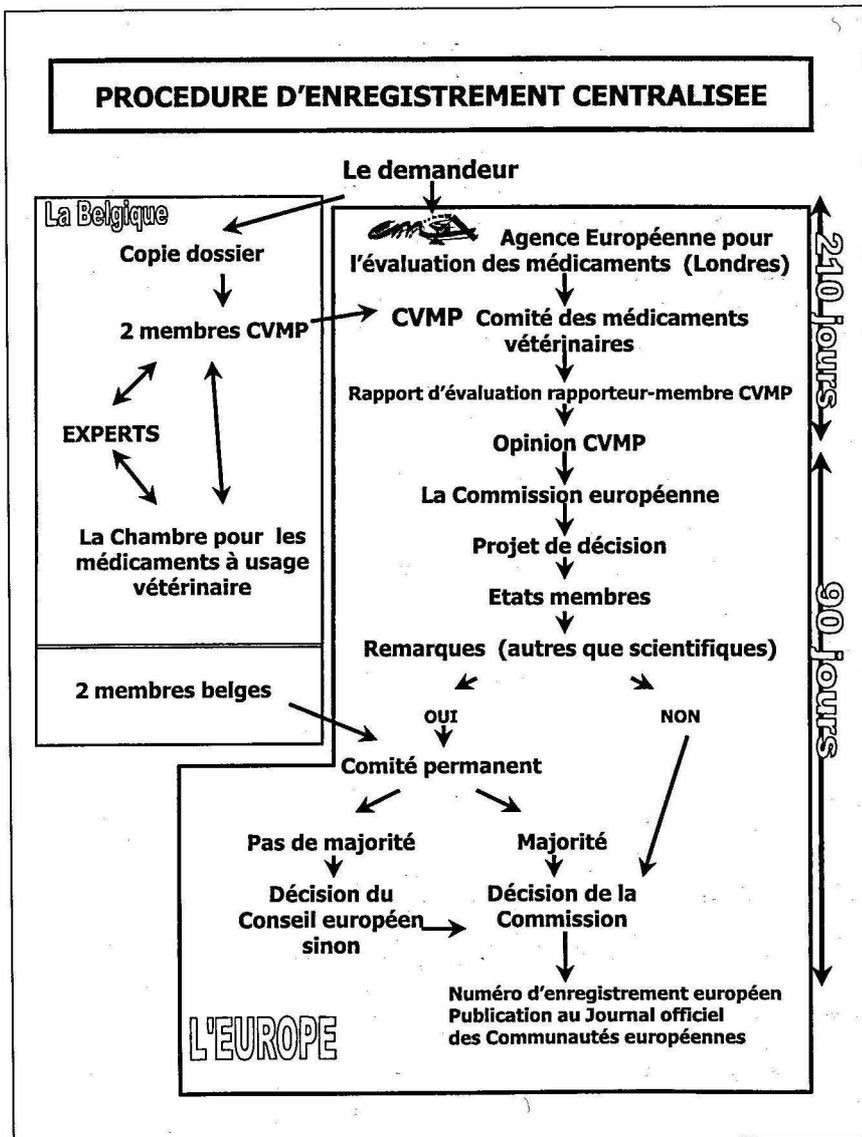


Figure 3

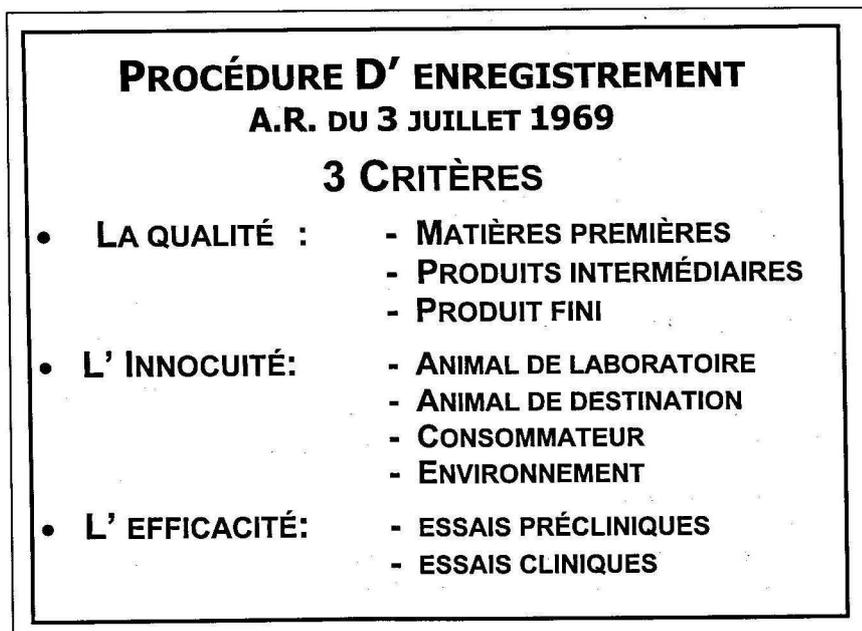


Figure 4

l'Union européenne devront utiliser la procédure européenne centralisée ou décentralisée dès que l'AMM sera demandée dans plus d'un état membre. La procédure nationale ne subsistera que pour l'autorisation de substances uniquement utilisées dans le pays où l'autorisation a été obtenue (figures 1, 2, 3).

Comme on peut le constater dès le 1^{er} janvier 1998, les procédures européennes d'enregistrement vont prendre le dessus sur les procédures nationales. Comme les délais d'examen des dossiers fixés par les procédures européennes sont particulièrement contraignants et afin de mieux répondre à ces nouvelles contraintes, la Belgique a adapté et modifié son système actuel d'enregistrement des médicaments.

NOUVELLES STRUCTURES D'ENREGISTREMENT EN BELGIQUE

A la lecture de ce qui précède on se rend compte que les nouvelles structures mises en place au niveau de l'Union européenne ne sont pas sans répercussion au niveau national.

Certains pays de l'Union européenne ont anticipé cette évolution et se sont dotés d'une agence nationale autonome d'évaluation des médicaments vétérinaire et humain en vue de mieux s'adapter aux nouvelles procédures européennes. D'autre part, il apparaît de plus en plus clairement que l'évaluation des médicaments vétérinaires diffère de celle des médicaments à usage humain, car il faut non seulement se préoccuper des critères de qualité, sécurité et efficacité de la molécule en santé animale, mais également, pour ceux destinés aux animaux de rente, des répercussions de leur utilisation pour la santé publique (figure 4). En outre, le marché du médicament vétérinaire diffère profondément de celui du médicament humain. En effet, contrairement à ce qui est observé en médecine humaine où les vaccins ne représentent qu'un pourcentage du marché, le marché vétérinaire se caractérise par l'importance que prennent les biologiques (± 20 à 25%) (Zanker *et al.*, 1997), les anthelminthiques et les antibiotiques.

Du fait des critères définis pour l'éligibilité à une procédure européenne centralisée, la majorité des demandes actuelles concernent des vaccins.

Dès lors, la création en Belgique de deux comités exécutifs, humain et vétérinaire, s'imposait, en opposition à la situation existante où coexistaient au niveau de la commission d'enregistrement des médicaments, plusieurs groupes de travail spécifiques (qualité, toxico-pharmaco-clinique, vétérinaire) chapeautés par un seul comité exécutif. C'est ainsi qu'un arrêté modifiant l'arrêté royal du 03/07/1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et instituant un comité exécutif séparé (chambre pour les médicaments à usage vétérinaire) a été publié (Moniteur belge du 18/11/1997). La création d'une chambre vétérinaire s'est accompagnée du recrutement d'experts internes (vétérinaires, pharmaciens) lesquels préparent l'évaluation des dossiers dans les disciplines qui leur sont attribuées.

LA CHAMBRE VETERINAIRE

La nouvelle Commission prévoit donc l'existence de deux chambres, l'une humaine et l'autre vétérinaire ce qui suppose la dissolution des groupes de travail précédents.

Les chambres humaine et vétérinaire sont donc chargées de l'examen du médicament sous tous ses aspects: qualité, innocuité et efficacité, conformément à la pratique en vigueur au niveau européen. Le rapport d'évaluation d'un médicament comportera désormais ces différents aspects; d'autre part, afin de simplifier et d'uniformiser les procédures, la base de l'évaluation aura la même structure, qu'elle soit destinée à une procédure nationale, européenne décentralisée ou européenne centralisée, conforme à celle utilisée dans le cadre des procédures européennes de l'Agence du médicament de Londres (EMEA). Les avis émis par les chambres sur les demandes d'enregistrement des médicaments sont transmis au Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions pour approbation (figure 5).

L'essentiel de ce nouvel arrêté peut se résumer comme suit:

«La commission des médicaments est constituée par deux chambres, c'est-à-dire la chambre pour les médicaments à usage humain et la chambre pour les médicaments à usage vétérinaire, qui donnent avis sur les demandes d'enregistrement des médicaments, respectivement à usage humain et à usage vétérinaire».

«Les membres de la chambre pour les médicaments à usage vétérinaire sont choisis en raison de leur qualification dans les disciplines suivantes:

- toxicologie, pharmacologie et pharmacothérapie;
- vaccino-logie;
- médecine vétérinaire clinique;
- analyse des médicaments à usage vétérinaire;
- pharmacie galénique».

Comme on peut le constater, les aspects de qualité, d'efficacité et d'innocuité sont représentés dans cette chambre de même que ceux relatifs à la santé publique (détermination des limites maximales de résidus). La vaccino-logie, y est également représentée, contrairement aux intitulés de la chambre pour les médicaments à usage humain, vu l'importance des vaccins dans le marché du médicament à usage vétérinaire.

En outre, sont membres de droit, avec voix consultative: l'Inspecteur général de la Pharmacie ou son délégué; le Directeur général de l'Agence fédérale du contrôle nucléaire, ou son délégué, lorsque la demande d'enregistrement concerne un médicament à base de radio-isotopes ou un médicament traité par les radiations ionisantes;

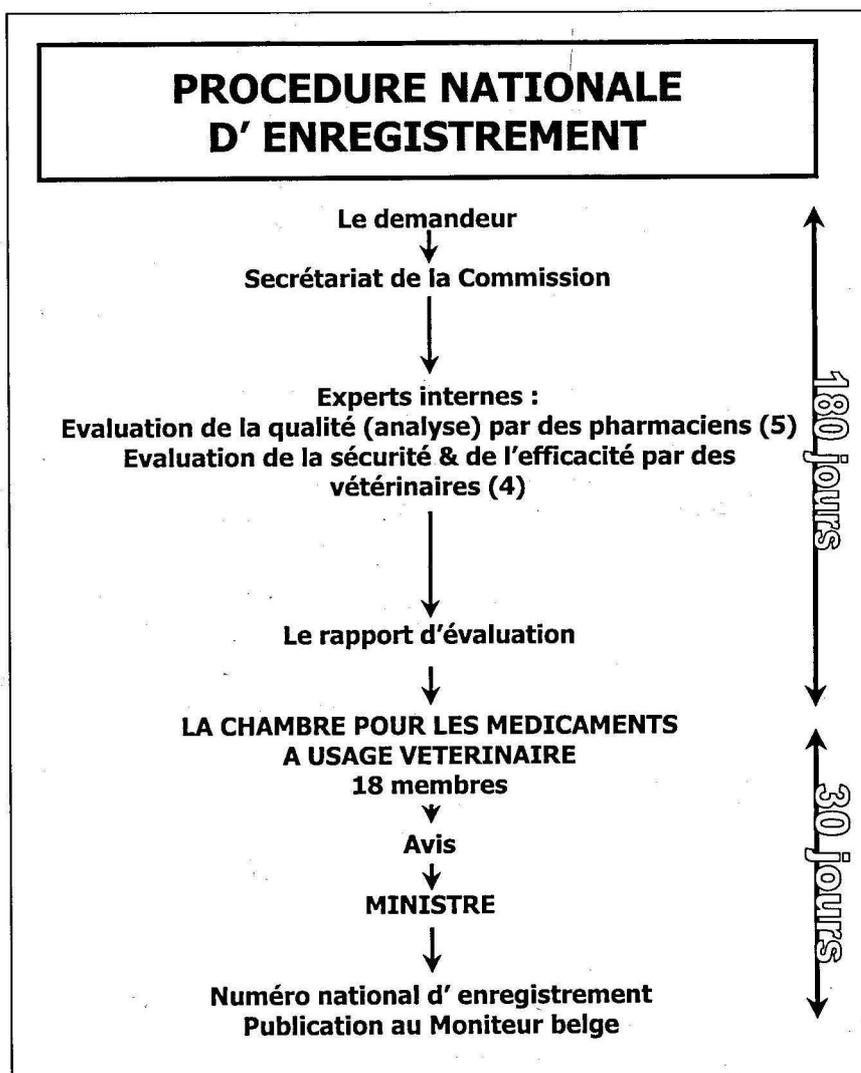


Figure 5

- le directeur de l'Institut Scientifique de la Santé Publique – Louis Pasteur ou son délégué;
- le fonctionnaire dirigeant de l'Institut d'expertise vétérinaire ou son délégué.

La chambre pour les médicaments à usage vétérinaire est composée d'un président, d'un vice-président et seize membres, tous âgés de 65 ans maximum.

Les membres de la chambre sont assistés par des experts associés au secrétariat, dénommés experts internes (analystes, vétérinaires), lesquels préparent l'évaluation des dossiers dans les disciplines qui leur sont attribuées.

Deux experts vétérinaires internes encadrés par un senior jouant le rôle de coordinateur font déjà partie de la «cellule vétérinaire». Un quatrième est prévu pour le début de l'année 1998. Ils sont assistés d'experts analytiques (pharmaciens) encadrés par un senior coordinateur.

Ces experts internes ont été recrutés lors d'une entrevue, notamment en fonction de leurs compétences dans les domaines particuliers du médicament vétérinaire: détermination des limites maximales de résidu, biostatistique et essais cliniques, vaccinologie.

Il restera néanmoins possible de faire appel, sur proposition de la chambre, aux compétences (réalisation de travaux temporaires ou de

rapports) d'experts externes, choisis sans limite d'âge, en raison de leur qualification dans la matière à traiter. Enfin, en cas de nécessité, la chambre pourra constituer des groupes de travail ad hoc afin de l'aider dans ses évaluations. Le secrétariat de cette nouvelle chambre reste assuré par les fonctionnaires pharmaciens, désignés par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions, sous la direction du Conseiller général de la pharmacie.

CONCLUSIONS

L'évaluation des demandes d'enregistrement des médicaments au niveau européen, ainsi que les spécificités propres aux médicaments à usage vétérinaire ont conduit les autorités belges (Ministère de la Santé publique, Inspection Générale de la Pharmacie) à modifier les structures d'enregistrement au niveau national; la principale nouveauté réside dans la création d'une chambre autonome destinée à l'examen des médicaments à usage vétérinaire. Ces nouvelles structures permettront une meilleure intégration du système national dans les structures européennes par une harmonisation des procédures et le respect obligé des délais imposés. Parallèlement à ces nouvelles structures, les autorités belges ont décidé d'élargir le Conseil d'administration du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) à deux professeurs ti-

tulaires vétérinaires chargés de la rédaction d'un répertoire commenté des médicaments vétérinaires à l'usage des praticiens vétérinaires et des pharmaciens.

ABSTRACT

New procedure for registration of veterinary medicinal products in Belgium

The European Union has created, beginning of 1995 the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), based in London, which is in charge of medicinal products used both in human and veterinary medicines. The Agency gives opinions to the European Commission through either the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) and the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Since 1st January 1998, the european decentralized procedure for the evaluation of medicinal products will superseed most of the national procedures. In Belgium, the Minister in charge of public health has recently adapted the national structure of registration to the european ones by creating an independent unit in charge of the evaluation of Veterinary Medicinal Products from the point of view of Quality, Safety and Efficacy.

BIBLIOGRAPHIE

FALIZE F., PASTORET P.P. Les nouvelles procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires au sein de l'Union européenne - leurs répercussions en Belgique. *Ann. Méd. vét.*, 1996, **140**, 329-339.

ZANKER S., VERSCHUEREN C., LEUNEN J. Market for veterinary vaccines and future perspectives. In. Socio-economic and ethical aspects. *Veterinary Vaccinology*, Edited by Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P., Verschueren C., 1997, Elsevier Science.