

Παράρτημα Ι

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές,
τις περιεκτικότητες των φαρμακευτικών προϊόντων
κτηνιατρικής χρήσης, τα είδη ζώων, την οδό (-ους)
χορήγησης και τους κατοχούς της άδειας κυκλοφορίας
στα κράτη μέλη**

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσ α ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Ηνωμένο Βασίλειο	CEVA Animal Health Limited	Λυοφιλοποιη μένο Tildren 500 mg για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Λυοφιλοποιημένο προϊόν για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.	500 mg	Ίπποι	Άπαξ (η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί κατόπιν συμβουλής κτηνιάτρου) Ενδοφλέβια χρήση	1 mg/kg σωματικού βάρους (5 ml ανασυσταμένου διαλύματος ανά 100 kg	Μηδέν ημέρες. Δεν επιτρέπεται η χρήση σε γαλακτοπαραγωγά ζώα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο
Γερμανία	CEVA Animal Health Limited	Λυοφιλοποιη μένο Tildren 500 mg για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Λυοφιλοποιημένο προϊόν για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.	500 mg	Ίπποι	Άπαξ (η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί κατόπιν συμβουλής κτηνιάτρου) Ενδοφλέβια χρήση	1 mg/kg σωματικού βάρους (5 ml ανασυσταμένου διαλύματος ανά 100 kg	Μηδέν ημέρες. Δεν επιτρέπεται η χρήση σε γαλακτοπαραγωγά ζώα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή ή την αρνηση χορήγησης αδειας κυκλοφορίας

Γενική περιληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του λυοφιλοποιημένου TILDREN 500 mg για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. Εισαγωγή

Το λυοφιλοποιημένο TILDREN 500 mg για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (τιλουδρονικό οξύ) είναι προϊόν το οποίο ενδείκνυται ως θεραπευτικό βοήθημα σε ίππους ηλικίας άνω των 3 ετών για την αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων της απόκλισης από το φυσιολογικό βάδισμα που σχετίζεται με περιοστίτιδα σε συνδυασμό με ελεγχόμενη άσκηση.

Η διαφωνία που προέκυψε μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος δεν επιλύθηκε. Σύμφωνα με το Βέλγιο και τη Σουηδία, η κλινική μελέτη που εκπονήθηκε βάσει της συνιστώμενης δόσης απέτυχε να καταδείξει στατιστικά σημαντική επίδραση του προϊόντος. Για τον λόγο αυτό, το Βέλγιο και η Σουηδία έκριναν ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Tildren ήταν αρνητική, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος δεν είχε καταδειχθεί επαρκώς.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) κλήθηκε να αξιολογήσει εάν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του Tildren και να αποφανθεί για τη σχέση οφέλους/κινδύνου.

2. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Tildren

Η περιοστίτιδα είναι εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων η οποία χαρακτηρίζεται από μεταβολές στη διαδικασία του οστικού σχηματισμού, από καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και σχηματισμό περιφερικών οστεοφύτων. Οι βλάβες στην άρθρωση του ταρσού προκαλούν διάφορους βαθμούς απόκλισης από το φυσιολογικό βάδισμα, συχνά με σοβαρές συνέπειες οι οποίες, κατά τα τελικά στάδια της νόσου, οδηγούν σε πλήρη ακύλωση των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Κατά κανόνα οι επιδόσεις των ίππων που προσβλήθηκαν από την εν λόγω νόσο είναι μειωμένες.

Η τιλουδρονάτη ανήκει στην οικογένεια των διφωσφονικών. Ο βασικός κυτταρικός στόχος της τιλουδρονάτης είναι ο ώριμος οστεοκλάστης, δηλαδή το κύτταρο που προκαλεί την οστική αποδόμηση. Η τιλουδρονάτη ενσωματώνεται στη θεμέλια ουσία των οστών και στους οστεοκλάστες επιδρώντας στα ενδοκυτταρικά ένζυμα που εξαρτώνται από την τριφωσφορική αδενοσίνη και οδηγεί σε απόπτωση. Η αναστολή των οστεοκλαστών έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της οστικής αποδόμησης. Δεδομένου ότι η ακεραιότητα των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού βασίζεται στη σύζευξη των διαδικασιών οστικής αποδόμησης και οστικής αναδόμησης, η αναστολή της αποδόμησης συνεπάγεται μείωση του ρυθμού οστικής αναδόμησης και, κατ' επέκταση, μείωση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής. Η τιλουδρονάτη, αναστέλλοντας την οστική αποδόμηση, δρα ως ρυθμιστής του οστικού μεταβολισμού σε περιπτώσεις αυξημένης οστικής αποδόμησης. Η τιλουδρονάτη θεωρείται ότι δρα αναλγητικά σε παθήσεις των οστών που εμφανίζουν αυξημένη οστεοκλαστική οστική αποδόμηση οι οποίες συχνά σχετίζονται με πόνο. Επιπλέον, η τιλουδρονάτη αναστέλλει την έκκριση ενζύμων από τα χονδροκύτταρα ή τα κύτταρα του αρθρικού υμένα. Τα συγκεκριμένα ένζυμα προκαλούν τη διάσπαση της θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου. Η τιλουδρονάτη, μέσω της δράσης της στα μακροφάγα, έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιαρθριτικές ιδιότητες.

Εκπονήθηκαν δύο κλινικές μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες. Η πρώτη κλινική μελέτη εκπονήθηκε σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (GCP) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας του τιλουδρονικού οξέος κατά τη θεραπεία 3 κλινικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της περιοστίτιδας, και για τη σύγκριση 2 δοσολογικών σχημάτων έναντι

εικονικού φαρμάκου (μόνο διαλύτης). Ωστόσο, στη διαδικασία της αξιολόγησης συμπεριλήφθησαν μόνο οι ίπποι με περιοστίτιδα που λάμβαναν 0,1 mg/kg την ημέρα επί 10 ημέρες.

Η δεύτερη κλινική μελέτη εκπονήθηκε σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (GCP) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του τιλουδρονικού οξέος χορηγούμενου σε μία δόση του 1 mg ανά kg σωματικού βάρους σε ίππους, για τη θεραπεία της περιοστίτιδας.

Στην πρώτη μελέτη επιλέχθηκαν διάφορα κριτήρια για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, όπως η βαθμολογία της απόκλισης από το φυσιολογικό βάδισμα, η απόκριση στη θεραπεία, ο πόνος κατά την ψηλάφηση ή η κινητοποίηση του άκρου, η απόκριση κατά τον έλεγχο κάμψης και το επίπεδο δραστηριότητας. Επιπλέον, το ποσοστό των ίππων χωρίς απόκλιση ή με ελάχιστη απόκλιση από το φυσιολογικό βάδισμα καθώς και το ποσοστό των ίππων με φυσιολογικό επίπεδο δραστηριότητας αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο συμπληρωματικής ανάλυσης.

Η απόκλιση από το φυσιολογικό βάδισμα βελτιώθηκε τόσο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία όσο και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, αλλά δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Στη δεύτερη μελέτη η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με κριτήρια τη βαθμολογία απόκλισης από το φυσιολογικό βάδισμα, το επίπεδο άσκησης (αξιολογήθηκε ανάλογα με τον τύπο του ζώου) και τον συνδυασμό των αλλαγών στη βαθμολογία απόκλισης από το φυσιολογικό βάδισμα και στο επίπεδο άσκησης. Τα δεδομένα καταδεικνύουν την επίδραση της θεραπείας στην απόκλιση από το φυσιολογικό βάδισμα ενώ δεν φαίνεται να έχει επίδραση η άσκηση σε συνδυασμό με τη θεραπεία. Η βελτίωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο ήταν μη αναμενόμενη και ενδέχεται να επηρεάστηκε από τη συντρέχουσα θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και το ειδικό πρόγραμμα άσκησης.

Επιπλέον, η θεραπεία με Tildren σχετίζεται με κοιλιακές διαταραχές. Παρόλα αυτά, η ανάλυση της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ/PSUR) κατέδειξε ότι ο αριθμός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μικρός και η CVMP απεφάνθη ότι δεν συντρέχουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος.

Διάφορες περαιτέρω απορίες υποβλήθηκαν στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σχετικά με τη δόση, την αποσαφήνιση των στατιστικών αναλύσεων, τη συντρέχουσα θεραπεία με ΜΣΑΦ και την επίδραση της άσκησης.

Σχετικά με τη δόση, ο ΚΑΚ αποκρίθηκε ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα μοντέλα με ίππους για την προσομοίωση της περιοστίτιδας και, ως εκ τούτου, η δόση προσδιορίστηκε μέσω αλλομετρικής παρέκτασης των τιμών οστικής αποδόμησης που προέκυψαν σε μοντέλο με αρουραίους. Ο ΚΑΚ θεώρησε ότι η επιλεγθείσα δόση παράγει συγκεντρώσεις στο οστό οι οποίες εμπίπτουν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που αναστέλλουν την οστική αποδόμηση σε συστήματα *in vitro* και ότι τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν επαρκή για την επίτευξη μιας φαρμακολογικά ενεργού δόσης βάσει δείκτη οστικής αποδόμησης. Η δόση 1 mg/kg επιλέχθηκε ως η δόση που αναστέλλει την οστική αποδόμηση κατά περίπου 75 %.

Σε ό,τι αφορά τη συντρέχουσα θεραπεία με ΜΣΑΦ, ο ΚΑΚ κατέληξε ότι δεν διαπιστώθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία και εικονικό φάρμακο με ΜΣΑΦ και, ως εκ τούτου, η συγκεκριμένη θεραπεία δεν συμπεριλήφθηκε στη στατιστική ανάλυση.

Σχετικά με την επίδραση της άσκησης, ο ΚΑΚ κατέληξε ότι οι μεταβολές στην άσκηση ήταν ελεγχόμενες ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε επίδραση στην αντικειμενική αξιολόγηση της θεραπείας με Tildren.

Παρόλα αυτά, η CVMP απεφάνθη ότι τα επιχειρήματα που παρουσίασε ο ΚΑΚ δεν ήταν επαρκή για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας βάσει των δεδομένων που παρασχέθηκαν και ότι οι

ανησυχίες σχετικά με την επίδραση των μεταβλητών προγραμμάτων άσκησης και της συντρέχουσας χορήγησης ΜΣΑΦ συνεχίζουν να υφίστανται.

Λογοι απορριψης της αιτησης χορηγησης αδειας κυκλοφοριας

Υπάρχουν σημαντικές ελλείψεις στα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, καθώς δεν καταδείχθηκε το όφελος του συστατικού αυτού, η ανάλυση κινδύνου-οφέλους για το προϊόν είναι αρνητική και επομένως αποτελεί σοβαρό, μη αποδεκτό κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου, των ζώων και για το περιβάλλον.

Προϋποθεση για την αρση της αναστολης

Η αποτελεσματικότητα του Tildren στη θεραπεία της περιοστίτιδας των ίππων πρέπει να αποδειχθεί μέσω της παροχής επαρκών δεδομένων υπό πραγματικές συνθήκες, τα οποία να καταδεικνύουν σαφώς ότι η χορήγηση κατάλληλης δόσης του προϊόντος παρέχει συγκεκριμένο όφελος που δεν σχετίζεται με τη συντρέχουσα χορήγηση ΜΣΑΦ ή με τα ειδικά προγράμματα άσκησης των ίππων.