



Agence nationale
du médicament
vétérinaire

RAPPORT SUR LA DISPONIBILITE DU MEDICAMENT VETERINAIRE EN FRANCE

Janvier 2004

Préparé par

**Gérard MOULIN, Patrick DEHAUMONT,
Marie-Françoise GUILLEMER, Dominique MOUROT
AFSSA/ANMV**

En collaboration avec :

Robert ALLAIRE, Claude ANDRILLON, Marie-Anne BARTHELEMY, Michel BAUSSIER, Jacques BOISSEAU, Thierry CHAMBON, Jérôme DEFACHELLES, Odile DELFORGE, Bertrand FAROULT, Olivier FORTINEAU, Catherine LAMBERT, Guy LORGUE, Jean-Pierre ORAND, François VEDEAU.

Remerciements :

Pour l'élaboration de ce rapport, un groupe de travail a été sollicité et nous tenons à remercier les participants pour leur active participation.

Présidence du groupe : Patrick DEHAUMONT

Participants du groupe de travail :

- Robert ALLAIRE, Syndicat National des Vétérinaires Français (SNVF).
- Claude ANDRILLON, Syndicat National des Vétérinaires d'Exercice Libéral (SNVEL)
- Marie-Anne BARTHELEMY, Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV)
- Michel BAUSSIER, Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires (CSOV)
- Jacques BOISSEAU, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (AFSSA/ANMV)
- Thierry CHAMBON, Syndicat National des Vétérinaires d'Exercice Libéral (SNVEL)
- Jérôme DEFACHELLES, Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV)
- Odile DELFORGE, Direction Générale de la Santé (DGS – SD3B)
- Bertrand FAROULT, Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV)
- Olivier FORTINEAU, Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV)
- Marie-Françoise GUILLEMER, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (AFSSA/ANMV)
- Catherine LAMBERT, Direction Générale de la Santé (DGS – SD3B)
- Guy LORGUE, Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV)
- Gérard MOULIN, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (AFSSA/ANMV)
- Dominique MOUROT, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (AFSSA/ANMV)
- Jean-Pierre ORAND, Direction Générale de l'Alimentation (DGAL – BPVAA)
- François VEDEAU, Direction Générale de l'Alimentation (DGAL – BPVAA)

Liste des abréviations utilisées dans le rapport

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AIEMV : Association Interprofessionnelle pour l'Etude du Médicament Vétérinaire

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products (Comité des Médicaments Orphelins)

CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products (Comité des Spécialités Pharmaceutiques)

CSOV : Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires

CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products (Comité des Médicaments Vétérinaires)

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DGS : Direction Générale de la Santé

DJA : Dose journalière autorisée

EMEA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments)

IFAH : International Federation of Animal Health

LMR : Limites maximales de résidus

R & D : Recherche et Développement

SIMV : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif

SNGTV : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

SNVF : Syndicat National des Vétérinaires Français

SNVEL : Syndicat National des Vétérinaires d'Exercice Libéral

UE : Union Européenne

Résumé

La mission confiée par le Ministre chargé de l'Agriculture et le Ministre délégué à la Santé a pour objet « d'évaluer les différentes causes de la faiblesse de l'arsenal thérapeutique disponible et de déterminer les actions d'ores et déjà possibles et les pistes d'actions pouvant être envisagées pour remédier à cette situation». Un groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires, piloté par le directeur de l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (ANMV), a été mis en place à cette fin.

Le dispositif réglementaire et législatif existant

La réglementation du médicament vétérinaire est très voisine de celle du médicament humain, cependant pour le médicament vétérinaire des dispositions supplémentaires visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et à protéger l'environnement ont été introduites.

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le demandeur doit utiliser une des trois procédures d'AMM, la procédure centralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure nationale. Dans ce but, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires doivent déposer auprès des autorités compétentes un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ce dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation scientifique qui a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, l'inscription des principes actifs dans une des annexes du règlement LMR 2377/90 CEE est une condition préalable obligatoire, mais non suffisante pour obtenir une AMM. Les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente minimal que doit respecter le détenteur 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. Il est basé sur des limites maximales de résidus (LMR) fixées au plan communautaire pour chaque molécule.

La mise en place au plan communautaire du règlement LMR a ainsi constitué une étape majeure pour protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale.

La prescription de médicaments vétérinaires obéit quant à elle à des règles voisines de celles concernant les médicaments destinés à l'Homme. La prescription plus largement requise qu'en médecine humaine doit, au plan réglementaire, se matérialiser le plus souvent par la rédaction d'une ordonnance. Cependant, à la différence de la plupart des médecins, les vétérinaires peuvent délivrer eux-mêmes les médicaments vétérinaires.

Principales causes du manque de disponibilité des médicaments

La principale cause du manque de diversité des médicaments vétérinaires est probablement liée à l'étroitesse du marché des médicaments vétérinaires qui ne représente que 3 % du marché du médicament destiné à l'Homme. Le marché vétérinaire est de plus très fragmenté du fait de la multiplicité des espèces.

Il existe une certaine analogie entre le problème vétérinaire et celui du médicament pédiatrique pour lequel les prescriptions sont souvent réalisées en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

L'augmentation des exigences réglementaires et scientifiques dans le cadre de l'évaluation a aussi certainement contribué au déficit croissant de médicaments vétérinaires. La mise en place de la loi sur la pharmacie vétérinaire en 1975 a permis une amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires alors sur le marché et a abouti à une sécurisation accrue de leur utilisation et en conséquence de la chaîne alimentaire. L'augmentation graduelle des exigences a conduit à une moralisation du marché qui s'est traduite par une diminution importante du nombre des médicaments vétérinaires autorisés (disparition de plus de la moitié des médicaments présents sur le marché en 1975). Cette diminution du nombre d'autorisations, qui n'a pas été compensée par des actions de développement nouvelles, illustre la réduction de l'arsenal thérapeutique. De plus, le développement de nouveaux médicaments reste limité et focalisé sur les espèces ou indications dont l'intérêt commercial est suffisant.

Ce phénomène a été accentué par la mise en place du règlement LMR.

Seules ont été défendues les substances qui présentaient un intérêt économique significatif pour les laboratoires pharmaceutiques, cela a abouti à la disparition de nombreux médicaments utilisés jusqu'alors en l'absence de LMR communautaire.

Ainsi, pour 96 substances pharmacologiquement actives, il n'y a pas eu d'inscription dans une des annexes du règlement. Les médicaments contenant ces substances actives ont donc été retirés du marché européen. De plus, lors de l'établissement des LMR, seules les espèces les plus importantes ont fait l'objet de travaux de la part des laboratoires pharmaceutiques.

L'application du règlement LMR a donc eu pour conséquence indirecte une réduction significative de l'arsenal thérapeutique disponible.

Le manque de disponibilité résulte donc, pour une grande part, du manque d'intérêt des entreprises pour des marchés étroits conjugué à la pression des exigences réglementaires.

La situation actuelle

Les manques de médicaments concernent en premier lieu certaines espèces comme les abeilles, les ovins laitiers, les caprins, les lapins, les animaux de compagnie autres que le chat et le chien... En fait, si l'on excepte les bovins, les porcins, les poulets de chair, les ovins, toutes les autres espèces animales peuvent être considérées comme espèces mineures. De plus, même au sein de ces espèces majeures, il est possible d'identifier des manques de médicaments pour certaines indications mineures.

Le règlement « LMR » ne prévoit pas explicitement qu'une LMR soit fixée pour chaque espèce cible, cependant l'interprétation européenne qui en a été faite a conduit à adopter des LMR par espèce et par denrée alimentaire. La mise en œuvre de ce

règlement a conduit, en l'absence de LMR pour de nombreuses molécules, à la disparition ou à la restriction d'usage de nombreux médicaments existants et à la limitation du nombre de nouvelles autorisations (aux fins de protection de la santé publique).

Par ailleurs, les vétérinaires ont aujourd'hui la possibilité d'utiliser les médicaments hors AMM dans des conditions définies par l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique (la cascade). Cependant, ces dispositions ne constituent en aucun cas une solution à long terme à la problématique de la disponibilité des médicaments vétérinaires, de plus, elles font peser toute la responsabilité sur le vétérinaire en particulier vis à vis des assurances.

Au plan communautaire, différentes actions ont été menées. Le Comité des Médicaments Vétérinaires (CVMP) a adopté dès 1997 une ligne directrice prévoyant l'extrapolation des LMR d'une espèce majeure aux espèces mineures d'une même classe d'animaux. Des propositions limitées d'extrapolations des LMR ont été faites mais n'ont pas eu à l'heure actuelle un impact suffisant. Récemment, le CVMP a proposé un plan d'action stratégique pour les futures actions en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires.

Enfin, la réglementation pharmaceutique vétérinaire est en cours de révision et un certain nombre de mesures sont envisagées comme par exemple la prolongation de la période de protection des médicaments, la possibilité d'administrer à des chevaux destinés à la consommation humaine certains médicaments vétérinaires dont le principe actif ne dispose pas de LMR ...

Afin de contribuer aux travaux internationaux en cours, le groupe de travail a établi une liste de 10 exemples pour lesquels un manque de médicaments a été identifié en France. Il s'agit pour :

- les bovins : de la paramphistomose, du botulisme
- les caprins : des mammites et des antiparasitaires
- les ovins : vaccin contre la fièvre Q.
- les poules : de la maladie des poux rouges
- les dindes : de l'histomonose
- les lapins : de la gale
- les abeilles : de la nosémose et de la loque américaine

Propositions d'actions

Une solution au problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires ne pourra être trouvée que si un dispositif cohérent est mis en place prenant en compte les différents aspects du problème, à savoir réglementaire, scientifique, économique. Ce dispositif doit inciter les laboratoires pharmaceutiques à étendre le champ d'action des médicaments existants à de nouvelles espèces et à développer des médicaments pour des espèces mineures ou des indications mineures tout en maintenant un haut niveau de protection de la santé du consommateur. Le succès des actions entreprises dans le cadre de la disponibilité des médicaments ne pourra être obtenu que par une action concertée de tous les acteurs de la filière.

Actions au plan national

Il est proposé de mettre en place un cadre réglementaire pour les espèces mineures et les indications mineures en suivant les orientations suivantes :

- Publication d'un décret basé sur l'article L5141-5 (qui prévoit que pour des indications rares, une autorisation peut être accordée sans l'ensemble des justifications prévues). Ce décret devra donner une définition des espèces mineures et des indications mineures, définir les exigences minimales requises pour les dossiers d'AMM, donner la possibilité à l'AFSSA/ANMV de préciser les exigences du dossier d'AMM au cas par cas pour les médicaments concernés en fonction des lignes directrices existantes, exonérer partiellement ou totalement des redevances à acquitter lors du dépôt du dossier d'AMM.
- Transposition de l'article 4 alinéa 2 de la directive 2001/82/CE autorisant des dérogations pour les médicaments vétérinaires destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs.
- Création d'un observatoire du médicament vétérinaire ayant pour mission de centraliser, faire produire et diffuser au besoin par des programmes spécifiques, les données, analyses, études et recherches sur la situation du médicament vétérinaire en France et de faire toutes recommandations et propositions de réformes aux ministres en charge de la Santé et de l'Agriculture pour rationaliser et sécuriser l'utilisation du médicament vétérinaire en France.
- Promotion par les pouvoirs publics d'études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples cités en matière de disponibilité identifiés par le groupe de travail pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien des pouvoirs publics.
De manière plus générale, les pouvoirs publics doivent soutenir la recherche et les études en matière de sécurité alimentaire et de santé animale.
- Les organismes publics doivent pouvoir prendre en charge un certain nombre d'études et publier leurs résultats dans des revues scientifiques afin de les mettre à la disposition des laboratoires pharmaceutiques.

Actions au plan européen

Les actions suivantes sont proposées :

- Dépôt par la France d'une procédure à destination du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle afin d'identifier les médicaments non disponibles dans certains Etats Membres mais autorisés dans d'autres Etats Membres.
- Etablissement à la demande de la France d'une procédure simplifiée basée sur le principe d'une reconnaissance quasi-automatique de l'AMM existante dans l'Etat Membre ayant autorisé ce médicament.
- Proposition renouvelée de la France de l'extrapolation des LMR à toutes les espèces de destination en accord avec la résolution du Parlement européen.

- Proposition renouvelée de la France de nouvelles méthodologies de détermination des LMR (lignes directrices, méthode de calcul).
- Organisation par l'AFSSA/ANMV d'une réunion européenne sur la disponibilité du médicament en 2004.
- Proposition par la France d'une modification du règlement LMR afin d'établir des LMR valables pour toutes les espèces. Elle doit aussi proposer de nouvelles procédures permettant de retenir des LMR temporaires pour les molécules ne disposant pas de LMR dans l'UE, mais en disposant dans des pays tiers.
- La France doit soutenir une révision de la réglementation européenne pour introduire les définitions d'espèces mineures et d'indications mineures dans la réglementation et soutenir la création d'un système voisin de celui existant pour les médicaments humains orphelins.

Conclusion :

Le problème de disponibilité des médicaments doit être considéré comme un véritable problème de santé publique dans toutes ses composantes : santé humaine, sécurité alimentaire, santé animale et préservation de l'environnement.

L'ensemble des mesures proposées dans ce rapport a pour but de mettre en place une véritable politique en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires et de prévoir les modalités d'accompagnement et de suivi nécessaires.

Ces mesures doivent permettre de mobiliser l'ensemble des acteurs de la filière et aboutir à moyen terme à la mise sur le marché de médicaments vétérinaires pour les espèces mineures et les indications mineures.

Sommaire

Missions et méthodes de travail

- Introduction	1
1 - Le dispositif législatif et réglementaire existant	2
1.1 - Historique	2
1.2 - Le règlement LMR	3
1.3 - Les conditions d'obtention de l'AMM.....	4
1.4 - Les conditions de délivrance.....	6
2 – Le règlement LMR et sa mise en application	8
2.1 - Les conséquences de l'application du règlement LMR	8
2.2 - Extrapolation des LMR.....	9
2.3 - Mise en application du règlement LMR en France.....	10
3 - Les problèmes identifiés en matière de disponibilité de médicaments vétérinaires	12
3.1 - Considérations générales: évolution de l'offre en matière de médicament vétérinaire.....	12
3.2 - Identification des manques de disponibilité par filière	13
3.2.1 - Substances manquantes en fonction des espèces.	13
3.2.2 - Médicaments manquants en fonction des espèces.	13
3.2.3 - Indications thérapeutiques manquantes en fonction des espèces.	14
3.3 - Essai de mise en évidence des principales causes du manque de disponibilité des médicaments	17
4. - Bilan des actions en cours en matière de disponibilité des médicaments	18
4.1 - Réduction des redevances	18
4.2 - Exigences en matière de constitution de dossiers d'AMM	18
4.3 - Révision de la réglementation pharmaceutique vétérinaire européenne	18

5. - Propositions d'actions	19
5.1 - Actions en rapport avec l'établissement des LMR	20
5.1.1 - Evolutions possibles au plan scientifique	20
5.1.2 - Evolutions possibles au plan réglementaire	20
5.1.3 - Incitations possibles au plan financier	20
5.1.4 - Prise en charge d'études scientifiques par le secteur public	20
5.2 - Actions en rapport avec la disponibilité des médicaments	21
5.2.1 - Définition	21
5.2.2 - Adaptation des exigences réglementaires	22
5.2.3 - Simplification des procédures et coopération entre les Etats Membres.....	22
5.2.4 - Incitations possibles au plan financier	23
5.2.5 - Prise en charge d'études scientifiques par le secteur public	23
5.3 - Coordination des actions.	23
6 – Synthèse des propositions d'actions.	24
6.1 - Actions au plan national.....	24
6.2 - Actions au plan européen	25
<u>Conclusion :</u>	26

Mission et méthodes de travail

Par lettre du 28 juin 2001 (annexe 1), le Ministre de l'Agriculture et de la Pêche et le Ministre délégué à la Santé ont demandé à Monsieur le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) de créer un groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires piloté par le Directeur de l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (ANMV). Ce groupe de travail devait rassembler des représentants de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, des vétérinaires prescripteurs ainsi que des représentants de la Direction Générale de la Santé et de la Direction Générale de l'Alimentation.

L'objectif de ce groupe de travail tel que fixé dans la lettre de mission est de « déterminer les actions d'ores et déjà possibles et les pistes d'actions pouvant être envisagées » (Annexe 1). Un courrier de la direction générale de la santé est venu préciser que la mission devait « évaluer les différentes causes de la faiblesse de l'arsenal thérapeutique disponible et déterminer les actions d'ores et déjà possibles et les pistes d'actions pouvant être envisagées pour remédier à cette situation » (Annexe 1).

Le Directeur de l'ANMV, Mr Boisseau a initié une première réunion de ce groupe de travail le 25 septembre 2001.

Mr J. Boisseau étant parti à la retraite en avril 2002, le nouveau directeur de l'ANMV, Mr P. Dehaumont a réactivé ce groupe de travail qui s'est réuni le 23 octobre 2002, le 27 mars 2003 et le 22 octobre 2003.

Ce groupe de travail a rassemblé des représentants de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV), au titre des vétérinaires prescripteurs, le Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires (CSOV), la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV), le Syndicat National des Vétérinaires d'Exercice Libéral (SNVEL) et le Syndicat National des Vétérinaires Français (SNVF).

Des représentants de la Direction Générale de l'Alimentation, de la Direction Générale de la Santé et de l'AFSSA/ANMV participaient également à ces réunions.

Lors des quatre réunions qui se sont tenues et au travers d'échanges par courrier, le groupe de travail s'est attaché à dresser un état des lieux des carences en matière de médicaments vétérinaires et à évaluer les causes du manque de disponibilité,

Dans leurs investigations, les membres du groupe de travail se sont intéressés au dispositif législatif et réglementaire existant et ont enfin établi des propositions d'action à court, moyen et long terme.

Introduction :

La qualité et la sécurité de l'alimentation sont des préoccupations essentielles de notre société. En ce qui concerne les produits alimentaires d'origine animale, le médicament vétérinaire constitue un outil indispensable permettant de contrôler le niveau sanitaire du cheptel et d'assurer ainsi sa qualité et sa productivité.

De plus, le médicament vétérinaire a pour objectif de maintenir les animaux en bonne santé et contribue ainsi au bien-être de l'animal.

La présence éventuelle de résidus dans les produits d'origine animale ou dans l'environnement impose une évaluation rigoureuse de son innocuité et le contrôle de sa fabrication, de sa mise sur le marché et de son utilisation.

Pour répondre à ces objectifs, un dispositif juridique a été mis en place, imposant en particulier, la nécessité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour tout médicament vétérinaire.

La réglementation du médicament vétérinaire est très voisine de celle du médicament humain et en particulier les exigences en matière de qualité et de fabrication sont pratiquement identiques.

Pour le médicament vétérinaire des dispositions supplémentaires visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et l'environnement ont été introduites. Ainsi pour chaque molécule pharmacologiquement active des limites maximales de résidus sont définies et pour chaque médicament des temps d'attente sont déterminés pour la viande, le lait, les œufs et le miel.

La mise en place de ce dispositif contraignant, depuis la loi sur la pharmacie vétérinaire en 1975, a permis une amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires et une sécurisation accrue de leur utilisation et donc, en conséquence, de la chaîne alimentaire.

En lien avec la mise en place de cette réglementation, le nombre des médicaments vétérinaires a fortement diminué (disparition de plus de la moitié des médicaments présents sur le marché par rapport à 1975. Cette diminution s'est accompagnée d'une concentration du marché vétérinaire et d'une diminution du nombre des entreprises.

Par rapport au marché du médicament humain, le marché du médicament vétérinaire est de petite taille. En effet, le marché vétérinaire avec 866,6 millions d'euros de chiffre d'affaires (Source SIMV 2002) représente moins de 3 % du chiffre d'affaires du médicament humain (31,5 milliards d'euros en 2001 – source SNIP).

Pour le médicament humain, le problème de disponibilité des médicaments se pose pour les maladies orphelines et pour certaines catégories de médicaments comme les médicaments pédiatriques.

Compte tenu de la taille du marché vétérinaire, il est donc tout à fait compréhensible que le problème de la disponibilité des médicaments se pose avec encore plus d'acuité.

En raison de l'impact potentiel des médicaments vétérinaires sur les denrées d'origine animale et sur l'environnement, le problème de disponibilité des médicaments doit être considéré comme un véritable problème de santé publique dans toutes ses composantes : santé humaine, sécurité alimentaire, santé animale et préservation de l'environnement. En effet, en théorie, en l'absence LMR fixée, il ne doit pas y avoir de résidu dans les denrées d'origine animale. Cependant, certains animaux malades doivent faire l'objet de traitements et l'absence de médicament pour l'espèce et la pathologie en question risque de conduire à des pratiques non maîtrisées.

Dans le meilleur des cas, il s'agira de l'utilisation d'un médicament destiné à une autre espèce, en dehors de l'AMM, de manière plus ou moins approximative en l'absence d'information spécifique. Dans le pire des cas, il s'agira d'une utilisation illégale de matières premières pouvant conduire à des problèmes de santé publique (résidus, contamination de l'environnement).

Dans ce rapport, le dispositif réglementaire existant sera tout d'abord rappelé, puis les problèmes en matière de disponibilité seront identifiés et analysés, enfin les propositions du groupe de travail seront présentées.

1 - Le dispositif législatif et réglementaire existant

1.1 - Historique

Le point de départ de la législation française est la loi sur la pharmacie vétérinaire de 1975 et ses décrets d'application parus en 1977. Le Code de la Santé Publique et le Code Rural rassemblent les principales dispositions relatives au médicament vétérinaire. Ces dispositions sont complétées par un nombre important d'arrêtés.

Le Directeur Général de l'AFSSA et par délégation, le Directeur de l'ANMV prend au nom de l'Etat les décisions dans son domaine de compétence en matière de pharmacie vétérinaire.

La réglementation française est étroitement liée à la réglementation communautaire, très poussée dans ce domaine.

Au plan communautaire, deux directives de base CEE 81/851 et CEE 81/852 ont été publiées en 1981 avec pour objectif d'améliorer et d'harmoniser les procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires au sein de l'Union Européenne.

Dans les années 1990, de nouvelles réglementations sont apparues concernant les bonnes pratiques de fabrication (directive 91/412 CEE) et les résidus de médicaments vétérinaires (règlement LMR 2377/90).

En 1993, le dispositif a été renforcé par la création de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA) (règlement CEE 2309/93 du Conseil).

L'EMEA fonctionne en réseau et coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des Etats Membres de l'Union Européenne.

Les avis scientifiques de l'Agence sont élaborés par trois comités responsables des médicaments à usage humain (le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, CPMP), des médicaments à usage vétérinaire (le Comité des Médicaments Vétérinaires, CVMP) et des médicaments dits "orphelins" pour les maladies humaines rares (le Comité des Médicaments Orphelins, COMP).

En matière de médicaments vétérinaires, l'EMEA est responsable de l'établissement des limites maximales de résidus, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires passant par la procédure centralisée¹, de l'arbitrage en cas de désaccord entre les Etats Membres pour la procédure de reconnaissance mutuelle² et de l'élaboration des lignes directrices. Les lignes directrices établies par l'EMEA/CVMP sont applicables pour toutes les procédures, y compris les procédures nationales³ d'AMM et elles deviennent obligatoires si une directive s'y réfère précisément.

Les directives vétérinaires ont été codifiées récemment (Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires européens).

Cette directive codifiée constitue la base des discussions en cours dans le cadre de la révision de la réglementation européenne concernant le médicament.

1.2 - Le règlement LMR

Le règlement (CEE) n° 2377/90 du 26 juin 1990 établit une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus (LMR)⁴ de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

La fixation de LMR est une condition préalable, mais non suffisante, en vue de l'obtention d'une AMM pour tout médicament vétérinaire destiné aux animaux producteurs de denrées alimentaires.

Pour obtenir la fixation d'une LMR pour une substance pharmacologiquement active, le demandeur, le plus souvent une entreprise pharmaceutique, dépose un dossier auprès de l'EMEA. Le comité des médicaments vétérinaires formule un avis à destination de la Commission en vue de modifier le règlement 2377/90 pour inclure la substance dans une de ses annexes.. L'inclusion d'une molécule dans une annexe précise l'espèce, la denrée et la voie d'administration concernées.

¹ La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants.

² La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs Etats Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat Membre (qui devient Etat Membre de Référence).

³ La procédure nationale permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) valable pour un seul Etat Membre.

⁴ *limite maximale de résidus* : la teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais), que la Communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est reconnue comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires.

Annexe I

Sont inscrites en annexe I, les substances pharmacologiquement actives pour lesquelles des limites maximales de résidus ont été fixées de manière définitive.

Annexe II

S'il n'apparaît pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer une limite maximale de résidus pour une substance pharmacologiquement active, alors celle-ci est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe II.

Annexe III

Les substances pharmacologiquement actives pour lesquelles des limites maximales provisoires de résidus ont été fixées font l'objet de l'annexe III.

Une limite maximale provisoire de résidus peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active, à condition qu'il n'y ait pas de raison de penser que les résidus de la substance en question, au niveau proposé, présentent un risque pour la santé du consommateur. Une LMR provisoire s'applique pour une durée ne dépassant pas cinq ans. Elle ne peut être prolongée qu'une seule fois, exceptionnellement, pour une période ne dépassant pas deux ans, si cela se révèle utile pour l'achèvement d'études scientifiques en cours.

Annexe IV

S'il apparaît qu'une limite maximale de résidus ne peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active utilisée dans des médicaments vétérinaires parce que les résidus de la substance en question, quelle que soit leur concentration dans les denrées alimentaires d'origine animale, constituent un risque pour la santé du consommateur, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe IV.

Pour les substances incluses dans des médicaments vétérinaires, présents sur le marché avant le 1^{er} janvier 1992, le règlement n° 2377/90 prévoyait une période transitoire pour établir les LMR et pendant laquelle les médicaments concernés pouvaient continuer à être commercialisés. Depuis le 1^{er} janvier 2000, pour les médicaments destinés à des animaux de consommation, seuls peuvent être présents sur le marché ceux contenant des substances pharmacologiquement actives qui ont été incluses dans les annexes I, II ou III dudit règlement.

1.3 - Les conditions d'obtention de l'AMM

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans ce but, les parties intéressées doivent déposer auprès des autorités compétentes (l'AFSSA/ANMV pour la France, l'EMEA pour la procédure centralisée) un dossier d'autorisation de mise sur le marché⁵.

Ce dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation scientifique qui a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Cette évaluation est basée sur les critères présents dans l'annexe de la directive 2001/82/EC ainsi que sur les nombreuses lignes directrices européennes disponibles.

⁵ Un dossier d'AMM est composé de 5 parties : partie I : administrative / partie II : qualité / partie IIIA : toxicologie / partie IIIB : résidus / partie IV : efficacité.

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente⁶ minimal que doit respecter le détenteur de l'animal traité. Le temps d'attente pour chaque denrée d'origine animale correspond au temps nécessaire pour que les résidus ne présentent plus de risque pour le consommateur. Il est basé sur la LMR fixée au plan communautaire.

Ce temps d'attente précise la durée pendant laquelle les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine.

Pour obtenir une AMM, le demandeur doit utiliser une des trois procédures fixées par la réglementation européenne:

- La procédure "centralisée" obligatoire pour les médicaments issus de la biotechnologie et optionnelle pour le médicament innovants.
- La procédure de reconnaissance mutuelle s'il désire commercialiser le même médicament dans plus d'un Etat Membre.
- La procédure nationale qui n'est plus possible que pour les médicaments commercialisés uniquement en France ou pour lesquels la France sera Etat Membre de Référence dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

Si l'on réalise un bilan des AMM octroyées en fonction des 3 procédures d'AMM, il apparaît clairement que la majorité des médicaments aujourd'hui présents sur le marché français ont été autorisés par la procédure nationale.

Nombre d'AMM en fonction de la procédure d'AMM (mai 2003) :

Procédure	TOTAL	Médicaments « chimiques »	Médicaments immunologiques
Centralisée	38	19	19
Reconnaissance mutuelle	189	147	42
Nationale	3063	2661	402

Le code de la santé publique prévoit dans l'article L5141-10, la possibilité dans des cas particuliers de délivrer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Ces ATU peuvent constituer dans de rares cas une solution temporaire à une absence de médicaments pour une indication thérapeutique particulière chez une espèce donnée.

⁶ temps d'attente : période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90

(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 4 Journal Officiel du 14 avril 2001)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 5141-5, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut autoriser, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée :

1° D'un médicament vétérinaire déjà autorisé dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

2° Ou, à défaut, d'un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat autre que ceux mentionnés au 1°.

En cas d'épizootie et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut également autoriser, pour une durée limitée, l'utilisation de médicaments vétérinaires n'ayant fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans aucun Etat.

Ces autorisations temporaires d'utilisation peuvent être suspendues ou supprimées à tout moment si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou si ces mesures sont nécessaires pour assurer la protection de la santé humaine ou de la santé animale.

1.4 - Les conditions de délivrance

La prescription de médicaments vétérinaires obéit à des règles proches de celles des médicaments destinés à l'homme.

Pour les médicaments vétérinaires, les ordonnances sont également exigibles. La réglementation des substances vénéneuses est commune au médicament vétérinaire et au médicament humain, seules les exonérations font l'objet d'arrêtés spécifiques. En outre, les obligations de prescriptions vétérinaires s'étendent notamment aux médicaments immunologiques et aux médicaments faisant l'objet de temps d'attente.

La prescription se matérialise par la rédaction d'une ordonnance où figurent, notamment, les noms des médicaments choisis, leur dosage, leur posologie, leur mode d'administration et le temps d'attente si nécessaire.

Cependant, à la différence des médecins, les vétérinaires peuvent délivrer eux-mêmes les médicaments vétérinaires pour les animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont ils assurent la surveillance sanitaire et les soins leurs sont régulièrement confiés (article 5143-2).

Les pharmaciens sont aussi des dispensateurs au détail des médicaments vétérinaires. Ils ne peuvent délivrer les médicaments soumis à prescription que sur présentation de l'ordonnance du vétérinaire.

Dans certaines conditions précises, les groupements de producteurs agréés peuvent aussi délivrer des médicaments vétérinaires si ceux-ci sont inscrits sur une liste positive et utilisés dans le cadre de plan de prévention (programme sanitaire d'élevage).

La délivrance des médicaments vétérinaires est assurée par les vétérinaires à 66 %, par les pharmaciens à 8,5 % et par les groupements de producteurs (animaux de production) à environ 25,5 % (source AIEMV 2000).

Si pour la plupart des médicaments vétérinaires la délivrance ne peut être assurée que par les ayants droits évoqués ci-dessus, une dérogation existe pour les antiparasitaires externes destinés aux animaux de compagnie qui peuvent être commercialisés dans les grandes ou moyennes surfaces ou dans les animaleries. En résumé, le médicament vétérinaire n'est donc pas un produit de consommation ordinaire, sa prescription, sa délivrance, son usage sont très encadrés par le Code de la Santé Publique.

S'agissant de la prescription, la règle veut que soit prescrit en première intention le médicament autorisé pour l'espèce et l'indication considérées.

L'ordonnance 2001-313 du 11 avril 2001 a transposé les dispositions de la directive 81/851 CEE (appelées usuellement la cascade) cf. encadré ci-dessous.

Article L5143-4

(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 12 Journal Officiel du 14 avril 2001)

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain ;

4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

Lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à être administré à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent être au nombre de celles qui figurent dans l'une des annexes I, II et III du 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. Le vétérinaire fixe le temps d'attente applicable qui ne peut être inférieur au minimum fixé pour la denrée animale considérée, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; on entend par temps d'attente le délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal.

Cette possibilité de recours à la « cascade » doit être considérée comme une aide à la décision du vétérinaire lorsque les indications thérapeutiques telles que définies par l'AMM ne sont pas disponibles. Par ailleurs pour pouvoir appliquer la cascade le vétérinaire doit s'assurer qu'une LMR existe. Il doit également observer un temps d'attente qui ne peut pas être inférieur aux temps d'attente forfaitaire fixés par l'arrêté du 16 octobre 2002 qui sont dans certains cas incompatible avec le mode d'élevage des animaux (exemple de l'élevage des perdrix qui dure trois semaines alors que le temps d'attente forfaitaire est fixé à 28 jours pour la viande).

Aussi ces dispositions ne constituent en aucun cas une solution à long terme à la problématique de la disponibilité des médicaments vétérinaires. De plus, ces dispositions font peser, en l'absence de médicament autorisé chez l'espèce de

destination, toute la responsabilité de l'utilisation hors AMM sur le vétérinaire en particulier vis à vis des assurances.

Le décret n°2003-263 du 20 mars 2003 donne aux vétérinaires l'accès aux médicaments à usage humain classés par leur AMM dans la catégorie des médicaments de prescription restreinte.

Cette disposition répond de manière adéquate à certaines situations où les médicaments vétérinaires sont indisponibles. Elle ne concerne toutefois que les animaux de compagnie, compte tenu de l'obligation de fixation de LMR pour les animaux de rente.

« Art. R. 5146-53-6. - Les vétérinaires exerçant dans les conditions prévues à l'article L. 5143-2 sont autorisés à administrer eux-mêmes, dans le cadre de leur emploi exclusif par ces vétérinaires pour leur usage professionnel et dans le cas prévu au 3° de l'article L. 5143-4, à des animaux dont la chair ou les produits ne sont pas destinés à la consommation humaine les médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5143-5-1 bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, nécessaires pour éviter des souffrances inacceptables à ces animaux ou répondre à des situations sanitaires spécifiques ».

2. - Le règlement LMR et sa mise en application

2.1 - Les conséquences de l'application du règlement LMR

La mise en place au plan communautaire du règlement LMR a constitué une étape majeure pour protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale.

Entre 1992 et 2000, plus de 700 substances anciennes ainsi que 47 nouvelles et extensions ou modifications ont été évaluées par le CVMP. Des recommandations de LMR pour inclusion en annexe I, II ou III ont été effectuées pour 629 substances au total dont 107 substances ont été recommandées pour inclusion en annexe I du règlement 2377/90, 515 en annexe II et 7 restent actuellement en annexe III, 11 substances ont été placées en annexe IV (EMEA/V/11827/03).

Pour 39 substances, le CVMP n'a pas pu faire de recommandation pour inclusion dans une des annexes en raison d'informations insuffisantes et pour 57 substances, les laboratoires ont retiré leurs demandes après réception de la liste de questions, l'investissement nécessaire pour réaliser les études complémentaires demandées ayant été jugé trop important.

Ainsi donc, pour 96 substances pharmacologiquement actives, il n'y a pas eu d'inscription dans une des annexes du règlement. Les médicaments contenant ces substances actives ont donc été retirés du marché européen.

De plus, lors de l'établissement des LMR, seules les espèces les plus importantes ont fait l'objet de travaux de la part des pétitionnaires.

En effet, compte tenu du coût élevé des études scientifiques nécessaires pour établir les dossiers de LMR, les demandeurs se sont désintéressés de certains créneaux de marché ne permettant pas un retour sur investissement suffisant. Ainsi les inscriptions

dans les 3 principales annexes n'ont reflété que les données fournies pour certaines espèces et certaines denrées uniquement.

L'application du règlement LMR a donc eu pour conséquence une réduction importante de l'arsenal thérapeutique. Celle-ci est liée à la disparition de médicaments (en l'absence de LMR pour le principe actif) ou à la limitation des indications thérapeutiques et des espèces de destination (LMRs obtenues uniquement pour certaines espèces ou certaines denrées).

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 et donc ne satisfaisaient pas aux critères du règlement à cette échéance.

Au sein de l'EMEA/CVMP, une réflexion a été mise en place pour examiner la possibilité d'extrapoler les LMR établies pour certaines espèces à d'autres espèces.

Ces réflexions ont abouti à des propositions concrètes d'extrapolation entre les espèces.

2.2 - Extrapolation des LMR

Le CVMP a adopté dès 1997 une ligne directrice sur l'établissement de LMR pour les espèces mineures – EMEA/CVMP/153a/97-Final. Cette ligne directrice prévoyait l'extrapolation des LMR d'une espèce majeure aux espèces mineures d'une même classe d'animaux.

Les extrapolations possibles figurent dans le tableau suivant :

Espèces pour lesquelles les LMR ont été fixées	Extrapolations à :
Bovins	Tous les ruminants
Bovins laitiers	Tous les ruminants laitiers
Porcs	Tous les mammifères monogastriques
Poulets et œufs	Volailles et œufs de volaille
Salmonidés	Tous les poissons
Bovins ou porcs	Chevaux

En 2000, le CVMP a conduit une analyse à partir des LMR attribuées jusqu'alors pour les différentes espèces de destination. Le résultat de cette évaluation figure dans la ligne directrice sur « l'approche de l'analyse des risques pour les résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (EMEA/CVMP/187/00-Final) ».

Cette ligne directrice permet l'extrapolation des LMR à tous les animaux producteurs d'aliments, si des LMR voisines ont été attribuées pour trois espèces majeures et si les méthodes analytiques de dosage des résidus sont globalement applicables aux espèces additionnelles.

La manière de mettre en application cette ligne directrice a été expliquée dans le document « mise en application de la ligne directrice sur l'approche de l'analyse des

risques pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale – EMEA/CVMP/069/02 ». Le CVMP a proposé d'extrapoler à toutes les espèces productrices d'aliment les LMR pour 12 substances satisfaisant aux critères établis dans la ligne directrice.

Les extensions ont été recommandées par le CVMP en l'absence de demandes formelles.

En 2003, le CVMP a adopté un document : « Points à prendre en compte en ce qui concerne la disponibilité des médicaments vétérinaires – Extrapolation des LMR – EMEA/CVMP/457/03 ».

Le CVMP a identifié une liste de substances essentielles pour lesquelles des LMR ont été établies pour une espèce ou plus mais sont absentes pour d'autres, l'objectif étant d'étendre ces LMR existantes à ces espèces additionnelles.

Comme première étape, des substances essentielles pour le traitement des moutons et des chèvres ont été identifiées.

Après avoir revu les méthodes analytiques disponibles et les LMR existantes, les propositions suivantes d'extrapolations ont été faites :

- 1-Albendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants
- 2-Fenbendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants
- 3-Febantel : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants
- 4-Thiabendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre
- 5-Abamectin : extrapolation de LMR incluant tous les ruminants
- 6-Amitraz : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre
- 7-Cypermethrin : extrapolation de LMR incluant tous les ruminants
- 8-Dexamethasone : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre

Cette proposition est publiée pour consultation et les parties intéressées sont invitées à commenter aussi bien sur l'approche que sur les substances concernées. A la demande des compagnies désireuses de développer des produits, le CVMP est disposé à examiner la possibilité d'extrapoler les LMR existantes aux moutons et aux chèvres pour des substances appartenant aux mêmes groupes thérapeutiques dont on a besoin en urgence. Suite à la consultation, le CVMP examinera si des actions similaires pour d'autres espèces mineures pourront être répétées dans le futur.

Le CVMP a par ailleurs considéré des demandes d'extrapolation de l'industrie pharmaceutique pour deux molécules inscrites en annexe II et a proposé des extrapolations pour l'acide acétylsalicylique et le soufre.

2.3 - Mise en application du règlement LMR en France

Depuis la parution du règlement 2377/90, tous les médicaments dont la molécule a été inscrite en annexe IV ont été retirés du marché dès parution du règlement notifiant cette décision, afin de garantir la protection de la santé publique.

Par ailleurs, en France, à la fin de l'année 1998, les médicaments contenant des molécules pour lesquelles les entreprises pharmaceutiques n'avaient pas déposé de dossier de LMR ont été retirés du marché français.

Enfin, le règlement LMR prévoyait une obligation de retrait des AMM des médicaments contenant des molécules qui n'étaient pas inscrites en annexe I, II ou III du règlement LMR au 1^{er} janvier 2000.

Cette mesure a été appliquée en France par étapes.

Ainsi, les médicaments pour lesquels les molécules n'ont pas été inscrites dans une des annexes (abandon par le laboratoire ou absence de décision de l'EMEA / CVMP) ont été retirés fin 2001.

En 2002, une procédure a été mise en place pour prendre en compte les exigences relatives aux denrées découlant du règlement LMR. Les AMM des médicaments concernés (76 médicaments) ont été modifiées en supprimant le temps d'attente œuf ou lait et en les remplaçant par des contre-indications pour les femelles laitières ou pondeuses lorsque les LMR lait ou œuf n'ont pas été établies.

Par contre, les mesures de retrait des AMM ou de limitations d'indication n'ont pas été appliquées pour ce qui concerne la composante espèce, considérant que l'extrapolation interespèce devait être retenue.

Dans cette logique, la France a saisi la Commission Européenne en novembre 2001 afin d'extrapoler les LMR fixées pour une espèce animale majeure à toutes les autres espèces.

Dans cette saisine était également posé le cas particulier des médicaments pour chevaux, à savoir la possibilité de considérer certains chevaux comme « non destinés à la consommation humaine » et de pouvoir ainsi conserver les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments destinés aux chevaux pour lesquels aucune LMR n'a été fixée en restreignant dans la notice de ces médicaments l'espèce de destination aux seuls chevaux écartés de la consommation humaine.

En 2002, la Commission a réfuté l'argumentaire de l'ANMV et n'estime pas possible d'extrapoler une LMR à toutes les espèces.

Pour les chevaux, la Direction Générale Entreprise de la Commission Européenne estime que ceux-ci doivent être considérés uniquement comme des animaux destinés à la consommation. Toutes les AMM des médicaments destinés aux chevaux contenant des substances sans LMR devraient donc être retirées.

Or, la décision 2000/68 prévoit normalement la possibilité de retirer certains chevaux du circuit de la consommation à condition d'insérer dans leur passeport un feuillet « traitement médicamenteux » ou de les consommer après un délai de six mois d'attente.

Les réponses de la Commission étant incomplètes, parfois contradictoires et ne prenant pas en compte l'ensemble des dispositions communautaires, une nouvelle saisine de la Commission a été effectuée.

Il est à noter que la réglementation communautaire (directive 81/851 et règlement 2377/90) n'a jamais explicitement imposé d'établir des LMR par espèce animale ou denrée, cette interprétation a été faite par l'EMEA, la Commission et les Etats

Membres. En conséquence, toutes les LMR publiées dans les règlements spécifiques de la Commission ont toujours associé une LMR à une espèce animale.

En France, les AMM de médicaments destinées à plusieurs espèces ont donc été maintenues jusqu'à aujourd'hui, si la molécule est inscrite dans une des annexes I, II ou III du règlement même s'il n'existe pas de LMR pour la ou les espèces concernées.

N.B. : Une estimation de l'impact de l'application la plus stricte du règlement LMR aux espèces a montré que seulement 1 à 2 % des médicaments présents sur le marché devraient être totalement supprimés (exemple : LMR existant pour les bovins mais pas pour les porcins et médicament commercialisé chez les porcins). Par contre, environ 50 % des AMM de médicaments seraient concernés par une ou plusieurs suppressions d'espèces de destination (exemple : LMR existant pour les bovins mais pas pour les porcins et médicament commercialisé chez les bovins et porcins). (estimation réalisée à partir de 4 molécules, couvrant 264 médicaments correspondant à 13 % des médicaments commercialisés)

L'approche actuelle permet de prendre en compte de futures extrapolations de LMR proposées par l'EMEA/CVMP, mais aussi l'évolution attendue de la réglementation communautaire en 2004.

3. - Les problèmes identifiés en matière de disponibilité de médicaments vétérinaires

3.1 - Considérations générales: évolution de l'offre en matière de médicament vétérinaire

Depuis 1975, le nombre de médicaments est passé de 7800 à 3063 médicaments autorisés aujourd'hui. Cette diminution du nombre d'autorisations illustre de manière évidente la réduction de l'arsenal thérapeutique. Il convient toutefois de souligner que la législation a eu un effet «moralisateur» au niveau de la filière. La mise en place de la législation a permis d'éliminer de nombreux produits (qualité, sécurité, efficacité insuffisantes) et d'augmenter le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments vétérinaires présents sur le marché.

En ce qui concerne les médicaments nouveaux, le nombre de nouvelles demandes d'AMM est en diminution, mais il faut surtout noter que les demandes ne concernent en général qu'une seule espèce pour des indications extrêmement ciblées. Cette démarche étant adoptée par les entreprises pharmaceutiques en vue de limiter les coûts de développement.

Depuis la mise en place de la législation sur la pharmacie vétérinaire, on a assisté à une concentration du nombre d'entreprises fabriquant des médicaments vétérinaires qui sont passés de 350 à 104.

Cette concentration apparaît dans les chiffres publiés par le SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs) pour 2002.

Aujourd'hui, 21 médicaments représentent 20 % du chiffre d'affaires, 137 médicaments (toutes présentations regroupées) font 50 % du chiffre d'affaires.

Les 4 premières entreprises fournissent 51,7 % du marché des produits de santé animale en 2002 (Petfood compris) - contre 53 % en 2000 - et les 10 premières entreprises produisent 79 % du marché des produits de santé animale (Petfood compris) en 2002.

L'examen de ces chiffres montre clairement la concentration du marché du médicament vétérinaire.

3.2 - Identification des manques de disponibilité par filière

L'identification des besoins par filière peut être abordée par plusieurs voies.

Il est possible de préciser les manques de médicament de plusieurs manières :

- quelles sont les substances manquantes dans les différentes espèces identifiées à partir de la liste des molécules inscrites dans le règlement LMR?
- quelles sont les classes thérapeutiques pour lesquelles il n'y a pas de médicament pour les différentes espèces identifiées à partir des médicaments commercialisés?
- quelles sont les indications thérapeutiques manquantes pour les différentes espèces animales ?

Les trois aspects de ce même problème ont été étudiés dans le cadre de ce rapport.

3.2.1 - Substances manquantes en fonction des espèces.

A partir de la liste des molécules inscrites dans les annexes I, II et III du règlement LMR, il a été réalisé un regroupement des molécules en classe thérapeutique et ces données ont été croisées avec les espèces de destination.

Le tableau correspondant figure en annexe 6.

On peut constater l'absence ou le très faible nombre de molécules disponibles dans des familles thérapeutiques majeures pour de nombreuses espèces.

La situation s'est néanmoins améliorée pour les antibiotiques avec la décision de l'EMEA/CVMP d'extrapoler les LMR à toutes les espèces de 14 molécules antibiotiques.

La situation est plus préoccupante pour les antiparasitaires et insecticides où on ne dispose d'aucune ou de peu de molécules pour les caprins, les lapins, les poissons, les volailles et les abeilles.

Pour ce qui est des autres molécules regroupées sous la rubrique « divers » la faiblesse de l'arsenal thérapeutique est évidente.

3.2.2 - Médicaments manquants en fonction des espèces.

Les tableaux figurant dans l'annexe 7 précisent la répartition des médicaments autorisés en fonction des espèces et des classes thérapeutiques.

Ces tableaux permettent de visualiser facilement les espèces pour lesquelles on ne dispose que de peu de médicaments et d'identifier les classes thérapeutiques pour lesquelles ces médicaments sont absents ou peu nombreux.

3.2.3 - Indications thérapeutiques manquantes en fonction des espèces.

Ce sujet a été abordé à la fois par les autorités des Etats Membres et par les associations de vétérinaires au niveau européen et au niveau national. Le groupe de travail s'est penché à nouveau sur ce problème.

L'approche généralement adoptée consiste à établir pour chaque espèce et par classe thérapeutique, des listes d'indications thérapeutiques pour lesquelles il n'existe pas de médicaments disponibles.

Les listes proposées peuvent aussi concerter des pathologies pour lesquelles des médicaments existent mais sont considérés comme peu efficaces par les vétérinaires. Dans certains cas, les auteurs se sont préoccupés des alternatives possibles.

La question des médicaments alternatifs est délicate et demande une analyse au cas par cas. En effet, au-delà de l'efficacité d'un médicament alternatif, d'autres critères peuvent entrer en ligne de compte tels que par exemple l'adéquation de la présentation du médicament ou de la concentration en principe actif à l'espèce de destination (volume injecté...), la facilité d'utilisation du médicament et éventuellement son coût .

D'autre part, il est nécessaire de distinguer trois types d'absence de « solution thérapeutique » :

- absence de solution thérapeutique dans le cadre de l'AMM d'un médicament vétérinaire
- absence de solution thérapeutique même hors AMM avec un médicament vétérinaire
- absence totale de solution thérapeutique

L'EMEA/CVMP a mis en place un groupe de travail ad hoc sur la disponibilité qui a rendu ses conclusions en mars 1999, ce document a été actualisé en février 2000 (Cf annexe 4).

L'approche adoptée a consisté à identifier les substances essentielles parmi celles qui n'ont pas pu être inscrites dans une des annexes du règlement LMR.

Pour chaque substance, il a été envisagé de vérifier s'il existait des alternatives.

EMEA/CVMP/151/99-Final : « Position paper sur la disponibilité des médicaments vétérinaires (18 Mars 1999) mise à jour en octobre 1999 (EMEA/CVMP/731/99-Final) , février 2000 (EMEA/CVMP/130/00 - Final) et juin 2000 (EMEA/CVMP/411/00-Final) ».

Parmi les substances supprimées, huit ont été identifiées comme n'ayant aucune alternative.

Il s'agit des substances suivantes : narcobarbital (porc), etorphine (bovin), propionylpromazine (bovin, porc, cheval), acepromazine (bovin, ovin, caprin, porc, cheval), diazepam (bovin, ovin, caprin, porc, cheval, volaille), yohimbine (bovin, renne), fumagilline (abeille, truite).

Les autorités espagnoles ont quant à elles publié en 2003 un rapport sur la disponibilité du médicament, les manques suivants sont soulignés :

Ovins laitiers et caprins : le manque de médicaments antibiotiques, antiparasitaires et anti-inflammatoires est souligné ainsi que l'absence d'anesthésiques généraux ou locaux.

Abeilles : la seule maladie couverte partiellement est la varroase, en revanche, on ne dispose d'aucun médicament pour traiter la nosémose, la loque américaine, les infections fongiques...

Poules pondeuses : les manques de médicaments concernent principalement les antibiotiques et les antiparasitaires.

Lapins : pour cette espèce, les médicaments manquent pour de nombreuses maladies nécessitant des antibiotiques et des antiparasitaires.

Chevaux : si le manque de médicament est indiqué pour cette espèce, aucune liste n'est donnée. Il est indiqué que les médicaments utilisés le sont le plus souvent sous le couvert de la cascade.

En ce qui concerne le cheval, une liste a été publiée en février 2001 par la Fédération des Vétérinaires d'Europe.

Situation en France :

Les manques de médicaments identifiés en France par le groupe de travail figurent en annexe 8.

Les manques de médicaments sont nombreux et concernent en premier lieu certaines espèces comme les abeilles, les ovins laitiers, les caprins, les lapins, les animaux de compagnie autres que le chat et le chien...

En fait, si l'on met à part les bovins, les porcins, les poulets, les ovins, qui peuvent être considérées comme des espèces majeures, toutes les autres espèces animales peuvent être considérées comme espèces mineures.

Toutefois, même au sein de ces espèces majeures, il est possible d'identifier des manques de médicaments pour certaines indications mineures.

En vue d'illustrer le manque de médicament et pour favoriser la mise en place de solutions pratiques, le groupe de travail a décidé d'établir une liste limitée des principaux manques de médicaments.

Espèce	Maladie	Mortalité Morbidité	Traitements autorisés	Alternative	Pistes possibles
Dinde	Histomonose	20 à 100% mortalité	Aucun ; Les seules molécules efficaces sont classées dans l'annexe IV du règlement LMR	Absence	Métronidazole ? Médicaments actifs contre les coccidies ou les cryptosporidies ?
Bovin	Paramphisto-mose	Mortalité 25% morbidité	Aucun	Absence	Oxyclosanide
Bovin	Anesthésie		Xylazine (sédatif) Kétamine	Absence	Association (tiletamine – zolazepam), romifidine
Bovin	Botulisme	Mortalité importante	Aucun	Absence	Vaccin (anatoxine D et C) existant en Afrique du Sud.
Poule	Poux rouges	Morbidité jusqu'à 100 %	Aucun	Produit à base de silice ?	Carbamate, roténone ?
Caprin	Parasitisme	Résistance aux traitements	Benzimidazoles	Absence	lémavamisole, pyrantel, éprinomectine
Caprin	Mammites	Qualité du lait	Aucun	Absence	cloxacilline, nafcilline, céfazoline, spiramycine
Caprin	Fièvre Q	Avortements	Vaccin inactivé Efficacité limitée	Absence	Vaccin vivant Hongrie
Abeille	Nosémose	Mortalité importante	Aucun	Absence	Fumagiline
Abeille	Loque américaine	Mortalité importante	Aucun	Absence	Oxytetracycline
Lapin	Gale	Morbidité élevée	Aucun	Absence	rotenone, fenvalerate, dympilate, amitraz, avermectines
Porcin	Anesthésie		Azaperone (tranquillisant) Kétamine Thiopental sodique	Absence	Association (tiletamine – zolazepam), acépromazine xylazine

Une fiche détaillée pour chacun de ces manques thérapeutiques figure dans l'annexe N° 9

En conclusion de ce bilan sur les manques de médicaments par filières, il apparaît clairement que l'on ne dispose pas des médicaments nécessaires pour permettre un traitement des maladies animales pour de nombreuses espèces.

3.3 - Essai de mise en évidence des principales causes du manque de disponibilité des médicaments

La principale cause du manque de médicament est l'étroitesse du marché des médicaments vétérinaires (3 % du marché du médicament humain). Le marché vétérinaire est, de plus, très fragmenté du fait de la multiplicité des espèces. Ces éléments rendent délicate la rentabilisation de la recherche et du développement.

Dans le cadre du règlement LMR, seules ont été défendues les substances qui présentaient un intérêt économique significatif pour les laboratoires pharmaceutiques, cela a abouti à la disparition de nombreux médicaments utilisés jusqu'alors en l'absence de LMR communautaire.

Le développement de nouveaux médicaments reste quant à lui limité et est focalisé sur les espèces ou indications dont l'intérêt commercial est suffisant. D'autre part, la défense des anciens médicaments constitue une part importante du budget de recherche et développement des laboratoires pharmaceutiques. Selon IFAH, la remise à niveau réglementaire et scientifique des dossiers des anciens médicaments vétérinaires représenterait près de 40 % du budget de R&D.

Si l'augmentation des exigences réglementaires est une nécessité pour améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, le niveau de protection général devrait mieux prendre en compte le contexte économique et s'appuyer sur une analyse bénéfice-risque quantifiée et transparente.

En effet, une trop grande rigueur en matière de sécurité peut avoir pour conséquence une approche non sécuritaire par le développement de pratiques illicites. Toutefois cette idée n'est pas facile à faire passer vis à vis du public.

L'évaluation actuelle des dossiers d'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur la réglementation et les informations prévues par celle-ci sont demandées indépendamment du fait qu'il s'agit d'un médicament destiné à une espèce mineure ou à une indication mineure. Cette approche a un coût et peut conduire le laboratoire pharmaceutique à abandonner le développement de son médicament face à des coûts jugés excessifs.

La conséquence sera l'absence de médicament autorisé présent sur le marché. Cette situation pourra conduire les utilisateurs à rechercher d'autres solutions (légales ou non). Le risque global sera alors sérieusement augmenté.

Jusqu'à présent, les autorités n'ont pas pris en compte dans leurs analyses de risques celui de ne pas autoriser un médicament. Il s'agit là d'un point délicat. En effet, cela supposerait que soit pris en compte pour l'autorisation d'un médicament vétérinaire le critère socio-économique.

Cette prise en compte devrait pouvoir se faire dans le cadre d'une politique publique de gestion des risques transparente et adaptée à la problématique des indications et espèces mineures. Cela supposerait, afin d'éviter d'éventuelles dérives, un strict encadrement réglementaire.

4. - Bilan des actions en cours en matière de disponibilité des médicaments

Avant d'envisager les propositions du groupe de travail en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires, il est important de rappeler les actions qui ont été menées jusqu'à présent dans ce domaine.

4.1 - Réduction des redevances

L'Agence Européenne peut accorder des réductions de redevance pour des dossiers de LMR ou d'autorisation de mise sur le marché pour des espèces mineures ou des indications mineures. Cette réduction ou même exemption de redevance est une décision du Directeur de l'Agence Européenne après avis du CVMP.

4.2 - Exigences en matière de constitution de dossiers d'AMM

En février 2002 le CVMP a adopté un document « point à prendre en compte en ce qui concerne les exigences en matière d'efficacité pour les espèces mineures et les indications mineures ».

Ce document tentait de proposer des définitions pour les termes espèces mineures, indications mineures.

Après une période de consultation, il a été décidé de reprendre ce document et d'y intégrer un plan d'action stratégique pour les futures actions du CVMP à court, moyen et long terme. Le CVMP a adopté ce document récemment (juin 2003) : « Position en ce qui concerne la disponibilité des produits pour les espèces mineures et les utilisations mineures (EMEA/CVMP/477/03-Consultation) » (annexe 4).

Ce document propose un certain nombre d'actions pour essayer de lutter contre le manque de médicaments. Il est prévu de faire travailler les groupes de travail du CVMP sur l'élaboration de lignes directrices spécifiques. Il est aussi proposé que le CVMP puisse donner des avis scientifiques gratuits (essai sur 12 mois) pour de futurs développements de médicaments pour des espèces mineures ou des usages mineurs.

4.3 - Révision de la réglementation pharmaceutique vétérinaire communautaire

La réglementation pharmaceutique vétérinaire est en cours de révision. La dernière proposition datant du 25 juin 2003 propose des mesures afin de favoriser la disponibilité des médicaments vétérinaires.

Ces propositions font suite à la communication de la commission sur la disponibilité des médicaments (annexe 2).

Les mesures prévues visent en particulier à prolonger la période de protection des données des médicaments en cas d'extension de l'AMM à de nouvelles espèces d'animaux de rente ainsi que pour les médicaments destinés aux abeilles et aux poissons.

D'autres mesures sont prévues pour permettre dans certaines conditions d'administrer à des chevaux des médicaments même en l'absence de LMR.

Des dérogations sont aussi envisagées pour les poissons d'aquarium, les oiseaux de volière, les animaux de terrarium, les "lapins de compagnie"...

5. - Propositions d'action

Une solution au problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires ne pourra être trouvée que si un dispositif cohérent est mis en place prenant en compte les différents aspects du problème.

Ce dispositif doit être mis en place afin d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments pour des espèces mineures ou des indications mineures tout en maintenant un haut niveau de protection de la santé du consommateur.

Il convient en effet de créer un climat propice aux laboratoires pharmaceutiques afin qu'ils engagent les travaux nécessaires pour étendre le champ d'application des médicaments existants à de nouvelles espèces et pour développer de nouveaux médicaments.

Afin d'établir les propositions d'actions, une étude a été entreprise pour voir comment ce problème a été abordé par d'autres pays à la fois pour le médicament humain et pour le médicament vétérinaire.

Si on compare la problématique vétérinaire à celle du médicament humain on peut trouver à la fois des ressemblances et des différences.

Il existe une certaine analogie entre le problème vétérinaire et celui du médicament pédiatrique pour lequel les prescriptions sont souvent réalisées en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Le problème au niveau vétérinaire est compliqué dans un certain nombre de cas par l'impossibilité d'utiliser un médicament existant dans une autre espèce de destination en l'absence de LMR.

En matière de pharmacie vétérinaire, il est nécessaire d'envisager à la fois les aspects européens et nationaux. Dans le cadre des propositions d'actions ces deux aspects seront donc pris en compte.

Les propositions pour résoudre le problème de disponibilité résident dans la définition d'une approche réglementaire spécifique.

Les mesures qu'il est possible de prendre sont les suivantes :

- extrapolation des LMR
- adaptation des exigences tout en garantissant la santé publique
- simplification des procédures et coopération entre les Etats Membres
- incitations financières
- prise en charge d'études par les établissements publics
- modifications réglementaires

Le succès des actions entreprises dans le cadre de la disponibilité des médicaments ne pourra être obtenu que par une action concertée des tous les acteurs de la filière.

5.1 - Actions en rapport avec l'établissement des LMR

5.1.1 - Evolutions possibles au plan scientifique

- La France doit continuer comme par le passé à proposer l'extrapolation des LMR à toutes les espèces de destination en accord avec la résolution du Parlement européen (annexe 3)
- Il convient aussi de continuer de proposer de nouvelles pistes pour établir les LMR au plan scientifique comme cela a été proposé par la France pour les tétracyclines et la streptomycine dans le miel (établissement de LMR à la limite de quantification de la méthode de dosage et démonstration que l'ingestion de résidus de tétracyclines ou de streptomycine lors de la consommation de miel à cette concentration est négligeable en rapport avec la dose journalière admissible (DJA)).
Les statistiques de consommation des viandes d'espèces différentes pourraient aussi être prises en compte pour justifier l'extrapolation des LMR.

↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV en lien avec les ministères concernés

5.1.2 - Evolutions possibles au plan réglementaire

- La France doit proposer une modification du règlement LMR afin d'établir des LMR valables pour toutes les espèces en accord avec la résolution du Parlement européen.

↳ Pilotes possibles : ministères sur la base de propositions de l'AFSSA-ANMV

- Il pourrait aussi être proposé de nouvelles procédures permettant de retenir des LMR temporaires pour les molécules ne disposant pas de LMR dans l'UE, mais en disposant dans d'autres pays.

↳ Pilotes possibles : ministères sur la base de propositions de l'AFSSA-ANMV

5.1.3 - Incitations possibles au plan financier

- Les pouvoirs publics pourraient prévoir des fonds afin de promouvoir des études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples de manques de médicaments identifiés par le groupe de travail pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien financier des pouvoirs publics.

↳ Pilotes possibles : ministères, ensemble des acteurs de la filière et ANMV (préparation d'un dossier sur les taxes dans le cadre d'un projet de loi de finance).

5.1.4 - Prise en charge par le secteur public d'études scientifiques

- Les organismes publics doivent pouvoir prendre en charge un certain nombre d'études de résidus, méthodes de détection des résidus, études de toxicologie

et soit publier leurs résultats dans des revues scientifiques soit éventuellement déposer des dossiers de LMR auprès de l'Agence européenne.

Cette démarche a été adoptée pour un dossier de LMR qui a été développé par l'AFSSA en collaboration avec une université allemande.

De manière plus générale, il est nécessaire de soutenir la recherche et les études en matière de sécurité alimentaire.

↳ Pilotes possibles : ministères, INRA CIRAD, organismes publics de recherches, organismes professionnels.

L'ensemble de ces actions doit être coordonné.

Cette coordination doit se faire au niveau national et si possible au niveau européen, dans le cadre du programme cadre de recherche et développement par exemple.

5.2 - Actions en rapport avec la disponibilité des médicaments

5.2.1 – Définition

La première démarche consiste à définir plus précisément les notions d'espèce mineure et d'indication mineure.

Les tentatives pour définir les espèces mineures sont, soit des définitions par exclusion (on définit les espèces majeures) soit basées sur le nombre d'animaux.

Au plan européen, le CVMP vient de définir très récemment les espèces mineures en utilisant une approche mixte dans le document suivant : « Points à considérer en ce qui concerne la disponibilité des produits pour les espèces mineures et les utilisations mineures (EMEA/CVMP/610/01-Consultation) ».

Les espèces majeures retenues sont les bovins, ovins, porcins, poulets, salmonidés, chiens et chats. Toutes les autres espèces sont des espèces mineures.

De même, pour les indications mineures plusieurs définitions ont été proposées en fonction du chiffre d'affaires prévisible ou du nombre de cas traités.

L'approche retenue en médecine humaine pour les médicaments orphelins est intéressante et peut certainement être adaptée à la médecine vétérinaire.

La désignation de « médicaments orphelins » s'obtient au cas par cas en fonction d'un certain nombre de critères comme la gravité, la fréquence de la maladie, le chiffre d'affaires prévisible, l'absence de médicaments.

Le CVMP dans le même document recommande aussi une approche cas par cas.

Il semble tout à fait possible de proposer pour la médecine vétérinaire un système équivalent à celui qui a été proposé pour le médicament humain au niveau communautaire dans le règlement CEE 141/2000, mettant en place une réglementation pour les médicaments orphelins.

- La France doit soutenir une modification de la réglementation européenne pour introduire les définitions d'espèces mineures et d'indications mineures dans la réglementation. Il faut d'autre part soutenir la création d'un système spécifique voisin de celui existant pour les médicaments orphelins humains.

↳ Pilotes possibles : ministères, avec l'appui de l'AFSSA/ANMV

Au plan national, l'article L5141-5 avant dernier alinéa (annexe 5) permet d'envisager des autorisations dérogatoires : « Lorsque du fait de la rareté des indications prévues (...) la demande n'est pas assortie de l'ensemble des justifications prévues, une autorisation peut être accordée, dans des conditions fixées par décret (...) sous réserve que le médicament soit délivré sur prescription d'un vétérinaire et administré sous la responsabilité de ce dernier.».

- Cette possibilité réglementaire doit être utilisée et un décret doit être préparé afin de définir officiellement les indications mineures et les espèces mineures et de préciser les dérogations retenues.

↳ Pilotes possibles : commission d'AMM, ministères, avec l'appui de l'AFSSA/ANMV

5.2.2 - Adaptation des exigences réglementaires

Au plan européen, un certain nombre de pistes a été indiqué dans le document EMEA/CVMP/610/01-Consultation.

- Il convient dans le décret cité plus haut de donner la possibilité à l'AFSSA/ANMV de préciser les exigences du dossier d'AMM au cas par cas pour les médicaments destinés aux espèces mineures et aux indications mineures en fonction des lignes directrices existantes.

↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, ministères

- Il serait souhaitable que la France utilise la possibilité donnée par la directive (article 4 alinéa 2 de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires) en ce qui concerne l'allègement des AMM pour les animaux de compagnie autres que les chats et les chiens :
« Les Etats Membres peuvent admettre, sur leur territoire, dans le cas de médicaments vétérinaires qui sont destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs, des dérogations aux articles 5, 7 et 8 pour autant que ces médicaments ne contiennent pas de substances dont l'utilisation nécessite un contrôle vétérinaire et que toutes les mesures ont été prises pour éviter une utilisation abusive de ces médicaments pour d'autres animaux. »

↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, ministères

5.2.3 - Simplification des procédures et coopération entre les Etats Membres

La coopération entre les Etats Membres doit être coordonnée. Les chefs d'agences vétérinaires et le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle se réunissent régulièrement. Ce dernier constitue un forum approprié pour mettre en place la coordination qui sera décidée par les chefs d'agence.

- Le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle devrait identifier les médicaments non disponibles dans certains Etats Membres mais autorisés dans d'autres Etats Membres. Il serait de plus souhaitable que le groupe de facilitation propose une procédure simplifiée sur le principe d'une reconnaissance quasi-automatique de l'AMM existante dans l'Etat Membre ayant autorisé ce médicament et la soumette aux chefs d'agences pour décision.
- ↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, représentant au groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle, ministères
- Afin d'organiser la coopération des Etats Membres dans ce domaine, il est proposé que l'AFSSA/ANMV organise début 2004 une réunion européenne dans le prolongement de celle organisée par l'Espagne en juin 2003.
- ↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, représentant au groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle

5.2.4 - Incitations possibles au plan financier

- Comme pour les LMR, les pouvoirs publics pourraient prévoir des fonds afin de promouvoir des études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples de manque de médicaments identifiés par le groupe de travail pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien financier des pouvoirs publics.
- ↳ Pilotes possibles : ministères, ensemble des acteurs de la filière et ANMV (préparation d'un dossier sur les taxes dans le cadre d'un projet de loi de finance).
- Il serait souhaitable de prévoir au plan réglementaire la possibilité d'exonérer partiellement ou totalement les laboratoires de redevances pour le dépôt d'un dossier d'AMM destiné à des espèces mineures ou à des indications mineures.
- ↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, ministères

5.2.5 - Prise en charge d'études scientifiques par le secteur public

- Les organismes publics doivent pouvoir prendre en charge un certain nombre d'études et publier leurs résultats dans des revues scientifiques afin de les mettre à la disposition des laboratoires pharmaceutiques. Le besoin d'une expertise en santé animale doit en effet être soutenu par les pouvoirs publics.
- ↳ Pilotes possibles : ministères, AFSSA/ANMV, organismes publics de recherches, organismes professionnels

5.3 – Coordination des actions

Le problème de la disponibilité des médicaments doit être traité sur le long terme et nécessite une coordination des actions menées par différents acteurs tant au niveau national qu'européen.

Il semble d'autre part indispensable de suivre et d'accompagner les actions dans ce domaine.

➤ Afin d'assurer cette coordination, il est proposé de créer un observatoire du médicament vétérinaire. En fonction des objectifs poursuivis, cet observatoire pourrait être placé auprès des ministères de tutelle ou auprès de l'AFSSA.

↳ Pilotes possibles : AFSSA/ANMV, ministères

Cet observatoire pourrait avoir les missions suivantes :

- Centraliser, faire produire et diffuser au besoin par des programmes spécifiques, les données, analyses, études et recherches sur la situation du médicament vétérinaire en France.
- Faire toutes recommandations et propositions de réformes aux ministres de la Santé et de l'Agriculture pour rationaliser l'utilisation du médicament vétérinaire en France.

L'observatoire devrait remettre un rapport général tous les deux ans aux ministres de la Santé et de l'Agriculture et rédigerait des rapports thématiques.

La première mission de cet observatoire pourrait être le problème de la disponibilité des médicaments. Cependant cet observatoire pourrait être particulièrement utilisé avec profit pour suivre l'évolution en matière de distribution et de consommation de différentes classes de médicaments vétérinaires.

Cet observatoire devrait être présidé par une personnalité indépendante, incontestable et serait constitué des différentes parties prenantes. Son secrétariat pourrait être confié à l'AFSSA-ANMV.

La création de cet observatoire constituerait un signe fort pour une politique volontariste en matière de sécurisation de la filière du médicament vétérinaire et de sa disponibilité et comblerait une lacune importante au niveau de la sécurisation de la chaîne alimentaire.

6 – Synthèse des propositions d'actions.

6.1 - Actions au plan national

Il est proposé de mettre rapidement en place un cadre réglementaire pour les espèces mineures et les indications mineures en suivant les directions suivantes :

- Publication d'un décret basé sur l'article L5141-5 (qui prévoit que pour des indications rares, une autorisation peut être accordée sans l'ensemble des justifications prévues). Ce décret devra établir des dispositions relatives aux points suivants :

- définition des espèces mineures et des indications mineures
- définition des exigences minimales requises

- possibilité donnée à l'AFSSA/ANMV de préciser les exigences du dossier d'AMM au cas par cas pour les médicaments concernés en fonction des lignes directrices existantes
- exonération partielle ou totale des redevances à acquitter lors du dépôt du dossier d'AMM
- Transposition de l'article 4 alinéa 2 de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du conseil autorisant des dérogations pour les médicaments vétérinaires destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs.
- Création d'un observatoire du médicament vétérinaire ayant pour mission de:
 - Centraliser, faire produire et diffuser au besoin par des programmes spécifiques, les données, analyses, études et recherches sur la situation du médicament vétérinaire en France.
 - Faire toutes recommandations et propositions de réformes aux ministres de la Santé et de l'Agriculture pour rationaliser et sécuriser l'utilisation du médicament vétérinaire en France.
- Déblocage de fonds par les pouvoirs publics afin de promouvoir des études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples de manque de médicaments identifiés par le groupe de travail pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien financier des pouvoirs publics
De manière plus générale, les pouvoirs publics doivent soutenir la recherche et les études en matière de sécurité alimentaire et de santé animale.
- Prise en charge par les organismes publics d'un certain nombre d'études et publication de leurs résultats dans des revues scientifiques afin de les mettre à la disposition des laboratoires pharmaceutiques.

6.2 - Actions au plan européen

Les actions suivantes sont proposées :

- Dépôt par la France d'une procédure à destination du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle afin d'identifier les médicaments non disponibles dans certains Etats Membres mais autorisés dans d'autres Etats Membres.
- Soutien par la France d'une révision de la réglementation européenne pour introduire les définitions d'espèces mineures et d'indications mineures dans la réglementation. Il faut d'autre part soutenir la création d'un système voisin de celui existant pour les médicaments humains.
- Etablissement à la demande de la France d'une procédure simplifiée basée sur le principe d'une reconnaissance quasi-automatique de l'AMM existante dans l'Etat Membre ayant autorisé ce médicament.

- Proposition renouvelée de la France de l'extrapolation des LMR à toutes les espèces de destination en accord avec la résolution du Parlement européen.
- Proposition par la France de nouvelles procédures permettant de retenir des LMR temporaires pour les molécules ne disposant pas de LMR dans l'UE mais en disposant dans des pays tiers.
- Proposition renouvelée de la France de nouvelles méthodologies de détermination des LMR.
- Organisation par l'AFSSA/ANMV d'une réunion européenne sur la disponibilité du médicament en 2004.

Conclusion :

Le problème de disponibilité des médicaments doit être considéré comme un véritable problème de santé publique dans toutes ses composantes : santé humaine, sécurité alimentaire, santé animale et préservation de l'environnement.

L'ensemble des mesures proposées dans ce rapport a pour but de mettre en place une véritable politique en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires et de prévoir les modalités d'accompagnement et de suivi nécessaires.

Ces mesures doivent permettre de mobiliser l'ensemble des acteurs de la filière et aboutir à moyen terme à la mise sur le marché de médicaments vétérinaires pour les espèces mineures et les indications mineures.

Annexes

Sommaire

Annexe1 :

Lettre de mission - Ministre délégué à la Santé et du Ministre de l'Agriculture et de la Pêche à Monsieur le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 28 juin 2001

Note de la DGS à Mr le Directeur général de l'AFSSA concernant le groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires.

Annexe 2 :

Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen « Disponibilité des médicaments vétérinaires » COM (2000) 806 final, 5 décembre 2000

Annexe 3 :

Résolution du Parlement européen sur la communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM (2000) 806 – C5-0105/2001 – 2001/2054/(COS)), Journal Officiel des Communautés européennes, 31 janvier 2002

Annexe 4 :

CVMP “Position Paper regarding availability of products for minor uses and minor species (MUMS) EMEA/CVMP/477/03-Consultation”, juin 2003

Annexe 5 :

Code de la Santé Publique « Article L5141-5 Ordonnance n°2001-313 du 11 avril 2001 art.2 », Journal Officiel du 14 avril 2001

Annexe 6 :

Nombre de molécules inscrites dans les annexes I, II et III en fonction des espèces de destination

Annexe 7 :

Pourcentage de médicaments autorisés par espèce de destination

Annexe 8 :

Manque de médicaments identifiés par espèce

Annexe 9 :

10 exemples de manque de médicaments

Annexe 10 :

Liste des documents consultés

Annexe 1

Lettre du Ministre délégué à la santé et du Ministre de l'agriculture et de la Pêche à Monsieur le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Lettre de mission

28 juin 2001

Note de la DGS à Monsieur le Directeur de l'AFSSA concernant le groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires

14 septembre 2001

Le Ministre délégué à la santé

*Le Ministre de l'agriculture et
de la pêche*

Paris, le 28 JUIN 2001

Le ministre de l'agriculture et de la pêche
et

Le ministre délégué à la santé
à

Monsieur le directeur général de l'Agence
française de sécurité sanitaire des aliments

L'ordonnance N° 2001-313 du 11 avril 2001 portant transposition de directives relatives aux médicaments vétérinaires a, en son article 12 modifiant l'article L. 5143-4 du code de la santé publique, instauré le principe dit de la «cascade». Cet article transpose les dispositions de la directive 81/851 modifiée (article 4, point 4),

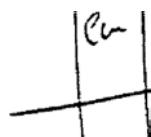
Le premier alinéa de cet article L. 5143-4 rappelle que doit être prescrit en priorité le médicament approprié. c'est à dire celui qui bénéficie d'une autorisation pour l'animal de l'espèce considérée et dans l'indication thérapeutique visée, ou bien un aliment médicamenteux fabriqué avec un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

A défaut, le vétérinaire peut recourir à d'autres moyens thérapeutiques énoncés précisément et dans un ordre déterminé dans la suite de l'article.

Lors d'une réunion organisée le 25 avril 2001, à laquelle M. BOISSEAU, directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire, a participé. des représentants du Conseil supérieur de l'Ordre des vétérinaires et des syndicats de vétérinaires nous ont fait part des difficultés d'interprétation de l'article L. 5143-4 en particulier au regard du principe de la liberté de prescription, et ont, par ailleurs, appelé notre attention sur la faiblesse de l'arsenal thérapeutique approprié dont disposent actuellement les vétérinaires prescripteurs, cette faiblesse ayant en outre tendance à s'accentuer.

Pour essayer d'inverser cette tendance, il apparaît souhaitable de favoriser l'expression de l'expérience de terrain et des connaissances des vétérinaires en vue d'engager, le cas échéant, le processus de modification de certaines autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires (extension des indications thérapeutiques notamment), et d'inciter l'industrie pharmaceutique vétérinaire à promouvoir le développement de molécules et d'indications thérapeutiques nouvelles.

Nous vous saurions gré de bien vouloir créer un groupe de travail rassemblant des représentants de l'industrie pharmaceutique vétérinaire ainsi que des vétérinaires prescripteurs afin d'évoquer ce sujet et de déterminer les actions d'ores et déjà possibles et les pistes d'action pouvant être envisagées. Ce groupe de travail pourrait être piloté par le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire La direction générale de la santé ainsi que la direction générale de l'alimentation devraient y être représentées.

A handwritten signature consisting of a vertical line with a horizontal line crossing it, and the letters 'G' and 'V' written vertically on the right side of the vertical line.

Jean GLAVANY

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B. Kouchner'.

Bernard KOUCHNER



Paris, le 14 SEP. 2001

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des produits de santé
Bureau des dispositifs médicaux et autres produits de santé
DGS/SD3B/N° : 352

NOTE

à Monsieur le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

OBJET: Groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires

REF.: Lettre AFSSA-ANMV du 6 septembre 2001,

P.J. : Lettre du 28 juin 2001 des ministres chargés de l'agriculture et de la santé adressée aux organisations professionnelles relative au principe dit de la « cascade ».

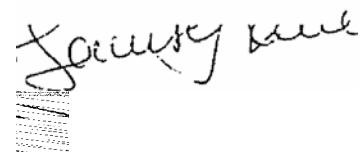
COPIE: M. BOISSEAU (ANMV).

J'ai bien reçu la lettre référencée ci-dessus m'informant de la première réunion du groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires. La sous-direction de la politique des produits de santé sera représentée au sein de ce groupe de travail par Catherine PERIZ-LAMBERT et Odile DELFORGE du bureau des dispositifs médicaux et autres produits de santé (SD3B). Je vous serais obligée de bien vouloir me transmettre la liste des autres participants.

J'appelle votre attention sur le fait que l'objectif essentiel qui a été assigné à ce groupe de travail par la lettre de mission du ministre de l'agriculture et de la pêche et du ministre délégué à la santé du 28 juin 2001 consiste à évaluer les différentes causes de la faiblesse de l'arsenal thérapeutique disponible et à déterminer les actions d'ores et déjà possibles et les pistes d'action pouvant être envisagées pour remédier à cette situation.

En ce qui concerne le principe instauré par l'article L. 5143-4 du code de la santé publique dit de la « cascade », le ministre de l'agriculture et de la pêche et le ministre délégué à la santé en ont donné leur interprétation par lettre en date du 28 juin 2001 adressée aux organisations professionnelles concernées, dont vous trouverez ci-joint copie.

La Sous-directrice de la
politique des produits de Santé – SD3



Handwritten signature of Hélène Sainte Marie, followed by a small graphic of a building.

Hélène SAINTE MARIE

Annexe 2

Communication de la Commission au Conseil et au Parlement
européen
Disponibilité des médicaments vétérinaires
COM (2000) 806 final
5 décembre 2000

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 05.12.2000
COM(2000) 806 final

COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU CONSEIL ET AU PARLEMENT EUROPÉEN

Disponibilité des médicaments vétérinaires

COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU CONSEIL ET AU PARLEMENT EUROPÉEN

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 LIEES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

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 d'un 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).

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

La fixation des 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 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° 2377/90 compte 4 annexes. Suite à l'évaluation des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires, l'annexe I vise celles pour lesquelles des 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.

2. LE PROBLEME: LA REDUCTION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES 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 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 perspectives de marché suffisantes, seules ont été "défendues" ces dernières années les 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 identifié 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 médicamenteux 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 1er janvier 2000 était une date butoir particulièrement importante, 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 destinés à accroître de façon durable la mise à disposition des utilisateurs de nouveaux médicaments 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 comparés⁵ 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.

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

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, oeuvre 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 supplémentaires 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. 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 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 un 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 in 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.

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 champ 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'année. 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 oeuvre les nombreuses et longues études nécessaires avant la soumission possible d'une demande d'AMM.

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.

Afin de définir au mieux le champ 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 membres devront apporter une contribution 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 des mesures qui pourront être prises à court ou à moyen terme.

Annexe 3

Résolution du Parlement européen sur la communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM (2000) 806 – C5-0105/2001 – 2001/2054/(COS))

Journal Officiel des Communautés européennes
31 janvier 2002

jeudi, 3 mai 2001

12. Disponibilité des médicaments vétérinaires

A5-011912001

Résolution du Parlement européen sur la communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM(2000) 806 - C5-010512001- 2001/2054(COs))

Le Parlement européen,

- vu la communication de la Commission (COM(2000) 806 - C5-010512001),
- vu la directive du Conseil n° 81/1851/CEE du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des États membres en matière de médicaments vétérinaires⁽¹⁾,
- vu le règlement du Conseil CEE n° 2377/90 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⁽²⁾,
- vu la décision de la Commission n° 2000/68/CE du 22 décembre 1999 modifiant la décision n° 93/623/CEE de la Commission et établissant l'identification des équidés d'élevage et de rente⁽³⁾,
- vu la note d'orientation du comité des médicaments vétérinaires de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments vétérinaires quant à l'analyse des risques des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation d'origine animale (EMEA/CVMP/187/00-FINAL-),
- vu le constat formel de la Commission, lors de la réunion du Conseil du 14 décembre 1999 (Conseil réf 14171/99) à savoir que les États membres ne sont pas tenus de retirer certains médicaments en attendant l'adoption de propositions législatives,
- vu l'article 47, paragraphe 1, de son règlement,
- vu le rapport de la commission de l'environnement, de la santé publique et de la politique des consommateurs (A5-0119/2001),

A. considérant que la crise relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires a engendré le retrait depuis le 1er janvier 2000, des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments vétérinaires contenant des substances pour lesquelles aucune limite maximale de résidus (LMR) n'a été définie,

B. considérant que la carence en médicaments vétérinaires a de graves conséquences pour la santé et le bien-être des animaux, d'où des situations inacceptables provoquées notamment par la non-disponibilité d'anesthésiants locaux,

C. considérant que bon nombre de produits utilisés de longue date ont été retirés du marché, étant donné que les données exigées en vue du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas été présentées, et que celles-ci comportaient des éléments liés aux limites maximales de résidus (LMR),

D. considérant l'absence d'intérêt économique, du fait des dispositions juridiques existantes et des caractéristiques des produits, pour mener à bien les recherches et le développement nécessaire des médicaments vétérinaires pour certaines espèces tels que moutons et chevaux et autres espèces mineures (chèvres, dindes, lapins ou abeilles),

E. considérant qu'à plusieurs reprises la Commission a annoncé que l'un de ses objectifs consistait à améliorer le niveau de la santé animale, par le biais notamment de la multiplication des médicaments vétérinaires disponibles,

F. considérant que le comité des médicaments vétérinaires a conclu que des LMR spécifiques concernant des espèces cibles ne sont pas nécessairement nécessaires à la protection du consommateur, s'agissant d'effets nocifs éventuels résultant de l'ingestion de résidus, et qu'il est permis de procéder à une extrapolation des LMR entre espèces,

(1)JO L317 6.11.1981, p.1

(2) JO L 224 du 18.8.1990, p.1

(3) JO L 23 du 28.1.2000, p.72

jeudi, 3 mai 2001

G. considérant que les méthodes analytiques sont déjà disponibles pour les substances au sujet desquelles l'extrapolation des LMR sera fondée,

H. considérant que des mesures spécifiques doivent être mises en oeuvre pour les chevaux, les mesures générales envisagées pour les autres espèces n'étant pas de nature à répondre au problème des médicaments pour chevaux,

I. considérant que la décision n° 2000/1681/CE de la Commission reconnaît que le traitement des chevaux peut exiger l'administration de médicaments vétérinaires contenant des substances dépourvues de LMR et la nécessité de prévoir un dispositif de contrôle plaçant les consommateurs à l'abri d'éventuels résidus nocifs;

1. se félicite des objectifs de la Commission visant à faciliter l'utilisation de médicaments vétérinaires non disponibles dans l'État membre concerné mais autorisés ailleurs au sein de la Communauté ainsi qu'à favoriser l'intérêt des entreprises pharmaceutiques pour certains marchés;

2. estime cependant que l'espoir de la Commission selon lequel les demandes d'extrapolation de LMR seront soumises par des organismes intéressés sera vraisemblablement déçu;

3. considère que l'extrapolation des LMR entre espèces doit être systématique;

4. invite par conséquent la Commission à formuler des propositions pour sa mise en oeuvre immédiate, et notamment pour modifier les annexes I, II et III du règlement du Conseil n° 2377/90 en conformité aux conclusions énoncées par le comité des médicaments vétérinaires dans sa note d'orientation;

5. considère que le fait d'exiger des méthodes analytiques spécifiques en vue de l'extrapolation de LMR entre espèces contrarierait la flexibilité initialement offerte, et invite par conséquent le comité des médicaments vétérinaires, la Commission et les États membres à ne prévoir "ces méthodes analytiques qu'au moment de l'octroi des autorisations spécifiques de mise sur le marché;

6. estime que l'extrapolation des LMR favorisera le maintien de nombreux produits destinés aux espèces mineures sans pour autant remettre en cause la protection des consommateurs ni résoudre le problème des médicaments pour chevaux, de nombreux médicaments vétérinaires utilisés en médecine chevaline contenant des substances dépourvues de LMR quelle que soit l'espèce concernée;

7. invite par conséquent la Commission à soumettre sans retard des propositions de modification de la directive n° 81/851/CEE et du règlement du Conseil CEE n° 2377/90 dans le sens de l'administration aux chevaux de médicaments vétérinaires contenant des substances dépourvues de LMR sans préjudice de la nécessité de protéger la santé humaine;

8. appelle les États membres à coopérer en vue de l'instauration d'un système pan-européen de licences qui permettra, dans un proche avenir, sur la base de la confiance réciproque, d'étendre la validité de toute autorisation nationale de mise sur le marché à l'ensemble du territoire de l'Union européenne;

9. charge sa Présidente de transmettre la présente résolution au Conseil et à la Commission.

Annexe 4

CVMP

Position Paper regarding availability of products for minor uses and
minor species (MUMS)

EMEA/CVMP/477/03-Consultation

Juin 2003



The European Agency for the Evaluation of Medicinal
Products Veterinary Medicines and Inspections

EMEA/CVMP/477/03-CONSULTATION

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

**POSITION PAPER REGARDING AVAILABILITY OF PRODUCTS FOR
MINOR USES AND MINOR SPECIES (MUMS)**

DISCUSSION IN THE CVMP	14 May 2003
ADOPTION BY CVMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	18 June 2003
START OF CONSULTATION	19 June 2003
END OF CONSULTATION	19 December 2003

POSITION PAPER REGARDING AVAILABILITY OF PRODUCTS FOR MINOR USES AND MINOR SPECIES (MUMS)¹

1. PURPOSE AND BACKGROUND OF THE DOCUMENT

For some time there has been considerable concern amongst all parties concerned with animal health in the EU especially the veterinary profession, about the lack of veterinary medicines for minor uses, and for minor species. The EMEA at the behest of its Management Board began its discussions and consultations on this increasing problem in 1998. Following the European consultation conference on this important topic hosted by the Commission in Brussels in July 1999, the EMEA created a task force to consider the findings of the conference and to make a number of recommendations, many of which were the basis of the Commission to the Council and Parliament: Availability of Veterinary Medicines COM(2000)806 final - 5 December 2000. The availability problem is not unique to the EU: the FDA has also published a guidance document on this topic (January 1999) "FDA Approval of New Animal Drugs for Minor Use and Minor Species" and proposed legislation in this regard. This legislation is under consideration by the Congress at present.

Subsequently the CVMP has reflected on this problem of lack of medicines and communicated its concerns and proposals on several occasions in various documents and communiques. In addition, the EMEA has prepared a proposal for the Commission on a policy analogous to "orphan drugs for human use" for veterinary medicines by means of a specific legal instrument, which was endorsed by the Management Board of EMEA.

It becomes clear that the problem is, in large part due to the costs of research and development being a disincentive to industry to bring such new products to the market place when the return on investment is likely to be small and certainly less than that resulting for mainstream products for major species.

In food producing animals a major problem has been the difficulties to establish maximum residue limits (MRLs) for so-called "old" products prior to the 1 January 2000 deadline laid down in Community law, Council Regulation (EC) 2377/90. Despite the best efforts of the CVMP some medicines considered as essential in commercial veterinary practice have been lost due to insufficient data being provided by the sponsor companies to set MRLs, particularly in respect to the use in minor species. For other essential substances no company sponsored the compilation of a dossier for the establishment of MRLs. In addition there is shortfall of immunological products in the food animal sector partly as the testing requirements in Community law are seen as onerous and economically nonviable for such products in niche markets. Existing products are furthermore being withdrawn from the market where market size does not justify the investment necessary to upgrade dossiers to current regulatory requirements not least in an industry going through considerable rationalisation and consolidation. The problem is apparent in the companion animal sector as well.

Much effort by the CVMP recently has focussed on extrapolation of existing MRLs from major species and is addressed in detail below. Despite these efforts the availability problem is still prevalent and now the EMEA and CVMP, as well as the EU Member States, industry and the Federation of Veterinarians of Europe have called for further action. The CVMP and its Efficacy Working Party (EWP) developed the document called Points to Consider Regarding Availability of Products for Minor Species and Minor Indications addressing general policy issues on minor uses and minor species including definitions of minor species and minor uses for public consultation in February 2002 (EMEA/CVMP/610/01-Consultation).

Minor use is defined as a minor indication in a major species.

Minor species is defined by threshold of animal numbers in the EU. In some cases other factors than animal numbers have been used to define specified animal species as minor. These include, for instance, low economic value of the single animal (e.g. honey bee).

The Committee having now reviewed the comments received during the consultation period considered that a more strategic broader approach was needed and after further reflection on what progress could be made and as a result has developed this Position Paper on the Availability issue as a whole.

This paper considers the position today following the progress made since 1999-2000, and aims to define the problem in some depth and makes suggestions for possible solutions. In particular a more pragmatic approach is called for concerning the dossier requirements for minor uses in major species and minor species in general. This is intended to facilitate a consistent approach throughout the EU, whilst at the same time providing appropriate guidance to industry, which has interest in regard to local markets as well as the whole of the EU. Such proposals to selectively reduce data requirements would hopefully encourage industry to consider again developing these important products. The proposals are characterised as short, medium and long-term goals. There should be no illusion about the challenges to be faced if such a strategy is to be achieved, as clarifications with regard to legal framework and changes in EU law merits further considerations.

The goal of the CVMP now is to establish the standards of quality, safety and efficacy for veterinary medicinal products for medicines intended for minor uses and minor species, for both pharmaceutical and immunological products. This will provide the industry with a degree of certainty for investing scarce resources for the development of medicines for minor uses and minor species. However, it is emphasised that no progress can be made unless the veterinary medicines industry actively commits to develop the needed products for minor uses or minor species and shows its intention to file applications for marketing authorisations.

2. DEFINING THE PROBLEM

2.1. The current legislative situation in the EU with regard to requirements for minor uses and minor species

Directive 2001/82/EEC, Article 10, permits Member States in exceptional circumstances to allow extra label use of veterinary medicinal products or the use of a human product by a veterinarian when an authorised veterinary medicinal product is not available (cascade principle). Although the application of this article is intended for exceptional situations where no suitable product is available, it is in fact used for all extra label use. Although such use is permitted, these provisions in the Directive are not intended to compensate for insufficient availability. Member States have tolerated this, as there is no harmonised, specific procedure for authorising medicines for minor uses and minor species.

Based on information gathered about procedures used in the Member States for licensing veterinary medicinal products for minor species and indications it has become evident that :

- There are no clear and consistent definitions for minor species or minor uses.
- There is no harmonised, specific and clearly defined procedure for authorising medicines for minor uses and minor species.
- Member States use the cascade system to meet the need of using necessary but unauthorised drugs.
- In many cases, the concerned veterinary medicinal preparations are imported under strict conditions for a clearly defined use.
- Very few countries have a specific authorisation procedure in place and applications are mostly treated on a case-by-case basis. Provisional authorisations may be given for a limited duration (1-5 years) with fewer requirements for part IV (efficacy) of the dossier.

Legal powers exist in both Regulation 2309/93 and Directive 2001/81/EC for marketing authorisations to be granted subject to post-authorisation commitments or specific obligations ("provisional authorisation"). This allowance has not yet been used for centrally authorised veterinary products and for minor uses/minor species and is applied differently, if at all, in different Member States. Agreement on a harmonised approach to provisional authorisations for the products for minor uses or minor species could permit the issue of an authorisation on the basis of agreed minimum requirements for quality, safety and efficacy whilst allowing the applicant to generate definitive efficacy data during the period of validity of the provisional authorisation (usually reviewed annually).

It is therefore obvious that there is a need to define a harmonised procedure to authorise products for minor uses and minor species.

2.2. Defining a major or minor species

No legislative definition exists in the EU for major and minor species.

Definition for setting MRLs

For the establishment of MRLs, the following classification for food producing animals has been made by the CVMP, based on consumption figures and considering the number of these animal species in the EU:

Major food-producing species for MRLs:

- Cattle (dairy and meat animals)
- Sheep (meat animals)
- Pigs
- Chickens (including laying hens)
- *Salmonidae*

As a consequence of this definition, all the other animal species by default are classed as minor when setting MRLs. Examples of minor food-producing species considered relevant for setting MRLs:

- Other ruminants, e.g. *bovidae* including *caprinae* and their milk, deer including reindeer
- Sheep (dairy)
- Other avian species and their eggs
- Other fish species
- Other mammalian species (e.g. horse and rabbit)
- Honey bees

Definition for dossier requirements for marketing authorisations

In reviewing whether the approach applied for the establishment of MRLs for the division of species into major and minor categories would be also suitable for the purpose of defining reduced dossier requirements for marketing authorisations (efficacy, target animal safety and environmental safety and quality) it was agreed that a similar approach could be to use animal population numbers as a basis for defining minor species for that purpose.

In order to examine the possibility of setting animal population threshold and thus establish potential minor species definitions, data on animal numbers were collected from the Member States and Eurostat (Agricultural Statistical Yearbook 1999 and 2000) and an analysis of these data was carried out.

It was agreed to consider the global animal numbers across Europe instead of basing the definition of minor species on the variation of numbers within Member States. The analysis of the data and proposals for animal population thresholds (15 million animals for mammalian species with the exception of rabbits and dairy sheep, 200 million for poultry and 100,000 tons for fish species) are explained in more detail in the Annex to this document. Based on these threshold values, the following species are defined as major:

- Cattle (dairy and meat animals)
- Sheep (meat-animals)
- Pigs
- Chickens (including laying hens)
- *Salmonidae*
- Dogs
- Cats

As a consequence all other animal species by default are classed as minor. With this definition of major and minor species in respect to food-producing animals the classification previously agreed in relation to the establishment of MRLs has been confirmed.

2.3. Defining a minor use in a major species

The definitions of major or minor species are not suitable for the identification of minor uses. For example a certain disease might have a very low prevalence in a major species and therefore can be considered to be a minor use in relation to the development of a specific drug for the treatment of that disease.

The CVMP has considered the possibility to establish a threshold value to define minor uses. The proposal to base the definition on the number of cases treated as in the human sector had to be dismissed because this type of epidemiological data is not reliably collected in the EU. An alternative proposal to establish a threshold based on product sale values was considered. However this was not a feasible option either because of the difficulties in obtaining any useful data. The only practical approach at present seems to identify a minor use on a case-by-case basis once the company has submitted documentation to support the minor use of a product. As the starting point, the importance of the product in question to avoid animal suffering, production losses due to the non-availability of treatment, as well as estimates of future market sales should be taken into account. The minor use approvals should only be considered by one single expert body. Once experience had been gained criteria could be defined.

3. ACTIVITIES UNDERTAKEN BY CVMP

The CVMP has addressed the possibilities to facilitate the establishment of MRLs for minor species since several years. The status on these activities is as follows:

Major species require a full data set for the establishment of MRLs. The CVMP and its ad hoc group on availability have considered extensively the possibilities for extrapolation of MRLs from major species to other species. If the substance is used for a major species the extrapolation of the MRLs to the corresponding minor species of the same class can be made using limited data (*Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species* EMEA/CVMP/153a/97, *Note for guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin* EMEA/CVMP/187/00-FINAL), or to all species providing that there are similar MRLs established for tissues for the three major species - cattle or sheep, pigs and chicken or poultry (*Note for guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin* EMEA/CVMP/187/00-FINAL). The CVMP makes continuously efforts for finding means to establish MRLs for substances which are considered essential for food-producing animals both in respect to substances for which MRLs have been set in major species but where they are lacking in minor species, and for substances for which no MRL could be set at all (see *Position Paper on Availability of Veterinary Medicines* EMEA/CVMP/159/99-FINAL, and updates (EMEA/CVMP/731/99-FINAL, EMEA/CVMP/130/00-FINAL and EMEA/CVMP/411/00-FINAL).

Currently, a new proposal for the extrapolation of MRLs for 8 substances for sheep and goats and is in a 4-month consultation until September 2003 (*Points to Consider Regarding Availability of Veterinary Medicinal Products - Extrapolation of MRLs* (EMEA/CVMP/457/03)).

An abbreviated data set is required for setting of MRLs for minor species if no corresponding major species have been assessed for a certain substance (*Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species* EMEA/CVMP/153a/97.)

So far similar activities have not been undertaken in respect to efficacy, safety or quality requirements of a marketing authorisation dossier.

4. STRATEGIC ACTION PLAN

4.1. Short- or medium-term goals

4.1.1. Interpretation of existing legal provisions on specific obligations

Clarification of the criteria for use of the existing legal provisions on specific obligations² is required in respect to provisional marketing authorisations for products intended for minor uses and minor species.

4.1.2. Free scientific advice as a pilot project for 12 months

For applications for marketing authorisations and establishment of MRLs for products for minor uses or minor species the CVMP should have a possibility to provide free scientific advice for instance as a pilot project for 12 months. The CVMP recognises that this proposal requires endorsement by the EMEA Management Board.

4.1.3. Extrapolation of MRLs to minor species

The short- or medium-term actions include the on-going efforts to establish MRLs for substances which are considered essential for food-producing animals in respect to substances for which MRLs have been set in major species but the MRLs are lacking in minor species and the recent CVMP proposal to extrapolate MRLs for eight substances considered essential for the treatment of sheep and goats. Further to the ongoing consultation the CVMP will review whether similar actions in respect to other minor species should be repeated in the future.

4.1.4. Development of minimum data requirements for marketing authorisations for products for minor uses and minor species

The CVMP will consider whether it would be feasible to develop the minimum data requirements (quality, safety and efficacy) for essential products for minor species.

The documentation requirements for applying for a minor use approval need first to be defined in order to also provide information about the particular benefits of the proposed product (see section 2.2 of this document). Through scientific advice, specific monographs that provide specific protocol assistance might be developed on a case-by-case basis.

It should be noted that when a marketing authorisation for a minor use based on minimum data requirements would be extended to a major use, such extension application would need to be accompanied by a full dossier.

² Article 26, paragraph 3 of Directive 2001/82/EC and Article 35 of Regulation 2309/93

Standard terminology for the SPC to indicate the type of authorisation or the lack of certain data would need to be developed.

Specific Mandates to the CVMP Working Parties:

The CVMP and its Working Parties will first concentrate their work on requirements for minor species dossiers for which veterinary medicinal products already exist for use in major species. The CVMP will prepare concept papers for the work to be done by the Working Parties.

The following issues should be discussed by the CVMP Working Parties:

Quality Working Party

- Whether for products already available for major species, there is only a need to have specific requirements for adapted containers or applicators.
- Whether in terms of new products (not previously on the market for any animal species) for minor species or minor uses, the stability and storage conditions should be investigated only in accordance with the specific expected conditions of use of the product.
- Whether there are any other areas for which less stringent requirements could be set for minor use or minor species products.

Safety Working Party or ad hoc groups on safe , issues

- General toxicology: An abbreviated toxicology dataset for setting MRLs for minor species has already been defined (*Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species* EMEA/CVMP/153a/97). Therefore, there is no need to define further specific requirements. It should however be clarified if requirements could be less stringent for non-food-producing minor species.
- User safety: It should be clarified if there are fewer risks when the veterinary medicinal product is used in a minor use or species compared to the use in a major species or in a major use.
- Environmental safety: Products for minor species are exempted from the Phase II risk assessment in the EU guideline, if the minor species is reared and treated similarly to a major species for which an environmental risk assessment already exists. The risk management measures advised for the major species would normally also be applicable for minor species. The possibility to exempt products for minor uses and minor species from a full environmental risk assessment should be explored.
- Residues and consumer safety: When an existing product is to be authorised for minor food-producing species, the pharmacologically active substance must be included in Annex I, II or III of Regulation 2377/90 first. For achieving this the MRL requirements defined by the CVMP would continue. Before the CVMP will continue to engage in any further actions for automatic [i.e. no data needed] extrapolation the consultation of the document *Points to Consider regarding Availability of Veterinary Medicines - Extrapolation of MRLs* EMEA/CVMP/457/03-CONSULTATION is awaited. Indication for the need for such extrapolation is needed from the industry or veterinary specialists working with these animal species.

It should be discussed if the validity of a limited (requirements to be defined) study in minor species should be enough to verify that the withdrawal period determined for a similar veterinary medicinal product in the major species is valid.

In cases where authorisation is sought for a novel substance for a minor use or minor species and the product is to be used in a food-producing species, an evaluation of the safety for the consumer has to be undertaken by means of Regulation 2377/90. The abbreviated dataset for setting MRLs for minor species (*Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species* EMEA/CVMP/153a/97) requires residue and metabolic studies in accordance to Volume VI (now Volume 8) of the Rules governing medicinal products in the EU. However, the requirement for a radiolabeled residue study merits further consideration by the Safety Working Party for minor uses and minor species.

Efficacy Working Party

- Whether GLP or GCP requirements can be waived for efficacy studies for minor uses or minor species should be considered.
- Whether bibliographical data can replace preclinical or clinical data in minor use or minor species should be considered.

Preclinical data:

- Whether pharmacokinetic studies could be used to compare data between minor and major species so that there is no need for further preclinical studies.
- Whether pharmacodynamic - pharmacokinetic studies could be used instead of studies for determining and confirming the dose.
- Bioequivalence: If bioequivalence has been demonstrated in more than one major species whether it is possible to accept applications for minor species products without any additional bioequivalence study, provided that tolerance is shown in the minor species.
- Tolerance studies: See also clinical data (limited clinical trial). It should be considered whether tolerance studies could be limited to a study outlining the use of the product (or near final formulation) only at the highest recommended dosage and longest duration of treatment when given to the target species by the route(s) of administration indicated on the labelling.

Clinical data:

- Dose determination and dose confirmation: Whether, for products already authorised in an existing species, the choice of dosage for the minor species could be based on the use in major species, unless clinical data exist which warrant a different dosage regimen.
- Limited clinical trial: Whether a confirmatory clinical efficacy or field study should be undertaken in the minor species of interest. Whether such clinical studies could also serve to demonstrate tolerance of the product. Whether tolerance needs to be investigated at the recommended dosage only.
- Based on proposals from the industry or other expert bodies specific guidelines for selected minor uses could be prepared in order to facilitate development of products for minor uses or to minor species.

Immunological Working Party

It seems that there is little possibility to reduce requirements for quality data of immunological products thus the IWP should concentrate on the safety and efficacy requirements. This should cover line extensions (for instance from major species to another major species as minor use or to minor species) and *de novo* products for minor use or minor species.

The following issues should be addressed :

Line extensions:

- To be considered whether for live vaccines full safety package including reversion to virulence and in minor species "spread and shed" studies are required.
- To be explored if there is a possibility to reduce requirements both for live and inactivated vaccines so that, other than for the safety studies mentioned above, only laboratory or only field studies could be sufficient and no requirement for both studies; if there are cases in which demonstration of the efficacy could be based on serology alone (claim worded accordingly).

De novo products for minor uses or minor species:

- To be confirmed that Part III (safety) requirements will remain the same as for major use.
- To be discussed if requirements can be reduced for inactivated vaccines: for instance whether Part 111 studies could be accepted only using single dose and whether the requirements could be reduced for safety field trials and whether the efficacy for Part N could be demonstrated using only serology (claim worded accordingly).
- To be discussed whether typical production batches can be used in safety and efficacy studies in order that the number of trials could be reduced by combining evaluation of safety and efficacy in single trials.

4.1.5. Harmonised approach from the National Regulatory Authorities

At the moment many products intended for minor species do not have the possibility to obtain marketing authorisation via the centralised procedure. Member States views should be explored in Heads of European Veterinary Regulatory Authorities (11EVRA) and the Veterinary Mutual Recognition Facilitation Group (VMRFG) in order to find means to get the commitment of the national agencies to accept the reduced requirements or to agree on a common approach for authorisations of products for minor uses, as it is already applied in some Member States.

The possibility of a fee waiver or reduction should be available for applications for marketing authorisations and scientific advice for products for minor species or minor uses. This has been shown to be beneficial in national procedures for minor uses.

All Member States should implement Article 4, paragraph 2 of Directive 2001/82/EC, which allows Member States to permit exemptions on their territory in respect of veterinary medicinal products intended solely for aquarium fish, cage birds, homing pigeons, terrarium animals and small rodents on requirements for marketing authorisation.

4.2 Long-term goals

The following proposals have been identified as long-term goals:

4.2.1. Proposals for legislative changes:

- Explicit legal base for provisional authorisation for products intended for use in minor uses and minor species on the basis of minimum quality, safety and efficacy criteria awaiting more efficacy data. This would ensure a consistent approach throughout the EU.

- A specific legal framework on "Minor uses and minor species" would furthermore allow for
 - Criteria for designation of veterinary products for minor uses
 - Protocol assistance
 - Market exclusivity of ten years
 - Procedural guidance
 - Commission contribution to fee waivers.
- Providing the Centralised Procedure for marketing authorisations for all products for minor uses or minor species.

4.2.2. Other long-term actions:

- Exploring possibilities for setting MRLs for essential substances for which no MRL has not been set for any species (see *Position Paper on Availability of Veterinary Medicines* EMEA/CVMP/159/99-FINAL, and updates EMEA/CVMP/731/99-FINAL, EMEA/CVMP/130/00-FINAL and EMEA/CVMP/411/00-FINAL).
- As one of the main reasons for the problem of availability is a lack of research and development, the CVMP should be active in urging the Community to take part of the funding responsibility to allow for epidemiological studies to identify minor uses on the basis of animal welfare and general public health. If no Community funds are available, the possibility to find funds from Member States should be explored in order to carry out studies necessary to generate data needed for minor uses and minor species in the universities or research institutes. These data should then be made publicly available for the industry, which is willing to develop products for minor species or minor uses.

References

- European parliament resolution on the Commission communication to the Council and the European Parliament on availability of veterinary medicinal products (COM(2000) 806 - C5-O1 OS/2001 - 2001/2054(COS)).
- Communication from the Commission to the Council and the European Parliament 5/12/2000 - COM(2000) 806.final - on 'Availability of veterinary medicinal products'.
- FDA Approval of Animal Drugs for Minor Uses and Minor Species - Guidance for Industry. January 1999.
- Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species, EMEA/CVMP/153a/97-FINAL.
- Note for guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin, EMEA/CVMP/187/00-FINAL.
- Position Paper on Availability of Veterinary Medicines, EMEA/CVMP/159/99-FINAL.
- Updates on Position Paper on Availability of Veterinary Medicines, EMEA/CVMP/731/99-FINAL, EMEA/CVMP/130/00-FINAL and EMEA/CVMP/411/00- FINAL.
- Points to Consider Regarding Availability of Veterinary Medicinal Products - Extrapolation of MRLs EMEA/CVMP/457/03-CONSULTATION.
- The Regulatory Affairs Journal, Jan. 1998. Drug availability for Minor Species (2).
- The Regulatory Affairs Journal, Dec.1999. Availability of Veterinary Medicinal Products.
- The Regulatory Affairs Journal, 2002. Towards an EU policy for Veterinary Medicinal Products for Minor Use, Minor species. Part 1, 2 & 3. Vol. 13(6): 499-504, Vol. 13(7): 579-584, Vol. 13(8): 661668.
- VEDDRA- Animal Species List, CVMP/PhVWP/024/99.
- VMRFG list of Orphan Drugs in the Veterinary Field, Pharmaceuticals Necessary for Veterinary Use which are Lacking or May Be at Risk, October 1999.

Animal species numbers in the EU

This paper considers the global animal numbers across Europe and does not take into account the variation of numbers within Member States. For example, the number of goats exceeds 1,000,000 in each of Spain, Italy and Greece (approx. 85% of the European population). This approach takes account views of the pharmaceutical industry of the market place where companies will regard the potential market as that of Europe and will not judge it by Member State. Therefore, numerical thresholds should be set on an EU wide basis.

In order to examine the possibility of setting threshold numbers of animals and thus establish potential minor species definitions, data were collected from the Member States and Eurostat (Agricultural Statistical Yearbook 1999 and 2000). This information is summarised in Tables 1-3.

Table 1. Number of food producing animals in the European Union in December 1999 (millions of animals). Source: Eurostat.

Cattle (total)	Dairy cow	Pig (total)	Fattening pig over 50 k	Sheep	Goat	Chicken
83	21	124	47	96	12	1017

Table 2. Estimates of numbers of some other food-producing animal species in the European Union (millions of animals).

Dairy sheep	Rabbit	Deer/Reindeer	Horse	Farmed fish tons reduced	Turkey	Duck and Goose
20	over 260 millions	0.5	2.6	430,000 tons*	115	75

* Besides, Norway produces more than all the EU countries together. Majority of produced fish in the EU is salmonids (estimate: at least 300,000 tons, thus other fish species become minor).

Table 3. Estimates of numbers of some non-food-producing animal species in the European Union (millions of animals).

Dog	Cat	Pet rabbit	Mink (breeding animals)	Fox (breeding)
41	39	Above 15*	4	0.5

* Rough estimate because lots of data missing from individual countries.

When examining the European population data for the species and comparing it to national data for minor species it seems to be possible to set a threshold that confirms the split between major and minor species. For mammalian species in the EU a threshold value of 15 million animals could be used and this would define the following species as major (see tables 1 - 3),

- Cattle (dairy and meat animals)
- Sheep (meat animals)
- Pigs
- Chickens (including laying hens)
- *Salmonidae*
- Dogs
- Cats

Only exceptions to this 15 million threshold for mammalian species would be dairy sheep and rabbits. Dairy sheep should be considered as minor species due to low milk yield compared to that of dairy cows. Meat- and fur-producing rabbits, which are estimated to number >260 million for meat and fur production, are considered minor species because of low financial value of animals. Estimated numbers of pet rabbits are close to the threshold of 15 million and are therefore also classified as minor species.

Different thresholds are needed for poultry and fish because of the huge animal numbers involved. In this case the threshold number should be higher: at 200 million for poultry and at 100,000 tons fish produced annually in the EU. These thresholds would place chickens and salmonids as major species and the remainder as minor species. The use of consumption figures were also considered for other animal species than for fish but it was concluded that these data are biased due to internal trade and import of food.

Annexe 5

Code de la Santé Publique

Article L5141-5

Ordonnance n°2001-313 du 11 avril 2001 art.2

Journal Officiel du 14 avril 2001

(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 2 Journal Officiel du 14 avril 2001)

Exception faite des aliments médicamenteux, des autovaccins et des préparations extemporanées vétérinaires, tout médicament vétérinaire qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente de la Communauté européenne en application du 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 doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être établi dans la Communauté européenne.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de cinq ans ; elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.

Toutefois, les médicaments contenant des substances actives figurant à l'annexe III du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments pour animaux d'origine animale ne sont autorisés que pour la période pour laquelle une limite a été fixée par le règlement ; au cas où cette période est prolongée, l'autorisation peut être reconduite pour une durée égale.

A titre exceptionnel, lorsque le médicament, compte tenu de l'état des connaissances, justifie l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, mais qu'il nécessite une surveillance particulière après sa mise sur le marché, l'autorisation peut être soumise à un réexamen annuel et à certaines obligations spécifiques visant, après son obtention, à la réalisation d'études complémentaires ou à la notification d'effets indésirables.

Cette autorisation peut être assortie :

- 1° De l'obligation de porter sur l'étiquetage et la notice des mentions utiles pour la protection de la santé publique ou de la santé animale, telles que des précautions particulières d'emploi ;
- 2° De l'obligation d'introduire une substance de marquage dans le médicament ;
- 3° De conditions restrictives de délivrance nécessaires à la protection de la santé humaine ou de la santé animale.

Lorsqu'elle porte sur un prémélange médicamenteux, elle comporte les conditions techniques que doit respecter le fabricant des aliments médicamenteux correspondants, ainsi que les modalités d'emploi de ces aliments.

Lorsque, du fait de la rareté des indications prévues ou du fait de l'état d'avancement de la science, la demande n'est pas assortie de l'ensemble des justifications prévues, une autorisation peut être accordée, dans des conditions fixées par le décret prévu au 5° de l'article L. 5141-16, sous réserve que le médicament soit délivré sur prescription d'un vétérinaire et administré sous la responsabilité de ce dernier.

Toute modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, doit être préalablement autorisée.

Annexe 6

Nombre de molécules inscrites dans les annexes I, II et III en fonction des espèces de destination.

Nombre de molécules inscrites dans les annexes I, II et III en fonction des espèces de destination.

	Antibiotique	Anti-inflammatoire	Antiparasitaire / Insecticide	Divers	Total
Bovins	38	7	31	35	111
Toutes espèces	24	5	0	44	64
Porcins	23	6	14	13	56
Ovins	12	0	33	9	54
Chevaux	2	8	9	28	47
Caprins	7	2	2	3	14
Mammifères	1	0	1	10	12
Poulets	6	0	5	0	11
Salmonidés	0	0	5	4	9
Lapins	4	0	1	2	7
Volailles	6	0	1	0	7
Poissons	3	0	0	2	5
Abeilles	0	0	3	0	3
Dindes	1	0	2	0	3
Cervidés	1	0	1	0	2
Pintades	0	0	0	1	1
Gibiers	0	0	1	0	1
Pigeons	0	0	1	0	1

NB : Les LMRs peuvent avoir dans certains cas été établies pour des groupes d'espèces (mammifères, poissons, toutes espèces). Dans ce cas les LMRs couvrent toutes les espèces du groupe.

Annexe 7

Pourcentage de médicaments autorisés par espèce de destination

Pourcentage de médicaments autorisés par espèce de destination

Pourcentage de médicaments autorisés dans l'espèce de destination pour les médicaments chimiquement définis

	Anti-biotique	Anti-inflammatoire	Anti-parasitaire	Hormone	Vitamine	Insecticide	Anesthésique	Divers	Total
Bovin	33,77	2,02	5,25	2,02	2,58	0,14	0,00	3,14	48,92
Chien	10,79	4,92	9,52	2,86	1,64	8,82	0,23	4,08	42,87
Porcin	24,20	1,50	2,63	1,36	2,53	0,14	0,05	2,91	35,32
Ovin	16,09	0,94	3,80	1,74	2,35	0,14	0,00	2,16	27,20
Chat	7,93	3,19	0,80	2,16	1,27	4,32	0,23	2,81	22,70
Volaille	15,29	0,19	1,55	0,00	0,80	0,05	0,05	0,28	18,20
Caprin	10,32	0,61	2,63	0,98	1,27	0,05	0,05	1,59	17,50
Equin	5,72	2,11	1,17	1,27	1,41	0,23	0,09	2,02	14,02
Lapin	7,22	0,05	0,14	0,14	0,42	0,00	0,05	0,05	8,07
Pigeon	0,42	0,00	0,33	0,05	0,00	0,09	0,00	0,00	0,89
Poisson	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,33
Salmonidé	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33
Vison	0,05	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,05	0,14
Rongeur	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,09
Abeille	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05
Cervidé	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05
Chameau	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05
Total	132,41	15,53	27,91	12,66	14,26	14,07	0,75	19,14	236,7

NB : Dans ce tableau, le pourcentage de médicament autorisé pour chaque espèce donnée est classé par ordre décroissant. Comme un médicament peut être autorisé pour plusieurs espèces, le pourcentage total dépasse 100 %.

Pourcentage de médicaments autorisés dans l'espèce de destination pour les médicaments immunologiques

	Médicaments Immunologiques %
Poule	20,69
Chien	16,84
Bovin	12,58
Porcin	11,73
Chat	9,17
Ovin	8,32
Caprin	5,97
Equin	4,05
Lapin	3,20
Dinde	2,56
Volaille	1,28
Canard	1,28
Pigeon	0,64
Oiseau de cage	0,64
Oie	0,43
Salmonidé	0,21
Vison	0,21
Renard	0,21
Total	100,00

Dans ce cas, le total des pourcentages atteint 100 % car un vaccin est en général destiné à une seule espèce.

Annexe 8

Manque de médicaments identifiés par espèce

Manque de médicaments identifiés par espèce

L'absence de traitement autorisé a été mise en évidence pour les espèces et les indications suivantes :

Abeille :

- nosémose

Poulets :

- aspergilloses : (enilconazole, ketoconazole...)
- taeniasis : (niclosamide)

Poules pondeuses :

- expectorants, mucomodificateurs : (bromhexidine)
- inflammation : (acide acétylsalicylique)
- poux rouges
- antibiotiques

Dindons :

- histomonose :

Lapins :

- entérocoloite : (bacitracine, tiamuline)
- stress : (carbadazole)
- gale : (ivermectine, rotenone)
- coccidiose : pas de médicament autorisé en dehors des sulfamides

Ovins :

Immunité :

- absence de vaccin « anti-staphylococcique » (dermatose contagieuse du pis, maladie des abcès à staphylocoque)
- absence de vaccin « maladie caseuse » (existe en Espagne = *Corynebacterium pseudotuberculosis* – staphylocoque...)
- vaccin « pasteurelloses » : les présentations commerciales ne contiennent que des sérotypes bovins.
- besoin d'un vaccin Fièvre Q moderne (en phase 1) qui permettrait de bloquer les excréptions de *Coxiella burnetii*. Le vaccin existant ne permet pas un assainissement des troupeaux.
- echyma : le seul vaccin Echyma présent sur le marché a des limites importantes de protection. Des études statistiques ont montré son inefficacité totale dans 30 % des troupeaux.
- Vaccin contre la fièvre catarrhale

Antibactériens :

Les nouvelles générations d'antibactériens n'ont pas d'AMM pour les ovins. Aussi bien pour les formes injectables qu'orales : apramycine, gentamycine, acide oxolinique, tilmicosine, florphénicol, lincomycine.

- la tylosine orale n'a pas d'AMM ovine
- toutes les quinolones de dernière génération n'ont pas d'AMM ovine : danofloxacine, enrofloxacine, marbofloxacine
- antibactériens utérins : seuls les oblets de chlortétracycline ont une AMM ovine
- antibactériens intra-mammaires :
 - aucun traitement intra-mammaire en lactation n'a d'AMM pour les brebis laitières

- une seule spécialité antibiotique intra-mammaire hors lactation a aujourd’hui une AMM pour les brebis

Antiparasitaires :

- parasites sanguins : absence d’AMM ovine pour traiter ou prévenir anaplasmosse, éperythrozoonose et les babésioses
- mycoses : aucun médicament à usage externe n’a d’AMM ovine
- ectoparasites pour-on : pas d’AMM pour cyperméthrine, cyfluthrine, cyalothrine - lutte contre les mouches. Pas d’AMM pour fluméthrine
- coccidioses : pas d’AMM pour toltrazuril
- cryptosporidiose/toxoplasmose : pas d’AMM pour le décoquinate

Anti-inflammatoires :

- pas d’AMM ovine pour les AINS autres que l’acide acétylsalicylique.
- pas d’AMM pour métamizole, acide tolénalique, flunixin, phénylbutazone, kétoprofène et meloxicam.
-

Hormones :

- GNRH : pas d’AMM
- Prostaglandines : pas d’AMM

Cardio-vasculaire – diurétiques :

- vasodilatateurs centraux : pas d’AMM
- tonocardiaques : pas d’AMM
- furosemide : pas d’AMM

Pathologies du tube digestif :

- cholagogue, hépatoprotecteur : pas d’AMM
- carnitine : pas d’AMM
- diéthyl sulfosuccinate de sodium + lauryl sulfate de sodium : pas d’AMM
- brotizolam : pas d’AMM
- métoclopramide : pas d’AMM

Chevreaux :

- cryptosporidiose

Bovins :

Antiparasitaires :

- absence d’AMM bovine pour la paramphistomose (oxylosanide et bithionol sulfoxyde actifs), la dicrocoeliose et la besnoïtiose
- pas de traitement autorisé pour la coccidiose des bovins âgés. Un seul médicament autorisé pour la cryptosporidiose

Antibiotiques :

- le traitement des espèces bactériennes suivantes pose problèmes : *Salmonella*, *Pseudomonas*, *A. pyogenes*
- manque d’indications thérapeutiques pour la pathologie infectieuse de la sphère oculaire, de la cavité buccale, du nombril, des articulations, du péritoine, du rein et des voies urinaires, du système nerveux central et de la peau du trayon

Vaccins :

- pas de vaccin autorisé contre la paratuberculose et contre le botulisme
- vaccin contre la fièvre Q,

- vaccin contre le charbon bactérien

Thérapeutique générale :

Des carences sont observées dans :

- la thérapeutique cardiaque (absence de médicament ralentissant le rythme cardiaque, utile chez le veau culard)
- la thérapeutique digestive (absence d'antispasmodique digestif autorisé chez la vache laitière, absence de médicament à AMM pour la vidange gastrique (métoclopramide, érythromycine), absence d'autorisation pour la vératrine ou tout autre vomitif utilisable en cas d'obstruction oesophagienne)
- la thérapeutique respiratoire (absence de bronchodilatateur autorisé : clenbutérol interdit)
- anesthésie : plus de tranquillisant disponible pour les bovins (l'acépromazine est désormais interdite sur les animaux producteurs de denrées animales) et des menaces pèsent sur certains anesthésiques

Des menaces pèsent sur les médicaments tranquillisants et anesthésiques :

- pas d'indication « vaches laitières » pour le iodure de sodium.

Divers :

- papillomatose : pas de médicament
- pas de médicament réputé efficace contre les mammites à *Candida crusei*, même si ces dernières sont rares

Annexe 9

10 exemples de manque de médicaments

PARAMPHISTOMOSE BOVINE

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

Parasitose de la partie proximale de l'intestin grêle au stade larvaire entraînant des gastrites et des duodénites à l'origine de diarrhées parfois suraiguës pouvant être mortelles ; parasite du rumen au stade adulte entraînant des météorisations chroniques, des baisses d'appétit et des performances zootechniques insuffisantes. Maladie de milieu humide faisant intervenir un hôte intermédiaire (mollusque amphibia), principalement la limnée tronquée vis-à-vis duquel le seul moyen de lutte réside dans l'assèchement des zones marécageuses.

Mortalité et morbidité en l'absence de traitement : perte de poids pouvant atteindre 25% chez les jeunes bovins ; troubles variés en zone d'enzootie.

La maladie semble en extension (les traitements endectocides qui se sont généralisés dans les années 1990 en raison de la lutte collective contre l'hypoderme sont inefficaces contre le paramphistome ; ceci expliquerait la recrudescence actuellement observée : première description d'épisodes suraigus en 2002) ; elle touche l'ensemble du territoire national avec une préférence pour les zones allaitantes traditionnelles (Charolais, Limousin).

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Aucun à la posologie AMM

3- Traitements possibles hors AMM.

Oxclozanide

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Gestion du pâturage ...

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif, voie d'administration).

Oxclozanide : étendre les indications de l'AMM au traitement de la paramphistomose.

HISTOMONOSE DE LA DINDE

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie

En résumé la situation de la maladie en France serait aujourd’hui la suivante : environ une cinquantaine de cas en France sur les élevages de dinde de type standard (20 à 100 % mortalité), 3 lots sur 4 touchés dans le Sud-Ouest sur les dindes label (moyenne de 25% mortalité), 13 cas sur des futurs reproducteurs élevés dans des conditions sanitaires quasi-irréprochables (sites enclos, douches, sols bétonnés, hygiène du vide sanitaire rigoureuse, eau chlorée, aliment traité thermiquement ...) avec en général 100% de mortalité, aussi bien sur les mâles que les femelles.

Contagiosité faible à l’intérieur d’un même site d’élevage voire maladie exclusivement sur un seul sexe dans un bâtiment, sachant que les deux sexes sont seulement séparés par un cloisonnement transversal. Ces observations remettent en cause nos connaissances sur la maladie et le cycle parasitaire (le cycle classiquement décrit avec l’intervention d’hôtes intermédiaires est remis en cause par l’évolution brutale de la maladie dans un lot touché). L’additif anti-histomonique nifursol a été retiré le 31 mars 2003.

Les conséquences économiques sont très importantes:

- abattages anticipés avec des saisies de 20 à 30 %
- perte de 2000 à 20 000 € pour 1000 m² en dinde de chair
- perte encore plus importante pour un lot de futurs reproducteurs (en raison de la valeur du cheptel et du manque de production de dindonneaux pour repeupler)

Les conséquences en matière de bien-être animal ne sont pas négligeables : en l’absence de solution thérapeutique, les animaux meurent lentement des suites des lésions cœcales et hépatiques.

2- Médicaments autorisés (description, voie d’administration, posologie, efficacité).

Aucun à ce jour; les molécules efficaces en curatif étant classées dans l’annexe IV du règlement LMR.

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Des additifs sont employés en dehors de l’Union Européenne, et notamment la nitarsone commercialisée dans les pays tiers et notamment les USA.

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif, voie d’administration).

En préventif : nitarsone (additif alimentaire)

En curatif : métronidazole à défaut du dimétridazole qui a été interdit ; selon des données bibliographiques certains médicaments actifs contre les coccidies ou les cryptosporidies pourraient s’avérer efficaces : à notre connaissance aucune étude de terrain n’a été conduite.

BOTULISME BOVIN (VACCIN)

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

En France le botulisme bovin intervient de façon sporadique, généralement en saison chaude, dans un environnement favorable à la croissance bactérienne et à la toxinogénèse. Les foyers sont généralement limités à une seule exploitation, mais les pertes par mortalité peuvent devenir rapidement catastrophiques. Dans l'ouest de la France, c'est l'épandage des fumiers ou des fientes de volailles sur les pâtures qui est la principale source de contamination des bovins.

Chez les bovins, le botulisme est suspecté lors de paralysie flasque (paralysie bulbaire avec paralysie flasque de la langue, atteinte de l'appareil locomoteur et mydriase). Il n'existe pas de traitement et l'évolution progressive vers la mort est inéluctable. A noter qu'il existe une forme suraiguë où l'animal est trouvé mort sans qu'il ait présenté de symptômes auparavant.

La seule mesure envisageable est la vaccination d'urgence dans les foyers dès qu'une suspicion clinique est vérifiée. Dans ces conditions, la mortalité observée dans le troupeau cesse une dizaine de jours après l'instauration de la vaccination.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Il n'existe ni sérum hyperimmun ni anatoxine commercialisé en France.

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

La vaccination systématique des bovins avec des anatoxines adaptées a été utilisée dans les zones d'enzootie. Un vaccin contenant une anatoxine bivalente (D et C) existe actuellement en Afrique du Sud.

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Disposer des données permettant d'autoriser l'importation ou de délivrer l'AMM pour le vaccin actuellement utilisé en Afrique du Sud (les toxines présentes en France chez les bovins sont également les toxines C et D).

POUX ROUGES DES POULES PONDEUSES

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

Problème économiquement important sur la production d' oeufs de consommation .

Infestation très répandue qui entraîne une gêne importante des animaux (poux hématophages) et des baisses de production : anémie des animaux, chutes de ponte et déclassement des oeufs.

Jusqu'à 100% de morbidité dans les élevages infestés.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Aucun

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun en l'absence d'étude de résidus dans l' oeuf.

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Traitements des cages ou des nids avec des produits à base de silice en pulvérisation tous les deux mois en présence des animaux : efficacité très moyenne.

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Avoir un insecticide à pulvériser directement sur les animaux (carbamate non toxique, roténone, etc..) .

Nécessité d'une étude de résidus dans la viande et les œufs

ANTHELMINTHIQUES CAPRINS

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

La conduite de la chèvre laitière au pâturage impose de maîtriser les infestations parasitaires ; cette maîtrise par une stratégie de vermifugation des chèvres est différente de celle des autres ruminants. La chèvre développe une faible réponse immunitaire face aux trichostrongles. Ce déficit de réponse explique que la maîtrise parasitaire, y compris chez les animaux adultes, repose avant tout sur l'usage répété de molécules antiparasitaires selon une fréquence de traitements élevée par comparaison aux autres ruminants. La majorité du cheptel caprin français est élevé en vue de la production de lait. La réglementation sur l'usage des molécules au cours de la lactation et le respect des délais d'attente restreignent le choix des molécules utilisables : ceci explique le recours quasi exclusif aux benzimidazoles chez les chèvres en production. La chèvre possède un métabolisme particulier, différent de celui des autres ruminants, qui entraîne fréquemment une élimination plus rapide des médicaments administrés. Cela est particulièrement vrai pour les anthelminthiques, les posologies efficaces sont généralement le double de celles utilisées chez les ovins. Ces spécificités métaboliques sont restées longtemps ignorées et se sont traduites par des sous-dosages répétés et généralisés. Ces particularités se confondent avec les principaux facteurs connus favorisant la sélection de populations de vers résistants aux anthelminthiques. Ceci explique sûrement pourquoi de nombreuses études montrent que l'apparition et la diffusion des cas de résistance aux anthelminthiques sont particulièrement rapides dans l'espèce caprine, en particulier lorsque les chèvres sont élevées au pâturage en système intensif de production. Dans certains troupeaux l'emploi de cette famille d'antiparasitaires est devenu inefficace (jusqu'à 80% de strongles devenus résistants). La vermifugation des chèvres est devenue aujourd'hui un véritable challenge pour l'éleveur et le vétérinaire.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

anthelminthiques : thiabendazole, fenbendazole, oxfendazole, albendazole, nétozin, febantel cependant, ces molécules ne possède pas de LMR pour les caprins. L'autre problème est lié à la dose qui devrait être doublée.

3- Traitements possibles hors AMM.

Le lévamisole , le pyrantel et l'éprinomectine sont des molécules intéressantes et largement étudiées chez la chèvre.

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Aucune information

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Il n'existe aujourd'hui que 8 anthelminthiques disposant d'une AMM pour les caprins : mais en l'absence de LMR définies dans l'espèce caprine pour les six principes actifs de ces huit médicaments, ces derniers devraient être retirés du marché ; les doses recommandées sont très inférieures aux doses reconnues efficaces. L'obtention de LMR et d'une AMM pour des spécialités anthelminthiques spécifiquement adaptées à l'espèce caprine est nécessaire.

ANTIBIOTIQUES INTRAMAMMAIRES CAPRINS

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

En production laitière caprine, il n'existe pas aujourd'hui de spécialité antibiotique intra-mammaire pour le traitement et la prévention des infections mammaires hors lactation. Le païement du lait de chèvre sur des critères qualitatifs, incluant les numérations cellulaires, a conduit les éleveurs de chèvres à appliquer sur leurs animaux les traitements préventifs qui ont fait leurs preuves en production bovine. Aujourd'hui la majorité des producteurs applique systématiquement un traitement antibiotique intra-mammaire au moment du tarissement. L'absence de traitement autorisé conduit les éleveurs à utiliser les spécialités destinées aux vaches ou aux brebis laitières, avec les inconvénients suivants :

- ces spécialités sont principalement dirigées contre les infections à Staphylocoques et à Streptocoques, alors que chez la chèvre on trouve également avec des fréquences élevées *Corynbacterium paratuberculosis* et des mycoplasmes ;
- les mycoplasmes, principaux responsables des mammites survenant pendant la période sèche, peuvent avoir une incidence élevée dans certains troupeaux
- la concentration en antibiotique, adaptée au métabolisme et au volume de la mamelle de la vache , peut être à l'origine d'un risque accru de présence d'inhibiteurs dans le lait de chèvre après la mise-bas.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Aucun

3- Traitements possibles hors AMM.

Cloxacilline, nafcilline, céfazoline et spiramycine

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Aucune information

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

La solution serait d'étendre l'AMM de certaines spécialités intra-mammaires existantes en ajoutant la chèvre laitière comme espèce de destination aux côtés de la vache ou de la brebis laitière ; cloxacilline, nafcilline et céfazoline sont des antibiotiques intéressants pour lutter contre les infections à Staphylocoques (des essais ont déjà été réalisés avec ces molécules); la spiramycine est indiquée dans les troupeaux porteurs de mycoplasmes..

FIEVRE Q (VACCIN)

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

La fièvre Q est une zoonose : elle sévit en France de façon enzootique avec une séroprévalence humaine estimée à 4 à 5 %. La contamination résulte essentiellement de l'inhalation d'aérosols contaminés par les excréptions d'animaux porteurs. L'incidence réelle de la maladie humaine semble sous-estimée ; une étude rétrospective (1985-1998) a mis en évidence un nombre croissant de cas humains. Une épidémie circonscrite à la vallée de Chamonix a touché 128 personnes pendant l'été 2002.

Un troupeau de ruminants (bovins, ovins, caprins) atteint est potentiellement excréteur de *Coxiella burnetti*.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Un vaccin inactivé, phase 2, est autorisé contre les avortements causés par la chlamydiose et la fièvre Q. Son utilisation dans les cheptels infectés contribue à la diminution de l'incidence clinique de la maladie en limitant les avortements. Ce vaccin n'empêche pas l'excration bactérienne des animaux.

3- Traitements possibles hors AMM.

Il n'existe aucun autre vaccin contre la fièvre Q en France.

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

La vaccination par un vaccin vivant de phase 1 est préférable car la protection obtenue est 100 à 300 fois plus efficace que celle d'un vaccin de phase 2 ; l'excration est alors réduite de façon significative. Actuellement un vaccin de ce type est commercialisé en Hongrie.

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

L'importation (ATU) ou l'AMM du vaccin fabriqué par CEVA permettrait de vacciner avec efficacité les troupeaux infectés. Le dossier nécessaire est en cours de constitution.

LOQUE AMERICAINE DES ABEILLES

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

Maladie répandue sur tout le territoire français. La propagation d'une colonie à une autre s'effectue le plus souvent par la nourriture (abeilles pilleuses, aliments pour abeilles contaminés ou miel), par l'apiculteur, par les cadres et d'autres ustensiles ou par des abeilles achetées. La maladie entraîne des pertes importantes dans un rucher contaminé car les colonies les plus atteintes doivent être détruites par le feu et les autres ruches, saines ou en début de maladie, doivent être traitées trois fois à 7 jours d'intervalle.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Aucun

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Aucune

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Le problème réside dans l'absence de LMR. Le traitement de l'infection fait appel à de l'oxytétracycline distribuée sous forme de sirop aux abeilles. Il n'existe aucun médicament à AMM pour cette indication et la difficulté que rencontre le prescripteur est de trouver une spécialité dont le dosage est compatible avec cette utilisation (0.5 g d'oxytétracycline par colonie, 3 fois à 7 jours d'intervalle – les spécialités disponibles à base d'oxytétracycline et destinées au traitement d'espèces de rente sont beaucoup trop concentrées). Il n'existe pas de LMR pour l'oxytétracycline dans le miel. Il faudrait pouvoir disposer d'une spécialité antibiotique à base d'oxytétracycline faiblement concentrée pour pouvoir doser facilement 0.5g de principe actif.

NOSEMOSE DES ABEILLES

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

La nosémose de l'abeille est une maladie à déclaration obligatoire, elle est inscrite sur la liste B de l'OIE et en France sur la liste des Maladies Légalement Réputées Contagieuses (articles R 223-21 et R 223-22 du code rural). Les mesures de surveillance sanitaire et de lutte sont précisées dans l'arrêté du 11 août 1980.

La nosémose est une maladie considérée comme peu importante en France mais très contagieuse. Le nombre de foyers officiellement déclaré chaque mois en France est inférieur à une douzaine. (l'incidence réelle est cependant mal connue du fait d'une vraisemblable sous-déclaration par les éleveurs). Des données plus anciennes (1963-1973) donnent des chiffres du même ordre, avec 37% des départements concernés.

Par ailleurs, une récente enquête sur les mortalités hivernales de colonies montre qu'elles peuvent être attribuées à *Nosema apis* dans 29% des cas (cf. forme latente).

La maladie peut prendre deux formes : une forme latente et une forme aiguë

La forme latente correspond à une contamination de la colonie, les abeilles sont porteuses, mais la colonie ayant une forte activité la maladie ne s'exprime pas sur le plan clinique. Ce n'est qu'à la mauvaise saison que la maladie peut s'exprimer et l'apiculteur découvrira après l'hivernage une colonie très affaiblie ou morte.

La forme aiguë de la maladie est observée lorsque les conditions lui sont favorables (climat, âge de la colonie, maladie associée, pollution , etc...) . Elle s'observe au printemps et en début d'été. Du point de vue réglementaire, la maladie doit être déclarée, aucun traitement ne doit être effectué lorsque l'infection s'accompagne de diarrhée ou lorsque le pourcentage (établi par un laboratoire agréé) d'abeilles malades dépasse 50%. Dans ce cas la colonie doit être détruite par le feu.

En l'absence de traitement, la forme aiguë conduit le plus souvent à la mort de la colonie, la forme latente, quant à elle, peut rester contrôlée par la colonie si les conditions générales sont favorables.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Aucun

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Aucune

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Le problème est l'absence de LMR pour la fumagilline. La fumagilline a une action spécifique vis à vis des formes actives du parasite qu'elle détruit.

GALE DES LAPINS

1- Epidémiologie et caractéristiques de la maladie.

Maladie très répandue, touchant notamment les élevages fermiers mais existant encore en élevages professionnels : elle prend une forme enzootique et chronique dans l'élevage. Due à un acarien (*Psoroptes cuniculi*), elle se traduit par une inflammation chronique, douloureuse et invalidante des adultes (inflammation de l'épiderme et du derme de l'oreille). Il faut noter la grande résistance des oeufs du parasite dans l'élevage.

La morbidité est élevée car la maladie est contagieuse: anorexie, nervosisme, infertilité, prurit, plaies de grattage au niveau des oreilles, otites bactériennes secondaires par surinfection. La mortalité est faible : elle consiste plutôt en une réforme prématuée des lapines pour misère physiologique.

Les conséquences économiques en l'absence de traitement sont importantes à long terme: infertilité, baisse de lactation, renouvellement excessif des reproducteurs, élevage improductif, souffrance des animaux, usage augmenté des antibiotiques pour compenser la faiblesse physiologique du cheptel.

2- Médicaments autorisés (description, voie d'administration, posologie, efficacité).

Carbaryl mais uniquement chez les lapins de compagnie . absence de LMR chez le lapin.

S'administre par voie locale (1 instillation du produit pur à renouveler 6 jours après si besoin). L'efficacité est bonne en prévention.

3- Traitements possibles hors AMM.

Aucun

4- Alternatives (médicaments dans les autres pays, ATU...).

Absence d'information

5- Médicaments qui seraient nécessaires (principe actif , voie d'administration).

Roténone, fenvalérate, dympilate, amitraz, avermectines

Au moins un médicament par voie locale à visée préventive et un médicament par voie injectable, à visée curative

Annexe 10

Liste des documents consultés

- 1) **Lettre du Ministre délégué à la santé et du Ministre de l'agriculture et de la Pêche à Monsieur le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments – Lettre de mission, 28 juin 2001**
- 2) **AVEF / SNGTV** (Commission aviculture) – Pathologies totalement ou partiellement orphelines en aviculture et en cuniculiculture
- 3) **J.L. Poncelet** (SNGTV - Commission ovine) – Carences en médicaments ayant une AMM pour l'espèce ovine, 1998
- 4) **J.L. Poncelet** (SNGTV - Commission ovine) – Carences en médicaments ayant une AMM pour l'espèce ovine, 2002
- 5) **CVMP** – Implementation of the note for guidance on risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin, EMEA/CVMP/069/02, 2002
- 6) **CVMP** – Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species, EMEA/CVMP/153a/97-FINAL, novembre 1997
- 7) **CVMP** – Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for *salmonidae* and other fin fish, EMEA/CVMP/153b/97 – Final, January 1998
- 8) **CVMP** - Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin, EMEA/CVMP/187/00-FINAL, janvier 2001
- 9) **CVMP** – Update of the Position Paper on availability of veterinary medicines agreed on 21st June 2000, EMEA/CVMP/411/00-FINAL
- 10) **CVMP** – Points to consider regarding availability of veterinary medicinal products – Extrapolation of MRLs, EMEA/CVMP/457/03-Consultation, 2003-07-08
- 11) **CVMP** – Position Paper regarding availability of products for minor uses and minor species (MUMS), EMEA/CVMP/477/03-Consultation, juin 2003
- 12) **CVMP** – Points to consider regarding efficacy requirements for minor species and minor indications, EMEA/CVMP/610/01 – Consultation, February 2002
- 13) **CVMP** – Risk assessment – Extrapolation of MRLs to other target species : analysis of published MRLs by FEDESA, EMEA/CVMP/748/99, novembre 1999
- 14) **EMEA** – Availability of medicines, EMEA/V/2381/99, 20 January 1999
- 15) **EMEA** – European task force on availability of medicines 3rd meeting, EMEA/V/7306/00, 7 March 2000
- 16) **EMEA** – European task force on availability of medicines 4th meeting, EMEA/V/18383/00, 20 June 2000
- 17) **EMEA** – European task force on availability of medicines 1st meeting, EMEA/V/PHJ/uh/33379/99/Rev1/Corr, 14 October 1999
- 18) **EMEA** – European task force on availability of medicines 2nd meeting, EMEA/V/38491/99, 18 January 1999

- 19) **EMEA** – Elements for orphan drug policy for veterinary medicines, EMEA/V/PHJ/wjp/11689/00, avril 2000
- 20) **EMEA** – Substances used in veterinary medicinal products for food producing animals in the EU, EMEA/V/11827/03, may 2003
- 21) **EMEA** – Procedure for orphan medicinal product designation – general principles, EMEA/14222/00/Rev 2, octobre 2002
- 22) **Arrêté Ministériel n° 2003-172** du 3 mars 2003 fixant les conditions particulières de prescription et de délivrance applicables à certains médicaments vétérinaires.
- 23) **Code de la Santé Publique** – Article L5141-5, Ordonnance n°2001-313 du 11 avril 2001 art.2 Journal Officiel du 14 avril 2001
- 24) **Code de la Santé Publique** – Article L5141-16, inséré par Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art.2 Journal Officiel du 14 avril 2001
- 25) **Code de la Santé Publique** – Article R5146-56 inséré par Décret n°77-635 du 10 juin 1977, art.1 Journal Officiel du 23 juin 1977
- 26) **Code de la Santé Publique** – Article R5146-52, Décret n° 77-635 du 10 juin 1977 art.1 Journal Officiel du 23 juin 1977 – Décret n° 88-1232 du 29 décembre 1988 art. 4 Journal Officiel du 31 décembre 1988 – Décret n° 2003-263 du 20 mars 2003 art. 10 Journal Officiel du 22 mars 2003.
- 27) **Code de la Santé Publique** – Article R5146-57, Décret n° 77-635 du 10 juin 1977 art. 1 Journal Officiel du 23 juin 1977 - Décret n° 84-1003 du 16 novembre 1984 art. 6 Journal Officiel du 17 novembre 1984 - Décret n° 99-553 du 2 juillet 1999 art. 14 Journal Officiel du 4 juillet 1999 - Décret n° 2003-263 du 20 mars 2003 art. 17 Journal Officiel du 22 mars 2003
- 28) **Journal Officiel des Communautés Européennes**, C 27 E/80 - Disponibilité des médicaments vétérinaires, Résolution du Parlement européen sur la communication de la Communication au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM(2000) 806 – C5-0105/2001 – 2001/2054 (COS))
- 29) **European commission** – Volume 8 Notice to applicants and note for guidance – Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, septembre 2001
- 30) **Communication de la Commission EU Conseil et au Parlement Européen** – Disponibilité des médicaments vétérinaires, COM (2000) 806 final, 5 décembre 2000
- 31) **Communication from the commission to the Council and the European Parliament – Availability of veterinary medicinal products**, COM (2000) 806 final, 5 décembre 2000
- 32) **Commission Européenne** – Fixation de limites maximales de résidus (LMR) de streptomycine et de tétracyclines dans le miel, avril 2003-07-21
- 33) **Council of the European Union** - Proposal for a Directive of the European Parliament and of the council amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products, COM 2001 44 final, 25 juin 2003

- 34) **Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentacion** : availability of veterinary medicinal products
- 35) **Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentacion** : Minor uses, minor species (Joint proposal for action)
- 36) **Compte-rendu de la réunion à Madrid**, manque de disponibilité de médicaments vétérinaires pour les espèces et/ou les indications mineures, 26 juin 2003-07-21
- 37) **The Regulatory Affairs Journal** – Availability of veterinary medicinal products, December 1999
- 38) **The Regulatory Affairs Journal** – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 1, June 2002
- 39) **The Regulatory Affairs Journal** – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 2, July 2002
- 40) **The Regulatory Affairs Journal** – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 3, August 2002
- 41) **Note du ministère de l'Emploi et de la Solidarité** au directeur général de l'AFSSA, groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires, 14 septembre 2001
- 42) **Groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires** – compte-rendus des réunions de septembre 2001, octobre 2002, mars 2003
- 43) **AFSSAPS** : Groupe de travail « Besoins en médicaments pédiatriques : le contexte », avril 2002
- 44) **Annie WOLF** – Projet de mémorandum concernant les médicaments pédiatriques, septembre 2000
- 45) **Lettre de Monsieur J. Boisseau à Madame V. Bellemain** – Disponibilité des médicaments vétérinaires, février 2001
- 46) **Food and Drug Administration** - Guidance for industry, FDA approval of new animal drugs for minor uses and for minor species, janvier 1999
- 47) **Igas Coperci** - Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire, mars 2002
- 48) **SIMV** – Chiffres et commentaires Année 2002, Communiqué de l'Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire (AIEMV), 2002
- 49) **Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP)** – Chiffres clés des medicaments en France en 2001, avril 2002

