

Bijlage I

**Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het
diergeneesmiddel, diersoorten, toedieningsweg(en),
houder van de vergunning voor het in de handel brengen
in de lidstaten**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Verenigd Koninkrijk	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisaat voor oplossing voor infusie	Lyofilisaat voor oplossing voor infusie	500 mg	Paarden	Eenmalig (de behandeling kan op advies van de veearts worden herhaald) Intraveneus gebruik	1 mg/kg lichaamsgewicht (5 ml gereconstitueerde oplossing per 100 kg)	Nul dagen Niet toegestaan voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor menselijke consumptie produceren
Duitsland	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisaat voor oplossing voor infusie	Lyofilisaat voor oplossing voor infusie	500 mg	Paarden	Eenmalig (de behandeling kan op advies van de veearts worden herhaald) Intraveneus gebruik	1 mg/kg lichaamsgewicht (5 ml gereconstitueerde oplossing per 100 kg)	Nul dagen Niet toegestaan voor gebruik bij lacterende dieren die melk voor menselijke consumptie produceren

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing
of weigering van de vergunning voor het in de handel
brengen**

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van TILDREN 500 mg lyofilisaat voor oplossing voor infusie

1. Inleiding

TILDREN 500 mg, lyofilisaat voor oplossing voor infusie (tiludroninezuur) is een middel dat in combinatie met een gereguleerd schema van lichaamsbeweging is geïndiceerd als een hulpmiddel bij de behandeling van met spat gepaard gaande klinische verschijnselen van kreupelheid bij paarden van ouder dan 3 jaar.

Er is een onopgelost meningsverschil tussen de lidstaten over de werkzaamheid van het middel. Volgens België en Zweden bleek uit het klinische onderzoek, dat overeenkomstig de aanbevolen dosering is uitgevoerd, geen statistisch significant effect van het middel. Daarom beschouwden België en Zweden de baten-risicoverhouding voor Tildren als negatief, omdat de werkzaamheid van het middel onvoldoende is aangetoond.

Het CVMP werd gevraagd om een beoordeling van de werkzaamheid van Tildren en om een conclusie omtrent de baten-risicoverhouding.

2. Beoordeling van de werkzaamheid van Tildren

Spat is een degeneratieve gewrichtsziekte die gekenmerkt wordt door veranderingen in de botmodellering, afbraak van articulaire kraakbeen en marginale osteofytenvorming. Dergelijke laesies in het spronggewricht veroorzaken variërende gradaties van kreupelheid, vaak met een lastig te onderkennen begin, en leiden in de latere stadia van de ziekte tot volledige ankylose van de getroffen gewrichten. Gewoonlijk leveren de door deze ziekte getroffen paarden verminderde prestaties.

Tiludronaat behoort tot de familie van bisfosfonaten. Het voornaamste cellulaire doel daarvan zijn volgroeide osteoclasten, cellen die verantwoordelijk zijn voor botresorptie. Tiludronaat wordt opgenomen in de botmatrix en de osteoclasten, waar het op ATP-afhankelijke enzymen in de cel inwerkt en apoptose veroorzaakt. Het effect van remming van osteoclasten is remming van de botresorptie. Aangezien botresorptie en botvorming twee gekoppelde processen zijn die zorgen voor de integriteit van de mechanische eigenschappen van het bot, zorgt de remming van resorptie secundair voor een vertraging van botvorming en daarmee voor een vertraging van de remodelering. Door het remmen van de botresorptie reguleert tiludronaat het botmetabolisme in gevallen van overmatige botresorptie. Verondersteld wordt dat tiludronaat de pijn vermindert, aangezien botaandoeningen met verhoogde osteoclastische botresorptie vaak met pijn gepaard gaan. Verder remt tiludronaat de enzymsecretie door chondrocyten of synoviale cellen. Deze enzymen zijn verantwoordelijk voor de afbraak van gewrichtskraakbeen. Tiludronaat werkt ontstekings- en artritisremmend doordat het op macrofagen inwerkt.

Er werden twee klinische onderzoeken onder veldomstandigheden uitgevoerd. Het eerste klinische onderzoek werd overeenkomstig goede klinische praktijken (GCP) uitgevoerd om de werkzaamheid en verdraagbaarheid van tiludroninezuur voor de behandeling van drie klinische aandoeningen, waaronder spat, te beoordelen en om twee doseringsschema's te vergelijken met toediening van een placebo (alleen drager). De evaluatie voor dit advies omvatte echter alleen de door spat getroffen paarden die met 0,1 mg/kg/dag gedurende 10 dagen werden behandeld.

Het tweede klinische onderzoek werd overeenkomstig goede klinische praktijken uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van tiludroninezuur toegediend als één enkele

infusiedosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend voor de behandeling van spat bij paarden.

In het eerste onderzoek werd een aantal criteria gekozen voor de beoordeling van de werkzaamheid, waaronder kreupelheidsscore, respons op de behandeling, pijn na palpatie of beweging van het ledemaat, respons op flexietest en mate van activiteit. Verder werd aan de hand van een complementaire analyse een beoordeling gemaakt van het percentage paarden dat geen of minimale kreupelheid vertoonde en het percentage paarden met een normale mate van activiteit.

Er was in zowel de behandelings- als de placebogroep verbetering van de kreupelheid, maar er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen.

In het tweede onderzoek werd de werkzaamheid bepaald aan de hand van de kreupelheidsscore, mate van lichaamsbeweging, beoordeeld naar het type dier en de combinatie van verandering in kreupelheidsscore en mate van lichaamsbeweging. De gegevens lieten een behandelingseffect op de kreupelheid zien, terwijl de rol van lichaamsbeweging in verband met de behandeling als onduidelijk werd beschouwd. De duidelijke verbetering in de placebogroep kwam onverwacht en kan beïnvloed zijn door gelijktijdige behandeling met NSAID's en het specifieke lichaamsbewegingsprogramma.

Anderzijds is behandeling met Tildren met abdominale stoornissen in verband gebracht. Desalniettemin toonde de analyse van het periodiek veiligheidsverslag aan dat het aantal ernstige bijwerkingen klein was, en het CVMP concludeerde dat er geen belangrijke bedenkingen waren met betrekking tot de veiligheid van het middel.

Er werd een aantal aanvullende vragen aan de vergunninghouder gesteld die verband hielden met de dosering, opheldering van de statistische analyses, de gelijktijdige behandeling met NSAID's en de invloed van lichaamsbeweging.

Met betrekking tot de dosering antwoordde de vergunninghouder dat er geen model voor paarden bestaat waarmee spat kan worden nagebootst en dat de dosis via een allometrische extrapolatie uit een botresorptiemodel voor ratten was geëxtrapoleerd. Volgens de vergunninghouder was aangetoond dat de gekozen dosis leidde tot concentraties in het bot die van dezelfde orde zijn als de concentraties waarvan in vitro is gebleken dat ze botresorptie remmen en dat de gebruikte PK/PD-modellering afdoende was om een farmacologisch werkzame dosis met behulp van een marker voor botresorptie af te leiden. De dosis van 1 mg/kg werd gekozen als de dosis die zorgde voor ongeveer 75 % remming van botresorptie.

Met betrekking tot de gelijktijdige behandeling met NSAID's antwoordde de vergunninghouder dat er geen statistische verschillen waren tussen de behandelings- en placebogroepen die met NSAID's waren behandeld en dat deze behandeling daarom buiten de statistische analyse was gelaten.

Met betrekking tot de invloed van lichaamsbeweging antwoordde de vergunninghouder dat de variatie in lichaamsbeweging gereguleerd was om elke invloed op de objectieve evaluatie van het effect van behandeling met Tildren te vermijden.

Het CVMP kwam echter tot de slotsom dat de door de vergunninghouder aangevoerde argumenten gezien de voorgelegde gegevens niet afdoende waren om de werkzaamheid aan te tonen en dat er bedenkingen bleven met betrekking tot de invloed van de variabele programma's van lichaamsbeweging en het gelijktijdige gebruik van NSAID's.

Redenen voor de weigering van de handelsvergunning

Het CVMP is van mening dat er aanzienlijke lacunes zijn in de door de vergunninghouder verstrekte gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van het middel.

Bij gebrek aan enig aangetoond voordeel van dit middel valt de baten-risicoverhouding derhalve negatief uit, waarmee dit een onaanvaardbaar ernstig risico voor de gezondheid van mens en dier of het milieu vormt.

Voorwaarde voor de opheffing van de schorsing

De werkzaamheid van Tildren voor de behandeling van spat bij paarden dient aangetoond te worden door indiening van passende veldgegevens die duidelijk aantonen dat toediening van een adequate dosis van het middel leidt tot een specifiek voordeel dat geen verband houdt met het gelijktijdige gebruik van NSAID's of per paard specifieke lichaamsbewegingsprogramma's.