



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Vingt-quatrième session

DOCUMENT DE TRAVAIL SUR L'ÉVALUATION DE LA JUSTIFICATION DE LA DIMINUTION DES NOUVEAUX COMPOSÉS À INCLURE DANS LA LISTE DES PRIORITÉS DU CCRVDF POUR ÉVALUATION PAR LE JECFA

(préparé par HealthforAnimals)

Introduction

1. Lors de la vingt-troisième session du CCRVDF et précédemment, HealthforAnimals a émis certaines réserves sur le fait que les nouveaux médicaments vétérinaires ne sont pas proposés pour les limites maximales de résidus (LMR) du Codex Alimentarius et donc pour une évaluation des risques scientifiques menée par le JECFA, et sur le fait que les ordres du jour du JECFA sont monopolisés par les réévaluations de médicaments déjà évalués par le Comité. Lors de la vingt-troisième session du CCRVDF, l'observateur HealthforAnimals a proposé de préparer un document de travail visant à considérer les raisons de la diminution du nombre de substances candidates pour les LMR du Codex Alimentarius, identifier les causes d'une telle situation et présenter des solutions. Pour préparer ce document, un expert indépendant a été chargé d'interroger 12 représentants des membres du Codex, des experts du JECFA, le Secrétariat du JECFA et des promoteurs. Onze recommandations sont formulées dans le présent document.

Avantages des évaluations du JECFA

2. Les travaux du JECFA menés par son propre panel d'experts, le Secrétariat et les promoteurs bénéficient d'un solide soutien. Bien que le JECFA et le Codex soient deux organisations internationales reconnues en matière d'établissement de normes, le même niveau de confiance pour le processus d'adoption des LMR du Codex Alimentarius n'est pas partagé par tous.

3. Les avantages des évaluations du JECFA, débouchant sur un résultat positif, avec notamment le développement ultérieur d'une norme du Codex Alimentarius, sont largement reconnus. Ils comprennent :

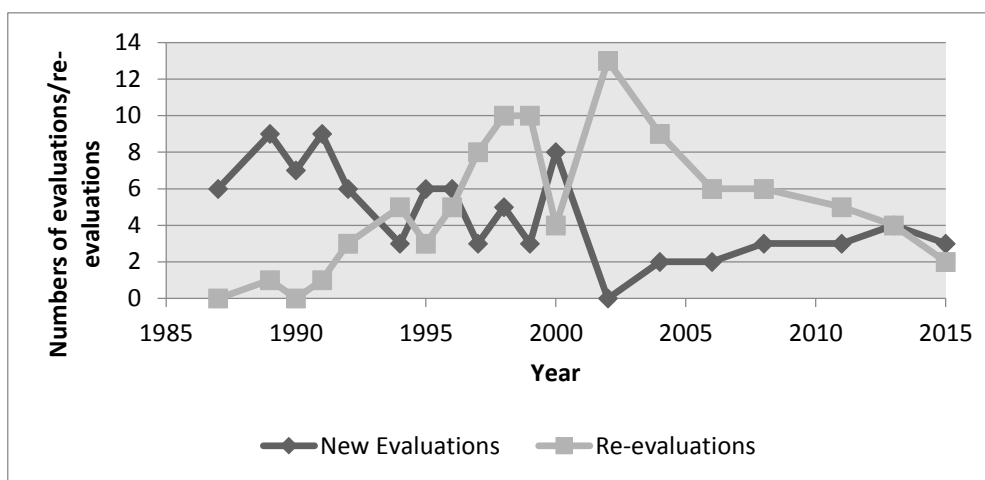
- une évaluation transparente des risques d'un médicament vétérinaire par un organe compétent d'un point de vue scientifique et réputé au niveau mondial, transparent et libre de toute interférence politique ;
- des normes alimentaires internationales ayant fait l'objet d'un accord ; et
- une évaluation complète des risques utilisable par d'autres pays, y compris ceux qui n'ont pas développé de processus réglementaires pour faciliter l'entrée de produits sur le marché ou leur usage domestique dans ces pays.

4. Ces évaluations sont essentielles pour la santé animale et humaine dans les pays émergents et en développement. Elles permettent d'aborder les problématiques de sécurité sanitaire et de santé publique, et elles ont un impact positif direct sur les agriculteurs, les éleveurs et les consommateurs dans les pays développés, mais surtout dans les pays peu développés où les ressources publiques sont plus limitées.

Problématiques

5. La Figure 1 montre une diminution sensible du nombre de nouveaux médicaments soumis à évaluation après 2000. Certaines années, le nombre de réévaluations (évaluations d'un composé déjà évalué) pris en considération par le Comité était supérieur. Cette situation est due à une série complexe de raisons démotivant ceux qui soumettent les données. Ces raisons sont définies dans le présent document et concernent : les problématiques liées au processus, les délais trop longs, le risque que les résultats du JECFA/Codex nuisent aux marchés existants, les coûts, les ressources limitées de la FAO, de l'OMS et du Codex, l'évolution de la dynamique du marché des animaux producteurs d'aliments, et l'incertitude relative à l'application des normes du Codex au niveau national.

Figure 1. Nouvelles évaluations et réévaluations menées par le JECFA entre 1987 et 2015



Problématiques liées au processus

6. Il est largement admis que les processus du JECFA se sont améliorés au cours de ces dernières années, ce qui a optimisé les réunions du JECFA, mais d'autres améliorations sont encore possibles. Au-delà des problématiques relatives aux délais et aux coûts, définies dans la suite de ce document, il existe des problématiques liées au processus au sein même du système du JECFA/Codex.

7. Le JECFA applique parfois des approches/principes d'évaluation des risques différents de ceux des agences réglementaires. Certains exemples positifs récents incluent l'utilisation de l'ingestion journalière estimée (à partir de la médiane des résidus) et la promotion du concept de dose de référence aiguë, avec notamment la clarification de son utilisation par rapport à la DJA microbiologique. S'il est certain que le JECFA doit conserver son indépendance, une meilleure reconnaissance et une meilleure adoption de pratiques scientifiques (nationales) similaires faciliteraient le processus du JECFA et aboutiraient à des valeurs LRM plus acceptables au niveau du CCRVDF (et plus pratiques pour les promoteurs). De plus, avant la mise en œuvre de toute modification des processus liés à la DJA et aux LRM, il est important d'en assurer la publication et de solliciter des observations publiques. Ce processus apportera des perspectives utiles.

8. Par exemple, la nouvelle approche de l'exposition des consommateurs, susceptible d'être justifiable sur la base de facteurs de consommation régionaux, peut entraîner l'utilisation d'une plus grande part de la DJA (ainsi que des LRM inférieures et des périodes de retrait plus longues), conduisant à une portée moindre des LRM pour d'autres usages/produits. De plus, si les valeurs LRM ultérieures sont sensiblement différentes de celles établies par les agences réglementaires utilisant l'approche de panier moyen, il peut y avoir désaccord.

9. Il est important de noter que dans le VICH, programme visant à harmoniser les exigences techniques relatives aux enregistrements de produits vétérinaires, les agences réglementaires de nombreux pays ont consacré beaucoup d'efforts à la définition, l'adoption et la mise en application de normes communes. Il serait opportun de tenir compte de la cinquantaine de directives VICH, et notamment des éléments associés à l'évaluation des risques, pour encore plus de convergence.

10. Alors qu'un dialogue direct avec les évaluateurs est possible dans la plupart des principaux marchés (CVM, CVMP, APVMA), le JECFA n'organise plus d'audiences pour les évaluateurs/promoteurs. L'approche actuelle du JECFA, qui consiste à s'engager dans un travail plus préparatoire avant la réunion et à envoyer par e-mail des questions très spécifiques aux promoteurs avant la réunion, se révèle efficace. Par le passé, la décision de mettre fin à ces audiences a été prise, car ces dernières n'étaient pas considérées comme efficaces et optimales. Or, le manque d'interaction directe a limité les opportunités d'adresser directement et immédiatement des questions aux panels de manière discursive.

11. L'une des exigences de l'évaluation du JECFA réside dans le fait que la substance active est contenue dans un médicament vétérinaire autorisé/sous licence/approuvé au moins dans un pays. En effet, sans autorisation, il n'y aura aucun accord sur la formulation, la méthode d'administration, le régime de dosage, les espèces cibles autorisées et la période de retrait, et donc aucune étiquette approuvée. La suppression au moins partielle de cette restriction peut encourager les promoteurs à proposer davantage de composés pour évaluation. Par exemple, le JECFA peut envisager la réalisation d'une évaluation basée sur un projet d'étiquette. Il peut mener une étude pilote reposant sur ce concept. Plus vite une soumission peut être faite auprès du Codex, plus vite le produit peut être disponible sur les divers marchés.

12. Les politiques relatives aux médicaments qui sont « *depuis longtemps utilisés sans risque* » et la définition de LRM provisoires ne sont plus aussi librement appliquées qu'auparavant. Cela a amené les promoteurs à être moins enclins à soumettre des produits.

Recommandations à prendre en compte

- 1) Étant donné que la nouvelle approche de l'exposition des consommateurs, et plus spécifiquement la décision de ne pas utiliser le panier moyen dans l'évaluation, est excessivement conservatrice, entraîne l'utilisation d'une plus grande part de la DJA et crée des disparités vis-à-vis des valeurs déterminées par les agences réglementaires, il est suggéré au JECFA de reconsidérer l'impact de cette approche. En règle générale, les nouvelles approches de ce type doivent être évaluées avec plus de soin et mises en œuvre uniquement après une période de transition au cours de laquelle le fonctionnement du nouveau principe a été éprouvé.
- 2) Réintroduction d'audiences entre les promoteurs et le Comité. Pour plus d'efficacité, ces audiences doivent être réservées à des questions spécifiques soulevées lors du processus d'évaluation. Elles peuvent prendre la forme de téléconférences au cours des réunions du comité.
- 3) Réaffirmation et utilisation le cas échéant des approches politiques associées aux produits qui sont « *depuis longtemps utilisés sans risque* » et de la définition de LRM provisoires.

Délais trop longs

13. Le développement global d'une LRM, y compris le processus complet suivant l'évaluation scientifique, est d'une durée excessive. Hormis quelques exceptions, les procédures JECFA/CCRVDf peuvent prendre plusieurs années. La longueur du processus n'incite pas les promoteurs à avancer des composés.

14. Après la soumission initiale d'un dossier de promoteur, surtout dans des cas où le JECFA n'a pas été en mesure d'aboutir à une conclusion positive, le laps de temps entre les réunions du JECFA et l'incertitude concernant la date de la prochaine réunion créent vis-à-vis du produit une incertitude susceptible de perdurer. Si le JECFA requiert des données supplémentaires et si les réunions du JECFA sont espacées de 1 à 1,5 an, la publication d'une « opinion négative » du JECFA reste dans le domaine public et elle est mise à disposition des consommateurs, des autorités et des concurrents, sans possibilité pour le promoteur de résoudre les problèmes en suspens avant la réunion JECFA suivante.

15. Même lorsque le JECFA a terminé son évaluation, le processus par étapes du Codex sous-entend que l'établissement d'une norme alimentaire internationale peut prendre plusieurs années. Cette question devient encore plus problématique, et l'incertitude encore plus grande, lorsque le CCRVDf renvoie une évaluation au JECFA. Selon le laps de temps qui sépare de la prochaine réunion du JECFA, cette étape peut ajouter un an ou plus à l'ensemble du processus.

Recommandations à prendre en compte

- 4) Il est recommandé au JECFA/Codex d'envisager des moyens de réduire la durée globale des évaluations, ce qui comprend la durée des processus par étapes du Codex, en recherchant les points d'amélioration potentielle. Par exemple, des outils tels que des réunions *ad hoc* et/ou virtuelles peuvent être privilégiés pour aborder des substances spécifiques.
- 5) Il serait opportun pour le Codex de nommer un « *médiateur en chef* » parmi ses membres, dont la charge consisterait à travailler avec les membres du Codex, le Secrétariat, les promoteurs et d'autres parties prenantes dans le but d'analyser les délais/processus et de formuler des recommandations de limitation, sans pour autant modifier le processus par étapes.

Risque que les résultats du JECFA/Codex nuisent aux marchés existants

16. Pour les promoteurs, il existe un risque non négligeable lié à la soumission d'un produit au processus du Codex. La principale incertitude réside dans le fait qu'une évaluation positive ne sera pas effectuée (aucune DJA/LRM) ou qu'une conclusion sera établie alors que le résultat ne facilite pas l'utilisation commerciale (par exemple, DJA/LRM trop basse). Les promoteurs sont d'avis que le JECFA a une approche trop prudente concernant les composés déjà évalués pour les LRM au sein des principales autorités réglementaires compétentes. À de nombreuses reprises, les LRM auraient pu être relevées, en cohérence avec une DJA qui faciliterait le commerce tout en protégeant la santé humaine.

17. Le CCRVDF affine ou infirme rarement les évaluations du JECFA. Par conséquent, le CCRVDF accorde de facto la responsabilité de la définition des LRM au JECFA. Il est important pour le JECFA de proposer les LRM les plus pratiques possible, et dans le cas où ces valeurs diffèrent largement des LRM définies sur les marchés nationaux, dans le cas où la DJA n'est pas pleinement utilisée, et lorsque les LRM recommandées (valeurs basses) sont susceptibles de porter préjudice au commerce international, le CCRVDF devrait prendre ces éléments en considération et procéder aux ajustements requis.

18. Un manque de prévisibilité peut également prendre la forme d'un renvoi du Codex au JECFA pour réévaluation. Cela engendre une incertitude et accroît le délai d'établissement des LRM. Ou il peut prendre la forme d'une opposition complète d'un pays/ensemble de pays à une substance ou une classe de substances dans les étapes ultérieures du processus du Codex pour des raisons autres que celles liées à la sécurité des consommateurs. Ces deux situations ont un impact négatif sur l'adoption de produits autorisés dans plusieurs marchés, et elles renforcent la réticence à soumettre de nouveaux produits au processus du JECFA/Codex pour l'établissement de LRM.

19. De manière occasionnelle, le JECFA fait part de ses réserves concernant des produits approuvés par les principales autorités de réglementation mondiales, remettant ainsi implicitement en question la compétence desdites autorités. Une évaluation négative peut jeter le doute sur la validité des LRM nationales ou internationales existantes et des licences de produits associées, et elle est susceptible, dans certaines circonstances, d'entraîner la suspension voire la révocation des autorisations de commercialisation, ou de nouvelles demandes de la part des autorités de réglementation afin que le promoteur aborde les points soulevés par le JECFA.

20. De fait, une évaluation du JECFA peut renforcer les incertitudes réglementaires, compromettre les autorisations existantes et entraîner des dépenses ou des pertes de parts de marché considérables (surtout lorsque les concurrents sont susceptibles de tirer parti de la situation, par exemple en informant les clients d'une évaluation négative du JECFA).

Recommandations à prendre en compte

- 6) Le JECFA doit exprimer avec prudence ses réserves concernant la sécurité d'un médicament déjà évalué et approuvé par les principales autorités de réglementation. Tout comme ces autorités de réglementation, il doit porter une attention particulière sur la politique des 3 R (remplacer, réduire et raffiner) de sorte que les demandes de données impliquant l'utilisation de l'expérimentation animale ne soient faites que lorsque nécessaire. Si le JECFA propose une LRM susceptible d'avoir un impact négatif sur les approbations émises par des autorités compétentes, il est recommandé d'envisager une discussion préalable avec le promoteur et les autorités.
- 7) Dans les cas où la santé publique et la protection des consommateurs constituent le problème, le JECFA peut demander des données complémentaires, mais les demandes de données s'ajoutant aux données déjà soumises auprès des principales autorités de réglementation ne doivent être faites qu'à titre exceptionnel. Le JECFA/Codex pourrait élaborer un projet de protocole indiquant sous quelles circonstances exceptionnelles les demandes de données complémentaires sont garanties.
- 8) Un promoteur souhaitant retirer un médicament du processus sans mauvaise publicité, si ledit médicament est susceptible de recevoir une évaluation négative qui ne soit pas liée à la santé publique de la part du JECFA, devrait en avoir la possibilité. De plus, il est recommandé au JECFA d'envisager l'absence de publication des recommandations jusqu'à ce qu'une décision finale soit prise.

Coût prohibitif

21. Le coût constitue l'une des réserves associées à la soumission. Alors que les dossiers des principales soumissions sur le marché national disponibles forment la base du dossier du JECFA, les coûts liés au personnel incombent aux sociétés des promoteurs. Lorsque les ressources sont surutilisées, ce qui est souvent le cas, du personnel/des consultants supplémentaires doivent parfois être embauchés pour élaborer le dossier du JECFA. La soumission au JECFA est en concurrence avec d'autres projets de développement, et seuls les produits les plus intéressants et offrant les marchés les plus prometteurs seront avancés. Étant donné le montant des coûts suscités, seules les grandes sociétés mondiales peuvent se le permettre.

22. La production de données par un promoteur pour obtenir une évaluation du JECFA et des LRM du Codex sans aucune contribution, financière ou de quelque sorte que ce soit, de la part de fournisseurs de produits génériques, est un facteur de démotivation et empêche l'équité, car les pionniers n'auront peut-être pas les parts de marché nécessaires pour soutenir la production de données. Les avantages des normes du JECFA/Codex sont appréciés des fabricants de produits génériques, mais tous les coûts sont endossés par les grandes sociétés de RD. Cette situation n'est ni juste ni acceptable.

Recommandations à prendre en compte

- 9) Les promoteurs peuvent communiquer des informations sur les coûts financiers engendrés par les retards potentiels du processus dans le cadre de leurs soumissions. Ce faisant, ils attireront l'attention sur le coût des retards de décisions vis-à-vis des agriculteurs, de la santé animale, etc.
- 10) Il est recommandé de rechercher des moyens pour les autorités nationales d' « encourager » les fournisseurs de produits génériques à endosser leur part des coûts.

Ressources limitées de la FAO, de l'OMS et du Codex

23. Le composant FAO du JECFA ne dispose pas des ressources adéquates. Le Secrétariat n'a pas reçu de ressources appropriées pour traiter les produits (dans tous les secteurs) conformément au processus du JECFA et dans des délais raisonnables. La situation devrait s'améliorer avec le déblocage de fonds de la FAO non dépensés en décembre 2017, soit un montant supplémentaire de 1,5 million de dollars attribué aux activités de conseil scientifique du Codex. Il faut espérer que ces fonds de première nécessité seront utilisés pour soutenir des ressources supplémentaires afin de résoudre les problèmes liés aux charges de travail du Secrétariat, dans le secteur vétérinaire et dans d'autres secteurs. Il faut espérer que cela permettra d'accélérer les processus.

Recommandations à prendre en compte

Voir les recommandations 4 et 5.

Évolution de la dynamique du marché des animaux producteurs d'aliments

24. La diminution du nombre de soumissions est en partie due à la diminution du nombre de produits destinés aux animaux producteurs d'aliments qui arrivent sur le marché. Ceci est attribuable aux facteurs suivants : a) hausse de la durée de développement, augmentation substantielle des coûts, et reconnaissance de la part des promoteurs concernant les risques économiques liés au développement de nouveaux produits, qui rendent les nouveaux investissements difficiles à justifier. b) Le renforcement des exigences réglementaires, notamment la nécessité de réaliser des études supplémentaires et de produire davantage de données, a augmenté sensiblement le coût global et l'incertitude relative à la commercialisation des produits. c) Les incitations sont moins nombreuses, ce qui a entraîné la diminution des investissements et des innovations sur le marché des animaux producteurs d'aliments. Le marché de la vente de produits génériques est de plus en plus attractif. Cela a pour l'effet d'éloigner les investissements du développement de nouveaux produits. Le marché de la santé des animaux de compagnie a sensiblement augmenté au cours de la dernière décennie et il est devenu, en comparaison, plus profitable. d) Dans le domaine de la santé animale, le climat politique qui entoure la commercialisation de nouveaux antibiotiques, de modifications apportées aux antibiotiques existants ou de technologies de production est imprévisible et donc peu attrayant.

Recommandations à prendre en compte

Aucune recommandation n'a été formulée, car le Codex a peu d'influence sur cette dynamique de marché, mais il serait utile pour le Codex de réitérer l'importance de la prise de décision basée sur des données scientifiques.

Incertitude relative à l'application des normes du Codex au niveau national

25. La diminution de l'adhésion des pays aux normes adoptées par le Codex est une tendance dans de nombreux secteurs, et pas seulement dans le secteur de la médecine vétérinaire. De plus, l'approche politique de certains pays (après le JECFA, au niveau du CCRVDF et du CAC) vis-à-vis des produits qu'ils estiment indésirables, est problématique.

26. Si un produit ayant bénéficié d'une évaluation positive de la part du JECFA est rejeté ou bloqué au niveau du CCRVDF/CAC pour des raisons politiques, cela jette le doute sur la crédibilité scientifique globale du processus du Codex, mais pas sur le JECFA lui-même. Le Codex doit trouver un moyen de remédier à cette situation, qui : 1) ne crée pas de discorde ; 2) mais respecte l'évaluation scientifique. L'incapacité à parvenir à une solution compromettra la crédibilité et la pertinence du Codex.

Recommandations à prendre en compte

- 11) Pour que le Codex accepte de faire évoluer la définition des normes scientifiquement acceptées, il devrait envisager différents moyens de renforcer l'adhésion des pays aux résultats collectifs et consensuels du Codex.

Anciens composés

27. Un problème distinct mais connexe, soulevé lors de la vingt-troisième session du CCRVDF, concerne les anciens composés qui sont toujours largement utilisés et pour lesquels il n'existe aucun promoteur pharmaceutique. La problématique consiste à trouver des moyens novateurs d'utiliser les anciennes données et d'accélérer ainsi l'inclusion de ces composés dans la liste prioritaire des évaluations du JECFA. Il est indispensable de définir des approches novatrices pour combler les lacunes en termes de données. Ces approches nouvelles pourraient être les suivantes : analyses documentaires systématiques, exigence par les pays concernés de tenter de collecter des données, ainsi qu'une recommandation selon laquelle les plus gros fournisseurs contribuent à collecter des données.

28. La reconnaissance et l'acceptation de l'adoption de normes nationales peuvent constituer une autre approche (sans analyse formelle du JECFA ou avec une analyse succincte). Par exemple, le JECFA a récemment mené des analyses exhaustives sur l'amoxicilline et l'ampicilline, dont les résultats étaient identiques aux valeurs de l'Union européenne utilisées depuis de nombreuses années. Ce résultat était généralement prévisible. Il est rappelé aux pays qu'ils ont toujours la possibilité d'accepter les LRM d'autres pays si ces chiffres sont fondés sur des données scientifiques.