

Règlement (UE) n°2019/6 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

Marie Molinier

Etudiante en M2 Droit de la santé et protection sociale

Les médicaments vétérinaires et les aliments médicamenteux sont actuellement régis par la directive 2001/82/CE¹, le règlement CE 726/2004² et la directive 90/167/CEE³. Cet ensemble de textes a été remplacé par le règlement 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires, le règlement 2019/5 modifiant la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires et le règlement 2019/4 relatif aux aliments médicamenteux pour animaux. Ces trois textes forment le « paquet vétérinaire » qui entrera en vigueur à partir du 28 janvier 2022. Il s'appliquera à toutes les nouvelles demandes d'autorisation déposées à compter de cette date. Les médicaments déjà autorisés pourront continuer à être mis à disposition jusqu'au 29 janvier 2027. Toutefois, ces règlements devront être précisés ultérieurement par des actes délégués et d'exécution de la Commission européenne.

La Commission européenne avait fait une proposition de règlement en 2014 à la suite de plusieurs constats. Elle constate tout d'abord que l'offre de médicaments vétérinaires sur le marché est insuffisante, notamment pour certains animaux considérés comme appartenant à une « espèce mineure » telle que les dindes ou les poissons. Ce manque de disponibilité des médicaments serait lié à la lourdeur administrative qui entraverait l'innovation. Le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire relevait en 2015 que 17% des médicaments vétérinaires en circulation étaient générateurs d'un chiffre d'affaire inférieur à 40 000 euros. Les coûts humains et financiers relatifs à la maintenance administrative peuvent menacer de disparition du marché certains produits alors même qu'ils ne présentent pas de risques connus pour la santé publique.

Enfin des craintes sont émises face à l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens. Les microbes deviennent en effet plus résistants face aux médicaments et ces derniers perdent donc de leur efficacité. L'usage excessif d'antimicrobiens chez les animaux et les humains est une des raisons de ce phénomène. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique.

Ainsi les objectifs du règlement européen visent à répondre à ces différentes problématiques. Les dispositions devraient donc permettre d'alléger la charge administrative des demandeurs d'AMM afin d'accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires sur le marché et favoriser l'innovation tout en luttant contre la résistance aux antimicrobiens.

La réglementation vétérinaire a un objectif large puisqu'elle ne vise pas seulement la protection de la santé humaine mais également la protection de l'environnement et plus largement la santé publique⁴. Le règlement est relativement silencieux sur la participation à un bien-être animal

¹ Directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

² Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

³ Directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990, établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté

⁴ Point 9

qui apparaît ponctuellement. Cet objectif est éclaté dans les différents textes de l'Union. Il apparaît par exemple dans une directive relative à la protection des poules pondeuses⁵ ou encore un règlement relatif à la protection des animaux pendant le transport⁶. Le règlement considère notamment que le bien-être animal doit être respecté dans le cadre des essais cliniques mais seulement dans les annexes.

Avant d'entrer plus en détail dans les apports du règlement, il convient de s'arrêter sur son champ d'application et donc sur la définition du médicament vétérinaire.

Désormais, pour être considéré comme un médicament vétérinaire, une *substance ou association de substances* doit remplir au moins une des caractéristiques énumérées. La définition retenue par le règlement est ainsi plus large et peu de produits sont exclus de son champ d'application. Certaines modifications dans la terminologie peuvent étonner : le terme de composition a été remplacé par *association de substances*, terme qui semble plus précis. Le médicament se définit toujours par référence à un médicament par présentation et par fonction. Si la définition du médicament par présentation ne change pas, le médicament par fonction est modifié. Il peut, tout comme l'indiquait la directive être *administré* à l'animal mais également *être utilisé*. La nouvelle définition indique également la manière dont le médicament vétérinaire corrige les fonctions physiologiques (*exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique*). Pour le diagnostic médical et l'euthanasie (fonction qui n'apparaissait pas dans la directive), le règlement considère que la substance est utilisée et non administrée.

Bien que la définition du médicament vétérinaire soit, en toute logique, similaire à celle des médicaments à usage humain elle apparaît dans le règlement et démontre le souci de distinguer la réglementation des médicaments en fonction de leur usage, humain ou animal.

Une simplification du cadre réglementaire en faveur de la disponibilité et de l'innovation

La procédure d'autorisation de mise sur le marché est un levier important pour favoriser la disponibilité et l'innovation des médicaments. Cependant, une tension existe entre la nécessité de rendre les médicaments vétérinaires disponibles et sauvegarder la santé publique.

Disponibilité et innovation par le biais de l'autorisation de mise sur le marché

Plusieurs procédures existent pour la demande d'une AMM. Par principe, la directive prévoyait, qu'un médicament vétérinaire ne pouvait être mis sur le marché que si l'autorité de l'Etat membre avait délivrée une autorisation. Par exception seulement, les Etats pouvaient autoriser l'utilisation d'un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre. Quatre procédures régissent désormais la délivrance d'une AMM, empruntant ainsi la même logique que celle applicable à la réglementation des médicaments à usage humain.

La procédure centralisée est utilisée pour les médicaments présentant des caractéristiques listées à l'article 42 du règlement. L'agence doit rendre un avis sur l'AMM dans les 210 suivant la réception de la demande. La directive précédente encadrait l'analyse de l'AMM dans la même durée. Une prorogation de 90 jours est autorisée mais seulement à titre exceptionnel. Au

⁵ Directive 1999/74/CE du Conseil du 19 juillet 1999 établissant les normes minimales relatives à la protection des poules pondeuses

⁶ Règlement (CE) n° 411/98 du Conseil du 16 février 1998 relatif à des normes complémentaires concernant la protection des animaux, applicables aux véhicules routiers utilisés pour le transport d'animaux pour des voyages dépassant une durée de huit heures

Règlement (CE) n° 1/2005 du Conseil du 22 décembre 2004 relatif à la protection des animaux pendant le transport et les opérations annexes

contraire, si le demandeur justifie que le médicament pourrait présenter un intérêt majeur pour la santé animale ou une innovation thérapeutique la demande peut être traitée dans les 150 jours suivant la réception de celle-ci. Le rôle de la Commission est central puisque c'est elle qui, après réception et analyse de l'avis, adopte une décision pour accorder ou refuser l'AMM.

L'AMM peut être demandée dans un seul Etat membre⁷. Elle est alors accordée en vertu d'une procédure nationale. Le règlement limite le recours à cette procédure : elle ne peut être utilisée que pour un nombre limité de médicaments⁸ ou dans le cas où une AMM aurait déjà été délivrée ou serait en cours d'instruction en vertu de cette procédure dans un autre Etat. Cette procédure est enfermée dans un délai de 210 jours et ne peut pas bénéficier d'une procédure accélérée ce qui peut encourager les demandeurs à se tourner vers les autres procédures d'AMM.

Il sera toujours possible pour le titulaire d'une AMM accordée en vertu d'une procédure nationale de demander en plus la reconnaissance de la validité de son AMM par d'autres Etats membres. Cette procédure de reconnaissance mutuelle est inscrite à l'article 52 du règlement. L'Etat référent élabore un rapport dans les 90 jours suivant la demande de reconnaissance de l'AMM. Les Etats dans lesquels le demandeur sollicite cette reconnaissance auront également 90 jours pour examiner le rapport à compter de sa réception. Si les autorités n'ont pas d'objection à formuler, elles octroient une AMM dans les 30 jours. Si l'autorité refuse, une procédure de réexamen a lieu, sauf si elle invoque l'une des conditions de l'article 110 permettant d'interdire les médicaments immunologiques sur son territoire. La marge des Etats pour refuser de reconnaître une AMM est donc faible.

La procédure décentralisée permet, l'octroi d'une AMM dans les Etats où le demandeur cherche à obtenir une telle autorisation. L'AMM sera délivrée par les autorités compétentes respectives des Etats membres. Un Etat de référence est désigné afin de réaliser une évaluation et la transmettre aux autres Etats dans les 120 jours suivant la demande. Dans les 90 jours suivant la réception du rapport, les autorités des Etats peuvent transmettre des objections. Un comité évalue le rapport final dans les 90 jours. Une fois le débat clôt, les autorités octroient une AMM conformément au rapport d'évaluation dans les 30 jours suivant la réception de l'accord transmis par l'Etat de référence et les traductions de certaines informations relatives aux produits transmises par le demandeur. Les délais ont été raccourcis puisque sous la directive, les Etats avaient 55 jours pour faire remonter leurs objections si le médicament présentait pour eux des risques pour l'environnement, la santé humaine ou animale.

Le texte ne dit rien dans le cas où ces délais ne seraient pas respectés.

Une des difficultés rencontrées par les fabricants de médicaments vétérinaires est la segmentation du marché : les médicaments doivent pouvoir prévenir ou guérir des pathologies spécifiques mais sont également différents en fonction des espèces atteintes. Il est donc plus difficile pour les industriels de développer des médicaments pour certaines espèces. Le règlement prévoit donc des dispositions spécifiques pour les AMM afin de permettre aux laboratoires de développer plus rapidement des produits dans ces parties segmentées. Dans la procédure d'AMM, le demandeur/fabricant doit fournir un rapport contenant notamment des informations exhaustives sur l'efficacité et l'innocuité de son produit.

⁷ Article 46

⁸ Article 42 paragraphe 2

Cependant le demandeur pourra ne pas avoir à fournir ce rapport s'il prouve la réunion de deux conditions.

D'une part, il devra réaliser une balance bénéfices/risques afin de démontrer que le besoin de son produit sur le marché l'emporte sur les risques que son utilisation pourrait entraîner. D'autre part, il devra démontrer que son médicament ne sera distribué que sur un marché limité.

Ces deux conditions ne semblent pas complexes à obtenir et des médicaments concernant des espèces et/ou pathologies particulières devraient pouvoir être produits plus facilement.

Un vétérinaire peut utiliser des médicaments dans un Etat membre différent de celui dans lequel le vétérinaire est établi et de surcroît dans lequel ces médicaments ne sont pas autorisés⁹. Il faut cependant que plusieurs conditions soient remplies, notamment qu'une AMM ait été octroyée pour ce médicament par l'Etat dans lequel le vétérinaire est établi. Il s'agit là d'une manière d'accroître la disponibilité des médicaments en vertu d'une logique de reconnaissance mutuelle.

Protection de la santé publique entendue au sens large

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée illimitée. Sous l'empire de la directive, l'AMM était valable pour cinq ans renouvelable. Il fallait donc, trois mois avant l'expiration de l'autorisation mettre à jour les informations sur le médicament afin de prouver la sécurité et l'utilité inchangée de ce produit. Cette procédure était donc relativement lourde. Le règlement permet la délivrance d'une AMM pour une durée illimitée.

Cependant, si l'AMM est délivrée pour une durée illimitée et peut, dans certains cas, être délivrée plus facilement le règlement prévoit en contrepartie un suivi post AMM renforcé. Le titulaire de l'AMM est désigné responsable et il devra s'assurer de ce suivi en vertu des obligations qui lui sont assignés par le règlement. Il s'assure de l'évolution de son médicament au regard des progrès scientifiques communément admis. L'article 58 pose une autre obligation pour le titulaire de l'autorisation d'AMM. Ainsi il devra s'assurer que son produit est disponible sur le marché conformément à la demande des acteurs. Il assure « *un approvisionnement approprié et continu des médicaments* ». Cette disposition vise garantir une quantité suffisante de médicaments sur le marché.

L'AMM permet d'assurer la sécurité du produit pour la santé animale, humaine et environnementale. Ainsi, le chapitre relatif à la conduite des essais cliniques précise les éléments que les producteurs doivent démontrer pour prouver l'innocuité du médicament. Ils devront démontrer *les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement*. Cette notion de *risques éventuels* fait référence au principe de précaution dans la mesure où le risque est éventuel.

L'Union européenne continue à intervenir dans la phase post-AMM puisqu'elle peut diligenter des contrôles. Le responsable du produit est alors tenu de coopérer en fournissant des échantillons de son produit et permettre ainsi aux autorités de l'Union de réaliser elles-mêmes les analyses. Il peut également répondre à des demandes des autorités de l'Union et démontrer que le rapport bénéfices/risques de son produit est toujours positif.

La directive prévoyait des restrictions de distributions des médicaments en cas de défaillance dans la sécurité du produit. Mais le règlement renforce ces dispositions relatives à la sécurité. La directive précisait avant tout les procédures de contrôle et les mesures que les Etats membres pouvaient prendre en cas de défaillance dans la sécurité du produit. Le règlement permet non

⁹ Article 111

seulement à l'autorité étatique d'intervenir, mais également à la Commission lorsque l'AMM a été délivrée par le biais de la procédure centralisée. Le règlement prévoit une liste des restrictions qui peuvent être apportées à l'AMM *lorsqu'un risque pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement exige une action immédiate*¹⁰. Les autorités ont donc des pouvoirs importants puisqu'elles peuvent apporter des restrictions si elles identifient un simple risque (il y a ici une référence au principe de précaution). De plus les décisions qu'elles peuvent prendre sont variées dans la mesure où la liste des restrictions inscrite dans le règlement ne semble pas limitative puisqu'il dispose que les mesures de restrictions *peuvent inclure*.

Les vétérinaires peuvent utiliser des médicaments ne possédant pas d'AMM si le gouvernement d'un Etat membre l'autorise. Les hypothèses permettant aux Etats d'utiliser cette prérogative sont relativement importantes. Elle peut être utilisée aussi bien pour une *maladie répertoriée dans l'Union*¹¹ que pour des *maladies émergentes*. Le règlement autorise l'utilisation de médicament sans AMM si *la situation sanitaire dans un Etat membre l'exige*. Cette formulation est large et donc l'Union devra veiller à ce que cette disposition ne soit pas utilisée de manière abusive.

La distribution du médicament vétérinaire gouvernée par le respect de protection de la santé publique

La distribution et l'utilisation des médicaments vétérinaires est encadrée par de nouvelles dispositions. Il s'agit de concilier la liberté de circulation de ce produit tout en satisfaisant aux exigences de sécurité.

Des précisions règlementaires relatives à la distribution et l'utilisation du médicament vétérinaire

L'utilisation des médicaments vétérinaires est réglementée. La prescription est dite *en cascade*. La directive encadrerait déjà ce mode de prescription spécifique. Ainsi le vétérinaire doit prescrire en priorité des médicaments vétérinaire dont l'AMM précise les espèces et la destination thérapeutique spécifiquement visées par ce produit. Dans le cas où il n'existerait pas de médicament pour une espèce ou une thérapie spécifique le vétérinaire peut utiliser des médicaments dont l'AMM vise des espèces ou thérapies différentes. Le droit de l'Union établit une hiérarchie pour le choix de médicament. Le vétérinaire prescrit en priorité un médicament destinée à l'espèce et la pathologie pour lesquelles l'AMM a été délivrée. En l'absence d'un tel médicament le vétérinaire peut prescrire tout d'abord un médicament autorisé pour des animaux appartenant à une espèce différente mais ayant la même indication thérapeutique ou bien pour des animaux de la même espèce mais donc le médicament à une indication thérapeutique différente. Si ces deux types de médicaments ne sont pas disponibles il pourra utiliser un médicament à usage humain. Enfin, si aucun des médicaments n'existent, il pourra réaliser, en dernier recours, une préparation magistrale¹².

Le règlement réitère la réglementation de la prescription en cascade. Elle participe à l'innovation et la disponibilité du médicament vétérinaire. Cependant plusieurs questions restent toujours en suspens. Le texte ne précise pas les conditions de recours à ces différents modes de prescription puisqu'il est difficile de déterminer à partir de quel moment il est possible de considérer qu'un médicament est indisponible ou inapproprié.

¹⁰ Article 129 paragraphe 1

¹¹ Point 26

¹² Article 112

La distribution est également encadrée. Des dispositions sur la publicité apparaissent désormais dans le règlement alors que la directive n'en faisait aucune mention. Les Etats ont une autonomie pour la réglementation de la publicité. Ce sont en effet les Etats membres qui décident si un médicament peut faire l'objet ou non d'une publicité¹³. De plus, la publicité doit encourager « *l'utilisation responsable du médicament vétérinaire* » et elle présente le produit « *de manière objective et sans en exagérer les propriétés* »¹⁴. Ce caractère objectif rapproche finalement plus les éléments délivrés au consommateur de l'information que de la publicité. La publicité relative aux médicaments soumis à ordonnance ne peut être destinée qu'à un nombre d'acteurs limités. Ici encore, les Etats ont des prérogatives importantes puisque cette publicité est faite à l'égard des vétérinaires et des « *personnes autorisées à délivrer des médicaments vétérinaires conformément au droit national* ». Enfin l'article 122 qui clôt la section relative à la publicité indique que « *les Etats membres peuvent établir toutes les procédures qu'ils estiment nécessaires aux fins de la mise en œuvre* » des articles relatifs à la publicité des médicaments vétérinaires soumis à ordonnance ou non et à la promotion des médicaments. Cette touche finale démontre une nouvelle fois l'importance de la marge des Etats sur la réglementation de la publicité des médicaments.

Le règlement autorise les vétérinaires à administrer eux-mêmes certains médicaments soumis à ordonnance vétérinaire. Dans certains Etats comme la France, le vétérinaire et le pharmacien partagent le monopole de distribution des médicaments. Cependant le règlement réserve cette possibilité dans le cas où il n'existerait pas de *disposition contraire du droit national applicable*¹⁵. Des critiques émanent de cette possibilité pour le vétérinaire de distribuer lui-même des médicaments. En effet, le pharmacien vérifie la qualité de la prescription. Aucun contrôle n'est assuré lorsque le vétérinaire délivre lui-même les médicaments et cela peut conduire à des erreurs de traitements.

Les Etats refusant la distribution des médicaments par les vétérinaires motivent donc cette interdiction par un objectif de préservation de la santé animale et publique. C'est par exemple le cas de la législation italienne qui n'autorise la délivrance d'un médicament par le vétérinaire seulement lorsqu'il l'a utilisé dans le cadre du soin et qu'il laisse le flacon entamé au propriétaire afin qu'il poursuive le traitement. En Suède, seuls les cas d'urgence autorisent le vétérinaire à délivrer un médicament.

La législation européenne est harmonisée pour la vente en ligne de médicament à usage humain. Le règlement précise désormais les conditions de la vente en ligne pour les médicaments vétérinaires. Les dispositions relatives aux médicaments humains et vétérinaires gagnent ainsi en cohérence.

La vente en ligne de médicaments vétérinaires sans ordonnance doit donc être autorisée dans tous les Etats membres. Les Etats disposent d'un pouvoir discrétionnaire pour la vente à distance de médicaments vétérinaires soumis à ordonnance.¹⁶ Cette prérogative est importante pour les Etats dans la mesure où le règlement ne détermine pas les conditions ou caractéristiques des médicaments soumis à ordonnance pouvant être vendus en ligne. L'Etat devra cependant signaler la mise en place d'une telle dérogation à la Commission et aux Etats membres.

La vente en ligne doit en premier lieu garantir la qualité et la sécurité des médicaments proposés. Le règlement charge la Commission d'élaborer un logo commun à tous les sites de ventes en

¹³ Article 119 paragraphe 1

¹⁴ Article 119 paragraphe 6

¹⁵ Article 105 paragraphe 12

¹⁶ Article 104

lignes légaux afin de permettre au public d'identifier la fiabilité des sites¹⁷. Le marché des médicaments vétérinaires n'est pas épargné par la falsification. Le rapport du 21 mai 2018 de l'Association Mondiale du médicament vétérinaire estimait que le marché noir mondial de ce produit pourrait représenter jusqu'à deux milliards de dollars. L'identification des sites authentiques est donc cruciale.

La distribution du médicament vétérinaire fait l'objet, tout comme le médicament à usage humain, d'un suivi étroit. La pharmacovigilance permet d'assurer la sécurité du médicament.

La pharmacovigilance

Le compte rendu de la conférence annuelle du 9 juillet 2015 du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire rappelle que, depuis 2008, la pharmacovigilance est régulièrement identifiée comme l'une des causes de surcharge administrative. Le règlement confère à l'Agence européenne un pouvoir de création et de gestion d'une base de données, *en collaboration avec les Etats Membres*¹⁸. Trois catégories de personnes auront accès à cette base mais avec des prérogatives différentes. Les autorités compétentes doivent avoir un accès illimité à cette base. Les titulaires d'AMM pourront seulement accéder aux données concernant les médicaments pour lesquels ils détiennent une autorisation. Enfin cette base sera ouverte au public mais seulement pour un nombre d'informations limitées et énumérées par le règlement. Ces différences d'accès à l'information sont liées au pouvoir que détiennent les acteurs concernés pour mettre en place des actions en cas de signalement d'effets indésirables d'un produit. Cette base de données devrait faciliter le suivi des AMM.

Mais la procédure de pharmacovigilance ne peut jouer qu'un rôle accessoire sur la disponibilité des médicaments. Son but principal est en effet d'assurer la sécurité du produit pour la santé animale, humaine et environnementale.

Ainsi la lutte contre la résistance aux antimicrobiens est un nouvel axe majeur du règlement. Des mesures doivent être mises en œuvre non seulement pas les laboratoires mais également par les autorités telle que la Commission¹⁹ et les fabricants dans le cadre de la demande d'AMM. Ces derniers sont en effet tenus d'inclure dans le dossier de la demande d'AMM des informations spécifiques lorsque le médicament concerné par la demande est un antimicrobien²⁰.

Les médicaments antimicrobiens font également l'objet de mesures spécifiques dans la phase post-AMM. L'autorité compétente pour délivrer l'AMM peut demander au titulaire de l'autorisation des études supplémentaires pour s'assurer que le rapport bénéfice/risque est toujours positif.

La prescription des antimicrobiens est également encadrée : ils ne peuvent être utilisés que dans le cadre du traitement d'une maladie animale et non simplement dans le but d'améliorer le rendement des animaux traités.

¹⁷ Point 77

¹⁸ Article 74 paragraphe 1

¹⁹ Point 107 : « *Lorsqu'elle adopte ces actes d'exécution, la Commission tient compte des critères suivants (...) : b) le risque pour la santé animale ou la santé publique en cas de développement d'une résistance aux antimicrobiens* ».

²⁰ Article 8 paragraphe 2 : le producteur doit délivrer les informations relatives aux risques directs liés à l'utilisation de l'antimicrobien et aux mesures permettant d'atténuer la résistance face à cet antimicrobien

Des résidus de médicaments vétérinaires peuvent se retrouver dans l'environnement. Afin d'éviter cette pollution, une évaluation des risques pour l'environnement devra être conduite avant la demande d'une AMM. Cette évaluation devra déterminer l'exposition de l'environnement au médicament et ensuite l'effet de cette exposition sur l'environnement²¹. La substance que contient le médicament pourrait alors être inscrite dans une liste de vigilance. Sa production sera subordonnée au respect de normes environnementales (notamment destinées à réduire sa diffusion dans les espaces naturels).

Si les médicaments déjà autorisés pourront continuer à circuler jusqu'en janvier 2027, les dispositions relatives à la pharmacovigilance notamment seront, elles, d'application immédiate à l'ensemble des médicaments présents sur le marché à compter de l'entrée en vigueur du règlement.

Le paquet « médicaments vétérinaires » devrait permettre de dynamiser le secteur des produits vétérinaires et inciter la recherche, l'innovation et l'investissement dans ce secteur.

²¹ Point 31