

## **Allegato I**

**Elenco del nome, della forma farmaceutica, del dosaggio  
del medicinale veterinario, della specie animale, delle vie  
di somministrazione, del titolare dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio negli stati membri**

<b>Stato Membro</b>	<b>Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome di fantasia</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Modalità e via di somministrazione</b>	<b>Dose raccomandata</b>	<b>Tempo di sospensione</b>
Regno Unito	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizzato per soluzione per infusione	Liofilizzato per soluzione per infusione	500 mg	Cavallo	Somministrazione unica (il trattamento può essere ripetuto a giudizio del veterinario) Endovenosa	1 mg/kg p.c. (5 ml di soluzione ricostituita per 100 kg)	Zero giorni Uso non consentito in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.
Germania	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizzato per soluzione per infusione	Liofilizzato per soluzione per infusione	500 mg	Cavallo	Somministrazione unica (il trattamento può essere ripetuto a giudizio del veterinario) Endovenosa	1 mg/kg p.c. (5 ml di soluzione ricostituita per 100 kg)	Zero giorni Uso non consentito in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione o il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

# **Sintesi generale della valutazione scientifica di TILDREN 500 mg liofilizzato per la preparazione di una soluzione per infusione**

## **1. Introduzione**

TILDREN 500 mg, liofilizzato per la preparazione di una soluzione per infusione (acido tiludronico), è indicato quale trattamento adiuvante in presenza di segni clinici di claudicazione associata a spavenio osseo e in combinazione con un regime di esercizio fisico controllato per cavalli di oltre 3 anni di età.

L'efficacia del medicinale è stata oggetto di disaccordo non risolto tra gli Stati membri. Belgio e Svezia hanno ritenuto che lo studio clinico condotto al dosaggio raccomandato non abbia dimostrato un effetto statisticamente significativo del prodotto e pertanto hanno giudicato non favorevole il rapporto rischi/benefici di Tildren, non essendo stata sufficientemente dimostrata l'efficacia del prodotto.

Al CVMP è stato chiesto di valutare se l'efficacia di Tildren fosse stata dimostrata e di pronunciarsi sul rapporto rischi/benefici.

## **2. Valutazione dell'efficacia di Tildren**

Lo spavenio osseo è una malattia degenerativa delle articolazioni caratterizzata da modificazioni del modellamento osseo, distruzione della cartilagine articolare e da formazione marginale di osteofiti. Tali lesioni a carico dell'articolazione del garetto sono responsabili di claudicazione di varia gravità, spesso ad insorgenza insidiosa, che portano, agli ultimi stadi della malattia, alla completa anchilosì delle articolazioni interessate. Spesso nei cavalli colpiti si osserva una riduzione del rendimento.

Il tiludronato appartiene alla classe dei bifosfonati e ha come bersaglio cellulare principale gli osteoclasti maturi, ovvero le cellule deputate al riassorbimento osseo. Il tiludronato viene incorporato nella matrice ossea e negli osteoclasti e qui interviene sugli enzimi intracellulari ATP-dipendenti con conseguente apoptosi. L'inibizione degli osteoclasti che ne risulta impedisce il riassorbimento osseo. Riassorbimento osseo e formazione ossea sono due processi congiunti responsabili dell'integrità delle proprietà meccaniche del tessuto osseo; l'inibizione del riassorbimento osseo ha come effetto secondario il rallentamento della formazione di tessuto osseo e quindi un rallentamento del rimodellamento. Inibendo il riassorbimento osseo, il tiludronato agisce da regolatore del metabolismo osseo nelle situazioni di grave riassorbimento osseo. Il tiludronato è considerato un analgesico in quanto i disturbi ossei associati a marcato riassorbimento osseo osteoclastico sono spesso associati a dolore. Inoltre il tiludronato inibisce la secrezione enzimatica di condrociti o cellule sinoviali. Tali enzimi sono responsabili della degradazione della matrice cartilaginea delle articolazioni. Il tiludronato, agendo sui macrofagi, ha proprietà antinfiammatorie e antiartritiche.

Sono stati condotti due studi clinici in condizioni reali. Il primo studio è stato condotto conformemente alle GCP e mirava a verificare l'efficacia e la tolleranza dell'acido tiludronico nel trattamento di 3 patologie, tra cui lo spavenio osseo, e a confrontare due diversi regimi di dosaggio rispetto ad un placebo (solo come mezzo). Tuttavia ai fini del presente parere sono stati considerati solo i capi affetti da spavenio osseo e trattati con 0,1 mg/kg/die per 10 giorni.

Il secondo studio clinico è stato condotto conformemente alle GCP con l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza dell'acido tiludronico somministrato tramite unica infusione alla dose di 1 mg/kg p.c. nel trattamento dello spavenio osseo nel cavallo.

Nel primo studio è stata scelta una serie di criteri di valutazione dell'efficacia ovvero punteggio di claudicazione, risposta al trattamento, effetto del dolore sulla palpazione o la mobilizzazione dell'arto, risposta al test flessorio e livello di attività. Inoltre un'analisi complementare ha valutato la percentuale di cavalli senza o con minima claudicazione e la percentuale di cavalli con attività normale.

La claudicazione è migliorata sia nel gruppo trattato con il farmaco sia nel gruppo di controllo con placebo senza alcuna differenziazione statistica tra i gruppi.

Nel secondo studio l'efficacia è stata giudicata in base ai seguenti criteri: punteggio di claudicazione e livello di esercizio fisico (valutati in base al tipo di animale) e combinazione delle variazioni dei punteggi di claudicazione ed esercizio fisico. I dati dimostrano che il trattamento ha effetto sulla claudicazione, mentre non si è giunti a risultati conclusivi sul ruolo dell'esercizio fisico associato al trattamento. Il sensibile miglioramento osservato nel gruppo trattato con placebo è giunto inaspettato e su di esso può avere influito il concomitante trattamento con FANS e il programma specifico di esercizio fisico.

Per converso, il trattamento con Tildren è risultato associato a disturbi addominali. Tuttavia l'analisi del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) ha dimostrato che il numero di reazioni avverse gravi era contenuto e il CVMP ha concluso che non esistono seri timori sulla sicurezza del prodotto.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sono state rivolte altre richieste in merito a dosaggio, chiarimento sulle analisi statistiche, trattamento concomitante con FANS e influenza dell'esercizio fisico.

Per quanto riguarda il dosaggio, il titolare dell'AIC ha risposto che non esiste un modello equino in grado di simulare lo spavenio osseo e che la dose è stata ottenuta tramite estrapolazione allometrica utilizzando un modello di riassorbimento osseo del ratto. Il titolare dell'AIC ha ritenuto che fosse stato dimostrato che la dose selezionata produce concentrazioni ossee che rientrano nel range delle concentrazioni notoriamente in grado di inibire il riassorbimento osseo in vitro e che il modello farmacocinetico/farmacodinamico impiegato era idoneo per calcolare una dose farmacologicamente attiva utilizzando un marcatore del riassorbimento osseo. La dose di 1 mg/kg è stata scelta come quella che inibisce per circa il 75% il riassorbimento osseo.

Per quanto riguarda il trattamento concomitante con FANS, il titolare dell'AIC ha concluso che non vi sono differenze sul piano statistico tra gruppi trattati con il farmaco e con il placebo e con FANS e che pertanto non ha incluso tale trattamento nell'analisi statistica.

Per quanto riguarda il ruolo dell'esercizio fisico, il titolare dell'AIC ha concluso che la variazione nell'esercizio fisico era stata controllata in modo da evitare qualsiasi influenza su un'obiettiva valutazione degli effetti del trattamento con Tildren.

Il CVMP, tuttavia, ha concluso che le argomentazioni presentate dal titolare dell'AIC non erano adeguate per dimostrare l'efficacia considerando i dati presentati e che permanevano dubbi sull'influenza dei programmi di esercizio fisico variabile e dell'uso concomitante di FANS.

## **Motivi per il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Si ritiene che vi siano lacune significative nei dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno dell'efficacia del prodotto.

Pertanto, in mancanza di qualsiasi beneficio dimostrato del componente, il rapporto rischi-benefici del prodotto va considerato sfavorevole, con un grave e inaccettabile rischio per la salute umana o animale o per l'ambiente.

## **Condizioni per la revoca della sospensione**

L'efficacia di Tildren per il trattamento dello spavento osseo nel cavallo va dimostrata fornendo appropriati dati ottenuti in condizioni reali che dimostrino chiaramente che la somministrazione del prodotto in dose adeguata produce un beneficio specifico indipendente dall'impiego concomitante di FANS o di programmi di esercizio fisico specifici per il cavallo.