

Le VICH et son rôle dans l'autorisation des médicaments vétérinaires

Résumé

De nombreux pays ont une législation destinée à garantir au moins des normes minimales de qualité, sécurité et efficacité des médicaments vétérinaires.

Ce travail se fait par le biais de plusieurs organisations impliquées dans une coopération entre pays, pour harmoniser les critères et simplifier les procédures en matière des médicaments vétérinaires. L'objectif est de permettre un accès égal à des médicaments vétérinaires sûrs et efficaces, partout dans le monde. *L'International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products – VICH*, ou Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires, est un programme permanent d'harmonisation des exigences techniques pour les autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires.

Ce document est destiné à résumer les principes du système d'enregistrement / d'autorisation de mise sur le marché, à décrire le rôle du VICH et expliquer le processus de mise au point de directives VICH harmonisées.

1. Principes d'enregistrement / d'autorisation de médicaments vétérinaires

Qu'est-ce que l'autorisation de mise sur le marché / l'enregistrement ?

En règle générale, avant qu'un médicament vétérinaire ne puisse être vendu ou utilisé, il doit être autorisé par l'organisme responsable dans pays où il sera utilisé. Cela s'applique à tous les types de médicaments vétérinaires, aussi bien les produits pharmaceutiques que les vaccins ou autres produits immunologiques.

L'autorisation de mise sur le marché (encore appelée "enregistrement" ou "licence"), est l'approbation, par l'organe responsable du pays concerné, de la vente ou de l'utilisation du produit. Elle spécifie les détails du médicament (ex. nom de la substance active, animaux sur lesquels on peut l'utiliser, mode d'utilisation, dosage et durée du traitement), les conditions d'utilisation (ex. conditions de stockage, durée de conservation, délai d'attente, instructions de bonne utilisation ou d'élimination sûre) et toutes les précautions ou avertissements possibles pour une bonne utilisation, y compris de possibles contre-indications. Ces détails et instructions d'utilisation d'un médicament vétérinaire font partie de l'étiquetage et de la notice jointe à l'emballage du produit tel qu'il est mis sur le marché.

De quoi a-t-on besoin pour établir un projet d'autorisation de mise sur le marché ?

Il est de la responsabilité des gouvernements d'établir un système réglementaire pour l'autorisation et le contrôle des médicaments vétérinaires. Pour ce faire, il faut une loi ou tout autre acte légal établissant la procédure et les exigences relatives aux autorisations de mise sur le marché, la procédure de distribution des médicaments vétérinaires et le système pour leur contrôle. Ensuite, les gouvernements doivent disposer des instruments nécessaires à la mise en œuvre de cette législation. Par conséquent, de nombreux pays/régions ont des règlements et des directives publiés, qui décrivent les exigences de test et les normes pour les données requises en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché / licence pour un médicament vétérinaire dans ces pays/régions.

Comment une entreprise peut-elle obtenir une autorisation de mise sur le marché (ou "enregistrement" ou "licence") pour un médicament vétérinaire ?

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (ou un enregistrement ou une licence, le cas échéant), l'entreprise qui veut mettre le produit sur le marché (également appelée sponsor ou demandeur), doit soumettre sa demande à l'organisme responsable dans le pays concerné. La demande doit être accompagnée d'une série complète de données concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, qu'il s'agisse d'un produit pharmaceutique, d'un vaccin ou de tout autre produit immunologique. Cette série de données est souvent appelée le "dossier".

Les données de la demande doivent confirmer que le médicament est efficace et sûr quand on l'utilise sur les espèces animales proposées, dans les quantités proposées. La demande doit aussi traiter de toutes les mesures de précaution à prendre pour le stockage du produit médical vétérinaire, son administration aux animaux, l'élimination de ses déchets, et indiquer les risques potentiels du produit pour la santé humaine et animale, ainsi que l'environnement. Dans le cas de médicaments utilisés sur des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine, il faut fournir des informations sur le moment à partir duquel le consommateur peut consommer les produits de l'animal en toute sécurité (comme du lait, de la viande ou des œufs), après le traitement ou la fin de la période de traitement (également appelée "délai d'attente").

Suite à l'évaluation scientifique initiale de la demande, des questions supplémentaires surviennent habituellement ("Liste de questions" ou "Courrier incomplet"), auxquelles le sponsor (ou le demandeur) du médicament vétérinaire devra répondre. Une fois qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions, et qu'il a été démontré l'absence de risque qui pourrait l'emporter sur l'efficacité et autres bienfaits du médicament vétérinaire, l'organisme responsable pourra émettre une autorisation de mise sur le marché, en imposant des conditions spécifiques d'utilisation, de stockage et d'élimination des déchets, le cas échéant, pour le produit spécifique.

Comme la procédure d'examen de toutes les données scientifiques nécessite beaucoup de ressources, certains pays peuvent vouloir, dans certains cas, compter sur des évaluations déjà effectuées pour le même médicament par les organismes d'autres pays, au moins

pour certaines parties du dossier, comme par exemple la documentation de sécurité et d'efficacité. Par conséquent, il est important de savoir dans quels pays des autorisations de mise sur le marché ont déjà été émises. On peut trouver des informations et évaluations de certains médicaments vétérinaires autorisés sur les pages Web des organismes réglementaires de nombreux pays. Les adresses des pages Web de certains pays et régions membres du VICH figurent à l'annexe I du présent document.

Des exemples de législation et de directives mises en place par les membres de la VICH, l'Union Européenne, le Japon et les USA sont présentés à l'annexe II du présent document.

Que doit-on inclure dans un "dossier" de candidature ?

Le dossier de candidature complet pour une autorisation de mise sur le marché doit normalement comprendre une série complète de données avec une documentation relative à la qualité, des données de sécurité (y compris concernant l'animal cible), des données sur les résidus (données sur l'élimination des résidus pour les produits indiqués pour les espèces destinées à produire des aliments) et sur l'efficacité (souvent aussi appelées documentation "pré-clinique et clinique").

Le dossier de candidature doit aussi fournir des détails administratifs, comme le nom du produit, le nom de la ou des substances actives, la forme médicamenteuse, le nom et les coordonnées de contact du demandeur, les coordonnées du fabricant ou de l'importateur, et une description de l'aspect du produit fini à sa mise sur le marché.

La composition du médicament et les détails pharmaceutiques du produit doivent aussi être fournis.

L'annexe III présente un exemple de dossier.

Qu'y a-t-il d'autre d'important pour s'assurer que les médicaments vétérinaires sont sûrs et efficaces ?

La ou les substances actives et le médicament vétérinaire doivent être fabriqués dans des conditions qui garantissent que le produit médical qui en résulte a la qualité appropriée et est conforme aux normes requises. Puis, il faut des systèmes assurant un contrôle continu une fois le médicament approuvé, fabriqué et commercialisé. Par conséquent, à titre d'exemple, la législation dans les pays VICH nécessite une autorisation de fabrication, qui certifie que le produit est fabriqué en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Suite à l'autorisation de mise sur le marché, les produits sont surveillés en associant pharmacovigilance (surveillance des réactions médicamenteuses indésirables), échantillonnage et test de produits sur le marché, et visites régulières des sites de fabrication. Les pays membres du VICH doivent donc posséder des systèmes de surveillance pour assurer le contrôle de la conformité aux limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires d'origine animale. A cette fin des plans de surveillance ont été établis dans les pays VICH ainsi que dans de nombreux autres pays. La surveillance des résidus concerne à la fois la nourriture d'origine animale produite par le pays / la région elle-même et la nourriture importée.

2. À propos du VICH

Qu'est-ce que le VICH ?

Le VICH est un programme multinational (UE-Japon-USA) destiné à harmoniser les études et données, demandées par les autorités des pays et régions faisant partie du VICH pour les autorisations de mise sur le marché des produits à usage vétérinaire. L'intitulé complet est **International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products** (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des **médicaments vétérinaires**). Le VICH a été officiellement lancée en avril 1996. Pour plus de détails, reportez-vous au site Web du VICH sur : <http://www.vichsec.org/>

Le lancement du VICH faisait suite à une action antérieure d'harmonisation internationale sur les exigences techniques concernant les produits médicaux à usage humain : l'**International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**, ou Conférence internationale sur l'harmonisation des enregistrements des produits pharmaceutiques à usage humain, qui a tenu sa première réunion en 1991, et à d'autres actions d'harmonisation pour les médicaments vétérinaires, en particulier celles coordonnées par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), le Codex Alimentarius et le **Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives (JECFA)**, ou comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires.

Quels sont les objectifs du VICH ?

Les objectifs du VICH sont les suivants :

- Établir et mettre en œuvre l'harmonisation des exigences réglementaires pour les médicaments vétérinaires dans les régions VICH. Ces exigences devront satisfaire à des normes élevées de qualité, sécurité et efficacité, et minimiser l'utilisation des tests sur les animaux ainsi que les frais de développement du produit.
- Fournir la base d'une plus large harmonisation internationale des exigences d'enregistrement.
- Contrôler et assurer le suivi des directives VICH existantes, en considérant tout particulièrement le programme de travail de l'ICH et, si nécessaire, actualiser ces directives VICH.
- Assurer des procédures efficaces de maintien et de contrôle de l'interprétation cohérente des exigences de données, suite à la mise en œuvre des directives VICH.
- Grâce à un dialogue constructif entre les organismes réglementaires et l'industrie, garantir une orientation technique qui permette de répondre à tout nouveau problème global ou toute nouvelle évolution scientifique significatif(-ve), qui pourraient avoir un impact sur les exigences réglementaires dans les régions VICH.

Par conséquent, les directives VICH fournissent une guidance harmonisée, qui décrit les données à fournir dans le dossier de candidature pour l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire. Le VICH établit également des directives en termes de

pharmacovigilance sur les médicaments vétérinaires, par exemple les exigences sur leur contrôle de sécurité post-mise sur le marché.

Toutefois le VICH ne développe normalement pas de guidance sur la manière de réaliser l'évaluation des données ou sur l'approche d'évaluation. Les évaluations sont effectuées par les organismes réglementaires des pays et régions VICH. Il n'y a que dans quelques cas exceptionnels, notamment les directives relatives à l'évaluation de l'impact environnemental ou la directive sur la mise en place d'une dose microbiologique journalière admissible, que le VICH a établi des directives couvrant l'approche d'évaluation.

Qui fait partie du VICH ?

Les pays/régions membres de VICH sont l'Union européenne (UE), le Japon et les États-Unis d'Amérique. L'Australie, le Canada et la Nouvelle-Zélande sont dits états observateurs. Le VICH travaille par le biais de deux forums principaux: le Comité directeur et les Groupes d'experts spécialisés. Les membres du VICH sont représentés dans les deux forums, chacun avec une représentation égale entre les autorités des pays/régions et l'industrie de la santé animale. Les représentants des pays observateurs participent au processus de travail du Comité directeur. Ils peuvent se joindre aux débats du Comité et envoyer des experts aux Groupes d'experts, bien qu'ils n'aient pas de droit de vote. Le VICH permet également à des parties intéressées d'assister à certaines réunions. Le secrétariat du VICH est assuré par la Fédération Internationale de la Santé Animale (*International Federation for Animal Health - IFAH*).

La Charte organisationnelle du VICH (cf. <http://www.vichsec.org/>) contient des informations complémentaires.

Quel est le processus de développement des directives VICH ?

Le Comité directeur du VICH décide de tout nouveau sujet pour lequel une directive doit être développée, sur la base d'un document conceptuel détaillé soumis par un membre du VICH. Ce document conceptuel doit traiter des raisons qui amènent à la directive proposée, par exemple le besoin d'harmonisation, de la faisabilité de cette harmonisation et de l'impact attendu de la directive proposée. Une fois que le Comité directeur a convenu d'un nouveau sujet, le travail est soit alloué à un Groupe d'experts existant, soit un nouveau Groupe est constitué.

Le Groupe d'experts développe un nouveau projet de directive au cours d'un processus impliquant des réunions plénières, des échanges d'e-mails et/ou des téléconférences. Le processus de préparation du projet dépend de la complexité du sujet et du niveau d'harmonisation existant. Lorsque le Groupe d'experts a terminé le développement du projet de directive, celui-ci est soumis au Comité directeur pour approbation, puis publié pour consultation par les organismes réglementaires dans les régions VICH et mis à disposition publique sur le site Web du VICH, par son secrétariat. L'OIE assure une plus large diffusion vers les pays non-VICH.

La consultation publique dure généralement 6 mois. Après la clôture de la consultation, le Groupe d'experts passe en revue les commentaires reçus et finalise le projet de directive, en prenant ces commentaires en compte. Une fois terminé par le Groupe d'experts, le projet final de directive est envoyé au Comité directeur, pour approbation finale. Après cette approbation, les organismes réglementaires mettent la directive en œuvre dans les pays/régions VICH, habituellement dans un délai de 1 an. Cela signifie que la directive VICH devient la directive officielle recommandée dans le pays / la région membre, et qu'elle remplace toute directive nationale existante. Bien que les pays observateurs VICH ne soient pas liés par les recommandations VICH, ils sont encouragés à les prendre en compte en temps utile.

Pour plus de détails, cf. <http://www.vichsec.org/>

D'autres pays peuvent-ils contribuer au travail du VICH ?

L'un des objectifs du VICH, comme stipulé dans sa charte organisationnelle, est que son programme doit œuvrer à fournir la base d'une plus large harmonisation internationale des exigences d'enregistrement.

Les pays qui ne font pas partie du VICH peuvent envoyer des commentaires en réponse aux projets de directives VICH, pendant la consultation publique. Ils peuvent aussi envoyer des propositions de nouvelles directives au VICH, afin que son Comité directeur les prenne en considération. Les pays qui ne font pas partie du VICH sont également encouragés à utiliser les directives VICH comme directives nationales ou régionales, s'ils le désirent.

Le VICH s'active actuellement à renforcer ses activités sur sa "communication externe globale", et à encourager une plus large harmonisation des exigences d'enregistrement et l'utilisation efficace des ressources dans les régions/pays non-membres du VICH. Le but est de fournir un soutien, en étroite coopération avec l'OIE, pour la gestion des médicaments vétérinaires à l'échelle mondiale, et de permettre un accès large à des médicaments vétérinaires de bonne qualité à tous les éleveurs, les vétérinaires, et tout autre intervenant dans d'autres parties du monde, en particulier en Afrique, Asie et Amérique du Sud.

Sur quels sujets dispose-t-on de directives VICH et où peut-on les trouver ?

Dans la période allant de 1996 à juin 2010, le VICH a finalisé au total 40 directives, avec 11 autres directives en préparation. Ces directives couvrent les domaines suivants :

- produits pharmaceutiques : qualité, sécurité (toxicologie, sécurité des animaux cibles, sécurité antimicrobienne et estimation d'impact environnemental), et efficacité.
- produits biologiques : qualité et sécurité des animaux cibles.

De plus, il existe une directive générale sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et des directives VICH de pharmacovigilance.

Pour plus de détails et pour télécharger les textes des directives, cf.

<http://www.vichsec.org/>

Quel est le rôle du VICH vis-à-vis de l'OIE et de Codex/JECFA ?

Ces trois institutions mondiales remplissent différents rôles, qui sont résumés dans l'encadré ci-dessous, concernant l'autorisation et le contrôle de médicaments vétérinaires. Le rôle du VICH est complémentaire à celui de l'OIE ou de Codex Alimentarius.

- Le **VICH** développe des exigences de données harmonisées, comme des normes d'études scientifiques sur la qualité, la sécurité et l'efficacité qui sont nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire.
- L'**OIE** développe des normes de santé pour le commerce international des animaux et des produits alimentaires d'origine animale, que les pays membres peuvent utiliser pour se protéger contre l'introduction de maladies et d'agents pathogènes, sans mettre en place des barrières sanitaires injustifiées. L'OIE est également responsable de l'amélioration du cadre légal et des ressources des services vétérinaires nationaux.
- La commission du **Codex** Alimentarius développe des normes alimentaires, des directives et des textes associés, tels que des codes de bonne pratique, dans le cadre du programme mixte FAO/OMS sur les additifs alimentaires, pour protéger les consommateurs et garantir des pratiques justes dans le commerce alimentaire. Codex est responsable de la mise en place de normes de sécurité alimentaire, par exemple des limites maximales de résidus pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, à l'échelle internationale.

Leurs rôles plus en détails

L'OIE est l'organisation intergouvernementale responsable de l'amélioration de la santé animale dans le monde. En 2010, l'OIE comptait un total de 175 pays et territoires membres.

Les principaux rôles de l'OIE sont les suivants :

- assurer la transparence de la situation sanitaire animale mondiale
- collecter, analyser et diffuser des informations scientifiques vétérinaires
- encourager la solidarité internationale dans le contrôle des maladies animales
- sauvegarder le commerce international en publiant des normes sanitaires pour le commerce international d'animaux et de produits issus des animaux
- améliorer le cadre légal et les ressources des services vétérinaires nationaux
- fournir une meilleure garantie de l'origine des aliments d'origine animale, et promouvoir le bien-être animal par une approche scientifique.

L'OIE développe des documents normatifs relatifs aux règles que les pays membres peuvent utiliser pour se protéger de l'introduction de maladies et d'éléments pathogènes, sans mise en place de barrières sanitaires injustifiées. Les principaux travaux normatifs de l'OIE sont : le Code sanitaire pour les animaux terrestres (*Terrestrial Animal Health Code*), le Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (*Manual of*

Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals), le Code sanitaire pour les animaux aquatiques (*Aquatic Animal Health Code*) et le Manuel des tests de diagnostic pour les animaux aquatiques (*Manual of Diagnostic Tests for Aquatic Animals*).

Les normes de l'OIE sont reconnues par l'Organisation mondiale du commerce comme des règles sanitaires internationales de référence.

L'OIE a aussi recommandé que chacun de ses membres désigne un correspondant qui soit responsable au niveau national des relations avec l'OIE dans le domaine des produits vétérinaires. L'OIE invite régulièrement ces officiels partout dans le monde à prendre part à des programmes de formation pour les aider, avec le soutien de ses centres de collaboration, à obtenir les informations internationales et techniques dont ils ont besoin. Par conséquent, les correspondants des 175 membres de l'OIE forment un réseau mondial d'experts, qui peut aider à mettre en œuvre l'harmonisation des politiques dans le domaine des produits vétérinaires, dans le but d'améliorer les politiques nationales de santé animale.

Le VICH a été instaurée sous les auspices de l'OIE. L'OIE maintient les pays non-impliqués dans le VICH informés de ses progrès et les consulte sur les projets de directives. Pour plus de détails, cf. http://www.oie.int/eng/en_index.htm

La Commission du Codex Alimentarius est un organisme mondial, qui a été mis en place par la FAO et l'OMS pour mettre au point des normes alimentaires, directives et textes associés tels que des codes de bonnes pratiques, sous les auspices du programme conjoint FAO/OMS des normes alimentaires. Les principaux objets de ce programme sont la protection de la santé des consommateurs, la garantie de pratiques commerciales équitables dans le commerce alimentaire, la promotion de la coordination de tous les travaux de normalisation alimentaire, entrepris par les organisations gouvernementales et non-gouvernementales internationales. Codex est chargé de définir des limites maximales de résidus pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale au niveau mondial, principalement sur la base d'évaluations des risques effectuées par le Comité conjoint d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA).

Pour plus de détails : http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp

En ce qui concerne la sécurité alimentaire, le rôle du VICH est d'harmoniser les exigences techniques, mais pas d'évaluer des données ni d'établir des normes de sécurité. Le VICH a convenu de directives sur les données de toxicité, nécessaires à l'évaluation de la sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires, ainsi que pour la mise en place de doses journalières admissibles, et travaille à des directives sur la cinétique et le métabolisme des résidus. Ces exigences sont utilisées par les pays/régions membres du VICH lors de la mise en place de normes de sécurité alimentaire pour les aliments d'origine animale, et la mise en œuvre de délais d'attente pour des médicaments vétérinaires utilisés sur les animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine.

ANNEXE I

Liens vers des pages Web d'organismes réglementaires de pays et régions membres du VICH :

UE

- Agence européenne du médicament, Médicaments vétérinaires
<http://www.ema.europa.eu/index/indexv1.htm>
- Lien vers les adresses des pages Web d'organismes réglementaires pour les médicaments vétérinaires dans les états membres de l'Union européenne :
<http://www.hma.eu/>

Japon

- *Animal Products Safety Division, Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries*
<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/index.html>
- *National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries*
<http://www.maff.go.jp/nval/english/>

ÉTATS-UNIS

- *Center for Veterinary Medicine / Food and Drug Administration*
<http://www.fda.gov/>
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm>
- *Center for Veterinary Biologics*
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/

Australie

- *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA)*
www.apvma.gov.au
- *Australian Quarantine and Inspection Service (AQIS)*
www.aqis.gov.au

Canada

- *Veterinary Drugs Directorate Health Canada*
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/index-eng.php>
- *Canadian Centre for Veterinary Biologics, Canadian Food Inspection Agency*
<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/vetbio/vbpbve.shtml>

Nouvelle-Zélande

- *New Zealand Food Safety Authority (NZFSA)*
<http://www.nzfsa.govt.nz/>

Exemples de législations et de guidances établies par l'Union européenne, le Japon et les États-Unis

UE

Dans l'Union européenne (UE) et les pays de l'Espace Économique Européenne (EEE), les exigences pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour médicament vétérinaire sont fixées par la Directive 2001/82/CE et ses amendements ultérieurs. L'annexe I à cette directive décrit en détails les données – relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit –, à fournir avec une demande d'autorisation de mise sur le marché. La Directive 2001/82/CE, amendée, exige aussi que le demandeur fournisse – en plus des données de qualité, de sécurité et d'efficacité – des informations sur les méthodes de test et toute mesure de précaution à prendre pour le stockage des médicaments vétérinaires, leur administration aux animaux et l'élimination de leurs déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels qui peuvent se poser pour la santé de l'homme et des animaux, et pour l'environnement.

Pour les médicaments vétérinaires relatifs aux animaux destinés à produire des aliments, la sécurité des résidus doit être prise en considération et des limites maximales de résidus (LMR) doivent être établies pour les espèces et les tissus concernés. Dans l'UE, l'établissement des LMR est une procédure séparée, antérieure à l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché. Cette exigence vaut pour l'ingrédient actif des produits pharmaceutiques mais aussi pour les excipients ou adjuvants s'ils ont une activité pharmacologique.

D'autres orientations sont données dans des directives spécifiques, émises par le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA), et par la Commission Européenne. Pour les produits pharmaceutiques ou les vaccins sujets à monographie dans la pharmacopée européenne, des exigences spécifiques peuvent être incluses dans lesdites monographies. Toutes les données sont évaluées par l'organisme responsable. Une évaluation des risques et une analyse bénéfique/risque sont effectuées avant de décider de l'autorisation de mise sur le marché.

Références:

- Parlement et Conseil européens (2001). Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001. *Off. J. Eur. Comm.* L311: 28.11.2004, pp. 01–66, amendé par la Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, amendant la Directive 2001/82/CE sur le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. *Off. J. Eur. Comm.* L136: 30.04.2004, 58–84. Disponible sur <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev5.htm>
- Parlement et Conseil européens (2009). Réglementation (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009, établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) N°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement

(CE) N°726/2004 du Parlement européen et du Conseil. *Off. J. Eur. Comm.* L152: 16.06.2009, 11-22. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0011:0022:EN:PDF>

- Site Web de l'Agence européenne du médicament. Directives scientifiques pour les médicaments vétérinaires. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/htms/vet/vetguidelines/background.htm>
- Commission européenne (2007). Volume 6B des règles gouvernant les produits médicaux dans l'Union européenne. Disponible sur : http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-6/b/vol6b_04_2004_final_en.pdf
- Pharmacopée européenne (2004). 5^e édition & suppléments. *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM)*, Conseil de l'Europe, Strasbourg. <http://www.edqm.eu/en/Homepage-628.html>

Japon

Au Japon, les médicaments à usages humain et vétérinaire sont sous le contrôle de la *Pharmaceutical Affairs Law* (loi n°145, 1960). Cette loi est destinée à fournir des règles nécessaires pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments, *quasi-drugs*, cosmétiques et appareils médicaux à chaque étape de leur développement, fabrication, importation, commercialisation, vente au détail et utilisation. Des ordonnances ministérielles ultérieures spécifiquement appliquées aux médicaments vétérinaires ont été mises en place par le Ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche (MAFF), et des règlements et directives associés sont également prévus en accord avec ces ordonnances. Une personne qui désire mettre sur le marché des médicaments vétérinaires doit obtenir un accord de mise sur le marché pour chaque produit auprès du MAFF. Le *Food Safety and Consumer Affairs Bureau*, Bureau des affaires de sécurité alimentaires et de la consommation, division de la sécurité des produits animaux, est responsable de l'établissement/amendement des ordonnances ministérielles et des notifications associées. Le *National Veterinary Assay Laboratory (NVAL)*, Laboratoire national de test vétérinaire, est responsable de l'examen du dossier de demande d'approbation et de l'établissement de directives pour les demandeurs.

Une demande d'approbation d'un nouveau médicament vétérinaire est soumise à enquête par un comité du *Pharmaceutical Affairs Sub-council (PASC)*, Sous-conseil aux affaires pharmaceutiques, spécialisé dans la catégorie du produit (biologique, antibiotique, médecine générale, etc.). De plus, la demande est soumise à délibération du comité exécutif du PASC. Les médicaments vétérinaires utilisés sur les animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine sont également examinés en termes de résidus dans l'alimentation par le "comité sur les résidus des médicaments vétérinaires". De plus, les médicaments vétérinaires pour les animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine doivent être évalués par rapport à leur sécurité pour la santé humaine par la Commission de sécurité alimentaire, et des limites maximales de résidus doivent être établies avant approbation pour les tissus concernés par le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être.

Les données nécessaires pour l'approbation varient selon le statut des produits, par exemple dans le cas de produits contenant de nouveaux ingrédients actifs, il est nécessaire de soumettre un jeu complet de dossiers, incluant : origine et historique de développement, propriétés physiques, chimiques et biologiques, processus de fabrication, indications, effets et efficacité, administration et dosage, stabilité, toxicité, sécurité de l'animal cible, action pharmacologique, absorption, distribution, métabolisme et excrétion, tests cliniques et étude des résidus. Les données de toxicité, de sécurité de l'animal cible et de résidus doivent satisfaire à l'Ordonnance ministérielle de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (Ordonnance n°74, 1997), et les données de test clinique doivent satisfaire à l'Ordonnance ministérielle de bonnes pratiques cliniques (BPC) (Ordonnance n°75, 1997). De plus, confirmation devra être apportée que le contrôle de fabrication et de qualité dans chaque procédure est conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), spécifiées par l'ordonnance ministérielle (Ordonnance n°18, 1994).

Références:

- Esquisse d'un système de régulation des médicaments vétérinaires au Japon. Disponible sur : <http://www.maff.go.jp/nval/english/pdf/outline080514.pdf>
- "Pharmaceutical Affairs Law¹" et "Ministerial Ordinances for Veterinary Medicinal Products". Liens disponibles sur : http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/index.html
- Conseils techniques sur les procédures en rapport avec la *Pharmaceutical Affairs Law* (note du Directeur général, *Food Safety and Consumer Affairs Bureau*, MAFF : Note n°12-Chiku-A-728 ; 31 mars 2000). Disponible sur : http://www.maff.go.jp/j/kokuji_tuti/tuti/t0000831.html et : http://www.maff.go.jp/j/kokuji_tuti/tuti/pdf/t0000831.pdf
- Procédures en rapport avec la *Pharmaceutical Affairs Law* (note du Directeur général, *Food Safety and Consumer Affairs Bureau*, MAFF : Note n°12-Chiku-A-729 ; 31 mars 2000). Disponible sur : http://www.maff.go.jp/j/kokuji_tuti/tuti/t0000832.html et : http://www.maff.go.jp/j/kokuji_tuti/tuti/pdf/t0000832_4.pdf
- Procédures en rapport avec la *Pharmaceutical Affairs Law* (note du Directeur Général, *National Veterinary Assay Laboratory*, MAFF : Note n°12-douyaku-A-418 ; 31 mars 2000). Disponible sur : http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-01.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-02.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-03.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-04.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-05.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-06.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-07.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-08.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-09.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-10.pdf
http://www.maff.go.jp/nval/heurei_tuuti/pdf/12-418_20-2860-11.pdf
- Normes pour les produits biologiques vétérinaires, notification du Ministre de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche (notification n°1567 ; 3 octobre 2002). Disponible sur : <http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>

¹ *traduction anglaise disponible sur : Yakuji Nippo, Ltd.
(http://www.yakuji.co.jp/english_publications#others)

USA

Aux États-Unis, tous les médicaments, y compris les médicaments vétérinaires, sont régis par la *Food and Drug Administration (FDA)* aux termes du *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA)*. Il y a deux principaux processus impliqués dans la régulation de l'expédition entre les états des médicaments pour animaux.

- La première procédure, l'*Investigational New Animal Drug exemption (INAD)*, implique l'expédition inter-états de médicaments expérimentaux utilisés pour les tests sur animaux. Ces tests peuvent nécessiter que les médicaments soient administrés à des animaux, qui seront utilisés par la suite pour produire des denrées alimentaires à destination humaine. La FDA doit garantir que les denrées alimentaires dérivées de ces animaux d'expérience sont propres à la consommation par l'homme.
- La seconde procédure est la *New Animal Drug Application (NADA) review*. Elle inclut l'évaluation des données concernant la sécurité d'un médicament vétérinaire pour l'animal cible, et pour les humains qui consommeront des produits issus de l'animal traité ; cet examen évalue également l'efficacité du médicament pour le but revendiqué. Pour être commercialisé légalement, un nouveau médicament vétérinaire doit être approuvé aux termes d'une procédure NADA.

Les sponsors INAD et NADA incluent habituellement des chercheurs universitaires, des chercheurs sous contrat, des praticiens privés, des fabricants de médicaments et/ou des fabricants d'aliments humains ou animaux dans leurs protocoles. Les activités des enquêteurs sont contrôlées par le programme de contrôle de bio-recherche (BIMO). Le personnel de terrain de la FDA valide les procédures de génération de données du sponsor par des visites de site. Des rapports couvrant les pratiques de laboratoire en rapport avec la recherche en toxicologie et en sécurité, et les fonctions des investigateurs cliniques et des sponsors sont envoyées au Centre de médecine vétérinaire (CVM) pour évaluation.

Le sponsor doit conduire certains tests pour montrer qu'un médicament est sûr pour l'animal cible, a l'effet désiré et que les produits consommables issus des animaux traités sont sûrs pour la consommation humaine. Si les animaux qui reçoivent un médicament en cours d'étude doivent être abattus pour consommation, l'autorisation de le faire est nécessaire auprès de la FDA. Ces animaux doivent être abattus dans des établissements soumis à inspection fédérale. L'USDA, en coordination avec la FDA, fournit un inspecteur pour contrôler l'abattage des animaux de recherche destinés à la consommation humaine.

Habituellement, la procédure d'approbation des médicaments commence avec la soumission, par le sponsor, d'une requête d'exemption pour utiliser une substance particulière à des fins expérimentales. Le CVM peut l'accorder aux termes d'une INAD. Une fois qu'une exception INAD a été accordée selon les exigences du FFDCA, le sponsor doit procéder comme suit :

- Assurer le conditionnement et l'étiquetage adéquats et sûrs des médicaments étudiés.
- Indiquer les noms et emplacements des investigateurs, à qui les médicaments sont expédiés.
- Conserver des enregistrements de toutes les expéditions de médicaments et de tous les rapports reçus des investigateurs.
- Notifier immédiatement la FDA en cas d'observation d'un problème de sécurité.
- Notifier la FDA ou l'USDA avant d'abattre les animaux traités avec le médicament expérimental.
- Demander l'exclusion catégorique d'une évaluation environnementale.
- Soumettre des sections techniques individuellement complètes (comme sécurité de l'animal cible, efficacité, sécurité de l'alimentation humaine, liberté d'information (FOI) et étiquetage) pour "passage en revue par étapes" aux termes de l'INAD, ou soumettre toutes les exigences à approbation en une seule soumission aux termes de la NADA.

Une NADA "originale" (la demande initiale d'approbation d'un nouveau médicament vétérinaire) doit contenir toutes les informations suivantes : une copie signée du document FDA 356V (demande de nouveau médicament vétérinaire), et un résumé bien organisé des informations relatives à la demande.

Références:

- *Food, Drug and Cosmetic Act*
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>
- Réglementations pour les médicaments vétérinaires
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=514&showFR=1>
- Médicaments approuvés
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/animaldrugsatfda/>
- Directives
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

Australie

- *Agricultural and Veterinary Chemicals (Administration) Act 1992*
<http://www.comlaw.gov.au/ComLaw/Legislation/ActCompilation1.nsf/0/593357AE6E2C5699CA257308003366D3?OpenDocument>
- *Agricultural and Veterinary Chemicals Code Act 1994*
<http://www.comlaw.gov.au/ComLaw/Legislation/ActCompilation1.nsf/current/bytitle/A06DDA96E680781ECA2573120082EBE6?OpenDocument&mostrecent=1>
- *Agricultural and Veterinary Chemicals Code Regulations 1995*
<http://www.comlaw.gov.au/ComLaw/legislation/legislativeinstrumentcompilation1.nsf/current/bytitle/D46CF53F85578946CA25768D0012F0A3?OpenDocument&mostrecent=1>

Canada

- *Food and Drugs Act and Regulations*
<http://laws.justice.gc.ca/en/F-27/index.html>
- *Health of Animals Act and Regulations*
<http://laws.justice.gc.ca/en/H-3.3/>

Nouvelle-Zélande

En Nouvelle Zélande, les exigences liées à l'obtention de l'enregistrement d'un médicament vétérinaire sont fixées dans l'*Agricultural Compounds and Veterinary Medicines (ACVM) Act 1997*, et ses règlements associés. Des informations directrices décrivent en détails les données – afin de pouvoir évaluer les domaines de risque du produit aux termes de l'ACVM Act –, qui doivent être fournies avec la demande d'enregistrement. L'ACVM Act gère les risques pour le commerce, la santé publique, le bien-être animal, la biosécurité et garantit

que tout résidu dans l'alimentation reste à un niveau sûr. La législation en rapport (le *Hazardous Substances and New Organisms Act*) gère les risques pour l'environnement.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires utilisés pour les animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine, le problème des résidus est pris en considération et des limites maximales de résidus (LMR) sont établies. En Nouvelle-Zélande, l'établissement des LMR est une procédure distincte, habituellement antérieure à l'octroi d'un enregistrement. Les LMR sont établies aux termes du *Food Act* (1981) par la norme néo-zélandaise (*Maximum Residue Limits of Agricultural Compounds*).

Références:

- Législation
<http://www.nzfsa.govt.nz/acvm/legislation/index.htm>
- Informations directrices :
<http://www.nzfsa.govt.nz/acvm/publications/information-requirements/index.htm>

Exemple de contenu d'une demande d'autorisation de mise sur le marché avec un dossier sur la qualité, la sécurité et l'efficacité

Pour des produits médicaux à usage humain, le contenu et le format des dossiers d'autorisation de mise sur le marché ont été harmonisés au sein de l'ICH ; la norme convenue s'appelle le "dossier technique commun" (CTD).

En raison des différentes ressources et des différents besoins du secteur vétérinaire, il n'y a pas de plan de développement d'un CTD vétérinaire dans la VICH. La liste ci-dessous présente un exemple de contenu d'une demande, basé sur des exigences existant dans les régions du VICH.

A. Médicaments vétérinaires pharmaceutiques

Détails administratifs :

- Formulaire de demande
- Nom du produit
- Nom de la ou des substances actives
- Espèces cibles
- Concentration, forme médicamenteuse, voie et méthode d'administration
- Description, type et dimensions du conditionnement
- Nom et adresse du demandeur/sponsor
- Nom et adresse des fabricants et des sites impliqués dans les différentes étapes de fabrication, de test et de délivrance, et nom et adresse de l'importateur, le cas échéant
- Proposition de texte d'étiquetage pour l'emballage immédiat et l'emballage externe
- Notice jointe à l'emballage, le cas échéant
- Exemples de conditionnement proposés

Profil du produit

- Structure chimique et propriétés physico-chimiques de la ou des substances actives
- Indications thérapeutiques proposées et espèces cibles
- Précautions et avertissements, y compris délais d'attente, le cas échéant
- Liste des autorisations de mise sur le marché déjà produites dans d'autres pays, et de celles en attente

Documentation relative à la qualité

- Composition du produit
- Méthode de préparation : méthode de fabrication, tests de contrôle en cours de fabrication et validation, y compris analyse de lots
- Substance(s) active(s) : spécifications, impuretés dans la substance de départ, convenance de la méthode de fabrication, stéréo-isomérisme le cas échéant, et stabilité
- Excipients : spécifications, données d'aptitude à l'emploi et de sécurité, le cas échéant
- Matériau de conditionnement (emballage immédiat) : spécifications et aptitude à l'emploi
- Tests de contrôle sur les produits intermédiaires
- Tests de contrôle sur le produit fini
- Stabilité du produit fini

Sécurité

Études de :

- Pharmacodynamique
- Pharmacocinétique
- Toxicologie
 - Toxicité aiguë
 - Toxicité chronique
 - Toxicité reproductive, y compris caractère tératogène
 - Génotoxicité
 - Caractère carcinogène
 - Autres tests, par exemple effets microbiologiques sur la flore intestinale humaine, potentiel de sensibilisation, effets sur des systèmes d'organes spécifiques, le cas échéant. Cela dépend du type de substance et de son utilisation, par exemple les effets microbiologiques sur la flore intestinale humaine ne sont nécessaires que pour des substances microbiologiquement actives, utilisées sur des animaux destinés à produire des aliments.
- Sécurité des animaux cibles
- Études sur les résidus (nécessaire uniquement pour des substances appliquées à des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine)
 - Métabolisme et cinétique des résidus
 - Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)
 - Déplétion des résidus
 - Méthode d'analyse
- Sécurité des utilisateurs
- Évaluation de l'impact environnemental

Tests d'efficacité

- Essais pré-cliniques (peuvent être déjà partiellement inclus dans les données de sécurité et les données sur les résidus) :
 - Mécanismes pharmacodynamiques sous-jacents aux effets thérapeutiques
 - Pharmacocinétique
 - Bioéquivalence (le cas échéant)
 - Détermination de dosage
 - Développement de résistances (médicaments antimicrobiens, antiparasitaires)
- Résultats des essais cliniques

B. Médicaments vétérinaires immunologiques

Documentation relative à la qualité

- Composition du produit
- Méthode de préparation : méthode de fabrication, tests de contrôle en cours de fabrication et validation, y compris analyse de lots
- Matériaux initiaux énumérés dans les pharmacopées et matériaux initiaux non-énumérés dans les pharmacopées
- Adjuvants et excipients : spécifications, données d'aptitude à l'emploi et de sécurité, le cas échéant
- Matériau de conditionnement (emballage immédiat) : spécifications et aptitude à l'emploi
- Tests de contrôle pendant le procédé de fabrication
- Tests de contrôle sur le produit fini
- Homogénéité d'un lot à l'autre
- Tests de stabilité

Données de sécurité et résidus

Études de laboratoire :

- Sécurité de l'administration d'une dose
- Sécurité de l'administration d'une surdose (seulement pour les médicaments vétérinaires immunologiques vivants)
- Examen des performances reproductives
- Examen des fonctions immunologiques
- Exigences particulières pour les vaccins vivants
 - Distribution de la souche vaccinale
 - Dissémination dans l'animal vacciné
 - Retour à la virulence des vaccins atténués
 - Propriétés biologiques de la souche vaccinale
 - Recombinaison ou réassortiment génomique des souches
- Sécurité des utilisateurs
- Étude des résidus (nécessaire uniquement pour des substances appliquées à des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine)
- Interactions

Études de terrain

Évaluations du risque environnemental

Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant ou consistant en des Organismes Génétiquement Modifiés

Tests d'efficacité

Exigences générales incluant le choix d'antigènes ou de souches vaccinales, l'efficacité des produits immunologiques vétérinaires ainsi que des données supplémentaires telles que des tests diagnostiques

Essais de laboratoire (conditions de laboratoire bien contrôlées par provocation)

Essais de terrain (en utilisant des échantillons représentatifs de lots du procédé de fabrication, il est possible d'étudier à la fois la sécurité et l'efficacité dans la même étude

de terrain). Lorsque les essais de laboratoire ne peuvent pas soutenir l'efficacité, on peut accepter les performances des tests de terrain seules.