

I Priedas

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumo, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė	Pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas	Sugulvotas vaisto pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnis ir būdas	Rekomenduojama dozė	Išlauka
Jungtinė Karalystė	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizatas infuziniam tirpalui ruošti	500 mg	Arkliai	Vieną kartą (gydymą galima kartoti, rekomendavus veterinarijos gydytojui) Intraveninis	1 mg/kg kūno svorio (5 ml paruošto tirpalo 100 kg)	0 parų. Negalima naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.
Vokietija	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyophilisate for solution for infusion	Liofilizatas infuziniam tirpalui ruošti	500 mg	Arkliai	Vieną kartą (gydymą galima kartoti, rekomendavus veterinarijos gydytojui) Intraveninis	1 mg/kg kūno svorio (5 ml paruošto tirpalo 100 kg)	0 parų. Negalima naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui

II Priedas

Mokslinės išvados ir rekomendacijos sustabdyti rinkodaros teisės galiojimą arba nesuteikti rinkodaros teisės pagrindas

TILDREN 500 mg lyophilisate for solution for infusion **mokslinio įvertinimo bendroji santrauka**

1. Įvadas

TILDREN 500 mg, liofilizatas infuziniam tirpalui ruošti (tiludrono rūgštis), naudojamas kaip pagalbinė priemonė su kaulų špatu siejamo raišumo klinikiniais požymiais, pasireiškiantiems vyresniems kaip 3 metų arkliams, gydyti, tuo pat metu taikant kontroliuojamą pratimų režimą.

Valstybių narių nesutarimų dėl vaisto veiksmingumo pašalinti nepavyko. Belgijos ir Švedijos nuomone, atliktas klinikinis bandymas, kurio metu buvo skiriama rekomenduojama vaisto dozė, neįrodė statistiškai reikšmingo vaisto veiksmingumo. Kadangi vaisto veiksmingumas buvo nepakankamai įrodytas, Belgija ir Švedija laikėsi nuomonės, kad vaisto Tildren naudos ir rizikos balansas yra neigiamas.

Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) paprašyta įvertinti, ar Tildren veiksmingumas buvo įrodytas ir pateikti išvadą dėl vaisto naudos ir rizikos balanso.

2. Tildren veiksmingumo vertinimas

Kaulų špatas yra degeneracinė sąnarių liga, kuri sukelia kaulo struktūros pokyčius, sąnarių kremzlės irimą ir kraštinių osteofitų formavimąsi. Tokie kulkšnies sąnario pažeidimai sukelia įvairaus lygio raišumą, kurio pradžią dažnai yra sunku pastebėti ir kuris vėlesniuose ligos etapuose sukelia visišką pažeistų sąnarių ankilozę. Šia liga sergančių arklių aktyvumas dažnai sumažėja.

Tiludronatas priskiriamas prie bifosfonatų. Tiludronato pagrindinė tikslinė ląstelė yra subrendęs osteoklastas, kuris atlieka kaulo rezorbciją. Tiludronatas patenka į kaulų matricą ir osteoklastus, kur veikia nuo adenozino trifosfato priklausomus ląstelių fermentus ir sukelia jų apoptozę. Slopinant osteoklastus, slopinama ir kaulo rezorbcija. Kadangi kaulo rezorbcija ir kaulo formavimasis yra du tarpusavyje susiję procesai, kurie lemia kaulų mechaninių savybių vientisumą, slopinant rezorbciją lėtėja ir kaulo formavimasis bei lėčiau vyksta struktūros pokyčiai. Slopindamas kaulo rezorbciją, tiludronatas veikia kaip kaulo metabolizmo reguliatorius (kai vyksta aktyvi kaulo rezorbcija). Manoma, kad tiludronatas mažina skausmą, kadangi kaulo metabolizmo sutrikimai, esant padidėjusiai osteoklastinei kaulo rezorbcijai, dažnai yra susiję su skausmu. Be to, tiludronatas slopina chondrocitų arba sinovinių ląstelių fermentų išskyrimą. Dėl šių fermentų yra sąnarių kremzlės matrica. Veikdamas makrofagus, tiludronatas turi priešuždegiminį ir antiartrinį poveikį.

Natūraliomis sąlygomis atlikti du klinikiniai bandymai. Pirmasis klinikinis bandymas vadovaujantis gerąja klinikoje praktikoje atliktas siekiant įvertinti tiludrono rūgšties veiksmingumą ir toleravimą gydant tris arklius, sergančius kaulų špatu, klinikoje būklės ir siekiant palyginti du dozavimo režimus, skiriant placebą (naudojant tirpiklį be veikliosios medžiagos). Tačiau rengiant šią nuomonę buvo vertinami tik kaulų špatu sergantys arkliai, kurie 10 dienų gydyti 0,1 mg/kg per parą vaisto doze.

Antrasis klinikinis bandymas vadovaujantis gerąja klinikoje praktikoje atliktas siekiant įvertinti tiludrono rūgšties veiksmingumą ir saugumą, kaulų špatu sergantiems arkliams per vieną infuziją suleidžiant 1 mg/kg kūno svorio vaisto dozę.

Atliekant pirmąjį tyrimą pasirinkti keli veiksmingumo vertinimo kriterijai, įskaitant raišumo vertinimo skalę, reakciją į gydymą, skausmo poveikį palpuojant arba judinant galūnę, reakciją atliekant lankstumo tyrimą ir aktyvumo lygį. Vėliau, atlikus papildomą analizę, apskaičiuota arklių,

kuriems nenustatytas raišumas arba nustatytas nežymus raišumas, procentinė dalis ir arklių, kurių aktyvumas normalus, procentinė dalis.

Ir vaistu gydytų arklių grupėje, ir arklių, kuriems skirtas placebo, grupėje raišumas sumažėjo, tačiau lyginant šias grupes statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Atliekant antrąjį tyrimą, veiksmingumas buvo vertinamas atsižvelgiant į raišumo vertinimo skalės kriterijus, pratimų lygį (vertinant pagal gyvūnų tipą) ir vertinimo pagal raišumo skalę ir pratimų lygio pokyčių derinį. Iš duomenų matomas gydymo poveikis raišumui, o išvadų dėl pratimų poveikio gydymo metu nepadaryta. Žymus pagerėjimas placebo grupėje nebuvo numatytas, o jam įtakos galėjo turėti tuo pat metu taikomas gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir specifinė pratimų programa.

Kita vertus gydymas vaistu Tildren siejamas su pilvo organų funkcijos sutrikimais. Nepaisant to, išnagrinėjus periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą nustatyta, kad sunkių nepageidaujamų reakcijų skaičius yra nedidelis, ir CVMP padarė išvadą, kad vaisto saugumas rimtų abejonių nekelia.

Rinkodaros teisės turėtojai pateikti keli papildomi klausimai dėl vaisto dozavimo, statistinių analizių paaiškinimo, tuo pat metu taikyto gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo bei pratimų poveikio.

Dėl dozavimo rinkodaros teisės turėtojas atsakė, kad arklių tyrimo modelių, kuriais būtų galima imituoti kaulų špatą, nėra ir kad vaisto dozė ekstrapoliuota iš žiurkių kaulo rezorbcijos modelio, taikant alometrinę ekstrapoliaciją. Nuspręsta, kad skiriant pasirinktą dozę kaulo audinyje susidaro pakankama vaisto koncentracija, kuriai esant slopinama kaulo rezorbcija in vitro sistemose ir kad taikytas farmakokinetinis ir farmakodinaminis modeliavimas buvo tinkamas, siekiant nustatyti farmakologiškai aktyvią dozę naudojant kaulo rezorbcijos žymenį. 1 mg/kg pasirinkta kaip dozė, kurią naudojant kaulo rezorbcija slopinama 75 %.

Kalbant apie tuo pat metu taikytą gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, rinkodaros teisės turėtojas nenustatė vaistu gydytų arklių ir arklių, kuriems skirtas placebo, grupių statistinių skirtumų, skyrus nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, todėl gydymas šiais vaistais į statistinę analizę nebuvo įtrauktas.

Dėl pratimų poveikio rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad pratimų skirtumas buvo kontroliuojamas, siekiant išvengti jų įtakos objektyviam gydymo vaistu Tildren poveikio vertinimui.

Tačiau CVMP padarė išvadą, kad atsižvelgiant į pateiktus duomenis ir neišspręstus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su skirtingų pratimų programų poveikiu ir tuo metu naudotais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, rinkodaros teisės turėtojo pateiktų argumentų nepakanka vaisto veiksmingumui įrodyti.

Rekomendacijos nesuteikti rinkodaros teisės pagrindas

Manoma, kad rinkodaros teisės turėtojo pateikti duomenys vaisto veiksmingumui pagrįsti turi reikšmingų trūkumų.

Dėl to, nesant įrodytos šios sudedamosios dalies naudos, vaisto rizikos ir naudos analizės rezultatai yra nepalankūs, todėl vaistas kelia nepriimtina rimtą pavojų žmonių arba gyvūnų sveikatai arba aplinkai.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo panaikinimo sąlygos

Siekiant įrodyti vaisto Tildren veiksmingumą gydant kaulų špatą, reikia pateikti tinkamus natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenis, kurie tvirtai įrodytų, kad skiriama tinkama vaisto dozė teikia konkrečios naudos, kuri nebūtų susijusi su tuo pat metu naudojamais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo arba arkliams skirtų pratimų programomis.