

Bilag I

Fortegnelse over lægemidlets navn, lægemiddelform, styrke, dyreart, indgivelsesvej(e) og indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlems stat	Ansøger eller indehaver af markedsføring stilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid
Det Forenede Kongerige	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisat til infusionsvæske, opløsning	Lyofilisat til infusionsvæske, opløsning	500 mg	Heste	Enkeltdosis (behandling kan gentages i samråd med veterinærkirurgen) Intravenøs anvendelse	1 mg/kg legemsvægt (5 ml rekonstitueret opløsning pr. 100 kg)	Nul dage Må ikke anvendes til lakterende dyr, der producerer mælk bestemt til menneskeføde
Tyskland	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisat til infusionsvæske, opløsning	Lyofilisat til infusionsvæske, opløsning	500 mg	Heste	Enkeltdosis (behandling kan gentages i samråd med veterinærkirurgen) Intravenøs anvendelse	1 mg/kg legemsvægt (5 ml rekonstitueret opløsning pr. 100 kg)	Nul dage Må ikke anvendes til lakterende dyr, der producerer mælk bestemt til menneskeføde

Bilag II

Faglige konklusioner og begrundelse for suspendering af eller afslag på markedsføringstilladelse

Samlet resumé af den faglige vurdering af TILDREN 500 mg lyofilisat til infusionsvæske, opløsning

1. Indledning

TILDREN 500 mg, lyofilisat til infusionsvæske, opløsning, (tiludronsyre) er et lægemiddel, der indiceres som en hjælp i behandlingen af de kliniske tegn på halten i forbindelse med spat kombineret med et kontrolleret motionsprogram hos heste på over tre år.

En uoverensstemmelse mellem medlemsstaterne vedrørende lægemidlets virkning blev ikke løst. Ifølge Belgien og Sverige blev der ikke påvist en statistisk signifikant virkning af lægemidlet i den kliniske undersøgelse foretaget i henhold til den anbefalede dosering. Belgien og Sverige vurderede således, at benefit/risk-forholdet for Tildren var negativt, idet lægemidlets virkning ikke var blevet påvist med tilstrækkelig sikkerhed.

CVMP blev anmodet om at vurdere, hvorvidt Tildrens virkning var blevet påvist, og om at konkludere, hvorvidt lægemidlets benefit/risk-forhold er positivt eller negativt.

2. Vurdering af Tildrens virkning

Spat er en degenerativ ledsygdom, som er kendetegnet ved ændringer i knoglemodelleringen, nedbrydelse af ledbrusken og marginal osteofytdannelse. Sådanne læsioner i haseleddet forårsager forskellige grader af halten, ofte med en snigende begyndelse, og kan føre til fuldstændig ankylose i de berørte led i sygdommens senere stadier. Det er normalt, at heste med denne sygdom har en nedsat præstationsevne.

Tiludronat tilhører bifosfonatfamilien. Det virker ved primært at hæmme de modne osteoklaster, som er de celler, der resorberer knoglerne. Tiludronat indarbejdes i knoglematricen og osteoklasterne, hvor det påvirker ATP-afhængige intracellulære enzymer, der forårsager apoptose. Hæmning af osteoklasterne medfører hæmning af knogleresorptionen. Idet knogleresorption og knogledannelse er to forbundne processer, der er ansvarlige for integriteten af knoglernes mekaniske egenskaber, medfører hæmning af knogleresorption sekundært en nedsat knogledannelse og, som følge heraf, nedsat remodellering. Ved at hæmme knogleresorption har tiludronat en regulerende virkning på knoglemetabolismen i situationer med omfattende knogleresorption. Tiludronat betragtes som smertelindrende, idet knoglesygdomme med forøget osteoklastisk resorption ofte er forbundet med smerte. Tiludronat hæmmer endvidere enzymsekretionen af kondrocytter eller synovialceller. Disse enzymer er ansvarlige for nedbrydelsen af ledbruskmatrixen. Tiludronat har antiinflammatoriske og antiartritiske egenskaber, idet det virker på makrofager.

Der blev foretaget to kliniske undersøgelser på feltbetingelser. Den første kliniske undersøgelse blev foretaget i overensstemmelse med god klinisk praksis (GCP) for at vurdere virkningen og tolerancen af tiludronsyre i behandlingen af tre kliniske tilstande, herunder spat, og sammenligne to doseringsregimer med behandling med placebo (kun vehikel). I vurderingen i forbindelse med denne udtalelse medtages dog kun heste, der lider af spat og behandles med 0,1 mg/kg/dag i 10 dage.

Den anden kliniske undersøgelse blev foretaget i overensstemmelse med god klinisk praksis (GCP) for at vurdere virkningen og sikkerheden af tiludronsyre givet som enkeltinfusion med en dosis på 1 mg/kg legemsvægt i behandlingen af spat hos heste.

I den første undersøgelse blev der udvalgt en række kriterier med henblik på at evaluere virkningen, herunder scoreværdien for halten, behandlingsrespons, smerteeffekt på leddets palpation eller mobilisation, respons på fleksionstest og aktivitetsniveau. I en supplerende analyse vurderede man desuden, hvor stor en procentdel af hestene der var fri for halten eller kun led af minimal halten, og hvor stor en procentdel af hestene der havde et normalt aktivitetsniveau.

Halten forbedredes i både behandlingsgruppen og placebogruppen, men der var ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.

I den anden undersøgelse blev virkningen bedømt på baggrund af kriterierne for scoreværdien for halten og aktivitetsniveau vurderet i henhold til dyrtype og kombinationen af ændringer i scoreværdi for halten og aktivitetsniveau. Dataene viser en behandlingseffekt på halten, mens det blev vurderet som uafklaret, hvilken rolle motion spillede i forbindelse med behandlingen. Den markante forbedring i placebogruppen var uventet og kan have været påvirket af samtidig behandling med NSAID'er og det specifikke motionsprogram.

På den anden side er behandling med Tildren blevet associeret med mavesygdomme. Ikke desto mindre viste analyser af den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport, at antallet af alvorlige bivirkninger var lavt, og CVMP konkluderede, at der ikke var nogen alvorlige betænkeligheder i forbindelse med lægemidlets sikkerhed.

En række andre spørgsmål blev rettet til indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende dosering, præciseringer i forbindelse med de statistiske analyser, samtidig behandling med NSAID'er og betydningen af motion.

Med hensyn til dosering svarede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der ikke findes nogen eksisterende model hos heste til at imitere spat, og at dosis var ekstrapoleret fra en model for knogleresorption hos rotter gennem anvendelse af allometrisk ekstrapolering. Man mente, at den valgte dosis havde vist sig at danne koncentrationer i knoglerne, som lå inden for de koncentrationer, som havde vist sig at hæmme knogleresorption in vitro, og at den anvendte farmakokinetiske og farmakodynamiske model var tilstrækkelig til at fastsætte en farmakologisk aktiv dosis ved anvendelse af en markør for knogleresorption. Dosen på 1 mg/kg blev valgt som den dosis, der bevirkede en hæmning af knogleresorptionen på cirka 75 %.

Med hensyn til den samtidige behandling med NSAID'er konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der ikke var nogen statistiske forskelle mellem behandlingsgruppen og placebogruppen under NSAID-behandling, og havde derfor ikke medtaget denne behandling i den statistiske analyse.

Med hensyn til betydningen af motion konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at variationen i motion var blevet kontrolleret for at undgå påvirkning af den objektive evaluering af virkningen af behandlingen med Tildren.

CVMP konkluderede imidlertid, at de argumenter, der blev fremført af indehaveren af markedsføringstilladelsen, ikke var tilstrækkelige til at påvise lægemidlets virkning på baggrund af de fremsendte data, og der var fortsat betænkeligheder med hensyn til betydningen af de variable motionsprogrammer og den samtidige behandling med NSAID'er.

Begrundelse for afslag på udstedelse af markedsføringstilladelse

Det vurderes, at der er betydelige mangler i de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt til underbygning af lægemidlets virkning.

Da der ikke kunne påvises nogen fordele ved denne komponent, er benefit/risk-forholdet for lægemidlet negativt og udgør derfor en uacceptabel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed og for miljøet.

Betingelse for ophævelse af suspenderingen

Virkningen af Tildren i behandlingen af spat hos heste skal påvises gennem forelæggelse af relevante data fra feltundersøgelser, som tydeligt påviser, at indgivelse af lægemidlet i tilstrækkelig dosis viser en specifik fordel uden relation til den samtidige behandling med NSAID'er eller specifikke motionsprogrammer for den enkelte hest.