



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

EFFICACITÉ DES ANTHELMINTHIQUES EXIGENCES GÉNÉRALES

VICH GL 7

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Secrétariat de liaison du Canada de VICH
Direction des médicaments vétérinaires, DGPSA, Santé Canada
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

NOTE IMPORTANTE

Utilisation des moyennes arithmétiques (A_n) et géométriques (G_n) pour l'évaluation de l'efficacité d'un anthelminthique.

Au Canada, il est en règle générale acceptable d'utiliser indifféremment les moyennes A_n ou G_n, lorsqu'une infection adéquate a été confirmée dans un groupe témoin et lorsque la suppression substantielle d'un parasite (≥ 90 %) a été déterminée dans le groupe traité; dans de telles conditions, on s'attend à ce que les résultats soient semblables, quelles que soient les moyennes employées. Par contre, dans certaines circonstances (telles que l'évaluation de l'efficacité contre les parasites limitant la dose), il est préférable d'employer les moyennes A_n, parce qu'elles donnent une estimation plus rigoureuse de l'efficacité.

EXIGENCES GÉNÉRALES RELATIVES À L'EFFICACITÉ DES ANTHELMINTHIQUES

Introduction

L'harmonisation de la réglementation vétérinaire à l'échelle internationale crée des répercussions politiques et économiques.

Le fait d'éliminer la nécessité de soumettre des dossiers d'homologation spécialement conçus pour répondre aux exigences particulières des pays cibles ou de pondérer la rigueur de ces exigences, peut réduire substantiellement les coûts associés à la recherche et à la mise au point, et simplifier le processus d'évaluation de ces dossiers. Cette harmonisation a aussi pour effet d'éliminer la multiplication des études expérimentales nécessaires à la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments antiparasitaires d'usage vétérinaire, et partant, de réduire considérablement le nombre d'animaux requis pour la réalisation de ces études. Autre avantage de ce qui précède, l'homologation des anthelminthiques destinés aux espèces animales d'importance mineure pourra se fonder sur un dossier unique de données, contrairement à ce qui est exigé présentement.

L'accès à des normes uniformisées profitera vraisemblablement aux autorités gouvernementales des pays participants, en simplifiant la nature et la charge de travail des employés voués au processus d'homologation.

Ces directives générales ont pour but de contribuer, de façon concrète et substantielle, à la normalisation et à la simplification des méthodes utilisées au niveau de l'évaluation de nouveaux anthelminthiques (ou de leurs calques génériques) conçus pour les animaux domestiques. En complément des recommandations générales, des directives particulières ont été élaborées pour les bovins, les ovins, les caprins, les équins, les porcins, ainsi que pour les espèces canine et féline et la volaille (*Gallus gallus*); ces directives sont spécifiques et ne s'appliquent à aucune autre espèce animale.

Qu'elles soient générales ou spécifiques, ces directives sont de nature à:

- (1) Servir de modèles aux autorités gouvernementales locales, responsables de l'élaboration des exigences nécessaires à l'évaluation de l'efficacité en vue de l'homologation des anthelminthiques.
- (2) Aider les chercheurs dans la préparation de leurs projets d'études destinés à démontrer l'efficacité des anthelminthiques.
- (3) Déterminer, de façon optimale, le nombre d'études et de sujets expérimentaux requis pour ces évaluations. En plus de répondre à certaines considérations d'ordre humanitaire envers les animaux, cette optimisation contribuera à réduire le coût global des programmes de recherche et mise au point.

Ces directives ne constituent pas un ensemble de règles rigides: elles ne font que proposer des recommandations précises relativement à l'application de normes minimales au processus d'évaluation. De par leur nature, ces directives peuvent s'appliquer à la plupart des éventualités, sans nécessairement les prévoir toutes. Chaque cas devrait être évalué selon ses mérites et il peut s'avérer utile d'envisager des solutions de rechange si les circonstances l'exigent; le cas échéant, un exposé raisonné de l'alternative devrait être préparé et soumis aux autorités gouvernementales

concernées avant la mise en oeuvre du projet. Les données dûment publiées dans les revues scientifiques peuvent aussi servir à étayer les indications anthelminthiques d'un médicament; cette approche devrait toutefois faire l'objet de discussions préalables avec les autorités gouvernementales locales. Il est important de préciser que la reconnaissance internationale de données uniformisées demeure une question d'intérêt primordial pour la CIVH, eu égard aux directives qu'elle propose.

Directives générales relatives aux anthelminthiques

Ce document guide comporte deux sections: la première présente les éléments généraux, la seconde met en lumière les exigences spécifiques aux études d'évaluation. Sous la rubrique « Généralités » sont regroupés les éléments suivants: principes de bonne pratique clinique, évaluation des données d'efficacité, modes d'infection et souches parasitaires, équivalence pharmaceutique et bioéquivalence, recommandations relatives au calcul de l'efficacité et définition des indications anthelminthiques. La seconde section, intitulée « Études spécifiques » donne une description des études portant sur la détermination et la confirmation de la posologie proposée des anthelminthiques, des études effectuées sur le terrain (« *field studies* ») et des études de rémanence (*i.e.* nécessaires à la démonstration de la persistance d'activité des anthelminthiques).

A. Généralités

1 – Bonne pratique clinique

Les études cliniques devraient être effectuées selon les principes de « Bonne pratique clinique » et les fabricants de médicaments devraient en respecter les recommandations. Par opposition aux études principales ou études-clés (« *pivotal studies* »), les études réalisées hors normes (« *supporting studies* ») seront considérées accessoires et leurs résultats ne pourront que soutenir ceux dérivés des études principales.

2 - Évaluation des données relatives à l'efficacité, infection naturelle vs infection induite artificiellement, souches d'helminthes maintenues viables en laboratoire ou récoltées sur le terrain

L'évaluation des données d'efficacité est fondée sur la numération des parasites (forme adulte ou formes larvaires) aux fins de détermination et de confirmation de la posologie proposée d'un médicament anthelminthique. Pour ce qui est des études réalisées sur le terrain (« *field studies* »), l'efficacité anthelminthique sera, de préférence, mesurée à partir de la numération des oeufs d'helminthes (OPG ou nombre d'œufs par gramme de matière fécale) ou de l'identification des larves. Les études contrôlées et les études critiques sont toutes deux appropriées à la détermination et à la confirmation posologiques (à condition que l'anthelminthique évalué au cours d'une étude critique ne nuise pas à l'intégrité physique du parasite). D'une façon générale, les études contrôlées sont préférables; en conséquence, il appartiendra au fabricant de justifier son choix lorsqu'il effectuera une étude de type critique.

La nature de l'indication anthelminthique, de même que celle du parasite qu'elle intéresse, déterminera le choix du type d'infection approprié, soit l'infection naturellement acquise, soit l'infection artificiellement induite. Occasionnellement, dans le cas (rare) où le parasite en cause sera important sur le plan épizootologique, le mode d'infection par induction artificielle s'avérera le seul procédé approprié.

De préférence, les infections artificielles seront induites à l'aide d'un isolat de parasites de récolte récente sur le terrain (« *field isolat* ») se référer au glossaire; dans certains cas, le recours à des souches parasitaires maintenues viables en laboratoire sera également valide, bien que les spécimens récoltés sur le terrain soient plus représentatifs du milieu sur le plan épidémiologique. Le compte rendu final de chacune des études effectuées à l'aide de souches provenant du laboratoire devra inclure les éléments ayant servi à leur caractérisation, y compris: source, procédés de culture, degré de sensibilité aux anthelminthiques, âge de la culture (*i.e.* nombre de passages successifs en culture) et taux d'infection escompté. Les renseignements suivants seront requis pour caractériser les spécimens recueillis sur le terrain: source, date de la récolte, localisation géographique précise, historique d'exposition préalable aux anthelminthiques et technique de conservation.

3 - Équivalence pharmaceutique et bioéquivalence

Le principe d'équivalence pharmaceutique peut s'appliquer pour comparer deux médicaments, l'un d'origine, homologué, l'autre de dénomination générique, renfermant le même principe actif, chacun étant conçu pour la même espèce cible et administré selon la même posologie et par la même voie. Si le fabricant veut modifier la forme posologique d'un médicament déjà homologué, il devra démontrer la bioéquivalence des deux produits en fonction de leurs propriétés pharmacocinétiques et en tenant compte du site de prédilection du parasite cible; ces considérations serviront à déterminer le type d'étude approprié à la démonstration de l'équivalence biologique de ces deux produits.

Pour chacun des cas précités, une étude de concentration plasmatique comparative peut être exigée si les deux médicaments sont absorbés dans la circulation sanguine et s'il est possible de démontrer qu'il y a corrélation entre leurs paramètres pharmacocinétiques principaux. Alternativement, et tout particulièrement dans le cas où il s'avère impossible de relier l'efficacité aux propriétés pharmacocinétiques, le fabricant sera tenu de soumettre les résultats de deux études de confirmation posologique réalisées à l'aide d'un parasite limitatif, sur le plan posologique; de même, les résultats d'au moins deux études contrôlées seront requis pour étayer la période de rémanence s'appliquant à chacun des parasites contre lesquels une telle indication est proposée sur l'étiquette.

4 - Calcul de l'efficacité

Plusieurs paramètres parasitologiques susceptibles d'exprimer le succès d'un traitement anthelminthique, y compris la numération des helminthes et de leurs oeufs (OPG), sont utilisés afin d'analyser les résultats des études expérimentales. Dans le cas d'infections naturelles, mais à un degré moindre lors d'infections induites artificiellement, des variations substantielles ont été observées au niveau des données recueillies chez des animaux ayant été soumis à un traitement similaire; en l'occurrence, des études supplémentaires pourraient s'avérer nécessaires à l'obtention d'observations additionnelles.

4.1 Analyse des données

L'analyse statistique des données s'effectue en deux temps. L'homologation d'un anthelminthique est fondée sur la comparaison des données observées chez le groupe témoin et le groupe traité, la différence devant être significative sur le plan statistique; en outre, il est généralement exigé que l'élimination des parasites soit de l'ordre de 90% ou plus pour chacune des indications anthelminthiques.

Pour chacune des études expérimentales, l'analyse statistique utilisée pour en évaluer les résultats doit être déterminé par le fabricant lors de l'élaboration du protocole de l'étude, *i.e.*, préalablement à sa réalisation; le processus de l'analyse sera d'ordre paramétrique ou non paramétrique. Si la différence entre le groupe traité et le groupe témoin s'avère significative sur le plan statistique, on aura recours aux moyennes géométriques pour calculer le taux d'efficacité, celui-ci devant atteindre 90% au minimum (Voir Normes d'efficacité).

4.2 Moyennes géométriques vs moyennes arithmétiques

Le calcul de l'efficacité peut s'effectuer à partir des moyennes arithmétiques ou géométriques. Toutefois, dans un contexte d'harmonisation, il importe de choisir une méthode de calcul qui convienne à tous les intervenants. Les statisticiens sont d'avis que la distribution des numérations d'helminthes ou de leurs oeufs semble davantage se rapprocher de la normalité, lorsque les données transformées (transformation logarithmique) sont utilisées pour en réaliser la représentation graphique (*i.e.*, la courbe qui en résulte est dite « normale »). Le recours aux moyennes géométriques représente donc une méthode plus appropriée d'estimer la tendance centrale, tout en réduisant le potentiel d'interprétation erronée des résultats inhérente à l'utilisation des moyennes arithmétiques. En comparaison, le calcul de l'efficacité à partir des moyennes arithmétiques, plus rigoureux, reflète une attitude conservatrice de l'estimation des résultats: à ce titre, il ne sera acceptable que dans certaines circonstances particulières.

En raison de ce qui précède, sauf dans certaines circonstances particulières, il est recommandé d'utiliser les moyennes géométriques pour évaluer l'efficacité anthelminthique au terme des études cliniques portant sur la détermination et la confirmation de la posologie, des études réalisées sur le terrain ou des études de rémanence.

4.3 Nombre d'animaux requis pour les études de détermination posologique, de confirmation posologique et de rémanence

Le nombre minimum d'animaux requis dans chacun des groupes expérimentaux est d'importance cruciale. À terme, ce nombre sera déterminé selon les calculs nécessaires aux diverses méthodes spécifiques d'évaluation statistique des résultats; cependant, afin de réaliser une harmonisation acceptable à l'échelle internationale, il est recommandé que chacun des groupes expérimentaux comprenne au moins six animaux.

4.4 Mise en commun des données

Le regroupement des données de plusieurs études est possible dans la mesure où certains critères sont respectés. La mise en commun des données d'études réalisées sur le terrain, des études de confirmation posologique et des études de rémanence est acceptable dans le cas où ces études sont effectuées selon un protocole normalisé, spécifique à chaque type d'étude; ces études seront similaires quant au nombre d'animaux et de groupes expérimentaux, à la charge parasitaire, au type de production de l'espèce cible, ainsi qu'aux conditions expérimentales. Tout résultat aberrant résultant de la mise en commun des données devra être dûment expliqué aux autorités gouvernementales responsables de l'homologation.

La mise en commun des données peut être considérée lorsque plus de deux études (Voir Études de confirmation posologique) ont été effectuées et que la majorité d'entre elles se sont soldées par un taux d'élimination parasitaire de 90% ou plus. Exemple: les données de trois études (au minimum), dont deux démontrent 90% d'efficacité ou plus, peuvent être mises en commun.

Dans le cas de parasites de faible prévalence, la réalisation d'études supplémentaires pourrait s'avérer une solution de rechange à la mise en commun des données. La moyenne géométrique est établie à partir des valeurs individuelles de tous les animaux de chacun des groupes expérimentaux (*i.e.*, il n'est pas permis de retrancher du groupe témoin un certain nombre d'animaux ayant la valeur « 0 » et de procéder de la même façon chez le groupe traité).

4.5 Le concept d'infection adéquate

Il est impossible de proposer une définition universellement acceptable du concept d'infection adéquate, étant donné la diversité des Genres, des espèces et des souches particulières d'helminthes soumis à l'évaluation anthelminthique. En outre, chacune

des souches soumises à l'évaluation peut présenter certaines caractéristiques uniques relativement à son pouvoir infectieux et à sa pathogénicité. Toutefois, il importe d'en définir la nature lors de l'élaboration du protocole expérimental de chacune des études, en se fondant sur la pertinence du degré de l'infection parasitaire chez les animaux du groupe témoin (sur le plan statistique, parasitologique et clinique), de même que sur le nombre d'animaux infectés dans ce groupe. La charge parasitaire, ainsi que sa répartition dans le groupe témoin, devra être de nature à permettre l'application de normes appropriées à l'évaluation de l'efficacité, dont l'analyse finale sera sans équivoque sur le plan statistique et biologique. Les infections multiples sont acceptables, pourvu que la charge parasitaire de chacun des helminthes soit adéquate chez la majorité des animaux témoins.

Si tous les animaux du groupe témoin sont infectés, il est possible de calculer la limite inférieure de la moyenne géométrique de la charge parasitaire de ce groupe, au seuil de confiance à 95%; l'infection sera jugée adéquate si cette valeur est supérieure à 10% de la moyenne géométrique de la charge parasitaire du groupe. Si, par ailleurs, un certain nombre d'animaux témoins ne sont pas infectés (présence de valeurs « 0 ») il conviendra de substituer la médiane à la moyenne géométrique et de procéder tel que décrit plus haut. Indépendamment de la méthode de calcul utilisée, une infection adéquate doit être confirmée chez au moins six animaux du groupe témoin, tel que requis dans les directives spécifiques qui s'adressent à chacune des espèces animales cibles.

4.6 Portion aliquote

Le volume individuel des portions aliquotes doit être de l'ordre de 2% du volume de l'organe, au minimum. Le recours à des portions aliquotes de moindre volume doit être justifié.

5 - Normes d'efficacité

Les données suivantes sont essentielles à la validation de chacune des indications spécifiques d'un anthelminthique: (1) l'efficacité, mesurée à partir des données transformées (moyennes géométriques, données de plusieurs études mises en commun, s'il y a lieu), doit s'avérer égale ou supérieure à 90% (*i.e.* taux d'élimination parasitaire de 90% ou plus); (2) la différence observée entre la numération parasitaire dans le groupe témoin et le groupe soumis au traitement doit être significative au seuil de $p < 0,05$, sur le plan statistique. Cependant, lorsque le traitement antiparasitaire a pour objectif principal de prévenir la contamination des pâturages associée à l'épizootiologie des helminthes gastro-intestinaux, des normes plus rigides pourraient être envisagées. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, le lecteur est prié de consulter les directives spécifiques à chacune des espèces animales cibles. Dans certains cas, une norme d'efficacité inférieure à 90% pourra s'avérer acceptable, *e.g.*, dans le cas où aucun autre produit n'est homologué contre une infection parasitaire spécifique.

6 - Indication anthelminthique: définition

La nature de chacune des indications anthelminthiques proposées sur l'étiquette sera fondée sur l'identification du parasite, en tenant compte des divers stades de son cycle évolutif: forme adulte, stade larvaire en voie de développement, stade larvaire inhibé ou hypobiotique. La forme binominale latine est appropriée à la description de la forme adulte des helminthes. L'identification des parasites exclusivement selon le Genre peut être acceptable pour leurs formes larvaires non différenciées au niveau de l'espèce, lorsque plus d'une espèce appartient au Genre particulier du parasite. Dans tous les cas où les helminthes seront identifiés selon le Genre et l'espèce, leur présence

individuelle devra être corroborée à l'aide d'au moins deux études de confirmation posologique.

B. Études spécifiques

L'évaluation de l'efficacité anthelminthique est fondée sur les résultats de trois types d'études expérimentales: études de détermination posologique, études de confirmation posologique et études effectuées sur le terrain (« *field studies* »). En outre, certaines études spéciales sont requises pour démontrer la persistance d'activité d'un anthelminthique (études de rémanence).

1 - Études de détermination posologique

Ces études ont pour but de déterminer la posologie spécifique d'un médicament qui est appropriée pour l'espèce cible. Ces études peuvent être effectuées à l'aide du médicament sous sa forme posologique définitive ou sous une autre forme (le cas échéant, ce choix devra être justifié). Pour certaines autorités gouvernementales, en autant que la posologie sera déterminée d'une autre manière mais de façon appropriée, des études formelles de détermination posologique ne seront pas exigées lors de la présentation du dossier d'homologation. La posologie optimale des médicaments génériques ayant été établie pour le médicament de référence (déjà homologué), aucune étude de détermination posologique ne sera exigée pour les médicaments génériques.

Pour les anthelminthiques à large spectre d'activité, les études de détermination posologique devront inclure un parasite limitatif (voir Terminologie), sans égard à sa prévalence. Afin de sélectionner judicieusement les parasites utilisés pour ces études, le fabricant devra tenir compte, pour chacun des parasites proposés sur l'étiquette, de ses effets sur la santé des animaux infectés. Il va sans dire que les considérations qui précèdent ne s'appliquent pas dans le cas où l'indication anthelminthique n'intéresse qu'un seul parasite, e.g. *Dirofilaria immitis*. La posologie efficace d'un anthelminthique devra être ratifiée par les résultats d'études de confirmation posologique.

Internationalement reconnu, le concept expérimental qui suit peut être appliqué à la réalisation des études de détermination posologique. Quatre groupes expérimentaux y sont traités selon les posologies suivantes: 0 X (groupe témoin, non traité), 0,5 X, 1 X et 2 X, « X » représentant la posologie anticipée du médicament. S'il y a lieu, il est suggéré que l'échelle de valeurs posologiques soit établie à partir des données d'études préliminaires d'efficacité; la posologie anticipée y sera nécessairement incluse. Il conviendra de justifier la posologie sélectionnée au terme de ces études. Pour chacun des parasites sélectionnés pour réaliser ces études, les groupes expérimentaux comprendront, au minimum, six animaux adéquatement infectés; un nombre accru de sujets dans chacun des groupes expérimentaux. En cas de doute quant à la charge parasitaire des animaux de l'étude, on doit utiliser.

Ces études devraient être effectuées à l'aide de parasites adultes, à moins qu'elles ne concernent un parasite limitatif sous forme larvaire ou qu'elles ciblent un parasite spécifique à sa forme larvaire (e.g. *Dirofilaria immitis*). Quoique des animaux naturellement infectés puissent être utilisés, le mode d'infection par induction artificielle est préférable dans le cas des études de détermination posologique. Les infections peuvent être artificiellement induites à partir de souches d'helminthes maintenues viables en laboratoire, ou de spécimens régionaux typiques, d'isolation récente (voir Terminologie).

2 - Études de confirmation posologique

Les études de confirmation posologique doivent être réalisées à l'aide de la forme posologique finale du médicament, *i.e.*, celle que le fabricant se propose de commercialiser. L'inclusion de souches parasitaires reconnues résistantes est à proscrire pour la réalisation de ces études. De préférence, l'évaluation de l'efficacité contre la forme adulte des parasites devrait être effectuée chez des animaux naturellement infectés; toutefois, l'une de ces études peut être réalisée chez des animaux soumis à une infection provoquée à l'aide d'isolats régionaux de parasites, de récolte récente. Pour ce qui est des parasites rares (voir Terminologie), ces études peuvent être réalisées à l'aide de souches maintenues viables en laboratoire; en outre, il n'est pas dans ce cas indispensable qu'elles soient réalisées dans la région spécifique où le fabricant se propose de commercialiser le médicament. La confirmation de l'efficacité contre les formes larvaires devrait s'effectuer chez des animaux infectés artificiellement; le fabricant devra justifier toute déviation à cette recommandation. Finalement, l'évaluation de l'efficacité contre les formes larvaires inhibées devrait être réalisée chez des animaux naturellement infectés.

Chaque indication anthelminthique spécifique devra être confirmée par les résultats d'au moins deux études contrôlées (ou deux études critiques, dans le cas où ce procédé expérimental s'avérera approprié). Ce qui précède constitue une exigence minimale relativement à la confirmation de l'efficacité contre des souches variées d'helminthes, chez des animaux soumis à des conditions diverses d'élevage (*i.e.*, localisation géographique, conditions climatiques, mode de gestion). Au moins une de ces études devrait être réalisée dans la région où il est proposé de commercialiser le médicament; il importe que les deux études soient effectuées dans un milieu représentatif des diverses conditions selon lesquelles le médicament sera ultimement utilisé. Pour les parasites rares, il n'est pas indispensable dans ce cas que les études soient réalisées dans la région spécifique où le fabricant se propose de commercialiser le médicament. Il est possible d'utiliser les résultats d'une étude de détermination posologique et de les mettre en commun avec ceux d'une étude de confirmation posologique, afin de satisfaire aux exigences minimales (*i.e.*, au moins deux études), pourvu que les deux études aient été réalisées à l'aide de la forme posologique finale du médicament, administré selon les directives de l'étiquette.

Pour chacune de ces études, il est recommandé d'utiliser au moins six animaux adéquatement infectés dans chacun des groupes de traitement; le protocole expérimental devra définir le degré acceptable de l'infection naturelle ou induite artificiellement. Il est important de confirmer l'infection parasitaire désirée (*i.e.*, identification du parasite et stade de son cycle évolutif) chez un nombre suffisant de sujets expérimentaux au tout début de l'étude, avant l'administration des traitements, afin de s'assurer que chacun des groupes expérimentaux comprendra au moins six animaux au terme de l'étude (voir nos recommandations relatives au calcul de l'efficacité).

3 - Études d'efficacité réalisées sur le terrain (« *field trials* »)

Ces études doivent être réalisées à l'aide de la forme posologique finale du médicament, *i.e.*, celle que le fabricant se propose de commercialiser. Le nombre de ce type d'étude, de même que le nombre de sujets expérimentaux sélectionnés pour chacune, varieront en fonction des critères suivants: (1) l'espèce animale cible; (2) la localisation géographique; (3) certaines particularités locales ou régionales susceptibles d'influencer les résultats. Le nombre d'animaux témoins, *i.e.* animaux non traités ou traités à l'aide d'un antiparasitaire déjà homologué dont le profil d'efficacité et d'innocuité est bien connu (témoins positifs), doit représenter au minimum 25% du

nombre d'animaux traités. Pratiquement, les termes « particularités locales » et « particularités régionales » signifient que l'étude sera réalisée dans un pays spécifique ou encore dans un lieu géographique défini, caractérisé par des conditions climatiques ou des méthodes d'élevage particulières (voir Terminologie). Afin d'en arriver à un nombre approprié de sujets expérimentaux, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une étude multicentrique, regroupant plusieurs essais de moindre envergure réalisés selon des conditions locales ou régionales similaires. Il appartiendra aux autorités locales d'homologation de justifier leurs exigences quant au nombre d'études requises ou au nombre d'animaux que chacune d'elles doit comprendre. Le médicament doit toujours être évalué chez l'espèce cible (âge, classe, type de production) mentionnée sur l'étiquette.

4 - Études de rémanence

De nos jours, les médicaments antiparasitaires à large spectre peuvent avoir une persistance d'activité résultant de l'activité résiduelle de leur principe actif ou des métabolites qui en dérivent. Cet effet rémanent ne peut être démontré qu'en faisant appel à la numération des vers, la numération de leurs oeufs par gramme de fèces ne correspondant que très imparfaitement à la charge parasitaire réelle de l'animal infecté. Chaque indication de persistance d'activité doit être déclarée pour une période de temps spécifique, en jours; toute période d'activité rémanente inférieure à sept jours ne constitue pas une indication valide de cette activité. Étant donné que le protocole expérimental susceptible de démontrer un telle activité variera selon l'espèce animale cible, nous vous prions de vous référer aux directives spécifiques qui ont été établies pour chacune des espèces.

Tel que requis pour les études de confirmation posologique, chaque indication d'effet rémanent, de durée déterminée pour un parasite spécifique, doit être fondée sur les résultats d'au moins deux études contrôlées comprenant un minimum de six sujets expérimentaux par groupe (groupe témoin vs groupe traité). Le protocole expérimental devra définir quantitativement le concept d'infection parasitaire adéquate. Les indications de persistance d'activité seront exclusivement réservées à des parasites dûment identifiés selon le Genre et l'espèce.

REMERCIEMENTS

Le groupe de travail remercie J Reid (FEDESA, EU), L Maes (FEDESA, EU), T Kennedy (AHI, USA), P Jones (EMEA), J Messenheimer (FDA/CVM, USA), D J Shaw (EU), M Lamb (FDA/CVM, USA), A Nevius (FDA/CVM, USA), K Hamamoto (JMAFF, Japan) and N Hirayama (JMAFF, Japan) pour leur aide.

TERMINOLOGIE

BONNES PRATIQUES CLINIQUES - Ensemble de recommandations destinées à promouvoir la qualité et la validité des données recueillies au cours des études expérimentales. Ces recommandations s'appliquent au processus organisationnel ainsi qu'aux conditions qui prévalent lors de la planification et de l'exécution sous surveillance de ces études, de même qu'aux méthodes utilisées pour recueillir les données et en rendre compte.

CIVH - Coopération Internationale Vétérinaire sur l'Harmonisation.

EFFICACITÉ - Degré d'élimination parasitaire (*i.e.* 90% ou plus) requis pour étayer toutes les indications de l'étiquette relatives aux parasites spécifiques qui y sont énumérés. L'efficacité antiparasitaire sera calculée à partir de l'ensemble des données (moyennes géométriques des numérations de parasites) recueillies au terme des études contrôlées, réalisées aux fins de détermination et de confirmation de la posologie efficace d'un médicament antiparasitaire donné.

ÉTUDE CRITIQUE - Procédé expérimental au cours duquel le nombre d'helminthes éliminés dans les matières fécales de l'animal après le traitement est ajouté au nombre d'helminthes recueillis dans l'intestin à la nécropsie, ce total correspondant à la charge parasitaire au moment du traitement. Le calcul de l'efficacité(%) comme suit:

$$\text{Efficacité (\%)} = \frac{0 E}{(0 E - 0 N)} \times 100$$

0 étant le nombre moyen de parasites;

E représentant les parasites expulsés dans les matières fécales;

N représentant les parasites retrouvés à la nécropsie.

ÉTUDE CONTRÔLÉE - Procédé expérimental destiné à évaluer l'efficacité d'un anthelminthique à l'aide d'au moins deux groupes d'animaux, l'un témoin et l'autre traité. Au départ, des animaux adéquatement infectés sont également répartis entre les deux groupes. Ensuite, après un intervalle approprié entre le moment du traitement et celui de l'abattage, tous les animaux sont sacrifiés et soumis à la nécropsie; à ce moment, on procède à l'identification et à la numération des parasites dans les organes cibles. Le calcul de l'efficacité s'effectue comme suit:

$$\text{Efficacité (\%)} = \frac{(0 T - 0 \blacksquare)}{0 T} \times 100$$

0 étant le nombre moyen de parasites;

T représentant le groupe témoin;

■représentant le groupe traité.

L'étude contrôlée constitue le procédé de choix lorsque les deux groupes d'animaux sont formés d'un nombre égal de sujets expérimentaux.

ÉTUDE DE CONFIRMATION POSOLOGIQUE - Étude *in vivo*, réalisée dans le but de confirmer l'efficacité d'une forme posologique spécifique, administrée selon une posologie déterminée. Ce type d'étude peut se réaliser en laboratoire ou selon les conditions pratiques d'un élevage commercial.

ÉTUDE DE DÉTERMINATION POSOLOGIQUE - Étude *in vivo*, dont l'objectif essentiel est de déterminer la posologie efficace optimale (ou les limites d'efficacité d'une échelle posologique) d'un médicament en général.

ÉTUDE SUR LE TERRAIN - Étude d'envergure, réalisée à l'aide d'une population substantielle d'animaux, dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un médicament vétérinaire administré selon les conditions normales des élevages commerciaux (grands animaux) ou de la pratique vétérinaire (animaux de compagnie, patients d'une clinique ou d'un hôpital vétérinaire).

INDICATION - Dans la liste des indications de l'étiquette d'un anthelminthique, mention spécifique d'un parasite (Genre et espèce; forme parasitaire adulte, larvaire, ou ces deux formes) contre lequel le médicament est efficace à 90% ou plus.

INFECTION ADÉQUATE (Concept d') - Degré d'infection parasitaire naturelle ou induite artificiellement, tel que défini dans le protocole expérimental d'une étude. Cette mesure est essentielle à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un anthelminthique, fondée sur la numération parasitaire comparative des animaux témoins et des animaux traités.

ISOLAT DU TERRAIN - Collection restreinte d'une population d'helminthes recueillis dans une région donnée au cours des dix dernières années. Destinés à l'évaluation de l'efficacité anthelminthique, ces parasites constituent au plan épidémiologique un échantillon représentatif de la région; ils ont été caractérisés selon les critères suivants: source, date et lieu précis de leur prélèvement, exposition antérieure aux anthelminthiques et procédé de conservation.

LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE - Pays ou ensemble de pays auxquels ces directives sont destinées: Japon, Union Européenne, États-Unis d'Amérique et Australie/Nouvelle Zélande.

MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE - Pour être homologué, un médicament générique doit incorporer, à la même concentration, le même principe actif que l'on retrouve dans un produit de référence déjà approuvé dans un pays donné; en outre, la bioéquivalence entre les deux produits doit être démontrée. Prière de consulter les autorités locales de réglementation pour obtenir des renseignements spécifiques relativement à l'homologation des médicaments génériques.

PARASITE LIMITATIF (sur le plan posologique) - Parasite qui sera identifié au cours des études de détermination posologique et qui déterminera la posologie selon laquelle ce parasite sera éliminé à 90% ou plus. Le taux d'élimination résultant de toute posologie moindre sera inférieur à 90% pour le parasite limitatif, alors qu'il pourra s'avérer adéquat (90% et plus) pour d'autres parasites (non limitatifs).

PARASITE RARE - Espèce parasitaire de faible prévalence, capable ou non de provoquer une infection substantielle au point de vue clinique (morbidité, symptomatologie); les parasites de faible prévalence sont habituellement confinés à une région donnée.

QUALITÉ ALIQUOTE – Échantillon de volume connu du contenu gastro intestinal ou autre (poumons, etc.) collecté afin de déterminer le nombre de parasites.

RÉGION - Lieu géographique défini, caractérisé par des conditions climatiques ou par des méthodes d'élevage particulières, ou encore par la présence d'une population de parasites résistants à la thérapie antiparasitaire conventionnelle.

SOUCHE DE LABORATOIRE - Collection restreinte d'une population d'helminthes recueillis dans une région donnée il y a au moins dix ans. Ces helminthes ont été caractérisés et maintenus en ségrégation au laboratoire. La ségrégation se fonde sur une caractéristique particulière de l'échantillon, essentielle à la réalisation de certains objectifs précis de recherche. (e.g., la population sera reconnue résistante à un ou plusieurs antiparasitaires spécifiques).