

Aneks I

**Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunki zwierząt,
droga podania, podmiot odpowiedzialny posiadający
pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Wielka Brytania	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji	Liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	Konie	Jednorazowo (leczenie może być powtórzone na zlecenie chirurga weterynarii) Stosowanie dożylne	1 mg/kg masy ciała (5 ml sporządzonego roztworu na 100 kg)	Zero dni. Nie należy stosować u zwierząt dostarczających mleko do spożycia przez ludzi.
Niemcy	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji	Liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	Konie	Jednorazowo (leczenie może być powtórzone na zlecenie chirurga weterynarii) Stosowanie dożylne	1 mg/kg masy ciała (5 ml sporządzonego roztworu na 100 kg)	Zero dni. Nie należy stosować u zwierząt dostarczających mleko do spożycia przez ludzi.

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zawieszenia lub odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu **TILDREN 500 mg, liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji**

1. Wprowadzenie

Preparat TILDREN 500 mg, liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji (kwas tiludronowy) jest produktem wskazanym w leczeniu wspomagającym klinicznych objawów kulawizny w przebiegu szpatu kostnego jednocześnie z nadzorowanym programem ćwiczeń u koni w wieku powyżej 3 lat.

Państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w kwestii skuteczności tego produktu. Zdaniem Belgii i Szwecji w badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem zalecanej dawki nie wykazano statystycznie istotnego wpływu produktu. Zatem Belgia i Szwecja uznały, że skoro nie wykazano w dostateczny sposób skuteczności produktu, profil korzyści do ryzyka preparatu Tildren jest negatywny.

Zwrócono się do CVMP o ocenę, czy wykazano skuteczność preparatu Tildren oraz o wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka.

2. Ocena skuteczności preparatu Tildren

Szpat kostny jest chorobą zwyrodnieniową stawów, w której dochodzi do przebudowy kości, niszczenia chrząstki stawowej i tworzenia się osteofitów brzeżnych. Takie zmiany w stawie skokowym prowadzą do różnego stopnia kulawizny, często mają skryty początek, a w późniejszych stadiach choroby prowadzą do zupełnego zeszywnienia zajętych stawów. U koni z tym schorzeniem często dochodzi do spadku wydajności.

Tiludronat należy do rodziny bifosfonianów. Komórkami docelowymi, na które działa lek, są dojrzałe osteoklasty, czyli komórki odpowiedzialne za resorpcję kości. Tiludronat jest wbudowywany do macierzy kostnej i osteoklastów, gdzie wpływa na wewnątrzkomórkowe enzymy zależne od ATP, prowadząc do apoptozy. W wyniku zahamowania osteoklastów dochodzi do zahamowania resorpcji kości. Ponieważ resorpcja kości i tworzenie się kości są dwoma sprzężonymi procesami odpowiadającymi za trwałość właściwości mechanicznych kości, zahamowanie resorpcji wtórnie prowadzi do zwolnienia tworzenia się kości i tym samym do zmniejszenia tempa procesu przebudowy. Poprzez hamowanie resorpcji kości tiludronat działa jak regulator metabolizmu kostnego w sytuacji nasilonej resorpcji kości. Uznano, że tiludronat ma działanie zmniejszające ból, ponieważ choroby kości ze zwiększoną resorpcją kości przez osteoklasty często przebiegają z bólem. Ponadto tiludronat hamuje wydzielanie enzymów przez chondrocyty i komórki błony maziowej. Enzymy te są odpowiedzialne za rozpad macierzy chrząstki stawowej. Tiludronat ma właściwości przeciwzapalne i przeciwartretyczne poprzez działanie na makrofagi.

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w terenie. Pierwsze badanie kliniczne przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej w celu oceny skuteczności i tolerancji kwasu tiludronowego w leczeniu trzech schorzeń klinicznych, w tym szpatu kostnego, i porównania dwóch schematów dawkowania z leczeniem placebo (sam nośnik). Jednakże w ocenie przeprowadzonej w celu wydania tej opinii uwzględniono tylko konie cierpiące na szpat kostny, leczone dawką 0,1 mg/kg/dobę przez 10 dni.

Drugie badanie kliniczne przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu tiludronowego podawanego w jednorazowym wlewie w dawce 1 mg/kg masy ciała w leczeniu szpatu kostnego u koni.

W pierwszym badaniu do oceny skuteczności zastosowano różne kryteria, w tym wynik w skali kulawizny, odpowiedź na leczenie, wpływ na ból w czasie badania palpacyjnego lub poruszania kończyną, test odpowiedzi na zginanie i poziom aktywności. Ponadto w dodatkowej analizie oceniono odsetek koni bez kulawizny lub z minimalnego stopnia kulawizną oraz odsetek koni z prawidłowym poziomem aktywności.

Zarówno w grupie leczonej, jak i w grupie placebo doszło do zmniejszenia kulawizny, ale nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

W drugim badaniu skuteczność oceniano na podstawie wyniku w skali kulawizny i poziomu aktywności, które oceniano w zależności od typu zwierzęcia, oraz kombinacji zmian w wynikach w skali kulawizny i poziomie aktywności. Dane potwierdzają wpływ leczenia na kulawiznę, ale nie można określić znaczenia ćwiczeń w połączeniu z leczeniem. W grupie placebo doszło do niespodziewanej, znaczącej poprawy, która może mieć związek z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy NLPZ i specjalnego programu ćwiczeń.

Z drugiej strony leczenie preparatem Tildren wiązało się z zaburzeniami brzuszными. Jednak w analizie okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR) wykazano małą liczbę ciężkich reakcji niepożądanych i CVMP uznał, że nie ma większych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa produktu.

Kolejne pytania wystosowane do podmiotu odpowiedzialnego dotyczyły dawkowania, wyjaśnienia analiz statystycznych, jednoczesnego stosowania NLPZ i wpływu ćwiczeń.

W odniesieniu do dawkowania podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że nie ma modelu konia imitującego szpat kostny, i dawka została przeniesiona z modelu resorpcji kości u szczurów na zasadzie przeniesienia allometrycznego. Uznano, że wybrana dawka wytwarza stężenia w kości mieszczące się w zakresie stężeń, dla których wykazano hamowanie resorpcji kości *in vitro*, i że zastosowany model PK/PD jest odpowiedni do określenia dawki farmakologicznie czynnej z zastosowaniem markera resorpcji kości. Wybrano dawkę 1 mg/kg, ponieważ prowadzi ona do około 75% zahamowania resorpcji kości.

W odniesieniu do jednoczesnego stosowania NLPZ podmiot odpowiedzialny uznał, że skoro nie obserwowano różnic statystycznych pomiędzy grupą leczoną i grupą placebo, w których stosowano NLPZ, leczenie to nie zostało ujęte w analizach statystycznych.

W odniesieniu do wpływu ćwiczeń podmiot odpowiedzialny stwierdził, że zmiany w programie ćwiczeń były kontrolowane, aby uniknąć jakiegokolwiek wpływu na obiektywną ocenę działania leczenia za pomocą preparatu Tildren.

Jednak na podstawie otrzymanych danych CVMP uznał, że podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiednich argumentów na wykazanie skuteczności i że nadal niewyjaśnione pozostają obawy dotyczące wpływu różnych programów ćwiczeń i jednoczesnego stosowania NLPZ.

Podstawy do odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Uznano, że dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny na poparcie skuteczności produktu mają istotne braki.

W rezultacie, z uwagi na brak jakichkolwiek udowodnionych korzyści tej składowej, analiza stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, a zatem istnieje niedopuszczalne, poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt lub dla środowiska.

Warunki zniesienia zawieszenia

Należy wykazać skuteczność preparatu Tildren w leczeniu szpatu kostnego u koni, przedstawiając odpowiednie dane z badań terenowych, które będą wyraźnie wskazywać, że stosowanie produktu w odpowiedniej dawce wywiera szczególną korzyść niezależnie od jednoczesnego stosowania NLPZ i specjalnych programów ćwiczeń dla koni.