

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES
DOSAGES DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, LES ESPÈCES ANIMALES, LA
VOIE D'ADMINISTRATION, LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèce animale</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>	<u>Dose recommandée</u>
Autriche	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Belgique	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Danemark	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Allemagne	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Grèce	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Espagne	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Finlande	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Irlande	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg,	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de

	The Netherlands	comprimé					traitement
Luxembourg	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Pays-Bas	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Norvège	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement
Portugal	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, comprimé pour chien	Comprimé	0,625; 1,25 ou 2,5 mg de ramipril	Chien	Quotidienne, voie orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg si l'animal ne répond pas après 2 semaines de traitement

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE REFUS DE LA MODIFICATION

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE VASOTOP P 0,625 MG, COMPRIMÉ POUR CHIEN ET CHAT, VASOTOP P 1,25 MG, COMPRIMÉ POUR CHIEN ET CHAT ET VASOTOP P 2,5 MG, COMPRIMÉ POUR CHIEN ET CHAT

1. Introduction

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg et Vasotop P 2,5 mg comprimés sont des médicaments vétérinaires qui contiennent le principe actif ramipril, aux concentrations de 0,625 mg, 1,25 mg et 2,5 mg respectivement. Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les produits sont actuellement autorisés pour une utilisation chez le chien dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (stades II, III et IV de la classification NYHA), due à la maladie valvulaire dégénérative chronique ou une cardiomyopathie, avec ou sans adjonction d'une thérapie diurétique (furosémide) ou par un glycoside cardiaque (digoxine/méthyldigoxine).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), Intervet International B.V., a soumis des demandes de modification de type II par procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) pour Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg et Vasotop P 2,5 mg comprimés pour chien, afin d'inclure une nouvelle indication pour le chat, formulée comme suit:

«Pour la réduction de l'hypertension artérielle systolique (entre 160 et 230 mm Hg) et le contrôle des signes associés.»

La dose thérapeutique recommandée proposée pour cette nouvelle indication est de 0,125 mg de ramipril/kg de poids corporel, une fois par jour. Selon la réponse au traitement, il est possible de doubler la dose à 0,25 mg de ramipril/kg de poids corporel par jour. La présente demande couvre les trois dosages de comprimé suivants: Vasotop P 0,625 mg comprimé, Vasotop P 1,25 mg comprimé et Vasotop P 2,5 mg comprimé.

Suite à l'absence d'accord entre l'État membre de référence et un État membre concerné (la Belgique) au jour 90 de la procédure du groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées, usage vétérinaire, [CMD(v)], la question a été transmise au comité des médicaments vétérinaires (CVMP). L'autorité nationale compétente de Belgique craignait qu'il ne soit pas possible de conclure en ce qui concerne l'efficacité clinique du produit, s'agissant de la réduction de l'hypertension systémique chez le chat, en l'absence de groupe témoin placebo dans les études pivots menées sur le terrain.

2. Évaluation des aspects d'efficacité

2.1. Efficacité de Vasotop P dans le traitement de l'hypertension artérielle chez le chat

Le TAMM a présenté des données montrant que le ramipril (principe actif de Vasotop P) entraînait une diminution marquée de la pression artérielle systolique chez les chats légèrement à sévèrement hypertendus. Une diminution durable de la pression artérielle systolique a été observée sur une période allant jusqu'à 6 mois et la pression artérielle était contrôlée pendant les 24 heures de l'intervalle entre deux administrations consécutives de Vasotop P chez tous les chats. De plus, le ramipril était bien toléré chez tous les chats traités.

Le CVMP a estimé qu'en raison des faibles nombres de cas et de l'absence de statistiques comparatives, les principaux résultats de cette étude constituaient davantage une «preuve du concept» qu'une preuve de l'efficacité clinique définitive. Cependant, le CVMP a pris note de la durée prolongée de l'effet sur une période de 6 mois, ajoutée à son efficacité pendant toute la durée de l'intervalle entre les administrations.

2.2. Une étude de terrain multicentrique avec Vasotop P dans le traitement de l'hypertension chez le chat

Le TAMM a présenté des données indiquant que 53 % (40 sur 76) des chats inclus dans l'étude présentaient des concentrations en urée dépassant la limite supérieure de l'intervalle de référence.

22 % (17 sur 76) des chats inclus dans l'étude présentaient des concentrations en créatinine supérieures au seuil.

Environ 33 % des chats avaient une pression artérielle systolique entre 160 et 180 mm Hg (catégorie de risque III) et 67 % une pression artérielle systolique ≥ 180 mm Hg (catégorie de risque IV), au moment de l'inclusion dans l'étude.

Près de 82 % des chats inclus dans l'étude présentaient au moins un signe clinique lié à l'hypertension. Les signes cliniques les plus fréquemment observés étaient les suivants: polyurie-polydipsie (34 %), souffle cardiaque (28 %) et décollement/hémorragies de la rétine (25 %). Aucune différence statistique n'a été observée dans la distribution des signes cliniques parmi les cas, après stratification par catégorie de risque ($p = 0,5296$). La pression artérielle systolique moyenne chez les chats avec ou sans signes cliniques lors de l'inclusion dans l'étude était du même ordre de grandeur (respectivement 188,2 et 195,8 mm Hg) et ne présentait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,2132$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les catégories de risque III et IV pour l'âge, le poids corporel, le rythme cardiaque et les concentrations en thyroxine totale, urée et créatinine.

Le CVMP considère qu'une diminution notable des mesures de la pression artérielle était évidente entre les valeurs avant et après traitement. Cependant, la question posée était si oui ou non il était possible d'établir que la réponse bénéfique était réellement liée au traitement et non pas due à un effet placebo (habitude à l'effet hypertensif de la blouse blanche). De plus, alors qu'il n'existe pas de produit de référence autorisé (témoin positif), il a été argumenté qu'il n'aurait pas été contraire à l'éthique d'inclure un groupe témoin négatif, dans la mesure où l'hypertension ne représente pas forcément une menace pour la vie. Des signes cliniques tels qu'une hémorragie rétinienne et même une polyurie/polydipsie peuvent être très graves et ne sont pas présumés répondre facilement à un effet placebo. Toutefois, les signes cliniques de tout état clinique évoluent au cours de la vie de l'animal et de la durée de l'essai clinique; c'est le delta qui dans l'étude soit diminue, soit augmente spontanément. Par conséquent, les signes cliniques mentionnés peuvent se résorber (sauf pour ce qui concerne le décollement total de la rétine). Ce delta rend un groupe témoin indispensable. Il faut toujours supposer l'existence d'un effet placebo. L'intensité de cet effet placebo dépend autant de la maladie que du contexte clinique et ne peut être déterminée que par comparaison avec un autre groupe. Dans le contexte de la présente étude, un effet blouse blanche devrait s'exercer dans les deux groupes de la même façon, pour pouvoir faire ressortir l'effet du traitement.

2.3. Pourcentage de chats présentant différents nombres de signes cliniques et leur réponse au traitement

Le TAMM a présenté des données pour montrer que parmi les 82 % de chats présentant au moins un signe clinique, 46 % en avaient deux ou plus. En outre, au jour 63, seulement 53 % de chats présentaient encore au moins un signe clinique. En approfondissant l'analyse de résultats, ces derniers montraient que 32 % de chats avaient seulement un signe clinique et les 21 % de chats restants en avaient deux ou plus.

Le CVMP a constaté que de meilleures réponses étaient obtenues pour les signes cliniques relativement non spécifiques (p. ex. polyurie, polydipsie, léthargie, etc.), alors que les réponses les plus faibles étaient obtenues pour les lésions oculaires (cécité, tortuosité vasculaire et décollement de la rétine). L'avis du CVMP est que les lésions oculaires liées à l'hypertension (une fois présentes) sont plus difficiles à résorber/inverser, même si l'hypertension est contrôlée par la suite. Concernant les signes non spécifiques comme la polyurie, la polydipsie, etc., le CVMP estime qu'il est plausible qu'il existe une corrélation entre l'amélioration des mesures de pression artérielle et la résorption de tels signes.

De plus, le TAMM a été invité à apporter davantage de clarifications concernant le pourcentage de chats présentant une hypertension sévère (c'est-à-dire une pression artérielle systolique > 180 mm Hg), devenus normotendus ou présentant une baisse > 20 mm Hg de la pression artérielle systolique à la suite du traitement.

Le TAMM a expliqué que la diminution moyenne dans le groupe sévèrement atteint (pression artérielle systolique > 180 mm Hg) était de - 25,5 mm Hg, alors qu'elle était de - 18,3 mm Hg dans le groupe modérément atteint (pression artérielle systolique entre 160 mm Hg et 180 mm Hg). Parmi les 43 chats du groupe sévèrement atteint au jour 0, 26 chats au total (60,5 %) sont devenus normotendus ou présentaient une diminution >20 mm Hg de la pression artérielle systolique au jour 63. Parmi ces 26 chats, 14 chats étaient normotendus au jour 63. Les 12 autres chats présentaient une diminution >20 mm Hg de la pression artérielle systolique au jour 63 (diminution moyenne de 36,6 mm Hg, intervalle de 20 mm Hg à 57,8 mm Hg), mais restaient au-dessus de la limite de pression artérielle normale de 160 mm Hg.

Le CVMP a considéré qu'il est important d'insister sur le fait qu'il est connu de par la littérature qu'aucun agent actuellement disponible n'est efficace à 100 % dans le traitement de l'hypertension féline et que des taux de succès d'environ 50 % sont considérés comme représentant la norme. Il est donc pris note du résultat indiquant que 63 % des chats sévèrement atteints étaient devenus normotendus ou présentaient une diminution de pression artérielle systolique >20 mm Hg à la suite du traitement par Vasotop P; alors qu'il est accepté que 12/26 chats ne sont pas devenus normotendus, il a également été noté une diminution moyenne de 37 mm Hg de la pression artérielle systolique chez des chats sévèrement hypertendus. Toutefois, sans comparaison directe avec un groupe témoin négatif, il est impossible de dire si cet effet est dû au traitement.

2.4. Erreur de mesure de l'appareil utilisé pour les mesures de la pression artérielle chez les chats

Le TAMM a présenté des informations sur les deux machines Doppler utilisées pour mesurer la pression artérielle systolique dans l'étude pivot de terrain. Des rapports publiés dans la littérature ont été présentés à l'appui de la corrélation entre les mesures directes de la pression artérielle et celles obtenues en utilisant les machines Doppler. De plus, le TAMM a précisé que seuls des investigateurs expérimentés ayant reçu une formation appropriée pour l'utilisation de la machine ont mené l'étude et que les mesures ont été réalisées conformément à la déclaration de consensus de l'ACVIM¹. Le TAMM a présenté des données de coefficient de variation (CV) entre les 5 mesures individuelles réalisées aux différents temps de mesure de l'étude. Le CV moyen était d'environ 3 % pour tous les points étudiés; ces valeurs de CV étaient similaires à celles rapportées dans la littérature par Snyder² (1998). Sur la base de l'argumentation présentée, le CVMP estime que les dispositifs de mesure de la pression artérielle utilisés étaient appropriés et que les données générées étaient robustes.

2.5. Amélioration de l'hypertension en l'absence d'un groupe témoin négatif

Le TAMM a présenté des données issues de sa propre étude et de la littérature pour réfuter la possibilité que l'amélioration des mesures de la pression artérielle systolique soit liée à l'habitation à «l'effet blouse blanche». Les données du TAMM ont montré que l'indication moyenne de la première mesure (écartée) était plus élevée de 6 à 10 mm Hg que les 5 mesures subséquentes utilisées pour le calcul de la valeur rapportée (ce qui est conforme à l'approche de la déclaration de consensus de l'ACVIM); ce résultat était indépendant du temps auquel la mesure était effectuée et n'indiquait donc aucune preuve d'habitation. Le TAMM a déclaré que ses résultats étaient en accord avec ceux rapportés précédemment par Belew³ (1999), qui a étudié la possibilité d'habitation chez des chats de laboratoire soumis à des visites cliniques «simulées» pour mesurer leur pression artérielle. Le CVMP estime que les données de l'étude du TAMM et de celles rapportées par Belew (1999) n'étaient pas le concept d'habitation chez les chats en ce qui concerne les mesures de la pression artérielle.

Le TAMM a également recherché si la diminution moyenne des mesures de pression artérielle systolique aurait pu être attribuable à d'autres facteurs non liés au traitement dans l'étude. Bien qu'aucun de ces facteurs n'ait pu être identifié, le CVMP craint que la liste des facteurs étudiés n'ait guère été exhaustive et qu'en fait seuls deux de ce type de paramètres ont effectivement été étudiés (à

¹ ACVIM Consensus Statement 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21. P. 542–558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. J Vet Intern Med, 1998, 12. P. 157–162.

³ Belew A.M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. J Vet Intern Med, 1999, 13. P. 134–142.

savoir l'alimentation et le traitement concomitant). Il est accepté que l'effet blouse blanche, lorsqu'il est important, est de l'ordre de 20 % environ. Il est également accepté que l'effet noté par le TAMM lors d'une réponse de suivi (voir le point 2.3) est plus important que cela. Cependant, l'élément de pur hasard ne peut être quantifié dans cette étude sans groupe placebo.

2.6. Commentaires sur la possibilité de concevoir et de mener une étude avec un témoin placebo, dans laquelle un traitement de remplacement est identifié pour certains points de la durée de l'étude

Le TAMM a présenté une argumentation couvrant les raisons ci-dessous.

- Une hypertension non traitée est associée à un risque significatif de lésions des organes cibles.
- Certaines études récentes mentionnent des temps moyens de survie faibles pour une hypertension chez les chats, de 4 à 7 mois s'ils ne sont pas traités (Chetboul⁴ *et al.*, 2003) et environ 9 mois même en cas de traitement.
- La seule étude prospective contrôlée contre placebo de l'hypertension féline a indiqué que les 4 chats sous placebo ont tous été intégrés au groupe de traitement (amlodipine) après seulement 7 jours (raisons non indiquées – Snyder, 1998).
- Même un court traitement par placebo de 28 ou 63 jours pourrait être associé à des modifications pathologiques irréversibles au niveau d'organes comme les yeux (p. ex. décollement de la rétine/ cécité).
- Le TAMM a déjà fait l'expérience de devoir abandonner un groupe témoin placebo dans une étude indépendante de l'insuffisance rénale chronique, en raison du refus des propriétaires de donner leur accord pour une éventuelle absence de traitement.

Alors qu'il accepte pleinement la validité scientifique de la nécessité de groupes témoins dans les études cliniques, le CVMP estime qu'une proportion importante de chats témoins placebo souffrant d'hypertension modérée à sévère (c'est-à-dire de pression artérielle systolique >180 mm Hg) présenteraient un risque de développer des lésions organiques s'ils étaient laissés sans traitement pendant une période potentielle de 63 jours. Le CVMP considère que des questions d'éthique se posent pour les vétérinaires lorsqu'il s'agit de laisser sans traitement des chats souffrant d'une hypertension importante, contrairement aux meilleures pratiques cliniques de nos jours (déclaration de consensus de l'ACVIM 2007). Comme de nombreux signes cliniques sont non spécifiques et sont de nature cardiovasculaire, une thérapie de remplacement serait possible et plus qu'appropriée pour traiter le problème de ces signes. Le CVMP considère qu'il serait moins contraire à l'éthique de risquer de ne pas traiter un petit groupe de patients animaux pendant une période plus courte que d'autoriser un produit non efficace.

2.7. Évaluation du rapport bénéfice-risque

Malgré une diminution notable de la pression artérielle systolique et d'un lien plausible entre la diminution de l'hypertension et l'amélioration des signes cliniques, il n'y a pas de certitude que cet effet soit dû au traitement, sans comparaison avec un groupe témoin. L'évaluation du rapport bénéfice-risque est donc jugée défavorable pour l'indication proposée chez le chat.

MOTIFS DU REFUS DE LA MODIFICATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

⁴ Chetboul V., Lefebvre H.P., Pinhas C., Clerc B., Boussouf M., Pouchelon J.L. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. J Vet Intern Med, 2003, 17. P. 89–95.

Considérant que

- le CVMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 6, paragraphe 12 du règlement CE n° 1084/2003 de la Commission pour Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg et Vasotop P 2,5 mg, comprimés pour chien et dénominations associées (voir annexe I), l'ensemble des données générales présentées par écrit et lors des explications orales;
- le CVMP a conclu qu'il n'est pas clair si la diminution de la pression artérielle systolique enregistrée et des signes cliniques chez les chats hypertendus après le traitement par Vasotop P était un effet réel lié au traitement;
- le CVMP a estimé que l'absence de groupe témoin négatif (groupe placebo) dans l'étude clinique pivot menée sur le terrain était considérée comme inacceptable;
- le CVMP a convenu que le rapport bénéfice/risque pour Vasotop P dans cette modification est actuellement défavorable,

le CVMP recommande le refus de la modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires mentionnés en annexe I.