

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringsätt, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlems- stat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Produkte ns fantasi- namn	Läkemedels- form	Styrka	Djur- slag	Administrerings- frekvens och administreringssätt	Rekommenderad dos	Karensperiod
Stor- britannien	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisat till infusions- lösning	Lyofilisat till infusions- lösning	500 mg	Hästar	En gång (behandlingen kan upprepas på inrådan av veterinär) Intravenöst	1 mg/kg kroppsvikt (5 ml färdigberedd lösning per 100 kg)	Noll dagar Får inte ges till lakterande djur som producerar mjölk som livsmedel
Tyskland	CEVA Animal Health Limited	Tildren 500 mg lyofilisat till infusions- lösning	Lyofilisat till infusions- lösning	500 mg	Hästar	En gång (behandlingen kan upprepas på inrådan av veterinär) Intravenöst	1 mg/kg kroppsvikt (5 ml färdigberedd lösning per 100 kg)	Noll dagar Får inte ges till lakterande djur som producerar mjölk som livsmedel

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av eller avslag på ansökan om godkännande för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av TILDREN 500 mg lyofilisat till infusionsvätska, lösning

1. Inledning

TILDREN 500 mg, lyofilisat till infusionsvätska, lösning (tiludronsyra) är en produkt indicerad som hjälpmedel vid behandling av kliniska tecken på hälta i samband med benspatt, kombinerat med ett kontrollerat träningsprogram, för hästar över 3 års ålder.

Medlemsstaterna var oense om produktens effekt och frågan kunde inte lösas. Belgien och Sverige ansåg att den kliniska prövning som utförts med den rekommenderade dosen inte visade någon statistiskt signifikant effekt för produkten. Belgien och Sverige ansåg därför att förhållandet mellan nytta och risk för Tildren var negativt, eftersom produktens effekt inte hade visats på ett adekvat sätt.

Man vände sig till CVMP för att få en bedömning av om Tildrens effekt hade visats och ett avgörande om förhållandet mellan nytta och risk.

2. Bedömning av Tildrens effekt

Benspatt är en degenerativ ledsjukdom som karaktäriseras av benombyggnad, nedbrytning av ledbrosk och benpålagring (osteofytbildning). Sådana skador i hasleden orsakar hälta av olika svårighetsgrad, ofta med smygande debut, och leder i senare sjukdomsstadier till fullständig ankylos i de drabbade lederna. Hästar som drabbats av sjukdomen får ofta nedsatt prestationsförmåga.

Tiludronsyra hör till familjen bifosfonater. Tiludronsyra riktar i huvudsak sin verkan mot mogna osteoklaster, de celler som orsakar bennedbrytning. Tiludronsyra byggs in i benmatrix och i osteoklasterna, där den påverkar ATP-beroende intracellulära enzymer vilket leder till apoptos. Resultatet av osteoklasthämningen är en minskad bennedbrytning. Eftersom bennedbrytning och bennybildning är två sammanlänkade processer som svarar för skelettets mekaniska egenskaper, leder den minskade nedbrytningen till att bennybildningen avtar och att benombyggnaden därmed blir långsammare. Genom att hämma bennedbrytningen reglerar tiludronsyan benomsättningen i situationer med omfattande bennedbrytning. Tiludronsyra anses minska smärtan eftersom bensjukdomar med ökad osteoklastnedbrytning ofta åtföljs av smärtor. Dessutom hämmar tiludronsyra enzymsekretionen från kondrocyter och synovialceller. Dessa enzymer orsakar nedbrytning av ledbroskets matrix. Tiludronsyra motverkar inflammation och artrit genom sin inverkan på makrofager.

Två kliniska prövningar genomfördes under fältförhållanden. Den första kliniska studien genomfördes enligt GCP (god klinisk sed) för att bedöma effekt och tolerabilitet hos tiludronsyra vid behandling av tre kliniska tillstånd inklusive benspatt, samt för att jämföra två dosregimer med placebobehandling (endast bärare). I utvärderingen för detta yttrande ingår dock endast hästar med benspatt som behandlades med 0,1 mg/kg/dag under 10 dagar.

Den andra kliniska studien utfördes enligt GCP för att bedöma effekt och säkerhet hos tiludronsyra vid administrering som singelinfusion med dosen 1 mg/kg kroppsvikt för behandling av benspatt hos hästar.

I den första studien valdes ett antal kriterier ut för att bedöma effekt, inklusive poäng för hälta, svar på behandlingen, effekten på smärta vid palpation eller mobilisering av benet, svar på bøjtest

och aktivitetsnivå. I en kompletterande analys beräknades också procentandelen hästar utan eller med endast minimal hälta, och procentandelen hästar med normal aktivitetsnivå.

Hältan förbättrades både i den behandlade gruppen och i placebogruppen, men ingen statistiskt signifikant skillnad fanns mellan grupperna.

I den andra studien bedömdes effekten grundat på kriterierna poäng för hälta och träningsnivå, bedömd enligt typen av djur, samt kombinationen av förändring av poäng för hälta och träningsnivå. Data visade behandlingseffekt på hälta medan betydelsen av träning kombinerat med behandling inte kunde klargöras. Den betydande förbättringen i placebogruppen var oväntad och kan ha påverkats av samtidig behandling med NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska medel) och det specifika träningsprogrammet.

Å andra sidan har behandling med Tildren satts i samband med bukåkommor. Trots det visade analysen i den periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten att antalet allvarliga biverkningar var litet och CVMP drog slutsatsen att det inte finns några större betänkligheter avseende produktens säkerhet.

Ett antal ytterligare frågor om dosering, förtydligande av den statistiska analysen, den samtidiga NSAID-behandlingen och inverkan av träning ställdes till innehavaren av godkännande för försäljning.

När det gäller doseringen svarade innehavaren av godkännande för försäljning att det inte finns någon modell för att efterlikna benspatt hos häst och att dosen härleddes från en modell av bennedbrytning hos råtta med användning av allometrisk extrapolering. Man ansåg att den valda dosen hade visats producera sådana koncentrationer i ben som ligger inom det intervall som visats hämma bennedbrytning in vitro och att den PK/PD-modell (farmakokinetik/farmakodynamik) som använts var lämplig för att härleda en farmakologiskt aktiv dos med hjälp av en markör för bennedbrytning. Dosen 1 mg/kg valdes som den dos som minskade bennedbrytningen med ungefär 75 procent.

När det gällde den samtidiga NSAID-behandlingen menade innehavaren av godkännande för försäljning att det inte förelåg några statistiska skillnader mellan behandlings- och placebogrupperna som fick NSAID-behandling och man hade därför inte tagit med denna behandling i den statistiska analysen.

När det gäller inverkan av träning, ansåg innehavaren av godkännande för försäljning att variationerna i träning hade kontrollerats för att undvika att träningen skulle påverka en objektiv utvärdering av Tildren-behandlingens effekt.

CVMP ansåg dock att de skäl som lagts fram av innehavaren av godkännande för försäljning inte var tillräckliga för att visa effekt med hjälp av de data som presenterats, och betänkligheter kvarstod avseende inverkan av de olika träningsprogrammen och den samtidiga användningen av NSAID.

Skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning

CVMP ansåg att det föreligger betydande brister i de data som lagts fram av innehavaren av godkännande för försäljning som stöd för produktens effekt.

Eftersom ingen nytta av denna komponent kunde påvisas är förhållandet mellan nytta och risk för produkten negativt, och den utgör därför en oacceptabel risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön.

Villkor för att det tillfälliga upphävandet ska återkallas

Tildrens effekt vid behandling av benspatt hos hästar ska demonstreras genom inlämning av lämpliga fältdata som klart visar att administrering av produkten i lämplig dos har en specifik nytta utan samband med samtidig användning av NSAID eller för hästen specifikt träningsprogram.