

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutique, concentration du médicament vétérinaire, espèces animales, voie d'administration, demandeur dans les Etats membres

Etat Membre UE / EEE	Demandeur	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Belgique	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Bulgarie ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Chypre	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
République Tchèque	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Danemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	PigFlor Once	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Estonie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire

¹ Marketing authorisation granted

Etat Membre UE / EEE	Demandeur	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
France ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Allemagne ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Grèce	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Hongrie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Irlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Italie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Lettonie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire

Etat Membre UE / EEE	Demandeur	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
Lituanie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Malte	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Pays-Bas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Pologne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Roumanie ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire

Etat Membre UE / EEE	Demandeur	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
Slovaquie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Slovénie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Espagne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyetable	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire
Royaume Uni	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solution injectable	450 mg/ml	Porcins	Intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Nuflor Swine Once 450 mg / ml solution injectable

1. Introduction

Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable contient le principe actif florfénicol. Le florfénicol est structurellement apparenté au thiamphénicol et présente un profil pharmacologique similaire. Le principe actif est présent dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs pays de l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins et les porcins, dans le traitement des maladies respiratoires. Ce médicament est destiné à une utilisation chez les porcins pour le traitement des infections des voies respiratoires dues à des souches d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*, d'*Haemophilus parasuis* et de *Pasteurella multocida* sensibles au florfénicol. La dose proposée est de 30 mg de florfénicol/kg de poids corporel, administrés par voie intramusculaire en une seule injection.

Le requérant a soumis une demande de procédure décentralisée pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable. Il s'agit d'une «demande hybride» au titre de l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, avec pour médicament de référence Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour porcins (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable diffère du médicament vétérinaire de référence par une concentration plus élevée en principe actif, une administration unique, une modification de l'indication thérapeutique, mais également par un co-solvant différent. La demande a été soumise à l'Allemagne en tant qu'État membre de référence et à l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, à Chypre, à la République tchèque, au Danemark, à l'Estonie, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lettonie, la Lituanie, au Luxembourg, à Malte, aux Pays-Bas, à la Pologne, au Portugal, à la Roumanie, la Slovaquie, la Slovénie, l'Espagne et au Royaume-Uni, en tant qu'États membres concernés.

Des risques potentiels graves ont été identifiés pendant la procédure décentralisée par le Danemark, concernant le taux élevé d'échec observé dans l'étude clinique pivot menée sur le terrain et la possibilité de développement d'une résistance antimicrobienne au florfénicol. Ces questions sont restées en suspens et, par conséquent, une saisine au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE a été formée auprès du CMD(v). Les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord concernant le médicament et l'affaire a donc été transmise au CVMP, le 19 décembre 2011.

La présente saisine au titre l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE a été formée en raison de craintes que le demandeur n'ait pas démontré de façon satisfaisante l'efficacité clinique de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, à la dose unique de 30 mg/kg de poids corporel, administrée par voie intramusculaire pour le traitement de la maladie respiratoire chez les porcins. Des inquiétudes ont été exprimées concernant le taux élevé d'échec observé dans l'étude pivot de terrain, ainsi que le choix et la dose du médicament témoin positif utilisé dans cette étude de terrain. Par ailleurs, le principe de l'administration d'une dose unique a été mis en question en termes de maintien d'une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de possibilité accrue de développement d'une résistance antimicrobienne.

Le 13 juin 2012, le CVMP a adopté un avis concernant cette saisine, recommandant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, soumis à une condition de fournir des données supplémentaires relatives à l'efficacité. Le 31 août 2012, au cours de la phase écrite de la procédure du comité permanent, les Pays-Bas ont soulevé une objection à l'avis adopté par le CVMP le 13 juin 2012. Le 27 septembre 2012 s'est tenue une réunion plénière du comité permanent pour les médicaments vétérinaires. Le comité permanent a constaté de sérieuses incertitudes dans l'avis du CVMP relatif à Nuflor Swine Once 450 mg/kg solution injectable en ce qui concerne l'évaluation du rapport bénéfice/risque et plus particulièrement l'efficacité du produit et le

dosage approprié. Le comité permanent a noté que le CVMP recommandait l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du produit, soumis à une condition de fournir des données cliniques supplémentaires relatives à l'efficacité du médicament vétérinaire. Au vu des incertitudes et du manque de données, le comité permanent a estimé que le CVMP doit réexaminer l'avis et réévaluer le rapport bénéfice/risque de Nuflor Swine Once 450 mg/kg solution injectable. Le 3 octobre 2012, la Commission européenne a envoyé une lettre au CVMP, demandant le réexamen de l'avis adopté le 13 juin 2012.

Il convient de noter que depuis le début de la présente procédure de saisine, des autorisations de mise sur le marché pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable ont été octroyées en Autriche, Bulgarie, France, Allemagne et Roumanie.

2. Évaluation des données présentées

Afin de résoudre les problèmes soulevés par la saisine, le demandeur a présenté toutes les données d'efficacité disponibles pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable. Après examen des données présentées, le comité a tiré les conclusions suivantes concernant les questions soulevées dans la notification reçue de l'Allemagne.

2.1. Pertinence du choix du médicament témoin positif

Le choix du médicament utilisé comme témoin positif et sa posologie ont été examinés par le comité, tout comme la question de savoir s'il est indiqué de comparer un agent antimicrobien à effet temps dépendant (florfenicol) avec un agent antimicrobien à effet concentration-dépendant (enrofloxacin).

Selon les dispositions légales exposées à l'annexe I de la directive 2001/82/CE, un médicament témoin positif doit être un médicament autorisé conformément à la législation européenne en vigueur. Les lignes directrices EMEA/CVMP/627/01-FINAL applicables ne contiennent pas d'autres conseils pour le choix d'un médicament témoin approprié, par exemple des agents antimicrobiens à effet temps-dépendant versus concentration-dépendant. Le CVMP a noté que le médicament de référence (Enrofloxacin 5 % solution injectable) est un produit autorisé conformément à la législation européenne applicable et que la posologie utilisée dans l'étude de terrain était conforme aux mentions figurant sur l'étiquette du produit dans les pays où ont été réalisées les études de terrain.

Le demandeur a présenté une étude de terrain multicentrique, randomisée et contrôlée, incluant sept sites d'étude au total, situés en Espagne, en Allemagne et en France, pour confirmer l'efficacité et la sécurité sur le terrain de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, dans le traitement de la maladie respiratoire des porcins associée à *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* et *H. parasuis*. L'étude a été bien menée et dans le respect des normes scientifiques actuelles. Enrofloxacin 5 % solution injectable a été utilisé comme médicament témoin. L'efficacité clinique a été évaluée sur la base des moyennes des taux cumulés d'échec observés au jour 5 et au jour 11 après la fin du traitement. Les moyennes des taux cumulés d'échec pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable dans cette étude de terrain étaient de 8,9 % au jour 5 et de 20,7 % au jour 11. Pour le médicament de référence, les moyennes des taux cumulés d'échec étaient de 13,5 % et de 27,3 %, respectivement au jour 5 et au jour 11. Sur la base de ces résultats, Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, utilisé à la dose unique de 30 mg/kg de poids corporel par voie intramusculaire, s'est avéré non inférieur au témoin positif, à savoir Enrofloxacin 5 % solution injectable.

Néanmoins, la principale inquiétude du comité est la forte variabilité des taux d'échec dans l'étude clinique de terrain, observée au jour 11 après la fin du traitement (critère principal d'évaluation). L'étude a été menée sur sept sites dans trois pays. Les taux moyens d'échec au jour 11 sont de 20,7 % et de 27,3 % respectivement pour Nuflor Swine Once et le médicament de comparaison, mais

une forte variation a été observée entre les différents sites. Le taux d'échec pour Nuflor Swine Once variait entre 0 et 56 % au jour 11 et était similaire à celui de l'enrofloxacin de comparaison présentant une variation entre 0 et 42 %. La dose d'enrofloxacin était de 2,5 mg/kg IM pendant 3 jours, conformément aux indications figurant sur l'étiquette. Il est bien connu qu'une dose d'enrofloxacin de 2,5 mg/kg ne correspond pas aux connaissances actuelles en matière de posologie optimale pour une fluoroquinolone, qui nécessite de fortes doses de 5 mg/kg pour une durée de traitement de 3 à 5 jours. Ces doses et durées de traitement plus élevées sont autorisées dans plusieurs États membres de l'UE, par exemple au Danemark, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.

2.2. Corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations pulmonaires ou le taux élevé d'échec

Le comité a examiné si les concentrations plasmatiques de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, après correction pour tenir compte de la liaison aux protéines plasmatiques, étaient bien en corrélation avec les concentrations pulmonaires (exemple de site cible) et si cela explique le taux élevé d'échec.

Aucune information solide n'est disponible concernant la distribution du florfenicol au niveau du site d'infection. Sur la base des données pharmacocinétiques disponibles pour les porcins et d'expériences limitées chez d'autres espèces, il est raisonnable de prédire que les concentrations de florfenicol peuvent être égales au niveau observé dans le plasma. *A. pleuropneumoniae* est le seul organisme, parmi les trois agents pathogènes cibles, qui est phagocyté par les macrophages alvéolaires et stocké dans des vésicules intracellulaires et qui provoque peut-être une réinfection lorsque les macrophages meurent. Cela signifierait qu'un antibiotique efficace doit, soit pénétrer jusqu'au niveau du site de stockage d'*A. pleuropneumoniae* (c'est-à-dire atteindre les vésicules contenant les macrophages), soit être maintenu à une concentration suffisante dans le milieu extracellulaire jusqu'à ce que *A. pleuropneumoniae* soit libéré par les vésicules lorsque les macrophages meurent.

Les raisons de la forte variation observée pour les taux d'échec dans l'étude clinique de terrain ne sont pas connues et ne peuvent pas être déterminées à partir de cette étude, ni sur la base d'autres données fournies au cours de la présente procédure de saisine. La persistance d'*A. pleuropneumoniae* dans les macrophages alvéolaires pourrait être l'une des explications possibles pour ces résultats, mais elle n'est pas vérifiée par des données cliniques.

2.3. Durée de l'effet

Le comité a tenté de déterminer s'il existe un effet «post-antibiotique» appréciable, ainsi que des effets intracellulaires, pouvant justifier cette préparation à action prolongée, dans la mesure où les concentrations plasmatiques peuvent ne pas se maintenir au-dessus de la CMI pendant la durée du traitement.

Compte tenu des données relatives à la CMI des isolats les plus récents, obtenues chez des porcs souffrant de la maladie respiratoire au cours des cinq dernières années, le florfenicol présentait des CMI cohérentes, se situant dans des intervalles de CMI de 0,06 à 1 µg/ml pour chacun des agents pathogènes *P. multocida* et *A. pleuropneumoniae*, et de 0,125 à 0,5 µg/ml pour *H. parasuis*. Le florfenicol est bactériostatique et exerce une activité temps-dépendante.

Un effet post-antibiotique et un effet post-antibiotique sub-inhibiteur dirigé contre le florfenicol ont été observés pour trois souches de *P. multocida* et trois souches d'*A. pleuropneumoniae* avec une CMI de 0,5 µg/ml *in vitro*. En théorie, la capacité d'un antibiotique à induire un effet post-antibiotique est une propriété intéressante, car les concentrations d'antibiotique pourraient tomber en dessous de la CMI pour la bactérie, et néanmoins conserver leur efficacité en ce qui concerne leur capacité à supprimer la

croissance bactérienne. Cependant, le rôle de l'effet post-antibiotique en termes d'efficacité est discutable et aucune conclusion définitive concernant la durée de l'effet ne peut être tirée.

Des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques utilisant les données brutes fournies par le demandeur pourraient donner une autre explication pour les différents taux d'échec du traitement observés dans l'étude clinique de terrain. Nuflor Swine Once en soi n'est pas une préparation classique à action prolongée et une dose unique de 30 mg/ml est considérée comme étant insuffisante pour traiter les infections des voies respiratoires, pour lesquelles certains agents pathogènes ont une CMI de 1 µg/ml.

2.4. Importance de la dose pour le développement d'une résistance antimicrobienne

Le comité a examiné si la dose proposée de 30 mg/kg de poids corporel par voie intramusculaire administrée en une seule fois peut conduire à une période sub-thérapeutique prolongée (par exemple en dessous de la CMI) et donc au développement d'une résistance au florfénicol.

Des données pharmacocinétiques suggèrent que l'élimination du principe actif est indépendante de la formulation et de la posologie, tant que la phase d'absorption est complète. Cependant, il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les phases terminales, qui pourraient permettre une comparaison robuste entre Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable et des formulations conventionnelles quant à la durée des concentrations sub-thérapeutiques. Par conséquent, il est difficile d'estimer l'impact sur le développement d'une résistance au florfénicol, lorsqu'il est utilisé à la dose proposée de 30 mg/kg de poids corporel en une seule injection IM, par comparaison avec les posologies autorisées. Sur la base des données disponibles, il est impossible de conclure en ce qui concerne le risque que le taux de développement d'une résistance serait dans ce cas dépendant de la dose. Néanmoins, Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable à la posologie proposée ne peut pas satisfaire aux principes d'utilisation responsable des agents antimicrobiens, tels que précisés dans la stratégie du CVMP relative aux agents antimicrobiens pour 2011-2015, en raison de craintes d'un manque d'efficacité.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Nuflor Swine Once est indiqué dans le traitement de la maladie respiratoire des porcins associée aux souches sensibles d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*, d'*Haemophilus parasuis* et de *Pasteurella multocida*, à une dose unique par voie intramusculaire de 30 mg/kg de poids corporel. Cependant, l'efficacité n'a pas pu être clairement confirmée dans l'étude de terrain pivot multicentrique, randomisée et contrôlée. Le traitement de l'infection aiguë des voies respiratoires chez les porcins par Nuflor Swine Once à une dose intramusculaire unique de 30 mg/kg de poids corporel a révélé des taux d'échec élevés au jour 11 après le traitement. L'analyse a porté sur sept sites dans trois pays. Les taux moyens d'échec au jour 11 étaient de 20,7 % et de 27,3 % respectivement pour Nuflor Swine Once et le médicament de référence (Enrofloxacin 5 % solution injectable), mais il a été observé une forte variation dans les taux d'échec au jour 11, de 0 à 56 %, entre les différents sites. Ces variations importantes des taux d'échec révèlent le risque d'insuffisance d'efficacité clinique et posent donc un problème de bien-être des animaux.

Les raisons de ces observations ne sont pas connues et ne peuvent pas être déterminées à partir de cette étude, ni sur la base d'autres données fournies au cours de la présente procédure de saisine. L'une des explications du taux d'échec élevé de Nuflor Swine Once peut être la courte durée de la concentration active au niveau des sites d'infection. Pour les agents pathogènes concernés, les sites d'infection comprennent le liquide de protection des muqueuses bronchiques, l'épithélium bronchique

et les macrophages alvéolaires. Aucune information n'est disponible concernant la distribution du florfénicol au niveau de ces sites chez les porcins, mais des expériences limitées chez d'autres espèces indiquent que la concentration peut être à peu près similaire à la concentration plasmatique.

Plusieurs études montrent que la valeur de la CMI pour *A. pleuropneumoniae* et *P. multocida* varie entre 0,25 et 1 µg/ml, avec une CMI₉₀ de 0,5 µg/ml. Dans les études de terrain, certains isolats présentent une CMI de 1 µg/ml. La limite clinique officielle pour la sensibilité au florfénicol est ≤2 µg/ml. Comme l'activité du florfénicol est temps-dépendante, la concentration active doit être supérieure à la CMI pendant un certain temps. Une dose unique de 30 mg/kg de poids corporel de Nuflor Swine Once par voie intramusculaire conduit à une concentration plasmatique de florfénicol supérieure à 0,5 µg/ml pendant environ 72 heures. Une concentration de 1 µg/ml peut être obtenue pendant environ 36 heures, tandis qu'une concentration de 2 µg/ml n'est maintenue que pendant un temps très court.

En conséquence, le CVMP estime que Nuflor Swine Once ne peut satisfaire aux principes d'utilisation responsable des agents antimicrobiens et conclut que le rapport bénéfice/risque est négatif.

Conclusion

Après examen de l'ensemble des données présentées par écrit et lors des explications orales, le CVMP a conclu que les taux élevés et variables d'échec clinique, observés dans l'étude clinique de terrain au jour 11 après la fin du traitement, sont jugés inacceptables. De plus, il ne peut être exclu qu'une dose intramusculaire unique de 30 mg/kg de poids corporel de cet agent antimicrobien temps-dépendant peut ne pas être suffisante pour traiter les infections des voies respiratoires, en particulier lorsque les agents pathogènes sont associés à des valeurs de CMI ≥1 µg/ml.

En conséquence, le CVMP estime que le rapport bénéfice/risque global est négatif et recommande le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable, ainsi que la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes (voir Annexe I).

Motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché

Après examen de l'ensemble des données présentées par écrit et lors des explications orales, le CVMP a conclu que :

- les taux élevés et variables d'échec clinique observés dans l'étude clinique de terrain au jour 11 après la fin du traitement sont jugés inacceptables ;
- il ne peut être exclu qu'une dose intramusculaire unique de 30 mg/kg de poids corporel de cet agent antimicrobien temps-dépendant peut ne pas être suffisante pour traiter les infections des voies respiratoires, en particulier lorsque les agents pathogènes sont associés à des valeurs de CMI ≥1 µg/ml,

et la demande ne répond pas aux critères d'autorisation en ce qui concerne l'efficacité. Dès lors, le CVMP recommande le refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution injectable et noms associés, ainsi que la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes.

Annexe III

Condition requises pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que la condition suivante est remplie par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit reconsidérer le choix de la dose de traitement et fournir des données cliniques supplémentaires pour confirmer l'efficacité de la posologie prévue pour le traitement de la maladie respiratoire des porcins associée aux agents pathogènes cibles *A.*

pleuropneumoniae, *P. multocida* et *H. parasuis* dans des conditions de terrain.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter une étude de terrain conforme aux BPC. Cette étude doit inclure un nombre suffisamment important d'animaux cibles pour assurer la validité des résultats tant en termes d'importance clinique que de signification statistique. La conception de l'étude de terrain doit correspondre à celle de l'étude de terrain V-0049-0059 en ce qui concerne les critères d'inclusion/exclusion et les critères d'évaluation de l'efficacité clinique. Il est important de confirmer l'étiologie de la maladie en effectuant, préalablement au traitement, un échantillonnage d'un nombre suffisant d'animaux inclus dans l'étude, sur chacun des sites d'étude, de préférence par lavage transtrachéal, et de présenter des données de sensibilité à la fois pour Nuflor Swine Once et le médicament témoin. Un médicament témoin positif doit être utilisé pour comparaison dans une conception d'étude de non-infériorité. Ce médicament témoin doit appartenir de préférence à une classe différente d'agents antimicrobiens, pour laquelle une efficacité suffisante a été démontrée, par exemple la tulathromycine.