

Anhang I

**Verzeichnis der bezeichnungen, darreichungsformen,
stärken des tierarzneimittels, tierarten, arten der
anwendung und inhaber der genehmigung für das
inverkehrbringen in den mitgliedstaaten**

Mitglied- staat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasie- bezeich- nung	Darreichungs- form	Stärke	Tierart	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis	Wartezeit
Vereinigtes Königreich	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusions- lösung	Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung	500 mg	Pferde	Einmal (die Behandlung kann auf Anraten des Tierarztes wiederholt werden) Intravenöse Anwendung	1 mg/kg Körpergewicht (5 ml rekonstituierte Lösung pro 100 kg)	Null Tage Darf nicht bei laktierenden Tieren angewendet werden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist
Deutsch- land	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusions- lösung	Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung	500 mg	Pferde	Einmal (die Behandlung kann auf Anraten des Tierarztes wiederholt werden) Intravenöse Anwendung	1 mg/kg Körpergewicht (5 ml rekonstituierte Lösung pro 100kg)	Null Tage Darf nicht bei laktierenden Tieren angewendet werden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist

Anhang II

**Wissenschaftliche schlussfolgerungen und begründung für
das ruhen oder die versagung der genehmigung für das
inverkehrbringen**

Komplette zusammenfassung der wissenschaftlichen beurteilung von TILDREN 500 mg lyophilisat zur herstellung einer infusionslösung

1. Einleitung

TILDREN 500 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung (Tiludronsäure) ist ein Arzneimittel, das zur Unterstützung der Behandlung von klinischen Zeichen der Lahmheit bei Knochenspat in Kombination mit einem geregelten Bewegungsprogramm bei Pferden im Alter von über 3 Jahren angezeigt ist.

Unterschiedliche Auffassungen der Mitgliedstaaten über die Wirksamkeit des Arzneimittels wurden nicht beigelegt. Nach Auffassung Belgiens und Schwedens zeigte die klinische Prüfung, die mit der empfohlenen Dosierung durchgeführt wurde, keine statistisch signifikante Wirkung des Arzneimittels. Deshalb vertraten Belgien und Schweden die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Tildren negativ war, da die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht hinreichend nachgewiesen worden war.

Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde gebeten, zu beurteilen, ob die Wirksamkeit von Tildren nachgewiesen worden war, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis abschließend zu bewerten.

2. Beurteilung der Wirksamkeit von Tildren

Knochenspat ist eine degenerative Gelenkerkrankung, die durch Veränderungen des Knochenaufbaus, Zerstörung von Gelenkknorpel und Bildung von Randosteophyten gekennzeichnet ist. Solche Schädigungen im Sprunggelenk verursachen verschiedene Grade der Lahmheit, oft mit schleichendem Beginn, und führen in den späteren Stadien der Krankheit zu einer vollständigen Versteifung der betroffenen Gelenke. Häufig ist die Leistungsfähigkeit der betroffenen Pferde eingeschränkt.

Tiludronat gehört zur Gruppe der Bisphosphonate. Seine Hauptzielzelle ist der reife Osteoklast, der für die Knochenresorption verantwortlich ist. Tiludronat wird in die Knochenmatrix und die Osteoklasten aufgenommen, wo es auf ATP-abhängige intrazelluläre Enzyme einwirkt und zur Apoptose führt. Die dadurch bewirkte Osteoklastenhemmung ist somit eine Hemmung der Knochenresorption. Da die Knochenresorption und die Knochenbildung zwei miteinander verbundene Prozesse sind, die für die Aufrechterhaltung der mechanischen Knocheneigenschaften sorgen, führt die Hemmung der Knochenresorption sekundär zu einer Verlangsamung der Knochenbildung und daher auch zu einer Verlangsamung des Knochenumbaus. Durch die Hemmung der Knochenresorption wirkt Tiludronat in Situationen, in denen ein übermäßiger Knochenabbau stattfindet, als Regulator des Knochenstoffwechsels. Tiludronat gilt als schmerzlindernd, da Knochenerkrankungen mit erhöhter osteoklastischer Knochenresorption häufig mit Schmerzen verbunden sind. Außerdem hemmt Tiludronat die Enzymsekretion von Chondrozyten oder Synovialzellen. Diese Enzyme sind für den Abbau der Gelenkknorpelmatrix verantwortlich. Tiludronat hat entzündungshemmende und antiarthritische Eigenschaften, indem es auf Makrophagen wirkt.

Zwei klinische Studien wurden unter Feldbedingungen durchgeführt. Die erste klinische Studie wurde nach GCP-Vorschriften durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tiludronsäure bei der Behandlung von drei klinischen Krankheitsbildern einschließlich Knochenspats zu untersuchen und zwei Dosierungsschemata mit einer Placebobehandlung (nur Gabe eines Trägers) zu vergleichen. In der Bewertung für dieses Gutachten wurden jedoch nur diejenigen

Pferde berücksichtigt, die an Knochenspat litten und 10 Tage lang mit 0,1 mg/kg/Tag behandelt wurden.

Die zweite klinische Studie wurde nach GCP-Vorschriften durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tiludronsäure als Einzelinfusion in der Dosis von 1 mg/kg KG zur Behandlung von Knochenspat bei Pferden zu untersuchen.

In der ersten Studie wurde die Wirksamkeit mit einer Reihe von Kriterien, wie z. B. Lahmheits-Score, Ansprechen auf die Behandlung, Wirkung auf Schmerzen bei Palpation oder Mobilisation der Extremität, Reaktion auf den Flexionstest und Grad der Aktivität, beurteilt. In einer zusätzlichen Analyse wurden der Anteil der Pferde ohne oder mit minimaler Lahmheit und der Anteil der Pferde mit normaler Aktivität bestimmt.

Sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe besserte sich die Lahmheit, doch es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der zweiten Studie wurde die Wirksamkeit nach den Kriterien Lahmheits-Score, Bewegungsaktivität in Abhängigkeit von der Art der Tiere und nach der Kombination der Veränderungen des Lahmheits-Scores und der Bewegungsaktivität beurteilt. Die Daten belegen eine Wirkung der Behandlung auf die Lahmheit, während die Bedeutung der Bewegung in Verbindung mit der Behandlung unklar blieb. Die ausgeprägte Besserung in der Placebogruppe war unerwartet und könnte durch eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und das spezielle Bewegungsprogramm beeinflusst gewesen sein.

Die Behandlung mit Tildren war allerdings auch mit abdominalen Beschwerden verbunden. Die Analyse des regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichtes (PSUR) ergab jedoch, dass die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen gering war, und der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass keine wesentlichen Bedenken in Bezug auf die Sicherheit des Arzneimittels bestehen.

Dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) wurden eine Reihe von zusätzlichen Fragen zur Dosierung, Klärung der statistischen Analysen, Begleitbehandlung mit NSAR und zum Einfluss der Bewegung übermittelt.

In Bezug auf die Dosierung erläuterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass es beim Pferd kein Modell zur Simulation von Knochenspat gibt und die Dosis von einem Modell der Knochenresorption bei Ratten mittels allometrischer Extrapolation hochgerechnet wurde. Nach Auffassung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gezeigt, dass die gewählte Dosis Konzentrationen in Knochen herbeiführt, die im Bereich der Konzentrationen liegen, welche sich in In-vitro-Systemen als knochenresorptionshemmend erwiesen haben, und dass die verwendete PK/PD-Modellierung mit einem Marker der Knochenresorption geeignet war, um eine pharmakologisch aktive Dosis abzuleiten. Die Dosis von 1 mg/kg wurde als die Dosis gewählt, die eine Hemmung der Knochenresorption von etwa 75 % bewirkt.

In Bezug auf die Begleitbehandlung mit NSAR wies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf hin, dass keine statistischen Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe, die beide eine Behandlung mit NSAR erhalten hatten, bestand, weshalb diese Behandlung nicht in die statistische Analyse einbezogen wurde.

Zum Einfluss der Bewegung verwies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf, dass die Variation in der Bewegung kontrolliert worden war, um jeglichen Einfluss auf die objektive Beurteilung der Wirkung der Behandlung mit Tildren zu vermeiden.

Der CVMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten Argumente nicht ausreichten, um die Wirksamkeit mit den

vorgelegten Daten nachzuweisen, und es bestanden nach wie vor Bedenken in Bezug auf den Einfluss der unterschiedlichen Bewegungsprogramme und der gleichzeitigen Anwendung von NSAR.

Begründung für die versagung der genehmigung für das inverkehrbringen

Nach Ansicht des CVMP bestehen erhebliche Mängel in den Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zum Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels eingereicht wurden.

Infolgedessen ist in Ermangelung eines nachgewiesenen Nutzens dieser Komponente die Nutzen-Risiko-Analyse für das Arzneimittel negativ, weshalb es eine unannehmbar ernst zu nehmende Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt darstellt.

Bedingung für die aufhebung des ruhens der genehmigung

Die Wirksamkeit von Tildren zur Behandlung von Knochenspat bei Pferden sollte durch die Vorlage geeigneter Felddaten nachgewiesen werden, die klar belegen, dass die Verabreichung des Arzneimittels in einer ausreichenden Dosis einen spezifischen Nutzen zeigt, der unabhängig von der begleitenden Anwendung von NSAR oder pferdespezifischen Bewegungsprogrammen ist.