ANNEXE I

**NOM, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU MÉDICAMENT, ESPÈCE ANIMALE,
VOIES D'ADMINISTRATION ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

État membre	Titulaire ou demandeur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom (inventé) du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Pays-Bas, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pologne, Portugal et Espagne.	Le Vet B.V. Pays-Bas	Equimectine	Gel oral	12mg/g	Cheval	Usage oral. Administration unique de 0,2 mg d'ivermectine par kg de poids corporel. Le traitement doit être répété en fonction de la situation épidémiologique, mais en respectant au moins un intervalle de 30 jours.	Administration unique de 0,2 mg d'ivermectine par kg de poids corporel.

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

La demande actuelle ne peut être considérée satisfaisante car il n'existe aucun argument scientifique étayant l'octroi d'une autorisation dans le cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposé.

Aucune donnée n'a été fournie sur l'efficacité vis-à-vis des ectoparasites.

La formulation de la proposition relative à la section 4.2 du RCP n'est pas étayée. La formulation «Traitement d'infections gastro-intestinales par des endoparasites chez les chevaux implique que **toutes** les infections gastro-intestinales à endoparasites sont traitées avec ce produit; 'en particulier' implique que le produit possède une action spécifique contre les espèces énumérées. Il n'est pas d'usage pour un RCP relatif à un vermifuge équin de n'indiquer l'utilisation du produit que contre 5 parasites spécifiques n'incluant pas le genre important *Strongylus* chez le cheval, tout en impliquant que le produit est efficace contre une large population de parasites. Dès lors, ce produit ne serait pas considéré comme interchangeable avec d'autres produits contenant de l'ivermectine, déjà disponibles sur le marché.

L'indication proposée ne peut être acceptée. L'effet vis-à-vis des grands strongles par exemple, parasites importants du cheval, n'est pas étayé par les données présentées; en outre, l'effet sur les petits strongles de stade L4 n'étant pas démontré, l'intervalle entre les traitements vermifuges prophylactiques requis sera raccourci de manière significative. Les pâtes/gels oraux contenant de l'ivermectine pour cheval sont bien implantés sur le marché, et le prescripteur/propriétaire de l'animal s'attend à ce qu'Equimectine soit interchangeable avec les autres produits disponibles relevant de la classe de l'ivermectine. Cette propriété n'a pas été démontrée. En réalité, l'indication est à ce point limitée que le produit ne pourrait pas être utilisé pour le traitement vermifuge de routine chez le cheval. Par conséquent, bien que scientifiquement fondée, la proposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) demeure extrêmement discutable sur le plan pratique.

Sur la base des éléments suivants, l'interchangeabilité avec d'autres produits contenant de l'ivermectine ne peut être acceptée :

Les documents présentés dans le cadre de cette demande consistent en une littérature faisant référence à l'utilisation du produit original Eqvalan, une étude pharmacocinétique comparative évaluant Equimectine et Eqvalan, ainsi qu'une étude clinique supplémentaire menée sur le terrain.

Au cours de la procédure de saisine, il a été établi que l'étude de bioéquivalence présentée n'a pas permis de démontrer une bioéquivalence (telle que définie dans le document d'orientation actuel EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL); toutefois, les données pharmacocinétiques comparatives indiquent que le produit expérimental pourrait être moins biodisponible sur le plan systémique que le produit de référence. Dès lors, la pertinence des données bibliographiques comparant Eqvalan au produit expérimental ne peut être confirmée. Les données relatives aux résidus étaient insuffisantes, aussi le délai d'attente n'est-il pas étayé de manière adéquate.

Une seule étude sur le terrain a été présentée pour étayer l'efficacité du produit. Les réponses du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne font aucune référence à l'étude ayant engendré les tableaux de résultats. Dans l'hypothèse où les tableaux présentés dans le dossier de réponse font référence aux résultats de l'étude sur le terrain présentée dans le cadre du dossier original, ces données sont insuffisantes et dès lors non pertinentes, et ce pour les raisons suivantes :

- Le principal critère utilisé pour comparer les effets est la réduction du nombre d'oeufs/l'identification de larves ou le nombre de parasites dans les études de confirmation de dose. La procédure expérimentale n'a pas respecté les procédés requis pour les tests contrôlés ou critiques. La procédure n'est donc pas conforme aux recommandations du document d'orientation actuel (CVMP/VICH/832/99), qui stipule que «lorsque les paramètres pharmacocinétiques ne peuvent démontrer de relation en termes d'efficacité, deux études de confirmation de dose, utilisant le parasite dose-limitant à des fins de revendications thérapeutiques, seront requises..... » S'agissant des études de confirmation de dose, «au moins deux études contrôlées ou, si nécessaire, deux études de confirmation de dose critique sont recommandées.» Une efficacité pouvait être revendiquée si l'efficacité vis-à-vis de chaque parasite mentionné dans la notice était égale ou supérieure à 90%, sur

base du calcul de la moyenne géométrique, et si une différence statistiquement significative pouvait être mise en évidence en termes de nombre de parasites entre les chevaux témoins et les chevaux traités.

- Les tableaux inclus dans le dossier de réponse ne précisent pas à quels parasites il est fait référence, et les espèces de parasites ne sont pas divisées en sous-catégories.

- Le parasite dose-limitant n'a pas été précisé ni sélectionné. Il est avéré que *Parascaris equorum* peut développer une résistance potentielle à l'ivermectine, toutefois le nombre le plus élevé de *P. equorum* peut être observé chez les chevaux séjournant en pâture âgés de 3 à 18 mois. Le plus jeune cheval inclus dans l'étude sur le terrain était âgé de 16 mois. *Parascaris equorum* aurait dû être sélectionné comme parasite dose-limitant.

- Sur base du type d'étude menée, l'exposition naturelle des poneys inclus dans l'étude n'a pas été précisée, dès lors la pertinence des infections ne peut être documentée. Le nombre de chevaux ayant reçu un prétraitement anti-infectieux approprié est impossible à déterminer car aucun groupe témoin négatif n'avait été inclus.

- Le nombre de chevaux recruté était trop faible pour produire des résultats significatifs. Selon les recommandations de l'Association mondiale des parasitologistes vétérinaires (*World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, WAAVP), un essai sur le terrain doit recueillir des données auprès d'au moins 100 chevaux dans 3 régions distinctes.

- Cet essai n'était pas multicentrique.

- La dose moyenne du produit expérimental administré était systématiquement et significativement plus élevée (40%, 0,278mg/kg) que la dose thérapeutique recommandée. L'efficacité aurait dû être étudiée à la plus faible dose recommandée. La dose d'Eqvalan utilisée dans l'essai sur le terrain s'est avérée supérieure de 10% à la dose indiquée.

- Dans le cadre de l'étude de bioéquivalence, le produit expérimental a montré une biodisponibilité inférieure à celle d'Eqvalan, le produit de référence mentionné, et dans l'étude sur le terrain, le produit expérimental a été administré à une dose supérieure à la dose thérapeutique recommandée. Dès lors, si le produit est administré à la fourchette posologique recommandée, il existe un risque de manque d'efficacité ainsi qu'un potentiel de résistance aux anthelminthiques.

- Bien que la non-infériorité ait été démontrée par rapport à Eqvalan, ceci ne constitue pas une mesure d'efficacité reconnue pour un nouveau produit. Les réductions relatives du nombre d'oeufs par gramme de fèces lors de l'administration du produit expérimental étaient de 88,2% pour les œufs de type *Strongylus* au jour 3, et de 88,2% au jour 8. S'agissant des oeufs de type *Parascaris*, les résultats étaient de 50% au jour 3 et de 65,2% au jour 8. Les résultats d'efficacité d'Eqvalan mesurés selon les mêmes critères étaient également inférieurs à 90%. Les résultats n'ont pas été décomposés pour chaque espèce de parasite. Ces résultats étaient inférieurs au taux accepté, supérieur ou égal à 90%. En outre, compte tenu de l'absence d'un groupe témoin qui permettrait de comparer statistiquement les différences au niveau du nombre de parasites (différences qui doivent être significatives à $p < 0,05$), cette étude ne permet pas de déterminer l'efficacité d'Equimectine. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a procédé à un nouvel examen des données et a déclaré qu'au jour 6 suivant le traitement, aucune larve de petits ou de grands strongles n'a été détectée dans une quantité minimale de 25 grammes de fèces, attestant d'une efficacité à 100% pour tous les animaux, l'efficacité recalculée vis-à-vis de Strongylides étant $>> 90%$ aux jours 2 et 7 suivant le traitement. Sur la base du test critique effectué, l'efficacité vis-à-vis de *Parascaris* était de 100%. Les calculs des réductions relatives du nombre d'oeufs ne reflétaient pas ces observations, en particulier en ce qui concerne *P. equorum*. En l'absence de nécropsie ou d'un large échantillonnage, il est impossible de tirer des conclusions significatives de cette étude quant à l'efficacité d'Equimectine.

Ayant examiné la question, le Comité des médicaments vétérinaires (CVMP) a conclu que sur la base des données disponibles pour Equimectine, la bioéquivalence avec le produit de référence n'a pas été

démontrée. L'efficacité du produit n'a pas été démontrée pour le traitement d'infections induites par des endo- et ectoparasites. Même l'indication modifiée pour le traitement des infections gastro-intestinales par des endoparasites chez le cheval n'est pas étayée par les données présentées. Le CVMP a recommandé de refuser l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que de suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'Equimectine, si nécessaire.

ANNEXE III

CONDITION POUR LA LEVÉE DE LA SUSPENSION

CONDITION POUR LA LEVÉE DE LA SUSPENSION

La bioéquivalence avec le produit original doit être démontrée par le biais d'une étude de biodisponibilité appropriée, ou des données pertinentes doivent être fournies quant aux résidus et à l'efficacité de ce type d'application, et les résultats de cette étude ou de ces données doivent être transmis à l'autorité nationale compétente pour une évaluation complémentaire.