

**Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen — Stratégie pour l'élimination progressive des CFC dans les inhalateurs-doseurs**

(98/C 355/02)

*COM(1998) 603 final*

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1. La décision IX/19 des parties au protocole de Montréal stipule que les parties sollicitant l'attribution de quotas de CFC aux fins d'utilisations essentielles pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs présentent au secrétariat de l'ozone une première stratégie régionale ou nationale de transition si possible avant le 31 janvier 1998 et au plus tard le 31 janvier 1999. La Communauté européenne est partie au protocole de Montréal, et le présent document, élaboré en application de la décision IX/19 des parties, constitue sa stratégie de transition. La Communauté européenne estime qu'une stratégie est nécessaire pour déterminer la façon dont doit s'opérer la transition afin que les CFC utilisés dans les inhalateurs-doseurs puissent être éliminés le plus rapidement possible sans compromettre l'approvisionnement en médicaments qui sont indispensables à certains patients.

1.2. La Communauté européenne, au nom des États membres, soumet chaque année aux parties une demande conjointe pour pouvoir continuer à utiliser les CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs. En application du règlement (CE) n° 3093/94 relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone, la Commission européenne, assistée d'un comité de gestion des États membres, détermine chaque année:

- les utilisations essentielles qui seront autorisées dans la Communauté
- les utilisateurs qui pourront bénéficier de ces utilisations essentielles
- les quantités de CFC qui pourront être employées pour des utilisations essentielles

Dans la mesure où l'offre de CFC destinés à la fabrication d'inhalateurs-doseurs est réglementée au niveau communautaire, l'abandon de ces substances devrait également être organisé à l'échelle de la Communauté. Dans toute la mesure du possible, il conviendrait de coordonner, dans toute la Communauté, l'autorisation et la mise sur le marché de produits sans CFC, et l'abandon des CFC pour la fabrication des inhalateurs-doseurs. Cela éviterait que certaines parties de la Communauté restent tributaires de médicaments dépassés à base de CFC bien après que le reste de la Communauté se sera résolu à utiliser les nouveaux produits sans CFC.

1.3. Le présent projet de stratégie de transition a été élaboré par la Commission européenne, assistée dans cette tâche par un groupe de travail *ad hoc* composé de représentants du comité pharmaceutique et du comité de gestion de la couche d'ozone de la Communauté, des autorités sanitaires des États membres, de la fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique (EFPIA), du consortium international des aérosols pharmaceutiques (IPAC), du comité permanent des médecins européens, de la fédération européenne des associations de l'asthme et des allergies (EFA), du conseil européen de l'industrie chimique (CEFIC) et d'autres spécialistes de ce domaine. Il a également été tenu compte des commentaires adressés par de nombreux organismes, notamment des représentants des infirmières, des pharmaciens, des asthmatiques, des médecins et des fabricants de médicaments contre l'asthme. La Commission européenne est très reconnaissante à ces personnes et à ces organismes de leur précieuse contribution à l'élaboration de cette stratégie.

CHAPITRE 2

SYNTHÈSE

2.1. Le présent document constitue la stratégie de transition de la Communauté en vue de la suppression progressive des CFC dans les inhalateurs-doseurs. Elle est présentée aux parties au protocole de Montréal, conformément à la décision IX/19. Cette stratégie a pour objet de décrire la façon dont il y a lieu d'organiser la suppression progressive des inhalateurs-doseurs contenant des CFC et leur remplacement par des inhalateurs-doseurs sans CFC dans la Communauté.

2.2. La suppression des CFC dans les inhalateurs-doseurs est nécessaire car, en application du protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone, la production et la consommation de CFC sont désormais interdites dans la Communauté européenne et dans l'ensemble du monde industrialisé. Les pays en développement bénéficient d'un «délai de grâce», pendant lequel ils pourront continuer à produire et à utiliser des CFC pour satisfaire leurs besoins intérieurs fondamentaux. Les pays en développement élimineront ces substances en 2010.

2.3. Il est toujours possible de s'approvisionner en CFC en Europe pour fabriquer des inhalateurs-doseurs, grâce à la dérogation pour utilisations essentielles. Cette dérogation permet de poursuivre la production et l'utilisation des CFC pour des utilisations essentielles reconnues, lorsqu'il n'existe pas de solution de remplacement qui soit techniquement et économiquement acceptable.

Le traitement de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) par des inhalateurs-doseurs contenant des CFC a été reconnu comme utilisation essentielle par les parties au protocole de Montréal. Quelque 10 000 tonnes de CFC sont utilisées chaque année dans le monde pour fabriquer environ 500 millions d'inhalateurs-doseurs.

2.4. Des produits susceptibles de remplacer les inhalateurs-doseurs contenant des CFC sont aujourd'hui disponibles dans l'ensemble de la Communauté européenne. Parmi les substituts satisfaisants, figurent les dispositifs inhalateurs de poudre sèche et les inhalateurs-doseurs utilisant des HFC comme propulseur au lieu des CFC. En application de la clause d'exemption pour utilisations essentielles, les CFC ne seront plus autorisés dans les produits pour lesquels il existe des substituts acceptables. Dans certaines régions de la Communauté européenne, une majorité de patients est déjà traitée par des inhalateurs de poudre sèche au lieu d'inhalateurs-doseurs. Des inhalateurs-doseurs sans CFC arrivent aujourd'hui sur le marché dans l'ensemble de la Communauté européenne, de sorte qu'en l'an 2003, la Communauté n'aura plus besoin d'inhalateurs-doseurs contenant des CFC.

2.5. Avant que des inhalateurs-doseurs sans CFC puissent être prescrits aux patients, il faut que ces produits aient obtenu une autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes. Cette autorisation n'est accordée que si l'autorité compétente a acquis la certitude que le produit de remplacement proposé est sûr et efficace. À l'heure actuelle, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un inhalateur-doseur sans CFC, qui soit valable dans l'ensemble de la Communauté européenne, est un processus très long, car chaque État membre effectue sa propre évaluation et applique ses propres procédures d'autorisation. La présente stratégie propose une coopération entre les États membres, la Commission et les fabricants, de manière à rationaliser la procédure d'autorisation. Une procédure efficace et rationnelle d'autorisation de mise sur le marché des produits sans CFC dans l'ensemble de la Communauté est un élément important et nécessaire de la stratégie d'élimination des CFC dans les inhalateurs-doseurs. Les autorités compétentes ne devraient plus délivrer d'autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux inhalateurs contenant des CFC.

2.6. S'il importe de supprimer rapidement les CFC, il est tout aussi important de préserver la santé des millions de patients, dont des enfants et des personnes âgées, qui actuellement ne peuvent se passer de leur inhalateur à base de CFC. Les CFC ne devraient être supprimés que lorsque ces patients auront accès à un traitement de substitution satisfaisant. La présente stratégie réaffirme la volonté de la Commission européenne de garantir l'approvisionnement en médicaments nécessaires et de préserver la santé et la sécurité des patients durant la période de transition. Il faut à cet effet veiller à ce que les CFC ne soient supprimés de certains produits ou catégories de produits que lorsqu'un nombre suffisant de

substituts adéquats seront disponibles. Le nombre de substituts requis pour pouvoir supprimer les CFC varie d'un produit à l'autre et d'une catégorie à l'autre, suivant la nature et l'ampleur de l'utilisation.

2.7. La stratégie tient compte des différences existant entre les États membres en ce qui concerne les produits à base de CFC prescrits, l'importance relative des inhalateurs de poudre et des inhalateurs-doseurs, ainsi que le nombre de produits pour lesquels des substituts devront être mis au point. Néanmoins, on constate de nombreuses similitudes pour certains des produits les plus couramment prescrits, et il est probable que l'abandon des inhalateurs-doseurs à base de CFC interviendra rapidement dans l'ensemble de la Communauté dès qu'il existera des substituts pour les principaux types d'inhalateurs. Là où des problèmes particuliers subsisteront, de faibles quantités de CFC pourront être autorisées pour la fabrication de certains inhalateurs-doseurs, dans le cadre de la décision annuelle de la Commission relative aux quantités de substances réglementées autorisées pour des utilisations essentielles dans la Communauté.

2.8. La Communauté européenne est un important exportateur d'inhalateurs-doseurs contenant des CFC, à la fois pour les pays industrialisés et pour les pays en développement. Ces exportations devront se poursuivre, même lorsque la transition aura été opérée dans la Communauté, afin que les patients, en particulier dans les pays en développement, ne soient pas privés des médicaments qui leur sont indispensables. Les fabricants d'inhalateurs-doseurs établis dans la Communauté européenne sont invités à faciliter la transition sur leurs marchés d'exportation. Ils devraient veiller à ce que, dans la mesure du possible, les patients qui utilisent de inhalateurs-doseurs fabriqués en Europe aient accès à des inhalateurs sans CFC et puissent ainsi tirer les enseignements de la transition opérée en Europe.

2.9. Les patients sont au centre de la transition, et doivent être parfaitement conscients des aspects en jeu. La plupart sinon tous les patients passeront aisément d'un inhalateur à CFC à un inhalateur sans CFC à condition d'être suffisamment informés, conseillés et aidés. Il faut une coordination de l'information, de manière que les médecins, les autres professionnels de la santé et les associations de patients fournissent des informations précises, cohérentes et utiles aux patients avant, pendant et après la transition. Chaque fois que possible, les nouveaux patients devraient se voir prescrire des inhalateurs sans CFC, et les fabricants ne devraient plus mettre au point ni commercialiser de nouveaux inhalateurs contenant des CFC.

2.10. La demande d'attribution de quotas de CFC aux fins d'utilisations essentielles que la Commission notifie chaque année au PNUE sera basée sur les meilleures estimations connues de la disponibilité future de substituts, selon une approche fondée sur un calendrier et des objectifs précis. Par sa décision annuelle relative aux

utilisations essentielles, la Commission veillera à ce qu'il subsiste des CFC pour fabriquer les produits qui restent indispensables, et à ce que ces substances soient interdites pour la fabrication des produits pour lesquels il existe des substituts acceptables. De cette manière, et grâce à la coopération et à l'engagement des États membres, des fabricants d'inhalateurs, des patients et des professionnels de la santé, la suppression des CFC dans les inhalateurs-doseurs pourra intervenir rapidement et sans heurts dans la Communauté européenne, sans que la santé et la sécurité des patients en pâtissent.

### CHAPITRE 3

#### CFC ET INHALATEURS-DOSEURS

3.1. Les inhalateurs-doseurs contenant des CFC se sont révélés un moyen peu coûteux, efficace et fiable pour traiter les affections respiratoires telles que l'asthme et les BPCO. Ces médicaments sont importants, puisque l'asthme touche à peu près 5 à 8 % de la population des pays développés et que cette incidence progresse en moyenne de 5 % par an. Sur l'ensemble de la Communauté, en moyenne 80 % environ des médicaments administrés par inhalation le sont au moyen d'inhalateurs-doseurs, et le reste par des inhalateurs de poudre sèche ou des nébuliseurs. À l'heure actuelle, quelque 500 millions d'inhalateurs-doseurs sont utilisés annuellement dans le monde, entraînant l'utilisation et l'émission d'environ 10 000 tonnes de CFC par an. En général, le CFC 12 est utilisé comme propulseur dans les inhalateurs-doseurs, alors que le CFC 11 ou le CFC 114 servent à dissoudre ou à mettre en suspension le médicament qui est administré au patient.

3.2. Les CFC émis dans l'atmosphère finissent par atteindre la stratosphère où ils détruisent la couche d'ozone qui protège la surface de la terre des effets néfastes du rayonnement ultraviolet. Ces dernières années, la couche d'ozone s'est gravement appauvrie, non seulement dans la région antarctique où le «trou d'ozone» apparaît chaque année, mais aussi dans l'hémisphère Nord. Une déplétion annuelle d'ozone atteignant 40 % a été enregistrée ces trois dernières années en Europe du nord.

3.3. Afin d'empêcher la destruction de la couche d'ozone qui protège la terre, la communauté internationale a signé une convention (convention de Vienne, 1985) et un protocole (protocole de Montréal, 1987). Le protocole de Montréal stipule la suppression progressive de la production et de la consommation des substances qui détruisent la couche d'ozone. Il est donc vital pour les industries qui utilisent des CFC de trouver le plus rapidement possible des substituts.

3.4. En application du protocole de Montréal, les pays développés se sont engagés à supprimer progressivement

la production et la consommation de CFC à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1996. Cette suppression progressive a débuté un an plus tôt dans la Communauté européenne. Toutefois, le protocole de Montréal autorise des dérogations provisoires dans le cadre de la procédure des «utilisations essentielles». Cette procédure prévoit qu'une utilisation particulière des CFC puisse être déclarée «essentielle» dans les cas suivants:

- a) cette utilisation est nécessaire à la santé et à la sécurité ou est indispensable au bon fonctionnement de la société (aspects culturels et intellectuels compris), et
- b) il n'est pas possible techniquement et économiquement de disposer de solutions ou de produits de remplacement qui soient acceptables des points de vue écologique et sanitaire.

En outre, la production et la consommation de CFC aux fins d'utilisations essentielles ne peuvent être autorisées que si:

- a) toutes les mesures économiquement réalisables ont été prises pour réduire au minimum l'utilisation essentielle de la substance réglementée et toute émission qui en résulte, et
- b) la substance réglementée n'est pas disponible en quantité et en qualité suffisantes dans les stocks de substances réglementées vierges ou recyclées, compte tenu des besoins en substances réglementées des pays en voie de développement (décision IV/25 des parties au protocole de Montréal).

3.5. L'utilisation des CFC pour la fabrication des inhalateurs-doseurs a obtenu le statut d'utilisation essentielle dès le début du processus de suppression progressive des CFC et ce, parce que la fabrication de médicaments contre l'asthme est évidemment nécessaire à la santé publique et que, au moins jusqu'à récemment, il n'existait pas de solution de remplacement ou de substituts des CFC qui soient techniquement ou économiquement acceptables. Les parties au protocole ont autorisé l'utilisation des quantités suivantes de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la Communauté européenne

Année d'utilisation	Tonnes de CFC autorisées par les parties
1996	7 546
1997	6 635
1998	5 610
1999	5 000

3.6. Depuis qu'il a été décidé de supprimer progressivement les CFC, l'industrie pharmaceutique internationale s'est mise en quête de substances de substitution pouvant être utilisées dans les inhalateurs-doseurs. De ce fait, il existe aujourd'hui certaines substances techniquement et économiquement acceptables pour remplacer les CFC; ces substances sont de plus en plus commercialisées et permettent de traiter efficacement certains types d'asthme et de BPCO. La disponibilité croissante de

produits de substitution cliniquement efficaces et techniquement et économiquement acceptables implique que, progressivement, les CFC ne répondront plus aux critères d'utilisations essentielles définis par le protocole de Montréal et qu'en conséquence, leur emploi ne sera plus autorisé pour la fabrication des types d'inhalateurs-doseurs pour lesquels il existe des solutions de remplacement.

3.7. Tous les signataires du protocole de Montréal, notamment tous les États membres de la Communauté européenne, se sont engagés à cesser le plus rapidement possible la production et la consommation des substances qui appauvrissent la couche d'ozone. Cet engagement suppose également de limiter le plus possible les dérogations au protocole au titre de la procédure des utilisations essentielles. Par conséquent, la Commission européenne et les États membres s'efforceront dès que possible de réduire les quantités de CFC autorisées pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la Communauté européenne. Toutefois, toutes les parties concernées reconnaissent la nécessité de veiller à ce que les patients souffrant d'asthme et de BPCO puissent continuer à se procurer les médicaments dont ils ont besoin. Il a donc été convenu que la suppression progressive des CFC dans les inhalateurs-doseurs devrait s'opérer selon les principes suivants:

Principe 1: toutes les parties concernées devront promouvoir le passage aux produits de remplacement ne contenant pas de CFC;

Principe 2: la santé et la sécurité des patients devront être préservées durant la période de transition;

Principe 3: les procédures de demande d'attribution de CFC, d'autorisation et d'octroi de licences devront être effectuées de manière efficace, cohérente et transparente.

3.8. Le présent projet de stratégie définit une méthode, basée sur les trois principes susmentionnés, pour assurer la suppression des inhalateurs à base de CFC et gérer la période de transition. Cette stratégie consiste en particulier:

- à évaluer la demande actuelle et future de médicaments contre l'asthme et les BPCO dans la Communauté européenne
- à récapituler les progrès accomplis dans la mise au point de produits de remplacement des inhalateurs à base de CFC, et à prévoir le rythme d'introduction de ces substituts
- à définir une politique pour rationaliser et accélérer les procédures d'examen et d'autorisation des produits de remplacement sans CFC dans l'ensemble de la Communauté européenne
- à définir une approche de pharmacovigilance et de surveillance de l'innocuité des nouveaux produits pour préserver la sécurité des patients
- à définir une procédure garantissant la suppression progressive des produits à base de CFC au fur et à mesure de l'apparition de médicaments et de traitements de substitution

- à formuler des recommandations pour sensibiliser les médecins et les patients et faciliter l'acceptation rapide des médicaments sans CFC
- à étudier la question des inhalateurs-doseurs fabriqués dans la Communauté européenne pour l'exportation, en particulier vers les pays en développement
- à surveiller les quantités de CFC qui continueront d'être produites et fournies dans la CE durant la période de transition

3.9. La Communauté européenne est le plus important fabricant d'inhalateurs-doseurs du monde et exporte 25 % de cette production. Cela signifie qu'il nous incombe tout particulièrement à nous, européens, de mettre au point et de promouvoir l'utilisation d'inhalateurs sans danger pour l'environnement, tout en répondant aux besoins des patients qui, partout dans le monde, dépendent de nos produits. La présente stratégie propose une méthode qui permet de satisfaire à cette double obligation et d'assurer une transition harmonieuse dans tous les États membres de la Communauté européenne.

#### CHAPITRE 4

##### BESOINS DES PATIENTS

4.1. La prévalence de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) est en augmentation partout dans le monde. On dénombre au moins 25 millions de personnes souffrant d'asthme en Europe. La prévalence de l'asthme a augmenté au cours des 20 dernières années, en particulier chez les enfants où elle est aujourd'hui proche de 15 % en Europe occidentale. L'asthme a d'énormes retombées sanitaires et économiques et est probablement responsable de 16 000 décès par an en Europe. L'incidence des BPCO est associée au tabagisme et touche 20 à 30 millions d'adultes en Europe. Alors que ces chiffres sont relativement stables chez l'homme, ils sont en hausse chez la femme, du fait de l'augmentation du tabagisme chez les européennes. On estime que les BPCO sont responsables de 5 % de l'ensemble des décès en Europe.

4.2. Il est probable que la prévalence et l'incidence de l'asthme et des BPCO vont continuer de progresser dans la CE au cours des dix prochaines années. De plus, il y a de très fortes chances que la prescription de traitements par inhalation pour ces deux affections augmente dans un certain nombre d'États membres lorsque les lignes directrices internationales dans ce domaine seront plus largement appliquées. L'IPAC a ainsi estimé que l'usage annuel des inhalateurs-doseurs pourrait augmenter de 5 % par an entre aujourd'hui et 2010. Cette estimation est obtenue en présumant un recours accru aux inhalateurs de poudre sèche et à d'autres nouveaux types d'inhalateurs, ainsi qu'une éventuelle augmentation de

l'usage de nouveaux types de traitement oraux pour certains patients.

4.3. Il existe un consensus international (OMS/GINA) sur le fait que l'inhalation doit constituer le traitement de prédilection de ces maladies. Ce procédé permet d'administrer rapidement et efficacement le produit dans les voies aériennes, avec un risque minimal de réactions indésirables. Une application régulière est nécessaire et le traitement fait souvent appel à plusieurs médicaments. Le traitement par inhalation est principalement administré au moyen d'inhalateurs-doseurs ou d'inhalateurs de poudre sèche, et plus rarement au moyen de nébuliseurs.

#### Catégories de médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme/des BPCO

4.4. Il est possible de distinguer les catégories suivantes de médicaments actuellement utilisés pour le traitement de l'asthme/BPCO:

Catégorie A: Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action brève, tels que salbutamol, terbutaline, fénotérol

Catégorie B: Stéroïdes en aérosol, tels que bécloéthasone, budésonide, fluticasone

Catégorie C: Anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que cromoglycate, nédocromil

Catégorie D: Bronchodilatateurs anticholinergiques tels que ipratropium, oxitropium

Catégorie E: Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action prolongée; salmétérol, formotérol

Catégorie F: Associations de produits renfermant au moins deux principes actifs

4.5. Il faut bien savoir que les catégories A et B associées représentent environ 80 % des inhalateurs-doseurs à base de CFC actuellement utilisés en Europe. Au sein des catégories A et B, il existe plusieurs principes actifs différents, et les produits les plus couramment prescrits sont commercialisés sous diverses marques; dans les autres catégories en revanche, il n'y a parfois pas plus d'un ou deux produits ou marques nécessitant un remplacement par un produit sans CFC.

#### Inhalateurs-doseurs

4.6. Dans la plus grande partie de l'Europe, le traitement par inhalation est principalement administré au moyen d'inhalateurs-doseurs qui représentent environ 80 % des inhalateurs prescrits. Les 20 % restants regroupent principalement des inhalateurs de poudre sèche et une proportion nettement plus faible de nébuliseurs. Dans certains pays cependant, notamment en Scandinavie et aux Pays-Bas, l'utilisation des inhalateurs de poudre sèche est beaucoup plus répandue (jusqu'à 85 %). Les inhalateurs-doseurs sont un procédé de traitement des affections respiratoires peu coûteux, fiable et efficace. À l'heure actuelle, quelque 500 millions d'inhalateurs-doseurs sont utilisés chaque année dans le monde.

Sur ces 500 millions, 200 millions environ sont fabriqués en Europe, ce qui a nécessité l'utilisation de quelque 6 635 tonnes de CFC en 1997.

4.7. L'innocuité et l'efficacité des inhalateurs-doseurs à base de CFC sont établies depuis 40 ans. Ces dispositifs sont conçus pour apporter certains principes actifs, sous forme de particules de taille appropriée, jusqu'aux voies pulmonaires. Techniquement, il s'est avéré extrêmement difficile de reproduire cette taille de particules dans des inhalateurs-doseurs sans CFC qui soient fiables, sûrs et efficaces.

#### Produits de remplacement des inhalateurs-doseurs

4.8. *Inhalateurs de poudre sèche* — Bien que le marché européen des traitements par inhalation soit traditionnellement dominé par les inhalateurs-doseurs, pratiquement tous les principes actifs sont également disponibles sous forme de poudres pour inhalation. La perspective d'une interdiction des CFC dans les années quatre-vingt a considérablement stimulé l'innovation dans la technologie des inhalateurs de poudre sèche et a permis notamment de passer des dispositifs inhalateurs monodose à des systèmes multidoses. Cette nouvelle génération d'inhalateurs de poudre sèche multidoses peut, à l'instar des inhalateurs-doseurs, délivrer jusqu'à 200 doses. Les inhalateurs de poudre sèche multidoses sont désormais relativement courants (Turbuhaler, Easyhaler et Accuhaler par exemple) et peuvent à de nombreux égards être considérés comme équivalents aux inhalateurs-doseurs.

4.9. Du fait de ces progrès, l'utilisation des inhalateurs de poudre sèche s'est développée, mais comme le recours au traitement par inhalation a progressé davantage encore, l'usage accru des inhalateurs de poudre sèche n'a pas fait baisser les ventes d'inhalateurs-doseurs. La pénétration du marché par les inhalateurs de poudre sèche dépendra de l'accueil que leur réserveront les professionnels de la santé et les patients, et aussi de leur coût. Dans certains pays, en particulier les pays scandinaves où les pouvoirs publics ont pris des mesures pour faciliter l'abandon des inhalateurs-doseurs au profit des inhalateurs de poudre sèche, ces derniers produits dominent le marché. Dans d'autres pays, les inhalateurs de poudre sèche sont souvent beaucoup plus chers que les inhalateurs-doseurs génériques. Dans ces pays, une inversion de tendance au profit des inhalateurs de poudre sèche ferait augmenter le coût des médicaments-administrés par inhalation. On assistera probablement ces prochaines années à la mise sur le marché de nouveaux inhalateurs de poudre sèche qui pourraient être moins onéreux et qui élargiront le choix des patients. Les inhalateurs de poudre sèche pourraient devenir une solution de remplacement de plus en plus adaptée et de mieux en mieux acceptée, en particulier pour les nouveaux patients, bien que leur usage ne puisse être préconisé dans tous les cas (les très jeunes enfants, par exemple, pourraient avoir des difficultés à les utiliser). Quoi qu'il en soit, la large gamme d'inhalateurs de poudre sèche disponibles constitue une marge de sécurité pour la période de transition et élargit les possibilités de traitement offertes aux patients.

4.10. Pour ce qui est des inhalateurs de poudre sèche, des produits sont déjà disponibles dans chacune des catégories suivantes:

Catégorie A: Salbutamol (Diskhaler<sup>MD</sup>, Diskus<sup>MD</sup>, Rotahaler<sup>MD</sup>, Easyhaler<sup>MD</sup>); terbutaline (Turbuhaler<sup>MD</sup>)

Catégorie B: Beclométhasone (Rotahaler, Diskaler, Easyhaler); budésonide (Turbuhaler); fluticasone (Diskhaler)

Catégorie C: Cromoglycate (Spinhaler)

Catégorie D: Ipratropium (Aerohaler)

Catégorie E: Salmétérol (Diskhaler, Diskus); formotérol (Turbuhaler, Aerolizer)

Cela tend à prouver que, sous réserve d'une sensibilisation des médecins et des patients et moyennant une capacité de production suffisante, il serait possible d'assister à une augmentation du nombre de patients utilisant des inhalateurs de poudre sèche plutôt que des inhalateurs-doseurs. Cette évolution contribuerait en elle-même à réduire les quantités de CFC actuellement utilisées pour le traitement de l'asthme et des BPCO.

4.11. *Nébuliseurs* — Ces dispositifs produisent des aérosols par agitation de solutions. Ils représentent 1 à 2 % du marché. Leur usage est généralement réservé aux patients qui ont des besoins particuliers, comme les nourrissons ou les patients gravement atteints qui ont besoin des doses de principe actif beaucoup plus élevées. Ils représentent à l'heure actuelle une forme relativement onéreuse de traitement par inhalation, mais de nouveaux dispositifs pourraient en faire un option plus viable à l'avenir.

4.12. *Nouveaux traitements par voie orale* — Un nouveau comprimé (modificateur des leucotriènes) destiné au traitement de l'asthme fait actuellement l'objet d'une procédure réglementaire d'évaluation en Europe. Ce type de traitement oral pourrait s'avérer intéressant pour certains patients asthmatiques, mais il est hautement improbable qu'il puisse remplacer l'actuelle thérapie préventive par inhalation. L'inhalation devrait rester la clé de voûte du traitement de l'asthme/des BPCO.

#### **Aérosols-doseurs reformulés sans CFC**

4.13. Grâce aux importants efforts de recherche et développement consentis par les firmes pharmaceutiques, la mise au point d'inhalateurs-doseurs sans CFC a bien progressé. En mars 1995, la première autorisation européenne de mise sur le marché d'un inhalateur-doseur sans CFC a été délivrée à la firme 3M au Royaume-Uni pour le produit «Airomir», médicament à base de salbutamol reformulé avec du HFC-134a comme propulseur. En septembre 1997, ce produit pouvait être utilisé dans plus de 40 pays; dans la plupart des États membres de la Communauté européenne, Glaxo Wellcome a récemment lancé des versions sans CFC de la «ventoline» (salbutamol) ainsi que le premier stéroïde en aérosol reformulé «Flixotide» (fluticasone) dans certains États membres. D'autres firmes ont présenté des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'inhalateurs sans CFC, et de

nouvelles autorisations devraient être délivrées à partir de 1998. On s'attend donc à ce que, dans le courant de l'année 1998, deux inhalateurs-doseurs de salbutamol sans CFC soient disponibles dans un certain nombre de pays, dont les États membres de la Communauté européenne.

4.14. L'IPAC avait annoncé en janvier 1997 qu'entre 36 et 42 «entités» (présentations individuelles de marques distinctes) d'inhalateurs-doseurs à base de HFC seraient reformulées en Europe et commercialisées d'ici à l'an 2000. Il est prévu qu'au moins deux inhalateurs-doseurs de salbutamol sans CFC soient disponibles dans toute la Communauté européenne d'ici à la fin de l'année 1998. Dans la mesure où les inhalateurs-doseurs de salbutamol sont censés représenter plus de la moitié de la totalité des inhalateurs-doseurs utilisés, les perspectives de réduction de la consommation de CFC en 1999 ne sont pas négligeables. Tout dépendra des dispositions qui seront prises en matière de réglementation et de coûts, de l'accueil que les patients et les médecins réserveront aux nouveaux produits et de la suppression en temps utile des inhalateurs à base de CFC. Par ailleurs, au moins deux stéroïdes en aérosol sans CFC devraient être disponibles dans certains États membres en 1998. La reformulation de la plupart des autres médicaments administrés par inhalation, afin de remplacer le gaz propulseur par du HFC-134a et du HFC-227, est bien avancée. Des techniques de substitution telles que les nébuliseurs portatifs sont également en cours d'évaluation.

#### **Expérience acquise à ce jour**

4.15. Près de deux ans après le lancement du premier inhalateur-doseur de salbutamol sans CFC dans la Communauté européenne, ce produit ne détient qu'une part de marché de 1,5 %. Si ce produit pénètre aussi lentement le marché, c'est peut-être parce qu'il n'apporte pas un avantage supplémentaire aux patients, parce que les médecins se montrent peu préoccupés par les problèmes d'environnement, qu'il est toujours aisé de se procurer des produits à base de CFC et que ce nouveau produit est plus cher que les produits sans marque à base de salbutamol et contenant des CFC. L'expérience de l'Allemagne, eu égard à un second produit à base de salbutamol sans CFC, est plus encourageante. Trois mois après son lancement, le produit a réalisé de très bonnes ventes, mais pour qu'il continue de conquérir le marché, le fabricant envisage de retirer la version à base de CFC. Néanmoins, il est peu probable qu'une initiative des fabricants et des programmes de sensibilisation soient suffisants pour amener les médecins et les patients à délaisser les produits sans CFC, en l'absence d'une politique de transition clairement définie et correctement mise en œuvre. Cette démarche doit s'accompagner d'un message clair à l'attention des médecins et des autres professionnels de la santé, pour leur faire savoir que la transition n'est pas facultative. Lorsqu'un traitement de remplacement sans CFC existe et est adapté, il doit être prescrit de préférence au produit à base de CFC, à moins que cela ne risque de compromettre le traitement du patient.

### Aspects à prendre en considération lors de l'élaboration d'une stratégie de transition

4.16. Un certain nombre de facteurs doivent être pris en considération lors de l'élaboration d'une stratégie européenne. En particulier, avant d'interdire l'emploi des CFC pour la fabrication des inhalateurs-doseurs:

- il doit exister un nombre suffisant de solutions de remplacement qui soient cliniquement efficaces et techniquement et économiquement acceptables (notamment inhalateurs de poudre sèche) pour garantir la continuité d'approvisionnement en médicaments;
- les produits reformulés doivent faire l'objet d'une période de pharmacovigilance suffisamment longue;
- le choix des solutions de remplacement disponibles doit être suffisamment large pour répondre aux besoins des différents sous-groupes de patients.

## CHAPITRE 5

### MISE AU POINT DE SOLUTIONS DE REMPLACEMENT DES INHALATEURS-DOSEURS À BASE DE CFC

#### Le traitement par inhalation aujourd'hui: inhalateurs-doseurs, inhalateurs de poudre sèche et nébuliseurs

5.1. Les trois principaux types de produits permettant le traitement par inhalation des affections respiratoires sont les inhalateurs-doseurs, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs. Chacun d'eux présente des avantages et des inconvénients. Les fabricants s'efforcent de supprimer les inconvénients, par exemple, en améliorant la distribution de poudre dans les inhalateurs de poudre sèche pour faciliter leur emploi par les enfants en bas âge et les personnes âgées. Cependant, les nébuliseurs ou inhalateurs de poudre sèche et les inhalateurs-doseurs ne sont pas interchangeables pour tous les patients. Il est indispensable de mettre au point des inhalateurs-doseurs sans CFC qui présentent pour les patients les mêmes avantages que les inhalateurs-doseurs à base de CFC actuels, mais qui n'aient pas l'inconvénient d'appauvrir la couche d'ozone.

#### Mise au point d'inhalateurs-doseurs sans CFC

5.2. L'industrie pharmaceutique a consacré d'importantes ressources à la recherche et au développement d'inhalateurs-doseurs sans CFC. Plus de 70 programmes faisant intervenir 1 400 chercheurs et 90 laboratoires de 10 pays dans le monde ont été consacrés à la formulation d'inhalateurs-doseurs utilisant des gaz propulseurs de substitution. À ce jour, l'industrie pharmaceutique internationale a investi plus d'un milliard d'écus dans cette recherche.

5.3. La première étape de cette recherche a consisté à recenser les propulseurs susceptibles de remplacer les CFC. Les principaux critères pour qu'une substance puisse être utilisée comme propulseur dans un inhalateur-doseur sont les suivants:

- il doit s'agir d'un gaz liquéfiable de très faible toxicité, non inflammable et chimiquement stable
- son goût et son odeur doivent pouvoir être acceptés par les patients
- il doit posséder des caractéristiques de solvant appropriées et être d'une densité adéquate

Il convient en outre de s'assurer que le propulseur envisagé est disponible en quantités suffisantes sur le marché, qu'il est possible de le purifier suffisamment pour l'employer à des fins pharmaceutiques et qu'il restera disponible en quantités suffisantes pour satisfaire les besoins des patients. Il s'est avéré extrêmement difficile de trouver ne serait-ce qu'une substance répondant à tous ces critères.

5.4. Après des recherches approfondies<sup>(1)</sup>, le HFC-134a et le HFC-227 sont apparus comme les seules substances pouvant véritablement remplacer les CFC dans les inhalateurs-doseurs. Ils sont en effet ininflammables, peuvent être inhalés par l'homme sans danger et possèdent la pression de vapeur et la densité requises pour pouvoir être employés dans les inhalateurs-doseurs. Les HFC ont un potentiel d'appauvrissement de la couche d'ozone nul, mais le HFC-134a comme le HFC-227 sont des gaz à effet de serre et font partie du panier de gaz dont les émissions doivent être réduites en vertu du protocole de Kyoto sur le changement climatique. Toutefois, ces deux HFC ont un potentiel de réchauffement global (PRG) inférieur à celui des CFC qu'ils remplacent. Le HFC-134a, par exemple, qui est le plus souvent employé comme propulseur de remplacement, a un PRG de 1 300, alors que celui du CFC 12 est de 8 500. Notons, à titre de référence que le CO<sub>2</sub> a un PRG de 1. Par conséquent, le remplacement des CFC par des HFC en tant que gaz propulseurs dans les inhalateurs-doseurs contribuera à réduire à la fois l'appauvrissement de la couche d'ozone et les émissions de gaz à effet de serre. Il n'en reste pas moins nécessaire de poursuivre les recherches pour trouver des produits ayant moins d'incidences sur l'environnement.

5.5. Après avoir été recensés comme substituts potentiels des CFC du fait de leurs caractéristiques chimiques, les HFC ont fait l'objet de recherche approfondies et ont été soumis à de nombreux essais. En janvier 1989, l'industrie pharmaceutique a constitué son propre consortium (dénommé par la suite IPAC) et a entamé les

<sup>(1)</sup> Des études ont été effectuées pour déterminer si d'autres substances, en dehors des HFC, pouvaient être substituées aux CFC dans les inhalateurs-doseurs. Quelque 15 000 substances ont été passées en revue à la lumière des critères définis plus haut, mais aucune, à l'exception des HFC, n'est apparue susceptible de remplacer les CFC.

essais toxicologiques des propulseurs destinés à être employés à des fins pharmaceutiques. Ces programmes d'essais, conformes aux exigences réglementaires internationales, notamment celles des États-Unis, de la Communauté européenne et du Japon, ont été pour l'essentiel achevés à la fin de l'année 1995 et ont permis de conclure à l'innocuité du HFC-134a et du HFC-227 utilisés dans les inhalateurs-doseurs. Le comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) de la Communauté européenne a estimé que les deux propulseurs pouvaient valablement remplacer les CFC (juillet 1994 pour le HFC-134a et septembre 1995 pour le HFC-227), sous réserve des résultats d'études d'innocuité supplémentaires réalisées sur les médicaments concernés.

5.6. Ayant déterminé que les HFC étaient les meilleurs produits de substitution des CFC et démontré qu'ils n'avaient pas d'effets toxiques, la seconde étape pour l'industrie pharmaceutique consistait à reformuler les inhalateurs-doseurs en utilisant ces gaz propulseurs. La Commission européenne a publié des lignes directrices sur le remplacement des CFC dans les inhalateurs-doseurs<sup>(1)</sup>. Ces documents mettent en lumière les questions d'efficacité, d'innocuité et de qualité du produit, que les firmes pharmaceutiques doivent prendre en considération lorsqu'elles établissent des demandes d'autorisation de mise sur le marché de produits qui contiennent des propulseurs de substitution. Une ligne directrice concernant la surveillance après commercialisation a également été élaborée (CSP/180/95).

5.7. La reformulation doit se faire en plusieurs étapes afin de respecter les dispositions réglementaires et de mettre au point des produits de remplacement qui soient comparables à tous égards aux produits existants. Il faut tout d'abord une phase de recherche intensive et d'essais pour déterminer et mettre au point de nouvelles formulations des substances actives anti-asthmatiques avec les nouveaux propulseurs HFC. Ces formulations doivent satisfaire à des critères de qualité rigoureux, en ce qui concerne par exemple, la reproductibilité de la dose pendant toute la durée de vie d'un inhalateur-doseur et le maintien d'une distribution homogène de la taille des particules dans l'aérosol. Ensuite, il faut revoir les constituants du conditionnement primaire (conteneur métallique, valves, élastomères et dispositifs de déclenchement) pour les rendre compatibles avec le nouveau propulseur et la nouvelle formulation. Les études toxicologiques sont réalisées sur la formulation finale (qui peut contenir de nouveaux ingrédients inactifs) préalablement ou parallèlement aux essais de stabilité du nouvel inhalateur-doseur. Ces essais de stabilité sont destinés à vérifier que la qualité du nouveau produit reste constante pendant toute la durée de conservation de ce dernier. Enfin, le nouveau produit fait l'objet d'études cliniques sur une période pouvant atteindre un an, afin de démontrer qu'il est aussi sûr et aussi efficace que le produit à base de CFC.

<sup>(1)</sup> Lignes directrices concernant le remplacement des chlorofluorocarbures (CFC) dans les inhalateurs-doseurs (III/5378/93 — final). Note d'introduction du CSP — Questions relatives aux remplacement des CFC dans les médicaments (III/5462/93 — final rev. 1).

### Difficultés rencontrées lors de la reformulation des inhalateurs-doseurs

5.8. Sur le plan technique, la reformulation des inhalateurs-doseurs à base de CFC s'est révélée beaucoup plus difficile qu'on ne l'avait prévu. Outre la tâche complexe qui consistait à trouver et à tester des propulseurs de remplacement, l'industrie pharmaceutique a été confrontée à de nombreux autres problèmes. Par exemple, les agents tensio-actifs usuels qui sont utilisés dans les inhalateurs-doseurs ne sont généralement pas compatibles avec les HFC. Il a donc fallu trouver de nouveaux agents tensio-actifs, lubrifiants et solvants associés. Certains élastomères utilisés pour les valves sont attaqués par les HFC et n'assurent pas un fonctionnement suffisamment fiable; de nouveaux élastomères ont donc dû être mis au point. Dans certains cas, il a fallu modifier la conception des dispositifs de déclenchement ainsi que le procédé de fabrication pour pouvoir utiliser les HFC les plus volatiles comme propulseurs, ce qui a parfois nécessité la construction de nouvelles installations de fabrication et obligé l'industrie à trouver de nouveaux fabricants de constituants.

5.9. Ce n'est que lorsque la reformulation et les essais cliniques ont été menés à bien que la phase d'évaluation réglementaire peut débiter, ce qui consiste à évaluer, sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité, les données présentées par les firmes à la lumière des lignes directrices mentionnées précédemment. Une nouvelle autorisation de mise sur le marché doit être délivrée par les autorités de réglementation compétentes lorsque l'inhalateur-doseur est fondamentalement modifié par le changement de propulseur et des remaniements de la formulation ou du procédé de fabrication. Si la modification n'est pas fondamentale, il est possible de recourir à une procédure nationale de modification des termes de l'AMM. Des moyens sont actuellement mis en œuvre pour faire en sorte que les inhalateurs-doseurs sans CFC puissent être autorisés le plus rapidement possible dans tous les États membres de la Communauté européenne (voir chapitre 6). Les autorités de réglementation doivent également revoir les régimes de fixation des prix et de remboursement des inhalateurs-doseurs sans CFC, car des écarts de prix peuvent sensiblement influencer sur la façon dont les nouveaux produits sont acceptés par les patients et les prescripteurs.

### Établissement d'un ordre de priorité en matière de reformulation

5.10. Bien que la décision de reformuler un inhalateur-doseur donné soit prise par la firme pharmaceutique qui le fabrique, les priorités sont communes à l'ensemble de l'industrie. En général, chaque firme a axé ses efforts de reformulation sur les inhalateurs-doseurs qui sont les plus couramment prescrits et qui utilisent les plus grandes quantités de CFC. Les produits qui sont moins fréquemment utilisés arrivent au second rang des priorités, même s'il s'agit de produits pouvant s'avérer importants pour certains sous-groupes de patients.

5.11. Outre les considérations qui précèdent, la faisabilité technique de la reformulation des inhalateurs-doseurs limite aussi la marge de manœuvre de l'industrie pharmaceutique. Certaines molécules et/ou dosages peuvent s'avérer plus difficiles à reformuler que d'autres. De multiples tentatives de reformulation et plusieurs séries d'essais sont parfois nécessaires pour que le produit satisfasse à tous les critères de qualité. Par conséquent, la reformulation peut prendre beaucoup de temps, même lorsqu'il s'agit de produits importants et jugés prioritaires.

#### **Stratégie/analyse des risques pour les produits qui ne sont pas reformulés**

5.12. Il peut arriver que certains produits ne soient pas reformulés pour des raisons économiques, alors dans d'autres cas, ce sont des difficultés techniques qui rendent finalement cette reformulation impossible. Il importe de rappeler que la décision VIII/10 des parties au protocole de Montréal stipule que les entreprises qui demandent à bénéficier de dérogations aux fins d'utilisations essentielles de CFC destinés aux inhalateurs-doseurs doivent faire la preuve qu'elles conduisent, avec toute la diligence voulue, des activités de recherche et développement visant à la mise au point de solutions de remplacement pour ces inhalateurs, ou qu'elles collaborent à de telles activités avec d'autres entreprises. Par conséquent, l'autorisation d'utiliser des CFC ne sera plus accordée aux entreprises qui ne prennent pas une part active à la mise au point et à la commercialisation de produits de remplacement sans CFC. Lorsque la transition aura été en grande partie accomplie et que les inhalateurs-doseurs sans CFC domineront le marché, la Commission et les États membres devront déterminer si certains inhalateurs-doseurs à base de CFC restent essentiels, par exemple, parce qu'il n'existe pas d'autre moyen de traiter certains patients. Si ces inhalateurs ne sont pas jugés essentiels, les médecins et les patients devront opter pour un autre traitement dans un délai raisonnable. S'ils sont jugés essentiels, il conviendra de trouver un mécanisme pour qu'ils puissent provisoirement continuer d'être produits. Il est à noter que la dépendance à l'égard des CFC ne saurait persister à long terme puisque tant le propulseur que les produits vont progressivement disparaître du marché.

#### **Appellation, conditionnement et identification des produits de substitution**

5.13. La décision VIII/10 (3) des parties au protocole de Montréal stipule qu'il doit y avoir une différenciation, sur les plans du conditionnement et des stratégies de commercialisation, entre les produits à base de CFC et les produits sans CFC. Pour garantir une transition sans heurts et pour assurer une transparence maximale, il a été convenu que les produits à base de CFC seraient différenciés des produits sans CFC. Cette différenciation devrait être assurée par un changement de la dénomination commerciale ou par l'apposition d'un logo ou d'une «étiquette en dents de scie» sur l'emballage, de manière à indiquer clairement que le produit ne contient pas de

CFC. Les produits sans CFC devraient également être accompagnés d'une notice expliquant le changement de propulseur et donnant les raisons de ce remplacement. Cette différenciation est capitale pour la pharmacovigilance, car il importe que tout effet indésirable soit bien attribué au type de produit effectivement concerné.

5.14. La directive 92/27/CEE établit la procédure normale par laquelle l'appellation proposée pour un médicament est soumise aux autorités de réglementation compétentes en même temps que la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ce sont les firmes pharmaceutiques qui décident si elles souhaitent conserver la dénomination commerciale existante et adapter l'étiquetage du produit en ajoutant la mention «sans CFC» ou si elles choisissent une dénomination commerciale totalement différente pour l'inhalateur-doseur sans CFC. Ces dispositions devraient permettre de différencier de manière adéquate les inhalateurs-doseurs contenant des CFC des inhalateurs qui n'en contiennent pas. Il serait également utile que le nom et les caractéristiques du propulseur utilisé figurent sur le conteneur.

#### **Estimation de la disponibilité future des produits de remplacement**

5.15. Il est difficile de prévoir avec exactitude les dates auxquelles des versions sans CFC de certains produits seront disponibles sur le marché communautaire. Au début de l'année 1996, l'IPAC avait prévu qu'entre 36 et 42 inhalateurs-doseurs à base de HFC seraient lancés sur le marché européen d'ici à l'an 2000. Toutefois, cette estimation a depuis été revue à la baisse en raison des difficultés rencontrées par les entreprises en matière de reformulation et de retards imprévus dans la délivrance des autorisations de mise sur le marché. Afin d'obtenir des informations plus récentes, la Commission a récemment demandé aux fabricants d'inhalateurs-doseurs de la Communauté de lui indiquer à quel moment ils pensent être en mesure de présenter des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des versions sans CFC de leurs inhalateurs-doseurs actuels. D'après les résultats obtenus, il semblerait qu'en l'an 2000, les firmes pharmaceutiques auront présenté des demandes d'autorisation de mise sur le marché de versions sans CFC pour plus de 30 inhalateurs-doseurs distincts. Ce chiffre ne tient pas compte des demandes concernant les nouveaux dosages ou formes d'une même substance active.

Les dates prévisionnelles indiquées par les entreprises pour la présentation de demandes d'autorisation de mise sur le marché communautaire de certaines substances actives sont récapitulées ci-après. Tous les détails ne sont pas donnés pour des raisons de confidentialité commerciale.

Substance active	Première date citée	Dernière date citée	Période à laquelle le produit est susceptible de perdre le statut d'utilisation essentielle (*)
Salbutamol	1994	2001	1998-1999
Terbutaline	2000	2004	2001-2002
Fenotérol	1998	2002	1999-2000
Béclométhasone	1996	2002	1999-2000
Budésonide	2000	2002	2001-2002
Acide cromoglicique	1998	1999	1999-2000
Bromure d'ipratropium	1999	2000	2000-2001

(\*) Période au cours de laquelle, selon la présente stratégie, les CFC perdront probablement le statut d'utilisation essentielle pour la fabrication d'un produit donné, dans certains ou dans tous les États membres, si la délivrance d'autorisations de mise sur le marché de produits de remplacement ne prend pas trop de retard.

5.16. Les résultats de cette enquête montrent que certaines entreprises envisagent d'introduire des demandes à une date à laquelle il est probable qu'un produit à base de CFC aura perdu son statut d'utilisation essentielle. Par exemple, des versions sans CFC du salbutamol seront probablement disponibles dans l'ensemble de la Communauté d'ici à l'an 2000. Les CFC ne répondront donc plus aux critères d'utilisation essentielle en l'an 2000 et leur utilisation ne sera plus autorisée. Cela pourrait poser des problèmes aux quelques entreprises qui envisagent d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché du produit de remplacement sans CFC en 2001.

5.17. Il faut souligner que même avec des enquêtes de ce type, il n'est pas possible de prévoir avec une quelconque certitude la vitesse à laquelle des produits de remplacement apparaîtront sur le marché et par conséquent la vitesse à laquelle la demande de CFC chutera. Cela dépendra beaucoup de la célérité et de l'efficacité dont les États membres feront preuve en ce qui concerne la délivrance des autorisations de mise sur le marché pour les produits de remplacement. Le critère qui restera décisif pour déterminer les quantités de CFC à autoriser est que les patients continuent à avoir accès aux médicaments dont ils ont besoin.

## CHAPITRE 6

### AUTORISATION DES NOUVEAUX PRODUITS ET PHARMACOVIGILANCE

6.1. Lors de leur réunion de novembre 1996 au Costa Rica, les parties au protocole de Montréal ont convenu «de demander aux autorités nationales d'accélérer l'examen des demandes concernant la commercialisation, l'autorisation et la fixation des prix des médicaments sans CFC destinés au traitement de l'asthme et des BPCO, à condition que l'accélération des procédures d'examen ne compromette ni la santé ni la sécurité des patients» (décision VIII/11). Une partie importante de la présente stratégie consiste à définir clairement les modalités d'application de cette décision dans la Communauté européenne. La stratégie propose notamment des procédures d'autorisation de mise sur le marché grâce auxquelles les inhalateurs-doseurs sans CFC pourront apparaître le plus tôt

possible sur le marché communautaire. L'accès des patients de la CE à des produits sans CFC ne doit pas être retardé par des procédures lentes et répétitives en vue de l'obtention, dans chaque État membre de la Communauté séparément, d'une autorisation de mise sur le marché ou de fixation des prix.

### Coopération entre les États membres

6.2. Étant donné le grand nombre de demandes relatives à des produits sans CFC pouvant être soumises aux autorités compétentes dans un laps de temps relativement court, il est de l'intérêt bien compris des États membres de coopérer et de partager la charge de travail que représente l'examen des dossiers. Les procédures d'évaluation des substituts des produits à base de CFC existants et d'autorisation des nouveaux produits sans CFC devraient au moins comporter les éléments suivants:

- les entreprises devraient présenter leurs demandes simultanément dans l'ensemble de la Communauté;
- les autorités compétentes devraient coopérer pour partager la charge de travail et les résultats de l'évaluation
- l'autorisation d'utilisation de produits sans CFC devrait être accordée rapidement, et dans la mesure du possible, simultanément dans tous les États membres.

En outre, les États membres devraient veiller à ce que leurs procédures d'autorisation du prix et du remboursement ne retardent pas inutilement la mise sur le marché européen des inhalateurs-doseurs sans CFC. La décision VIII/11 des parties au protocole de Montréal invite les autorités nationales «à examiner les conditions régissant la fourniture et le remboursement par le secteur public des inhalateurs-doseurs de façon que les politiques d'achat ne soient pas défavorables aux produits de substitution sans CFC». Les fabricants des produits de remplacement peuvent faciliter ce processus en fixant pour leurs produits sans CFC un prix similaire à celui pratiqué pour les produits à base de CFC qu'ils sont destinés à remplacer.

6.3. Il est certes important que des produits sans CFC soient rapidement mis sur le marché, mais cela ne doit pas se faire au détriment de la sécurité du patient. Le premier objectif des procédures d'évaluation et d'autorisation est de garantir que les produits qui font l'objet d'une demande d'autorisation satisfont à tous les critères requis de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

6.4. Il y a plusieurs possibilités pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un inhalateur-doseur sans CFC dans la Communauté européenne (voir détails figure 1).

— Recours à l'article 12 de la directive 75/319/CEE: c'est la méthode recommandée pour accéder rapidement à l'ensemble du marché communautaire. La Commission estime que le remplacement rapide et sûr des CFC contenus dans les inhalateurs-doseurs présente un intérêt communautaire. Par conséquent, si les autres procédures ne donnent pas satisfaction, la Commission se réserve le droit de recourir au mécanisme de saisine du comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), prévu par l'article 12, afin d'accélérer l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché concernant des inhalateurs-doseurs reformulés sans CFC.

— Procédure centralisée, définie par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil: elle prévoit la soumission de la demande à l'AEEM (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments), l'évaluation scientifique de cette demande par le CSP qui émet un avis à ce sujet, et une décision de la Commission accordant une autorisation de mise sur le marché, valable pour l'ensemble du marché communautaire. Les inhalateurs-doseurs sans CFC qui contiennent de nouvelles substances actives ne peuvent faire l'objet d'une évaluation dans le cadre de cette procédure centralisée que s'ils satisfont aux critères définis dans la partie A ou B de l'annexe au règlement susmentionné.

— Procédure de reconnaissance mutuelle: des demandes sont présentées dans tous les États membres qui ont besoin de placer des inhalateurs-doseurs sans CFC sur leur marché. Un État membre prépare une évaluation scientifique et accorde l'autorisation de mise sur le marché sur son propre territoire. Les autres États membres reconnaissent cette décision et accordent leur propre autorisation nationale de mise sur le marché.

— Mécanisme de coopération *ad hoc* entre la Commission et les États membres: grâce à ce système qui favorise l'échange d'informations et le partage de la charge de travail entre les États membres, une série d'autorisations de mise sur le marché peut être accordée rapidement.

6.5. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1998, la procédure de reconnaissance mutuelle est applicable pour les nouvelles

demandes concernant le même médicament, qui sont introduites dans plusieurs États membres. Pour les demandes «isolées» (c'est-à-dire celles qui sont introduites conformément à l'article 4, paragraphe 8 ou paragraphe 8 point a) i), de la directive 65/65/CEE du Conseil telle que modifiée), la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire. Même si une entreprise ne demande pas la reconnaissance mutuelle, les États membres reconnaissent les décisions prises par d'autres États membres eu égard au même médicament, lorsque la même demande est introduite dans tous les États membres concernés.

6.6. Lorsque le mécanisme de coopération *ad hoc* est utilisé, deux cas de figure peuvent se présenter:

- a) l'entreprise souhaite utiliser une dénomination commerciale différente ou commercialiser un second produit qui ne contient pas de CFC. Dans ces conditions, il y a lieu de présenter une demande abrégée (article 4, paragraphe 8, point a) i) de la directive 65/65/CEE).
- b) l'entreprise souhaite conserver la même dénomination commerciale et ajouter une étiquette portant la mention «sans CFC». Dans ces conditions, il y a lieu d'introduire une demande nationale de modification des termes de l'AMM.

Il faut signaler que si la reformulation a pour effet de modifier la quantité de produit libéré par bouffée ou la posologie, ou qu'elle entraîne une modification quantitative de la substance active ou modifie sa biodisponibilité, le produit correspondant ne doit pas faire l'objet d'une demande de modification de l'AMM, mais d'une demande abrégée (annexe II du règlement (CEE) n° 541/95 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament).

6.7. Qu'il s'agisse d'une demande abrégée (a) ou d'une demande de modification nationale (b), les procédures applicables sont très similaires:

#### Le demandeur

- a) fournit une liste des États membres dans lesquels la même demande abrégée a été ou sera présentée en parallèle et, dans le dernier cas, les dates auxquelles il est prévu que les demandes soient présentées. Il est important de signaler que les entreprises doivent simultanément fournir les informations à tous les États membres dans lesquels la demande d'autorisation sera présentée;
- b) s'engage à fournir exactement les mêmes informations à tous les États membres;
- c) fournit des exemplaires de l'emballage actuel et de l'emballage proposé pour permettre l'évaluation des informations qui doivent être fournies sur le

remplacement et pour prouver que les patients recevront une information suffisamment détaillée;

- d) fournit, pour le produit sans CFC, un projet de résumé des caractéristiques du produit compatible avec le résumé des caractéristiques du produit qui contient des CFC, en donnant tous les détails utiles sur le remplacement, de manière que les professionnels de la santé disposent d'une information complète.

#### Les États membres

- a) un État membre prépare un rapport d'évaluation sur la demande abrégée ou sur la demande de modification;
- b) dès que l'évaluation est terminée, l'État membre communique le rapport d'évaluation aux autres États membres figurant sur la liste jointe au dossier du demandeur;
- c) les États membres, se basant sur leur propre évaluation ou sur le rapport d'évaluation transmis par d'autres États membres, accordent l'autorisation ou la modification et délivrent l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de 180 jours à compter de la date de réception de la demande. Pour accélérer la procédure, les États membres auront recours à toutes les formes usuelles de communication, notamment entretiens téléphoniques, demandes d'informations complémentaires sur le rapport d'évaluation réponses aux demandes, etc.;
- d) informent les autres États membres de la date à laquelle la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché a été acceptée;
- e) établissent un calendrier pour le remplacement du produit à base de CFC par le produit sans CFC. Cette phase de substitution ne doit pas durer plus de 12 mois, ce qui autorise une période adéquate de surveillance post-commercialisation du produit sans CFC;
- f) tiennent la Commission et l'AEEM informées en leur transmettant des informations détaillées sur les autorisations accordées, substance active par substance active, ainsi que sur l'évolution de la situation concernant le remplacement des produits à base de CFC par des produits sans CFC sur leur territoire.

#### La Commission européenne

Pour les demandes abrégées comme pour les modifications nationales, la Commission, afin de faciliter la centralisation des données provenant de l'ensemble de la Communauté, demande à l'AEEM de tenir à jour une liste des demandes reçues et des autorisations délivrées pour chaque substance active dans chaque État membre, et de lui rendre compte du rythme auquel progresse le remplacement des produits à base de CFC par des produits sans CFC dans chaque État membre.

#### Pharmacovigilance et études d'innocuité

6.8. Le cadre juridique régissant la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain dans la Communauté est défini par la directive 75/319/CEE. Des lignes directrices détaillées concernant la pharmacovigilance figurent dans le Volume 9 de la Réglementation des médicaments à usage humain dans la Communauté européenne.

#### Problèmes d'innocuité relatifs aux nouveaux produits

6.9. Lorsque des produits sont mis sur le marché, leur usage peut s'étendre à des catégories de patients qui diffèrent par divers aspects de celles qui sont représentées dans les essais cliniques réalisés préalablement à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou à la modification d'une autorisation existante. La description de ces produits et la façon dont ils sont utilisés par les patients diffèrent également des conditions des essais cliniques. Les essais cliniques réalisés pour démontrer l'efficacité de nouveaux produits en vue de la délivrance d'une autorisation sont souvent trop restreints pour permettre la mise en évidence d'effets secondaires rares. C'est la raison pour laquelle la pharmacovigilance est indispensable pour confirmer l'innocuité des nouveaux produits sans CFC.

6.10. Les problèmes d'innocuité pouvant survenir après introduction de produits sans CFC incluent le bronchospasme paradoxal et de rares effets indésirables dus aux nouveaux excipients. Les nouvelles formulations peuvent modifier le dépôt de la substance active dans les poumons et partant, sa biodisponibilité. Aussi, la fréquence des réactions systémiques indésirables marquées aux produits reformulés peut-elle être très différente de celle enregistrée pour les produits à base de CFC correspondants. Par ailleurs, le remplacement des produits à base de CFC par des produits sans CFC pourrait se traduire par une détérioration à court terme de l'état de santé de certains patients dont la maladie était jusqu'alors bien contrôlée. Il conviendra de déterminer les performances des inhalateurs sans CFC lorsqu'il y aura eu utilisation à long terme de ces produits.

6.11. Une pharmacovigilance intensive s'impose et nécessitera une étroite coopération entre les autorités de réglementation et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Les médecins et les pharmaciens peuvent aussi jouer un rôle utile en évaluant l'efficacité et l'innocuité des inhalateurs sans CFC au fur et à mesure du développement de leur usage.

#### Date de suppression des produits contenant des CFC

6.12. Les produits contenant des CFC doivent être supprimés rapidement, de manière à limiter la période

durant laquelle un produits sans CFC et son équivalent à base de CFC coexisteront sur le marché. Il faut suffisamment de temps pour la collecte des données. Il a été convenu que, normalement, le produit à base de CFC pourrait rester sur le marché pendant au maximum douze mois après lancement du produit de substitution. Durant cette période, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et les pharmaciens réduiront les stocks du produit à base de CFC à mesure que la demande du produit sans CFC augmentera. Tout problème d'innocuité en rapport avec des produits sans CFC devra être rapidement identifié et évalué, et des mesures devront être prises sans tarder afin qu'une solution puisse être trouvée avant que le produit à base de CFC correspondant ne soit définitivement retiré du marché. Au cas où l'innocuité d'un produit sans CFC suscite d'importantes inquiétudes, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché devront avoir pris des dispositions pour être en mesure de proposer aux patients un produit équivalent à base de CFC.

#### **Notification des effets indésirables**

6.13. Les dispositions concernant la notification des effets indésirables par les titulaires des autorisations de mise sur le marché sont énoncées dans la directive 75/319/CEE. Ces dispositions restent applicables dans le cas des produits sans CFC.

#### **Études après autorisation**

6.14. Une ligne directrice concernant la surveillance post-commercialisation des nouveaux inhalateurs sans CFC a été élaborée<sup>(1)</sup>. Les titulaires d'AMM sont encouragés à effectuer d'importantes études d'innocuité sur les produits sans CFC. Ces études devront normalement comporter des comparaisons entre inhalateurs à base de CFC et inhalateurs sans CFC, après essai clinique randomisé ou observation de cohortes. Le recours aux études par administration unique pourrait aussi être envisagé. Les essais doivent être conçus de manière qu'il apparaisse clairement que les patients qui y sont inclus sont représentatifs de toute la population des patients, y compris les enfants et les personnes âgées. L'étude pourrait comprendre une évaluation du remplacement progressif du produit initial à base de CFC par le nouveau produit sans CFC.

<sup>(1)</sup> CEE/180/95.

6.15. Toute étude d'innocuité doit comporter une surveillance des effets secondaires et des paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que des évaluations spécifiques en rapport avec le principe actif, afin de mettre en évidence les effets locaux ou systémiques qui ne sont pas nécessairement enregistrés, ou qui ne se manifestent pas nécessairement comme des effets indésirables (par exemple, freination surrénalienne dans le cas des corticostéroïdes administrés par inhalation).

6.16. Les titulaires d'AMM soumettront des propositions à l'autorité compétente concernant la surveillance des produits sans CFC mis sur le marché, afin de mettre en évidence les effets indésirables graves et inattendus. La méthode du couplage des fichiers pourrait être envisagée à cet effet car cela permettrait de surveiller les produits sans CFC par référence aux données archivées concernant les produits qui utilisent des CFC comme propulseurs. Une observation attentive des patients serait utile; elle devrait permettre d'évaluer spécifiquement la toux, le sifflement et le bronchospasme lors de la première administration du produit et s'attacherait en particulier à repérer le délai d'apparition des éventuels effets. Un interrogatoire spécifique visant à évaluer le bronchospasme paradoxal serait approprié dans le cadre d'études par administration unique, ainsi qu'après la première administration d'un produit appartenant à chacune des deux catégories, dans le cadre d'études croisées.

#### **Contacts avec les autorités de réglementation**

6.17. Il est conseillé aux entreprises qui envisagent de mener une étude d'innocuité post-autorisation de consulter les autorités de réglementation compétentes sur le protocole d'essai au moment de la demande d'AMM ou de modification. Une attention particulière devra être accordée à certains problèmes d'innocuité méritant un approfondissement. Les dispositions législatives ou lignes directrices nationales devront, le cas échéant, être prises en considération.

6.18. Un compte rendu final de l'étude devra être transmis aux autorités compétentes dans le mois suivant l'achèvement de l'étude. Ce compte rendu devrait idéalement être exhaustif, mais les autorités accepteront normalement un rapport préliminaire dans un délai d'un mois, suivi d'un rapport exhaustif dans les 3 mois suivant l'achèvement de l'étude. Les résultats de l'étude seront soumis à publication.

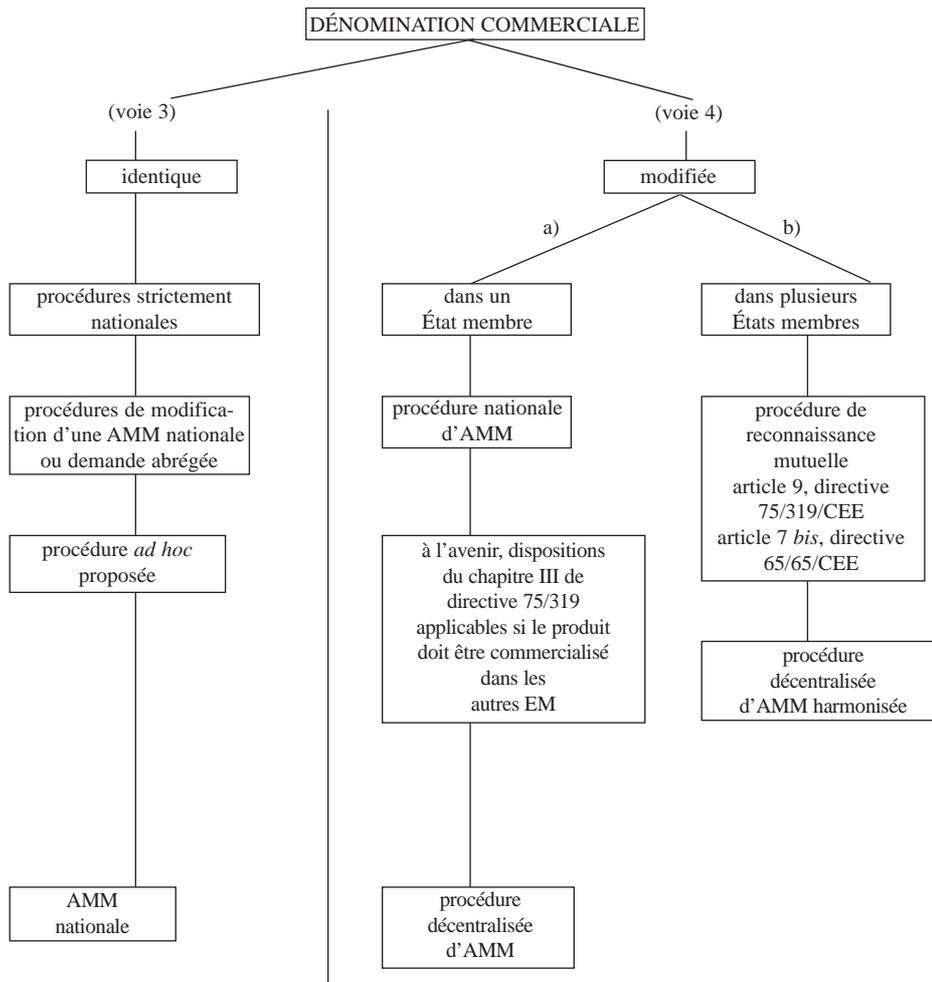
Figure 1

## LES DIFFÉRENTES VOIES POSSIBLES D'OBTENTION DE L'AMM

Voie 1: procédure prévue à l'article 12 de la directive 75/319/CEE

Voie 2: procédure centralisée prévue par le règlement (CEE) n° 2039/93

Voie 3 ou voie 4 suivant qu'il y a ou non changement de dénomination commerciale



Dans la pratique, les procédures d'autorisation par les voies 4a et 4b s'appuient sur les dossiers initiaux (demandes pseudo-abrégées) à deux conditions: a) tous les dossiers initiaux doivent être identiques et mis à jour, et b) le dossier initial doit être complété si nécessaire par d'autres informations (directive 75/318/CEE), notamment les parties II et/ou III et/ou IV (en particulier biodisponibilité).

## CHAPITRE 7

## ÉLIMINATION PROGRESSIVE DES CFC

## Les approches possibles de l'élimination des CFC

7.1. La dérogation aux fins d'utilisations essentielles des CFC dans les inhalateurs-doseurs ne durera pas éternellement. Au fur et à mesure qu'apparaîtront des propulseurs de substitution et de nouvelles méthodes de traitement de l'asthme et des BPCO, les CFC seront progressivement retirés du marché. Si l'on s'en tient au rythme escompté de développement des produits de substitution et que l'on table sur leur autorisation en temps utile, il est probable qu'un grand nombre des inhalateurs-doseurs qui seront utilisés dans la Communauté d'ici à l'an 2000 ne contiendront plus de CFC.

7.2. Durant cette période de transition, il est essentiel que les patients continuent d'avoir accès aux médicaments dont ils ont besoin. Parallèlement, il est nécessaire de veiller à ce que la production et l'utilisation des inhalateurs-doseurs contenant des CFC diminuent à un rythme compatible avec celui de l'apparition des produits de substitution. Pour concilier ces deux impératifs, une stratégie claire est indispensable. La présente stratégie précise les conditions et les procédures selon lesquelles il sera décidé qu'un nouvel inhalateur-doseur sans CFC constitue une solution de remplacement ou un produit de substitution techniquement et économiquement acceptable pour un ou plusieurs produits à base de CFC. Cette stratégie définit également le mécanisme et le calendrier prévus pour éliminer les CFC du procédé de fabrication dès lors que des produits de substitution satisfaisants seront disponibles, et fournit des orientations sur la manière dont il conviendra alors de gérer les stocks de CFC et d'inhalateurs contenant des CFC.

7.3. Le comité des options techniques pour les aérosols, les agents de stérilisation et les usages divers du tétrachlorure de carbone, institué dans le cadre du protocole de Montréal a fourni certaines informations utiles concernant les stratégies d'élimination des CFC dans son rapport d'avril 1997. Le comité souligne un certain nombre de conditions à respecter lors de l'élaboration d'une stratégie d'élimination des CFC:

- existence d'un nombre suffisant de solutions de remplacement techniquement et économiquement acceptables pour assurer un approvisionnement ininterrompu en médicaments
- choix d'une ou de plusieurs formulations des substances thérapeutiques disponibles
- mesures suffisantes de surveillance après la mise sur le marché des produits reformulés
- choix suffisamment varié de produits de remplacement pour répondre aux besoins des différents sous-groupes de patients
- temps et ressources suffisants consacrés à l'éducation des professionnels de la santé et des patients

- engagement de la part des fabricants de produits à base de CFC à développer de nouvelles formulations
- respect des conditions économiques et du cadre législatif régissant les aspects tels que l'autorisation et la fixation des prix des médicaments.

7.4. Parallèlement à ces principes généraux, le rapport du comité des options techniques définit quatre approches possibles pour l'élaboration d'une stratégie d'élimination des CFC dans les inhalateurs doseurs:

- 1) *Élimination par marque*: suivant cette option, une entreprise qui produirait un nouveau médicament ou qui reformulerait un produit destiné à remplacer le produit à base de CFC qu'elle commercialise serait tenue de mettre le nouveau produit sur le marché et de retirer l'ancien dans un laps de temps déterminé. Ce laps de temps serait compatible avec la capacité de production et de distribution de l'entreprise et permettrait une période de surveillance post-commercialisation de durée raisonnable.
- 2) *Élimination par substance active*: suivant cette option, dès qu'un inhalateur-doseur sans CFC renfermant une substance active donnée (par exemple, salbutamol) aurait été mis sur le marché et que des données de pharmacovigilance satisfaisantes auraient été obtenues, les CFC seraient retirés de tous les inhalateurs-doseurs renfermant cette même substance active et, après une certaine période, les licences autorisant la poursuite de la vente du produit à base de CFC seraient supprimées.
- 3) *Élimination par catégorie*: suivant cette option, les produits à base de CFC existants sont regroupés par catégories en fonction du type de maladie traitée et du mode d'action de la substance active; les catégories sont les suivantes:

Catégorie A: bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action brève (exemple: salbutamol)

Catégorie B: stéroïdes en inhalation (exemple: béclo-méthasone)

Catégorie C: anti-inflammatoires non stéroïdiens (exemple: cromoglycate)

Catégorie D: bronchodilatateurs anticholinergiques (exemple: ipratopium)

Catégorie E: bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action prolongée (exemple: salmétérol)

Catégorie F: associations

Pour chacune des catégories A à F, dès qu'un nombre suffisant de produits de substitution sans CFC serait disponible dans une catégorie donnée, tous les produits à base de CFC subsistant dans cette catégorie seraient progressivement supprimés. La détermination du «nombre suffisant» de produits sans CFC varierait d'une catégorie à l'autre, en fonction de l'importance et du degré d'utilisation des produits concernés.

4. *Élimination en fonction d'un calendrier et d'objectifs précis*: selon cette option, des objectifs seraient fixés pour supprimer progressivement les CFC au cours d'une période donnée, compatible avec la date de disponibilité prévisible de produits ou traitements de remplacement sans CFC. Le calendrier pourrait être revu périodiquement et adapté en fonction des progrès réalisés dans l'élaboration et la commercialisation des produits de remplacement. Une variante de cette approche consisterait à prévoir simplement un certain pourcentage de réduction annuelle de la disponibilité des CFC (par exemple, réduction de 20 % par an pour atteindre le niveau zéro en cinq ans), et à laisser aux fabricants, aux médecins et aux patients le soin de trouver les moyens de se conformer à ces limites.

7.5. Parmi ces différentes options, certaines pourraient être plus adaptées que d'autres, en fonction des circonstances. Pour déterminer la stratégie la plus appropriée pour la Communauté européenne, il convient de prendre en considération les critères auxquels elle doit nécessairement satisfaire pour être valable; la stratégie devra notamment:

- permettre d'éliminer les CFC le plus rapidement possible
- permettre aux patients de continuer à se procurer les médicaments dont ils ont besoin
- être claire, équitable, cohérente et transparente
- être comprise et soutenue par les médecins et les patients
- définir des orientations claires pour permettre aux entreprises de planifier en confiance
- tenir compte de la situation particulière de chaque État membre

7.6. Pour que les patients puissent continuer à bénéficier des médicaments dont ils ont besoin et, si nécessaire, d'un choix de traitements adaptés, il conviendra de veiller à ce que les CFC ne soient pas retirés prématurément, avant que des solutions de remplacement adéquates ne soient disponibles. Dans ce contexte, «disponibilité» signifie capacité de fabrication et de distribution suffisante, et preuves de l'efficacité de la solution de remplacement et de l'absence d'effets secondaires graves. Une stratégie d'élimination suivant un calendrier et des objectifs précis ne permettrait pas de répondre à ces critères. Une réduction générale des CFC, par exemple de 50 % en 1999, serait quelque peu arbitraire et ne permettrait pas de répondre aux besoins des patients qui utilisent des produits à base de CFC pour lesquels des produits de remplacement n'ont pas encore été mis au point. Il est par conséquent plus sûr d'opter pour une stratégie selon laquelle l'élimination des CFC est déclenchée par la disponibilité réelle des produits de remplacement plutôt que pour une stratégie qui s'appuie sur des estimations de la date à laquelle ces produits pourraient être disponibles.

7.7. Il est également difficile de défendre une stratégie selon laquelle les CFC devront rester disponibles jusqu'à ce que chaque produit dans lequel ils sont actuellement utilisés ait été individuellement reformulé. Cela prolongerait indéfiniment le processus d'élimination graduelle, car il se peut que certains produits qui utilisent actuellement des CFC ne soient jamais reformulés et que la reformulation de certains autres nécessite de nombreuses années avant qu'un produit satisfaisant puisse être mis sur le marché. Selon la dérogation aux fins d'utilisations essentielles prévue par le protocole, les CFC doivent être supprimés lorsqu'il existe «une solution de remplacement ou un substitut techniquement et économiquement satisfaisant et acceptable des points de vue écologique et sanitaire». Cela ne signifie pas que le substitut doit être identique, soit par la dénomination commerciale soit par le principe actif, au produit à base de CFC qu'il remplace. Par exemple, certains patients qui utilisent actuellement une certaine marque de bêta-stimulants pourraient constater qu'ils peuvent passer à un produit de remplacement fabriqué par une autre firme. D'autres patients utilisant un stéroïde en inhalation tel que la bécloéthasone pourraient constater qu'il leur est aisé de le remplacer par un autre principe actif possédant des propriétés similaires, fabriqué ou non par la même firme. Certains patients qui utilisent aujourd'hui un inhalateur-doseur à base de CFC pourraient remplacer ce produit par un inhalateur de poudre existant ou par un nouvel inhalateur de poudre multidoses.

#### **Élimination progressive des inhalateurs-doseurs à base de CFC existants dans la CE**

7.8. Une stratégie fondée simplement sur une substitution par marque ou par principe actif figerait, sans justification particulière, les schémas actuels de production et de consommation des spécialités pharmaceutiques. Elle réduirait aussi en partie la flexibilité qui s'observe entre les différentes marques et entre les différents types de produits, et qui est un élément indispensable d'une transition réussie vers un marché exempt d'inhalateurs à base de CFC. Tous les produits à base de CFC actuels ne seront pas reformulés, et une certaine commutation entre les produits et entre les marques sera nécessaire. Aussi la présente stratégie propose-t-elle une élimination progressive des CFC, catégorie par catégorie dans la mesure du possible, tenant compte à la fois des possibilités limitées de substitution au sein de certaines catégories de substances actives, de la nécessité de permettre aux patients de continuer à se procurer les médicaments dont ils ont besoin et de la situation particulière de chaque État membre.

7.9. Comme indiqué précédemment, les produits destinés au traitement de l'asthme et des BPCO se répartissent dans les six catégories suivantes:

- A Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action brève tels que salbutamol, terbutaline, fénotérol

- B Stéroïdes en inhalation tels que béclométhasone, budésonide, fluticasone
- C Anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que cromoglycate, nédocromil
- D Bronchodilatateurs anticholinergiques tels que bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium
- E Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénérgiques à action prolongée tels que salmétérol, formotérol
- F Associations

Les catégories A et B regroupent à peu près 80 % des inhalateurs à base de CFC utilisés dans la Communauté européenne. De nombreuses marques sont actuellement disponibles sur le marché pour ces deux catégories, alors qu'on ne trouve qu'une ou deux marques distinctes pour les autres. Les substances actives utilisées dans les produits d'une même catégorie sont pharmacologiquement très proches, ont les mêmes indications thérapeutiques et, moyennant prise en compte du dosage et du mode d'action, la plupart des patients devraient pouvoir substituer un autre produit de la même catégorie à leur médicament habituel. Parallèlement aux inhalateurs-doseurs, il existe également une gamme complète d'inhalateurs de poudre pour chacune des catégories A à E. Les inhalateurs de poudre ne constituent peut-être pas aujourd'hui la solution de remplacement préférée de nombreux médecins et patients, mais ces produits pourraient représenter un substitut efficace et écologiquement inoffensif pour un nombre non négligeable de patients si des mesures appropriées étaient prises au niveau national pour encourager leur utilisation. C'est la raison pour laquelle, selon la présente stratégie, il est possible de supprimer les CFC qui entrent dans la fabrication des inhalateurs-doseurs dans la Communauté européenne, sans attendre la reformulation de chaque inhalateur-doseur utilisant actuellement des CFC.

7.10. Les firmes pharmaceutiques qui ont mis au point des inhalateurs-doseurs sans CFC devront activement contribuer à la transition au moyen de programmes d'éducation des médecins et des patients. Une entreprise ayant commercialisé un produit de remplacement, possédant une capacité adéquate de production et de distribution de ce nouveau produit et disposant de données de pharmacovigilance satisfaisantes devra supprimer son produit à base de CFC au plus tard 12 mois après la mise sur le marché du nouveau produit.

#### **Solutions de remplacement techniquement et économiquement acceptables**

7.11. En vertu du protocole de Montréal, les dérogations aux fins d'utilisations essentielles ne sont accordées que dans les cas où il n'est pas possible techniquement et économiquement de disposer de solutions ou de produits de remplacement qui soient acceptables des points de vue écologique et sanitaire. Cette partie de la stratégie explique comment déterminer le moment où des solu-

tions de remplacement techniquement et économiquement satisfaisantes sont disponibles et où la dérogation aux fins d'utilisations essentielles peut être supprimée.

7.12. Parmi les produits à base de CFC existants, un certain nombre des substances actives qui ont été jugées nécessaires à la santé des patients devront être disponibles sous forme de produits sans CFC avant que les CFC puissent être définitivement supprimés. D'autres produits à base de CFC ne sont pas considérés comme nécessaires à la santé des patients et certains ne seront peut-être jamais reformulés. Le salbutamol représente plus de 90 % du marché européen des inhalateurs-doseurs de bêta-stimulants à action brève et environ 50 % de l'ensemble du marché des inhalateurs-doseurs. La béclométhasone représente plus de 90 % du marché européen des inhalateurs-doseurs de stéroïdes et à peu près 25 % de l'ensemble du marché des inhalateurs-doseurs, alors que dans certains États membres, le budésonide est le principal stéroïde pour inhalation vendu. Pour ce type de substances actives, il est indispensable de s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de solutions de remplacement répondant aux besoins des patients, avant de supprimer les CFC.

7.13. Inversement, les produits «Epinéphrine» et «Phényl Ephrine» ne sont plus considérés comme essentiels. Par conséquent, la Commission n'autorisera plus la production et l'utilisation de CFC pour leur fabrication après le 1<sup>er</sup> janvier 1999.

#### **Critères permettant de déterminer à quel moment il existe un nombre suffisant de solutions de remplacement**

7.14. Ces critères sont de deux types: ceux qui permettront de déterminer quand l'utilisation des CFC ne sera plus considérée comme essentielle pour des produits particuliers, et ceux qui permettront de déterminer quand l'utilisation des CFC ne sera plus considérée comme essentielle pour toute une catégorie de produits. Les deux systèmes fonctionneront en parallèle.

#### *Produits particuliers*

7.15. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs contenant du salbutamol ne sera plus considérée comme essentielle lorsque deux produits de remplacement consistant en inhalateurs-doseurs de salbutamol sans CFC seront proposés, dans une gamme de dosages appropriée, par deux fabricants distincts.

7.16. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs contenant de la béclométhasone ne sera plus considérée comme essentielle lorsque deux produits de remplacement consistant en inhalateurs-doseurs de béclométhasone sans CFC seront proposés, dans une gamme de dosages appropriée, par deux fabricants distincts.

7.17. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs contenant toute autre substance active ne sera plus considérée comme essentielle lorsqu'un produit de remplacement consistant en un inhalateur-doseur de la même substance active sans CFC sera disponible.

#### Catégories de produits

#### Catégorie A — bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action brève

7.18. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs de cette catégorie ne sera plus considérée comme essentielle lorsque deux produits sans CFC contenant du salbutamol et un autre produit sans CFC contenant une substance active définie comme nécessaire suivant la présente stratégie seront disponibles dans une gamme de dosages appropriée.

#### Catégorie B — stéroïdes en inhalation

7.19. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs de cette catégorie ne sera plus considérée comme essentielle lorsque deux produits sans CFC contenant de la béclo méthasone et deux autres produits sans CFC contenant d'autres substances actives définies comme

nécessaires suivant la présente stratégie seront disponibles dans une gamme de dosages appropriée.

#### Catégories C, D et E

7.20. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs de chacune de ces catégories ne sera plus considérée comme essentielle lorsqu'un produit sans CFC contenant une substance active définie comme nécessaire suivant la présente stratégie pour la catégorie concernée sera disponible dans une gamme de dosages appropriée.

#### Catégorie F — Associations

7.21. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'inhalateurs de cette catégorie ne sera plus considérée comme essentielle lorsque des inhalateurs-doseurs sans CFC seront disponibles pour remplacer chacun des principes actifs constitutifs ou lorsque le statut d'utilisation essentielle aura été retiré pour la catégorie correspondante de produits. Lors de la détermination du «nombre suffisant» de solutions de remplacement techniquement et économiquement acceptables, un inhalateur-doseur sans CFC contenant une association de principes actifs ne sera pas considéré comme un produit de remplacement d'un des constituants.

TABLEAU A

Catégorie A		
Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action brève		
Produits	Nombre de produits de remplacement	Nombre de fabricants
Salbutamol (*)	2 produits à base de salbutamol sans CFC	2 fabricants distincts
Terbutaline (*) Fénoterol (*) Orciprénaline Reprotérol Carbutérol Hexopréraline Pirbutérol Clenbutérol Bitoltérol Procatérol	L'utilisation de CFC pour la fabrication de tout produit de la catégorie A ne sera plus considérée comme essentielle lorsque seront disponibles 2 produits de remplacement à base de salbutamol produits par 2 fabricants distincts PLUS un autre produit défini comme nécessaire suivant la présente stratégie. Par conséquent, ces produits seront remplacés par au moins 3 inhalateurs sans CFC (deux à base de salbutamol + un autre).	
Catégorie B		
Stéroïdes en inhalation		
Produits	Nombre de produits de remplacement	Nombre de fabricants
Béclométhasone (*)	2 produits à base de béclométhasone sans CFC	2 fabricants distincts
Dexaméthasone Flunisolide Fluticasone (*) Budésonide (*) Triamcinolone	L'utilisation de CFC pour la fabrication de tout produit de la catégorie B ne sera plus considérée comme essentielle lorsque seront disponibles 2 produits de remplacement à base de béclométhasone produits par deux fabricants distincts PLUS deux autres produits contenant d'autres substances actives définies comme nécessaires suivant la présente stratégie. Par conséquent ces produits seront remplacés par au moins 4 produits sans CFC (2 à base de béclométhasone + 2 autres).	

Catégorie C Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Acide cromoglicique (*) Nédocromil (*) Il est à noter que ces deux produits sont jugés nécessaires dans certains États membres.	L'utilisation de CFC pour la fabrication des deux produits de la catégorie C ne sera plus considérée comme essentielle lorsqu'un produit sans CFC sera disponible pour remplacer l'un des deux produits actuels à base de CFC. Par conséquent, ces deux produits à base de CFC seront remplacés par au moins un produit sans CFC, sauf dans les cas où les deux produits sont jugés nécessaires.
Catégorie D Bronchodilatateurs anticholinergiques	
Bromure d'ipratropium Bromure d'oxitropium	L'utilisation de CFC pour la fabrication des deux produits de la catégorie D ne sera plus considérée comme essentielle lorsqu'un produit sans CFC sera disponible pour remplacer l'un des deux produits actuels à base de CFC.
Catégorie E Bronchodilatateurs bêta-stimulants adrénergiques à action prolongée	
Salmétérol (*) Formotérol (*) Il est à noter que ces deux produits sont jugés nécessaires dans certains États membres.	L'utilisation de CFC pour la fabrication des deux produits de la catégorie E ne sera plus considérée comme essentielle lorsqu'un produit sans CFC sera disponible pour remplacer l'un des deux produits actuels à base de CFC. Par conséquent, les 2 produits à base de CFC de la catégorie E seront remplacés par au moins un produit sans CFC, sauf dans les cas où les deux produits sont jugés nécessaires.
Catégorie F Associations	
	Les associations de produits seront traitées cas par cas. L'utilisation de CFC pour la fabrication d'associations ne sera plus considérée comme essentielle lorsque des produits sans CFC seront disponibles pour remplacer chacun des constituants de l'association.
(*) désigne les produits jugés nécessaires, suivant la présente stratégie, dans un ou plusieurs États membres.	

7.22. La Commission européenne appliquera les critères définis aux paragraphes 7.15 à 7.21 ainsi que dans le tableau A pour déterminer si l'utilisation de CFC pour la fabrication d'un inhalateur-doseur donné reste essentielle. Cependant, afin de rendre compte des différences de situation entre les États membres, il se peut que l'utilisation de CFC soit autorisée pour la fabrication d'un certain produit dans un État membre donné même après que les critères de transition auront été satisfaits. Ce serait le cas, par exemple, si l'autorité compétente d'un État membre affirmait à la Commission qu'un produit reste nécessaire malgré l'existence de produits de substitution. Il faut cependant signaler que toute dérogation de ce type serait nécessairement provisoire et ne retarderait pas le processus de transition dans les autres pays de la Communauté. Les CFC ne peuvent continuer à être utilisés qu'avec l'accord des parties au protocole de Montréal.

7.23. Il faudra également que les conditions suivantes soient réunies pour que l'on puisse considérer que le nombre de solutions de remplacement techniquement et

économiquement acceptables est suffisant pour justifier l'élimination des CFC:

- capacité de production et de distribution des inhalateurs-doseurs sans CFC suffisante pour répondre aux besoins de tous les patients pouvant être traités par le produit ou la catégorie de produits concernés;
- gamme appropriée de dosages pour répondre aux besoins de sous-groupes particuliers de patients tels que les personnes âgées ou les jeunes enfants;
- efficacité des produits et traitements de substitution comparable d'une façon générale à celle des produits qu'ils remplacent. Certains patients pourraient afficher une préférence pour les inhalateurs-doseurs contenant des CFC, mais ce problème devrait pouvoir être résolu par des campagnes d'éducation et ne devrait pas justifier le maintien des dérogations au titre du protocole de Montréal;

- période suffisante de surveillance post-commercialisation des produits reformulés et absence de problèmes de sécurité.

La Commission sollicitera l'avis des autorités compétentes des États membres et d'autres experts pour déterminer le moment où toutes ces conditions auront été réunies et où les CFC pourront être supprimés de certains produits ou catégories de produits.

#### **Comment les CFC seront-ils supprimés une fois que des solutions de remplacement seront disponibles?**

7.24. Actuellement, les fabricants d'inhalateurs-doseurs destinés au traitement de l'asthme et des BPCO peuvent obtenir des CFC après que leur demande d'utilisation de ces substances à des fins essentielles a été acceptée, ce qui se fait en deux temps. Dans un premier temps, la Commission européenne sollicite de la part des parties au protocole de Montréal, l'autorisation d'utiliser, au cours d'une année donnée, une quantité totale de CFC pour fabriquer des inhalateurs-doseurs dans la Communauté européenne. Les parties au protocole de Montréal examinent cette demande et autorisent une certaine quantité, généralement deux ans à l'avance. Lors de leur 8<sup>e</sup> réunion au Costa Rica en 1996, les parties ont autorisé une quantité totale de 5 610 tonnes pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la Communauté en 1998. Lors de la 9<sup>e</sup> réunion tenue à Montréal en 1997, les parties ont autorisé une quantité totale de 5 000 tonnes pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la Communauté en 1999. Ces CFC doivent servir à la fabrication des inhalateurs-doseurs destinés au marché européen, mais aussi à l'exportation.

7.25. Dans un second temps, chaque fabricant demande à la Commission européenne l'autorisation d'acquiescer et d'utiliser une certaine quantité de CFC pour produire des inhalateurs-doseurs. Ces demandes sont adressées chaque année à l'automne à la Commission, en vue d'obtenir l'autorisation pour l'année suivante. Elles sont examinées par la Commission qui, après avoir sollicité l'avis d'un comité de gestion composé de représentants de tous les États membres, arrête une décision sur les quantités précises de CFC attribuées à chaque fabricant pour l'année suivante. Cette décision est notifiée directement aux entreprises concernées et est publiée au *Journal officiel des Communautés européennes*. La quantité totale de CFC que la Commission autorise les fabricants à utiliser dans ce second temps ne peut dépasser la quantité totale approuvée dans un premier temps par les parties au protocole de Montréal pour l'année concernée.

7.26. Grâce à cette procédure en deux temps, la Communauté dispose d'un moyen relativement souple qui garantit une élimination progressive des CFC au fur et à mesure de l'apparition de produits de remplacement sans CFC dans chacune des catégories énumérées dans le

tableau A. Les prévisions des fabricants d'inhalateurs-doseurs concernant les dates probables d'introduction de demandes concernant des produits de substitution, d'obtention de l'autorisation et d'enregistrement de ces produits permettent de prévoir, sur quelques années, la demande future de CFC. Ces prévisions peuvent servir de base pour établir la demande d'attribution de CFC aux fins d'utilisations essentielles que la Communauté adresse deux ans à l'avance aux parties au protocole de Montréal. C'est l'approche «calendrier et objectifs précis» de la transition que préconisent les fabricants d'inhalateurs-doseurs.

7.27. Compte tenu de ces quantités globales, la Commission peut, en coopération avec le comité de gestion des États membres et les entreprises concernées, utiliser la décision annuelle relative aux quantités de CFC pour ajuster les quantités effectivement attribuées à chaque entreprise. Par exemple, au cas où des produits de substitution seraient autorisés plus tôt que prévu ou où des entreprises disposeraient d'importantes réserves de CFC, les quantités autorisées par la Commission pourraient être réduites en conséquence. Inversement, si les produits de substitution n'étaient pas disponibles dans les délais prévus, il serait possible de répartir les CFC disponibles entre certains fabricants et entre certains produits, afin que les médicaments indispensables restent disponibles. Si la transition de la Communauté était retardée pour une quelconque raison, la Commission pourrait même soumettre une offre révisée aux parties au protocole un an avant de demander des quantités supplémentaires de CFC. Toutefois, une telle demande ne serait présentée que dans des circonstances exceptionnelles.

7.28. En ce qui concerne le calendrier probable d'élimination des CFC en fonction de la disponibilité de solutions de remplacement, un élément déterminant sera la définition qui sera donnée du terme «disponibilité». On peut en effet considérer qu'un produit de remplacement n'est pas «disponible» le jour de son lancement. Il faut énormément de temps pour que les médecins et les patients apprennent l'existence d'un nouveau produit, pour qu'ils le testent et qu'ils réunissent des informations sur son efficacité et son acceptabilité. La collecte de ces informations fera partie du processus de surveillance post-commercialisation qui constituera un élément essentiel de la transition. Ce n'est que lorsque suffisamment de données de pharmacovigilance auront été recueillies pour démontrer que le produit de remplacement est efficace, acceptable et dépourvu d'effets secondaires graves qu'il apparaîtra justifié de retirer le produit à base de CFC du marché.

7.29. Cette collecte de données de pharmacovigilance devrait prendre 12 mois. Par conséquent, dès qu'un produit de remplacement serait lancé, la Communauté pourrait en rendre compte en réduisant les quantités de CFC demandées aux parties au protocole. L'année suivante, au moment où la Commission devrait arrêter sa

décision concernant les quantités de CFC, les données de pharmacovigilance seraient disponibles et, si le nouveau produit s'est avéré satisfaisant, il ne serait plus nécessaire d'autoriser des CFC pour la fabrication du produit initial. Au plus tard 12 mois après le lancement d'un produit de substitution, la version du produit contenant des CFC ne serait plus fabriquée en vue d'une utilisation dans la Communauté.

### **Stocks de CFC et d'inhalateurs-doseurs contenant des CFC**

7.30. Le recours à la décision relative aux utilisations essentielles pour supprimer les CFC dans des produits particuliers ou des catégories de produits ne garantirait pas en soi que tous les produits à base de CFC concernés seraient retirés du marché en temps utile. Les entreprises pourraient continuer à utiliser les CFC destinés aux inhalateurs-doseurs pour fabriquer d'autres catégories de produits, et les fabricants hors Communauté pourraient être tentés d'importer des inhalateurs-doseurs à base de CFC pour pallier les insuffisances du marché. Pour résoudre ces problèmes, il conviendra de surveiller attentivement la production et les stocks, de contrôler les importations et de n'autoriser la production de CFC que pour la fabrication des produits qui satisfont toujours aux critères des utilisations essentielles.

7.31. Dès lors qu'il existera des solutions de remplacement techniquement et économiquement satisfaisantes qui justifieront la suppression de la dérogation aux fins d'utilisations essentielles pour un produit à base de CFC donné ou pour une catégorie de produits, aucune quantité de CFC ne sera plus disponible pour la fabrication de ces produits. Les entreprises pourraient toujours être en mesure de vendre les inhalateurs-doseurs qu'elles auraient en stock, car il n'y a aucune obligation de retirer l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, les entreprises auraient intérêt à réduire rapidement leurs ventes de produits à base de CFC, car cela serait un bon moyen d'assurer la pénétration des produits sans CFC proposés en remplacement. Il est possible d'envisager une période de 12 mois durant laquelle le produit à base de CFC et son substitut sans CFC coexisteraient sur le marché, notamment pour faciliter la surveillance post-commercialisation. Au delà de cette période, le maintien des produits à base de CFC sur le marché serait inutile et risquerait de provoquer la perplexité des médecins et des patients qui participent au processus de transition. Les entreprises devraient établir des plans pour retirer leurs produits à base de CFC dans les délais suggérés et conformément à leurs programmes d'éducation des médecins et des patients.

### **Nouveaux inhalateurs-doseurs**

7.32. La présente stratégie serait vouée à l'échec si de nouveaux inhalateurs-doseurs contenant des CFC étaient mis sur le marché européen durant la période de

transition. Cela jetterait le trouble dans l'esprit des patients et des professionnels de la santé et prolongerait inutilement la situation de dépendance à l'égard des CFC. Par conséquent, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1998,

- les autorités compétentes ne devront plus délivrer d'autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux inhalateurs contenant des CFC;
- la Commission européenne n'autorisera plus l'attribution de quotas de CFC pour la fabrication de nouveaux inhalateurs-doseurs;
- les entreprises devront cesser de développer et de promouvoir des inhalateurs-doseurs contenant des CFC.

## **CHAPITRE 8**

### **SENSIBILISATION**

8.1. La période de transition préalable à l'abandon des inhalateurs-doseurs contenant des CFC a déjà débuté en Europe et devrait être en grande partie achevée en l'an 2003. Pourtant, les inhalateurs de poudre et les inhalateurs-doseurs sans CFC ont encore très peu d'adeptes parmi les professionnels de la santé et les patients; il faut que cela change. Étant donné le nombre croissant de produits de remplacement disponibles, il est essentiel d'élaborer une stratégie active pour informer et sensibiliser les patients. Cela nécessitera un effort concerté, mené et coordonné par les gouvernements nationaux avec le soutien et la participation des professionnels de la santé, des services de santé, des associations de patients et des fabricants de médicaments anti-asthmatiques. Pour que la transition s'opère harmonieusement, il conviendra de dégager des ressources financières adéquates pour organiser des campagnes de sensibilisation auprès des professionnels de la santé et des patients.

### **Transition et éducation**

8.2. Le passage aux produits sans CFC ne se fera probablement pas sans heurts en l'absence d'une stratégie nationale ou régionale. Bien que ces stratégies puissent différer dans le détail d'un État membre à l'autre, certains points communs peuvent être identifiés. Une coopération est nécessaire entre les professionnels concernés au niveau local ou régional, afin de débattre de la manière dont la transition doit être organisée. Des contacts avec les représentants des patients doivent être établis à un stade précoce pour faire en sorte que les patients soient dûment informés, tant oralement que par écrit. Il est indispensable d'amener les patients à faire confiance aux nouveaux produits. Par ailleurs, il conviendrait que tous les patients d'une région changent de produit plus ou moins en même temps afin, de limiter les problèmes posés par la prestation de soins primaires et secondaires et les difficultés qui résulteraient de la coexistence, sur une longue période, de l'ancien et du nouveau produit.

8.3. Le choix du médicament est invariablement fait par le médecin et non par le patient. Pour les patients, cette question relève de la compétence du médecin et justifie une consultation. Le patient s'attend à une justification du choix d'un médicament donné, surtout lorsqu'il est question de remplacer le produit auquel il est habitué. Des enquêtes ont montré que lorsqu'un médecin préconise de remplacer un inhalateur à base de CFC par un nouveau produit et qu'une information adéquate est fournie, la plupart des patients sont favorables au changement et s'en accommodent très bien.

8.4. L'éducation est un processus continu, une coopération entre médecins et patients qui suppose un échange d'informations et la possibilité, pour les patients, d'exprimer leurs craintes et leurs préoccupations. Bien qu'ils se tournent en premier lieu vers les médecins pour obtenir des informations sur les médicaments, les patients consultent également d'autres professionnels concernés par le traitement de l'asthme, notamment des pharmaciens et des associations de patients lorsqu'ils se posent des questions sur le traitement de leur maladie. Il est donc de la plus haute importance que toutes ces parties disposent des mêmes informations et donnent des conseils cohérents aux patients. Moyennant une préparation adéquate et un renforcement des messages clés, la plupart des patients devraient pouvoir aisément renoncer à leur inhalateur à base de CFC au profit d'un produit sans CFC.

#### Associations de patients asthmatiques

8.5. Il existe des associations de patients asthmatiques dans la plupart des pays européens, même s'il s'agit dans la majorité des cas d'instances de taille réduite. Les grandes associations des Pays-Bas, du Royaume-Uni, d'Italie et des pays scandinaves se sont déjà fait une réputation en tant que source majeure d'informations pour les patients. Les petites associations peuvent aussi être sources d'informations essentielles. Certaines associations ont déjà fourni des informations écrites aux patients sur la transition. La fédération européenne des associations de l'asthme et des allergies (EFA) participe à la campagne d'information en distribuant des fiches descriptives et autres informations écrites à ses membres et aux organisations associées.

#### Actions de sensibilisation

8.6. Des actions de sensibilisation devraient être menées aux niveaux suivants:

##### i) *les pouvoirs publics:*

Les ministères de la santé devraient veiller à ce que des informations soient fournies aux professionnels de la

santé, et des dépliants d'information rédigés de manière impartiale à l'intention des patients. Des ressources appropriés devraient être dégagées pour financer la campagne de sensibilisation. Les systèmes de santé et/ou régimes d'assurance-maladie nationaux devraient établir un plan pour gérer la période durant laquelle de nouveaux produits seront commercialisés alors que des produits moins onéreux contenant des CFC seront encore sur le marché.

##### ii) *les professionnels et les associations de patients:*

8.7. Les médecins, les infirmiers et les pharmaciens doivent savoir que la transition n'est pas facultative et que, d'ici quelques années, tous les patients qui utilisent actuellement des produits contenant des CFC devront les avoir remplacés par des produits sans CFC. Ils doivent être prêts à aider les patients à comprendre les raisons de ce changement et à les assister durant la période de transition. Les patients ont besoin d'obtenir l'assurance que:

- le nouvel inhalateur est aussi sûr et aussi efficace que l'ancien inhalateur à base de CFC;
- le nouvel inhalateur agit de manière très semblable aux inhalateurs à base de CFC;
- les CFC sont nuisibles pour l'environnement, mais non nocifs pour la santé humaine lorsqu'ils sont inhalés au moyen d'un inhalateur-doseur;
- même s'ils constatent des différences d'aspects, de dosage, de goût et de sensations lors de l'utilisation des nouveaux produits, ces différences ne signifient pas que ces médicaments sont moins efficaces.

8.8. Une campagne de sensibilisation des patients devrait être lancée, en coopération avec les associations de malades. Diverses méthodes sont nécessaires pour préparer les patients à l'utilisation de produits de substitution. Les conseils donnés de vive voix, étayés par des supports écrits et audiovisuels seront probablement utiles, sous certaines ou sous toutes les formes suivantes:

- Associations de patients: les associations de patients ont la possibilité d'entrer en contact direct avec les patients au moyen de lignes d'assistance téléphonique, de groupes de soutien, de bureaux régionaux et de réunions régulières. Ces associations peuvent contribuer à l'élaboration de supports écrits, sous une forme qui soit compréhensible par les patients. De même, les articles publiés dans les revues médicales informent les professionnels de la nécessité de la transition et de son calendrier.
- Lignes directrices thérapeutiques: les lignes directrices nationales sur le traitement de l'asthme devraient faire référence à l'élimination des CFC dans les inhalateurs-doseurs et aux nouveaux produits

reformulés. Le National Heart, Lung and Blood Institute américain (NHLBI) et l'OMS ont mis en place une Global Initiative for Asthma (GINA — initiative mondiale pour l'asthme) pour sensibiliser l'opinion publique internationale sur ce sujet, dans le cadre de congrès organisés dans toute l'Europe, et par l'intermédiaire du réseau Internet.

- Congrès médicaux: des médecins, des chercheurs et des spécialistes du développement pharmaceutique présenteront, examineront et évalueront les progrès réalisés et les dernières nouveautés en matière de traitements de substitution. Des congrès bien plus nombreux sont prévus pour les dix prochaines années. En décembre 1998, à Barcelone, le World Asthma Meeting se penchera sur la question de l'abandon des CFC en session plénière. Les différentes associations de médecins généralistes et de pneumologues peuvent offrir une tribune pour la discussion et l'évaluation des dernières nouveautés en matière de traitements de substitution, et promouvoir une meilleure compréhension du calendrier et de l'organisation de la transition.
- matériel promotionnel: il s'agit de matériel publicitaire et promotionnel placé dans les revues médicales et distribué aux médecins par les firmes pharmaceutiques. Il est fondamental que les patients comprennent que le changement est nécessaire pour des raisons de protection de l'environnement et non pour des questions d'innocuité ou de coût des produits.
- Groupes de soutien: ils fournissent des informations, organisent des séminaires et des programmes destinés au public en général et à des groupes ciblés, au niveau des écoles, des associations sportives, etc. À titre d'exemple, la campagne nationale sur l'asthme du Royaume-Uni a permis l'élaboration d'une fiche technique destinée à aider les médecins à préparer leurs patients au remplacement de leurs inhalateurs.
- Couverture médiatique: les médias, tant nationales que locales, peuvent jouer un rôle très important en matière de sensibilisation des patients, notamment en incitant ces derniers à évoquer avec les professionnels de la santé le problème du remplacement de leur traitement habituel. Comme dans tous les contacts médiatiques, il convient de s'assurer que le message transmis est le bon et qu'il est communiqué de manière positive.

### iii) *l'industrie pharmaceutique:*

8.9. Les fabricants d'inhalateurs-doseurs peuvent contribuer à éduquer les professionnels de la santé en faisant de la publicité et en insérant du matériel pédagogique dans les revues médicales, en subventionnant des congrès médicaux et en diffusant des tirés à part d'articles et de rapports pertinents. Ils peuvent également publier des bulletins d'information destinés aux patients et élaborer des stratégies pour informer les professionnels et le public des progrès accomplis et des produits de

substitution mis au point. La brochure intitulée «Moving toward CFC-free Metered Dose Inhalers» (le passage aux inhalateurs-doseurs sans CFC) élaborée par le consortium international des aérosols pharmaceutiques (IPAC) à l'intention des professionnels est un bon exemple de ce type d'initiatives.

8.10. Cette activité éducative devrait contribuer à mieux faire connaître tant les inhalateurs de poudre que les inhalateurs-doseurs reformulés. Les produits de substitution étant de plus en plus nombreux, il est essentiel qu'une stratégie plus active soit mise en œuvre à l'égard des patients, afin d'éviter la confusion.

### **Comment procéder et quand commencer?**

8.11. Il conviendrait que la campagne de sensibilisation débute le plus tôt possible, puisque de nombreux produits nouveaux devraient faire leur apparition sur le marché dans le courant de l'année 1998. Des stratégies visant à faire accepter les produits de substitution sans CFC à la plupart des patients devront avoir été mises au point d'ici la fin de l'année 1998. Dès le lancement de la campagne ou très peu de temps après, des informations générales devront être disponibles sur l'élimination progressive des inhalateurs à base de CFC et leur remplacement par d'autres formes de traitement. Des informations spécifiques et des éléments probants concernant les inhalateurs-doseurs reformulés devront être présentés par l'industrie pharmaceutique avant le lancement de nouveaux produits et durant la période de transition à l'issue de laquelle les inhalateurs-doseurs à base de CFC seront abandonnés au profit des nouveaux produits de substitution. Il convient de trouver des sources de financement pour ces activités, car certains acteurs de la campagne de sensibilisation pourraient ne pas disposer de moyens suffisants pour couvrir le coût de leur contribution.

### 8.12. **Références**

EFA: The Patient, Your Partner. Symp. EFA in ERS Congress, Nice, 4 Oct. 1994, Abstracts.

EFA: Information and Decision: Patients' Rights. Symp. EFA in EAACI Congress, Budapest, 4 June 1996. Abstracts.

M. R. Partridge: The transition in practice: health professionals and patients. BJCP suppl. 89, 1997:32-36.

M. R. Partridge: CFC-free inhalers: are we ready? Asthma Journal, June 1997, vol. 2: No 2: 48.

M. R. Partridge: Managing the change: issues for healthcare professionals, physicians and patients. Eur. Resp. Rev. 1997:7:41. 40-41.

National Asthma Campaign (UK): NAC CFC Free Inhalers Survey 1997, press release, 7 May 1997.

J. Molema, E.M.A.L. Rameckers, T. Rolle: Empowerment of Patients: a Threat or a Help? *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1995; 50:5, 337-339.

E.M.A.L. Rameckers, What do Patients Want? *ECACI 1995 Proceedings*, Monduzzi Editore 1995.

## CHAPITRE 9

### EXPORTATIONS D'INHALATEURS-DOSEURS HORS DE L'UNION EUROPÉENNE

9.1. La moitié des inhalateurs-doseurs produits dans le monde sont fabriqués dans la CE, et 25 % de cette production communautaire sont exportés. Environ 10 millions d'unités sont exportées chaque année dans les pays en développement. De surcroît, les installations de fabrication d'inhalateurs-doseurs implantées dans les pays en développement et gérées par des entreprises multinationales importent souvent des CFC de qualité pharmaceutique de la CE. Il importe que le passage aux inhalateurs-doseurs sans CFC dans la CE ne perturbe pas l'approvisionnement des pays en développement en médicaments essentiels contre l'asthme et les BPCO. En vertu de la décision VIII/10 des parties au protocole de Montréal, les entreprises sont tenues de faire état des mesures prises pour assurer la continuité d'approvisionnement en médicaments contre l'asthme et les BPCO (y compris en inhalateurs-doseurs à base de CFC) des pays en développement. La décision IX/19 stipule qu'en préparant leur stratégie de transition, les parties devraient tenir compte de la disponibilité et du prix des traitements de l'asthme et des BPCO dans les pays qui importent actuellement des inhalateurs-doseurs fonctionnant aux CFC.

#### Situation particulière des pays en développement dans le cadre du protocole

9.2. Le protocole de Montréal instaure une distinction entre pays développés et pays en développement en ce qui concerne l'élimination progressive des substances qui appauvrissent la couche d'ozone. Alors que les CFC sont interdits depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1996 dans les pays développés (1<sup>er</sup> janvier 1995 dans la CE) sauf pour les utilisations essentielles, les pays en développement bénéficient d'un «délai de grâce» en vertu duquel ils peuvent continuer à produire et à utiliser des CFC jusqu'en 2010 pour satisfaire leurs «besoins intérieurs fondamentaux».

9.3. À l'heure actuelle, les pays en développement ont recours à une ou plusieurs des 3 méthodes suivantes pour s'approvisionner en inhalateurs-doseurs:

- Importations en provenance des pays développés, en particulier de la CE
- Production dans les pays en développement par des entreprises multinationales
- Production, dans les pays en développement, de produits génériques de faible coût par des entreprises locales indépendantes.

9.4. La demande en inhalateurs-doseurs des pays en développement va probablement augmenter étant donné l'incidence croissante de l'asthme et des BPCO, l'amélioration de l'accès aux soins de santé, et la possibilité offerte à un plus grand nombre de patients de bénéficier d'un diagnostic amélioré et de traitements efficaces à un prix abordable. Dans les pays en développement, l'accès aux médicaments est limité par le coût de ces derniers, en particulier pour les affections chroniques telles que l'asthme et les BPCO. Préserver l'accès à des traitements abordables de l'asthme et des BPCO est une priorité pour les pays en développement, et les fabricants d'inhalateurs-doseurs de la CE ont inévitablement un rôle à jouer à cet égard.

#### Stratégies et objectifs pour orienter les marchés d'exportation vers les produits de substitution

9.5. Tandis que la CE opère sa propre transition pour imposer les inhalateurs-doseurs sans CFC sur son marché, il conviendrait également de s'intéresser au problème des exportations d'inhalateurs-doseurs vers les pays en développement. Des mesures devraient être prises pour que les pays en développement puissent aussi bénéficier des progrès accomplis et des campagnes d'éducation mises en place dans la CE pour assurer la transition. Les entreprises qui demandent à bénéficier de dérogations aux fins d'utilisations essentielles de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation seront priées de faire état des mesures qu'elles prennent pour faciliter la transition de leurs clients dans les pays en développement.

9.6. Tous les fabricants d'inhalateurs-doseurs devraient notamment s'efforcer d'obtenir des autorisations pour leurs inhalateurs-doseurs sans CFC dans les pays en développement, et de commercialiser ces produits le plus rapidement possible dans ces pays. Il n'y a pas beaucoup d'intérêt à placer de nouveaux patients sous traitement par inhalateur à base CFC dans un pays où la version sans CFC du produit est déjà disponible. Les entreprises devraient également s'appliquer à faire connaître et accepter les autres formes de traitement par inhalation telles que les inhalateurs de poudre et les nébuliseurs. En application de la décision VIII/10 du protocole de Montréal, les entreprises doivent chercher à moderniser leurs installations de fabrication d'inhalateurs-doseurs situées dans les pays en développement, afin que celles-ci puissent produire des inhalateurs-doseurs sans CFC.

#### Estimation des besoins en CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation jusqu'en 2010

9.7. À l'heure actuelle, les entreprises sollicitent l'attribution de quotas de CFC pour fabriquer des inhalateurs-doseurs qui sont destinés tant au marché intérieur qu'à l'exportation. La décision VIII/9 instaure un système de comptabilisation des demandes de CFC pour utilisations essentielles, qui répertorie séparément les volumes de CFC utilisés pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs vendus dans la Communauté et les volumes servant à la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation.

Malgré ce nouveau système, il restera difficile de faire des estimations à long terme des besoins en CFC, en particulier pour les pays en développement où la demande de traitements anti-asthmatiques sera conditionnée par les taux de croissance économique. À cette difficulté s'ajoutent des incertitudes quant à la date à laquelle ces pays auront opéré leur transition. Malgré cela, il faudra prévoir les futurs besoins en CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation, pour faire en sorte que l'offre de CFC de qualité pharmaceutique soit suffisante pour satisfaire la demande.

9.8. La production d'inhalateurs-doseurs à base de CFC destinés à l'exportation devra se poursuivre dans la Communauté européenne pendant un certain temps après la fin de la période de transition. Les entreprises demandant à bénéficier de dérogations aux fins d'utilisations essentielles de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation devront prouver qu'elles prennent des mesures concrètes, en coopération avec les autorités compétentes des pays vers lesquels elles exportent leurs produits, pour promouvoir le plus rapidement possible le passage aux inhalateurs-doseurs sans CFC, tout en garantissant la fourniture des médicaments nécessaires aux patients.

#### **Obtention de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation après la fin de la période de transition dans la Communauté**

9.9. Afin de satisfaire à l'engagement énoncé dans la décision VIII/10 de garantir l'approvisionnement adéquat et continu en inhalateurs-doseurs des pays en développement, les fabricants d'inhalateurs-doseurs devront avoir accès à des sources fiables de CFC de qualité pharmaceutique en quantités suffisantes pour répondre à la demande d'inhalateurs-doseurs à base de CFC, jusqu'à ce que ces produits soient définitivement interdits dans les pays en développement. Il y a trois possibilités:

- poursuite de la production de CFC dans la CE comme auparavant
- production périodique par «campagnes» dans la CE
- importation de CFC produits dans les pays en développement

Ces possibilités sont détaillées dans le chapitre 10 «Questions concernant la production des CFC».

### CHAPITRE 10

#### **QUESTIONS CONCERNANT LA PRODUCTION DES CFC**

##### **Introduction**

10.1. Dans la CE, les CFC utilisés pour la fabrication des inhalateurs-doseurs sont produits par 4 entreprises, à savoir:

Allied Signal (Pays-Bas)  
Ausimont (Italie)  
Elf-Atochem (Espagne)  
Rhône Poulenc (Royaume-Uni)

Ces entreprises produisent également des CFC qui servent à fabriquer des inhalateurs-doseurs dans un certain nombre d'autres pays développés et de pays en développement.

10.2. Ces entreprises produisent des CFC d'un degré de pureté défini, conformément aux spécifications imposées par chaque fabricant d'inhalateurs-doseurs. Il faut des CFC d'un degré de pureté donné pour satisfaire aux exigences d'enregistrement des produits des pays dans lesquels les inhalateurs-doseurs à base de CFC sont vendus. Si un fabricant d'inhalateurs doit se fournir auprès d'un autre producteur de CFC (même s'il s'agit toujours d'un producteur communautaire) qui n'observe pas les mêmes spécifications de pureté, le fabricant d'inhalateurs peut être amené à présenter une nouvelle demande d'enregistrement de son produits. De ce fait, les fabricants d'inhalateurs-doseurs ont tendance à s'approvisionner en CFC auprès d'un ou deux producteurs seulement.

#### **Offre future de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la CE**

10.3. Les producteurs de CFC de la CE produisent essentiellement des CFC 11 et des CFC 12 destinés à la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la CE et ailleurs dans le monde. Ils produisent également des CFC pour satisfaire les besoins intérieurs fondamentaux des pays visés à l'article 5, paragraphe 1, du protocole de Montréal. En 1996, les fabricants communautaires de CFC ont produit 3 062 tonnes de CFC 11 et 14 280 tonnes de CFC 12 pour les besoins intérieurs fondamentaux des pays en développement.

10.4. La production de CFC à l'intérieur de la CE a fait l'objet d'une importante rationalisation industrielle au cours des dernières années, et le nombre de producteurs a diminué de moitié. La production de CFC a été concentrée sur de petites installations de fabrication qui sont économiquement plus viables. Ces installations sont rentables tant que leur production reste supérieure à un niveau minimum. Ce niveau minimum est déterminé par plusieurs paramètres et diffère pour chaque producteur. Les installations de production qui subsistent parviennent à rester au dessus de ce minimum en combinant la production destinée à la fabrication d'inhalateurs-doseurs et celle visant à répondre aux besoins intérieurs fondamentaux des pays en développement. La réduction du volume de CFC requis pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs durant la période de transition va obliger les producteurs de CFC de la CE à renvoyer le fonctionnement de leurs installations, et pourrait entraîner de nouvelles fermetures. Cependant, bien qu'une nouvelle rationalisation des capacités de production ne puisse être exclue, il est probable que sur les cinq années à venir, la demande

de CFC pour les besoins intérieurs fondamentaux des pays en développement permettra au moins à certaines installations de production de CFC de la CE de poursuivre leurs activités.

10.5. Il a été indiqué dans le rapport TEAP (groupe d'évaluation économique et technique des parties au protocole de Montréal) d'avril 1997 que lorsque la demande de CFC serait tombée au dessous du seuil de rentabilité des producteurs, la production de CFC pourrait être maintenue sous forme de «campagnes» et les CFC stockés jusqu'à ce qu'on en ait besoin. Pour les raisons évoquées plus haut, il est peu probable que cela soit nécessaire dans la CE durant la période de transition. Toutefois, l'option d'une campagne de production finale devrait être retenue pour la période où les inhalateurs-doseurs à base de CFC auront été presque totalement supprimés dans la CE. Cette «campagne finale» devrait permettre de maintenir la viabilité économique des producteurs de CFC. Les conséquences pour les pays en développement sont évoquées ci-après.

10.6. Il importe de garder présent à l'esprit le fait que, aux fins d'une réduction intégrée de la pollution, l'octroi de licences aux installations de production de CFC présuppose une planification à long terme et exclut la production «ad hoc» ou l'allongement des périodes de production. Une stratégie de transition bien menée aidera à prévoir les besoins futurs en CFC et notamment à examiner l'opportunité d'une «campagne de production finale».

#### **Production de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation vers les pays en développement**

10.7. En application de la décision VIII/10 (9) des parties au protocole de Montréal, les fabricants d'inhalateurs-doseurs doivent continuer de fournir des médicaments contre l'asthme et les BPCO (y compris des inhalateurs-doseurs contenant des CFC) aux pays importateurs. Pour garantir cette continuité d'approvisionnement, il faut que les fabricants d'inhalateurs-doseurs aient accès à des sources fiables de CFC de qualité pharmaceutique en quantité suffisante pour satisfaire les besoins des pays importateurs, dans lesquels la transition sera plus lente.

10.8. Même s'il est peu probable que cela pose un problème pendant la période de transition de la CE pour les raisons déjà évoquées, on peut craindre qu'une fois que les inhalateurs-doseurs à base de CFC auront été retirés du marché dans la CE, les quantités de CFC de qualité pharmaceutique soient insuffisantes pour que la fabrication d'inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation se poursuive dans la Communauté européenne.

10.9. En l'absence d'un risque immédiat de pénurie de CFC pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs, il est prématuré d'arrêter des décisions fermes en ce qui concerne la production de CFC pour la fabrication ultérieure d'inhalateurs-doseurs destinés à être exportés dans les pays en développement. Plusieurs voies se dessinent, mais on ne sait pas encore très bien laquelle serait la meilleure. Les «campagnes de production» sont une des solutions; suivant cette option, les installations de production des CFC seraient exploitées périodiquement, de manière à constituer une réserve suffisante de CFC permettant de fabriquer les inhalateurs-doseurs destinés à l'exportation. À cet égard, le rapport TEAP de 1997 indique qu'une période de deux ans pourrait s'avérer nécessaire, le cas échéant, pour constituer un stock adéquat de CFC dans le cadre d'une «campagne de production».

10.10. Si cette idée peut paraître à première vue séduisante en termes de réduction possible des coûts de production, son principal inconvénient est la difficulté d'évaluer avec précision la demande future de CFC. De surcroît, rien ne garantit que les CFC qui seront stockés pendant 5 ans peut-être ne se dégraderont pas, ni que les inhalateurs-doseurs qui seront à terme fabriqués à l'aide de ces CFC ne s'altéreront pas plus rapidement que les inhalateurs-doseurs fabriqués avec des CFC fraîchement produits. D'après l'expérience acquise à ce jour, les CFC restent stables durant une période de stockage de 2 ans. Un autre risque, du point de vue de la santé des patients, est que les producteurs de CFC produisent d'importants volumes de CFC avant de fermer leurs installations de production. Il pourrait de ce fait ne plus y avoir de CFC pour fabriquer des inhalateurs-doseurs destinés à être exportés dans les pays où ces produits demeurent indispensables pour la santé des patients.

10.11. Une autre solution possible pour les fabricants d'inhalateurs-doseurs serait de s'approvisionner en CFC auprès d'installations de production situées dans les pays en développement. Cette option n'est pas considérée comme réaliste pour le moment. Il faudrait en effet que les installations de production situées dans les pays en développement soient enregistrées et que les CFC produits soient approuvés par les autorités de réglementation, y compris celles du pays de fabrication des inhalateurs-doseurs. La production de CFC devrait être conforme aux principes rigoureux de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et satisfaire systématiquement aux spécifications de pureté définies, ce qui pourrait tenir de la gageure pour les producteurs de CFC des pays en développement.

10.12. Dans la mesure où la production de CFC est maintenue dans la CE pour satisfaire les besoins intérieurs fondamentaux des pays en développement, il est tout à fait improbable que l'on assiste, durant la période de transition de la CE, à une pénurie de CFC de qualité pharmaceutique pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la CE, que ces produits soient destinés au marché communautaire ou à l'exportation.

## CHAPITRE 11

**LA PROCÉDURE DES UTILISATIONS ESSENTIELLES:  
VUE D'ENSEMBLE ET CALENDRIER**

11.1. Le présent chapitre décrit la procédure permettant d'obtenir une dérogation aux fins d'utilisations essentielles pour la fabrication d'inhalateurs-doseurs dans la Communauté européenne, et précise le calendrier correspondant.

**Procédure des utilisations essentielles: vue d'ensemble**

11.2. Les parties au protocole de Montréal ont défini le cadre régissant la procédure des utilisations essentielles lors de leur quatrième réunion tenue à Copenhague en 1992. Dans la Communauté européenne, cette procédure est mise en œuvre par les dispositions du règlement (CE) n° 3093/94.

11.3. Dans la Communauté européenne, la procédure des utilisations essentielles comporte trois phases distinctes:

1. La demande d'attribution de quotas de CFC aux fins d'utilisations essentielles pour les années à venir, précisant les quantités spécifiques requises pour une année donnée;
2. L'évaluation de cette demande, suivie d'une décision des parties ou protocole de Montréal;
3. L'examen des quantités demandées aux fins d'utilisations essentielles et l'octroi de licences pour ces quantités par la Commission européenne, assistée du comité de gestion des États membres.

**11.4. Demande d'attribution de quotas**

- l'IPAC prépare et présente les demandes d'attribution de quotas dans chacun des États membres où des inhalateurs-doseurs sont fabriqués;
- les États membres examinent les demandes présentées par l'IPAC, ajoutent les quantités approuvées qui ont été demandées par les entreprises non-membres de l'IPAC et transmettent les demandes d'attribution à la Commission européenne;
- la Commission européenne examine les demandes d'attribution transmises par les États membres, les pondère et transmet une demande d'attribution globale au nom de la Communauté européenne au Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE).

Durée: environs 6 mois

**11.5. Évaluation**

- Le comité des options techniques (ATOC) et le groupe d'évaluation économique et technique (TEAP) des parties au protocole de Montréal examinent les demandes d'attribution et déterminent si elles répondent aux critères d'utilisations essentielles définis par la décision IV/25, et si les quantités demandées sont justifiées. Le TEAP transmet ses conclusions et recommandations au groupe de travail ouvert (OEWG) du protocole de Montréal;
- L'OEWG étudie les recommandations du TEAP et transmet un projet de décision relatif aux utilisations essentielles, qui sera examiné lors de la réunion des parties;
- Les parties décident lors de la réunion si les demandes d'attribution répondent aux critères d'utilisations essentielles et, le cas échéant, déterminent les quantités de substances réglementées à autoriser.

Durée: 6 à 9 mois

**11.6. Octroi des licences**

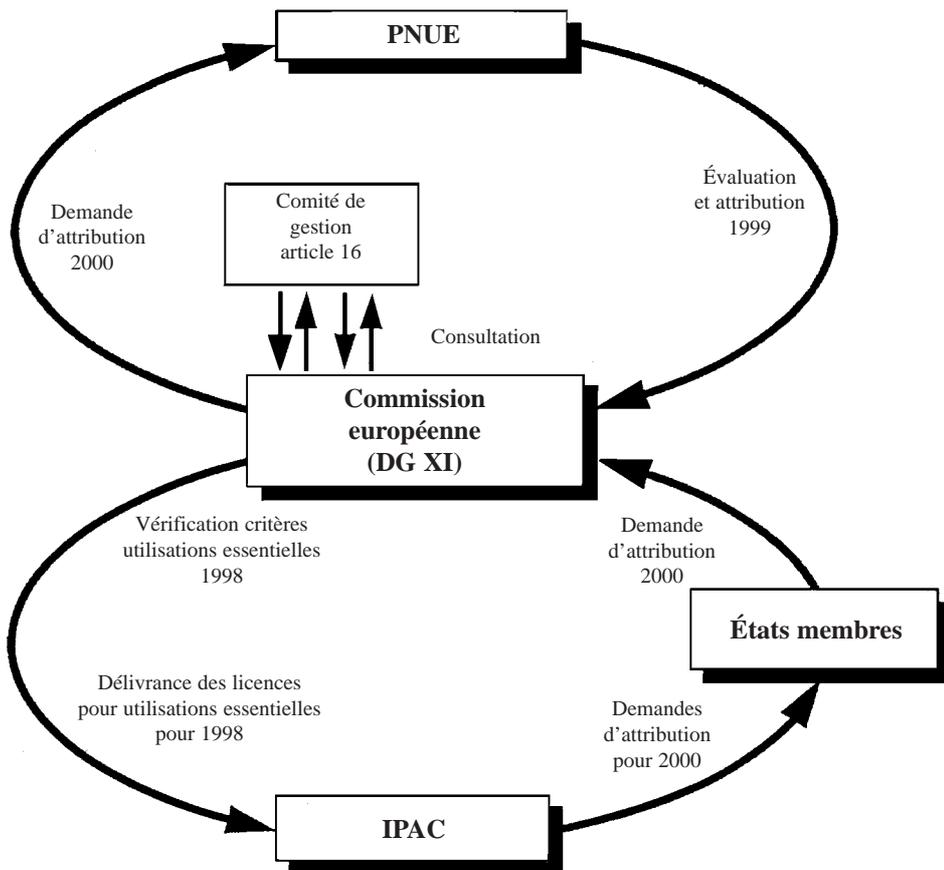
- La Commission publie un Avis aux utilisateurs, par lequel les fabricants d'inhalateurs-doseurs sont invités à présenter des demandes d'autorisation aux fins d'utilisations essentielles, en précisant les quantités de CFC dont ils auront besoin pour l'année suivante;
- les fabricants d'inhalateurs-doseurs soumettent à la Commission leurs demandes d'autorisation aux fins d'utilisations essentielles;
- la Commission, en concertation avec le comité de gestion institué par l'article 16, examine les demandes présentées par les fabricants d'inhalateurs-doseurs, attribue des quotas de CFC pour utilisations essentielles et délivre des licences pour utilisations essentielles.

Durée: 3 à 6 mois

11.7. Pour une année donnée, toutes les phases de la procédure des utilisations essentielles sont engagées simultanément. Par exemple, lors de la procédure des utilisations essentielles dans la Communauté européenne en 1997, la Commission a donné son accord et délivré des licences pour 1998, le TEAP et les parties ont évalué les demandes d'attribution pour 1999, et l'IPAC et les autres entreprises ont préparé les demandes d'attribution pour l'an 2000.

Le schéma ci-après présente la procédure des utilisations essentielles dans la Communauté européenne en 1997.

La procédure des utilisations essentielles dans la Communauté européenne: 1997



PLANIFICATION DE LA PROCÉDURE DES UTILISATIONS ESSENTIELLES: CALENDRIER

Le schéma ci-dessous détaille le calendrier de la procédure des utilisations essentielles en 1997

