

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins

1. Introduction

Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins (ci-après dénommé «Kexxtone») est un médicament vétérinaire contenant la substance active monensin. Il a été autorisé en 2013 en application de la procédure centralisée et est destiné à réduire l'incidence de la cétose chez la vache laitière et la génisse péri-parturientes susceptibles de développer une cétose.

Kexxtone est une formulation à libération contrôlée de monensin-sodium sous forme de comprimés situés à l'intérieur d'un dispositif d'administration en polypropylène. Douze comprimés sont empilés dans le corps en plastique du dispositif, qui est équipé d'aillettes de maintien en plastique. Ce type de présentation destinée aux bovins est souvent appelée bolus, une terminologie également employée dans le présent document. Le corps en plastique est pourvu d'un orifice par lequel les comprimés sont exposés à l'humidité dans le rumen. Une fois dans le rumen, les comprimés absorbent l'eau à travers l'orifice, formant un gel souple qui est ensuite expulsé à travers l'orifice par l'action d'un ressort qui garantit que les comprimés sont poussés vers l'orifice de façon à obtenir une libération continue tout au long de la «période de libération du produit». Le dispositif est destiné à rester dans le rumen pendant au moins la période de libération du produit, qui équivaut à environ 95 jours; toutefois, si les ailettes se détachent du corps du dispositif dans le rumen, celui-ci est régurgité.

À la suite de problèmes de qualité rencontrés avec Kexxtone ayant entraîné des cas de régurgitation du dispositif alors qu'il contenait encore des comprimés de monensin, ainsi que de l'augmentation des événements indésirables associés signalés chez les espèces non cibles (chiens) pour ce médicament vétérinaire, une procédure d'examen de problèmes de qualité a été lancée. Dans le cadre de cette procédure, les préoccupations suivantes ont été soulevées:

- a) l'échec de la libération programmée des comprimés par le dispositif chez les animaux traités met en doute l'administration de la dose adéquate à ces animaux. L'administration d'une dose sous-optimale pourrait, à son tour, soulever des questions quant à l'efficacité du médicament vétérinaire. Des signalements faisant état d'un manque d'efficacité ont été reçus dans le cadre de la pharmacovigilance;
- b) la régurgitation de dispositifs contenant encore des comprimés de monensin peut entraîner l'exposition d'autres espèces animales au médicament vétérinaire. Le décès de 31 chiens a été signalé en 2023 comme étant lié à l'exposition des chiens à des dispositifs régurgités de Kexxtone.

Le titulaire de l'AMM de Kexxtone a affirmé que les problèmes de qualité étaient limités à certains lots fabriqués au cours de la «période considérée» (juillet à novembre 2021) et a indiqué avoir écarté 57 lots fabriqués pendant cette période. Toutefois, il n'apparaît pas clairement combien de lots fabriqués au cours de cette période ont été libérés, ainsi que la raison pour laquelle le titulaire de l'AMM a décidé de ne retirer que les lots fabriqués au cours de ladite période, en dépit du fait que tous les lots répondaient techniquement aux spécifications énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM a apporté des ajustements aux paramètres de fabrication du produit fini dans les limites approuvées lors de la validation des procédés, mis en œuvre en mars 2022 et en novembre 2023, afin de remédier aux problèmes de qualité constatés (défaillances dans la libération programmée des comprimés de monensin par le dispositif). Dès lors, aucune demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché visant à modifier les méthodes de fabrication et de contrôle ou les spécifications actuelles n'a été introduite par le titulaire de l'AMM pour ces modifications.

D'autres lots que ceux fabriqués au cours de la période considérée ont été concernés par les événements indésirables signalés liés aux problèmes de qualité. En outre, le nombre d'événements indésirables signalés (liés à une «régurgitation», un «déplacement de l'implant», un «manque d'efficacité» ou un «produit défectueux») a augmenté au cours de l'année 2023 et cette tendance s'est poursuivie au cours des premiers mois de 2024.

Sur la base de l'ensemble des éléments évoqués ci-dessus, la Commission européenne (CE) a estimé qu'il ne semblait pas plausible de conclure que les ajustements apportés au processus de fabrication introduits en mars 2022 et en novembre 2023 ont été en mesure de résoudre de manière satisfaisante les problèmes de qualité relevés.

Par conséquent, le 14 mars 2024, la CE a soumis au comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) une demande d'ouverture d'une procédure au titre de l'article 130, paragraphe 4, du règlement (UE) 2019/6 pour le médicament vétérinaire Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins, dont l'autorisation a été octroyée en application de la procédure centralisée.

Il a été demandé au CVMP de rendre un avis scientifique déterminant:

- si le rapport bénéfice/risque de Kexxtone reste positif en vertu des termes actuels de l'autorisation de mise sur le marché, y compris les aspects relatifs à la fabrication et au contrôle contenus dans le dossier;
- si les lots de Kexxtone qui ont été libérés présentent un risque pour la santé animale ou l'environnement et donc s'il convient de sommer le titulaire de l'AMM de rappeler ces lots;
- si le titulaire de l'AMM doit mettre en œuvre des mesures/actions spécifiques pour garantir un rapport bénéfice/risque positif pour Kexxtone. Dans l'affirmative, il convient de déterminer la nature desdites mesures/actions.

Le 29 mars 2024, le titulaire de l'AMM a informé l'Agence qu'à la suite de la procédure au cours de laquelle cette question avait initialement été évaluée sur le plan des problèmes de qualité, et dans l'attente de l'issue de la procédure visée à l'article 130, paragraphe 4, il avait interrompu de manière proactive la commercialisation de Kexxtone dans l'UE.

Conformément à la procédure visée à l'article 130, paragraphe 4, le titulaire de l'AMM a été invité à présenter des explications orales au CVMP le 16 avril 2024. Ce dernier a pris en considération toutes les données disponibles fournies par le titulaire de l'AMM par écrit et dans le cadre de ses explications orales. Un résumé des informations les plus pertinentes est présenté ci-dessous.

2. Évaluation scientifique

Des problèmes de qualité pour Kexxtone ont conduit à une régurgitation du dispositif alors qu'il contenait encore des comprimés de monensin. En conséquence, ces événements suscitent des inquiétudes concernant l'efficacité chez l'espèce cible (les bovins) et l'exposition d'autres espèces animales au médicament vétérinaire [des événements indésirables chez une espèce non cible (les chiens) ont été signalés].

1. Aspects qualitatifs

Une enquête portant sur la qualité des lots produits entre juillet et novembre 2021 a été lancée par le titulaire de l'AMM, qui a confirmé avoir déterminé que la cause principale potentielle des problèmes signalés était des changements dans la fabrication du médicament.

Le titulaire de l'AMM a apporté des ajustements aux paramètres de fabrication afin de remédier aux problèmes de qualité constatés. En particulier, il a mis en œuvre une modification de la production de routine du produit fini en mars 2022, puis a introduit une nouvelle modification en novembre 2023; les deux ajustements apportés sont décrits ci-après.

Toutefois, malgré l'introduction de ces changements de processus, les lots fabriqués après mars 2022 ont également été concernés par des événements indésirables signalés. Dès lors, les modifications introduites à ce jour n'ont pas été efficaces et un certain nombre de mesures correctives et préventives (CAPA) supplémentaires, qui nécessiteront des modifications de l'autorisation de mise sur le marché, ont été proposées par le titulaire de l'AMM dans le cadre de la présente procédure, mais n'ont pas encore été mises en œuvre. Il s'agit des mesures suivantes:

- tenir un registre des changements spécifiques dans le processus de granulation;
- mettre en œuvre des contrôles supplémentaires spécifiques en cours de fabrication sur la substance active et sur les granulés, avant que ceux-ci ne soient transformés en comprimés;
- revenir au précédent processus de fabrication de la substance active en annulant les deux modifications apportées au processus de fabrication de la substance active. Le titulaire de l'AMM a déterminé qu'une de ces modifications était la cause principale de la libération incomplète *in vivo* des comprimés;
- indiquer le numéro du moule sur la partie supérieure du corps du dispositif afin d'améliorer la traçabilité et de permettre l'identification du lot de tout corps régurgité en l'absence de ses ailettes;
- améliorer la conception des moules et des ailettes afin de réduire les cas de régurgitation;
- mettre au point une méthode discriminatoire pour le produit fini afin de distinguer les lots de qualité acceptable de ceux présentant une qualité inacceptable.

Discussion

Dans le cadre de la présente procédure, le titulaire de l'AMM a indiqué qu'il considérait l'une des modifications introduites en mai 2021 dans le processus de fabrication de la substance active comme la cause principale de la libération incomplète des comprimés («problème de qualité constaté»). Selon lui, cette modification a entraîné des changements dans les processus de micronisation et de granulation de Kexxtone.

En mars 2022, des modifications ont été apportées aux réglages de l'équipement de granulation. Une nouvelle modification du processus a été introduite en novembre 2023; celle-ci concernait le processus de granulation. Ces modifications n'ont pas été présentées comme des modifications de l'autorisation de mise sur le marché, étant donné que le titulaire de l'AMM a estimé qu'elles se situaient dans les limites approuvées pour le médicament vétérinaire conformément à la validation des procédés approuvée.

Selon le titulaire de l'AMM, la surveillance du processus avant et après la modification introduite dans le processus de granulation en novembre 2023 a permis d'établir des modifications au niveau des granulés qui, toujours selon lui, avaient pour effet d'améliorer la qualité des granulés et garantissaient une libération adéquate du produit *in vivo*. Un contrôle supplémentaire en cours de fabrication visant à inclure une spécification pour les granulés compte parmi les CAPA proposées par le titulaire de l'AMM.

Il a désormais été démontré que le test d'expulsion du gel inclus dans la spécification de libération de Kexxtone ne permet pas de distinguer les lots présentant une libération acceptable des comprimés *in vivo* de ceux présentant une libération inacceptable. Dans ses explications orales, le titulaire de l'AMM s'est engagé à mettre au point une méthode discriminatoire pour le produit fini afin de

distinguer les lots de qualité acceptable de ceux présentant une qualité inacceptable. Le test correspondant est en cours d'élaboration et il n'a pas été possible pour le titulaire de l'AMM de fournir un délai précis pour sa finalisation. Jusqu'à ce qu'une telle méthode soit mise au point et validée, le titulaire de l'AMM a proposé d'utiliser un autre test pour déterminer si le produit présente une libération acceptable des comprimés. Le test en question a été utilisé pendant le développement du produit et lors des modifications du processus de fabrication. Toutefois, cette méthode n'a pas été autorisée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, n'est pas validée et aucun critère d'acceptation n'est établi. Elle n'est utilisée qu'à des fins de comparaison.

En ce qui concerne les limites supplémentaires de contrôle en cours de fabrication de la substance active et des granulés, le titulaire de l'AMM s'est engagé à présenter une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

La CAPA proposée pour améliorer la traçabilité du médicament vétérinaire sur le terrain en cas de régurgitation est en suspens dans l'attente de la mise en œuvre d'un système de marquage pour le corps du dispositif, afin que les informations soient conservées même si les deux ailettes venaient à se détacher. Le titulaire de l'AMM a proposé d'introduire une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

La CAPA visant à améliorer la conception des ailettes afin d'accroître leur durabilité est proposée comme une mesure d'atténuation des risques ayant pour objectif de réduire les cas de régurgitation. Une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché a été proposée par le titulaire de l'AMM.

Dans ses explications orales, le titulaire de l'AMM a également indiqué qu'il avait l'intention de revenir immédiatement au précédent processus de fabrication de la substance active et de procéder à une nouvelle validation du processus de fabrication du produit fini. Le calendrier pour cette CAPA n'est pas clair.

Synthèse et conclusions

Dans le cadre de la présente procédure, le titulaire de l'AMM a indiqué qu'il considérait l'une des modifications introduites en mai 2021 dans le processus de fabrication de la substance active comme la cause principale de la libération incomplète du produit. Toutefois, compte tenu des multiples modifications apportées au processus de fabrication par la suite et des multiples facteurs susceptibles d'avoir contribué aux problèmes de qualité constatés, le CVMP a estimé que le titulaire de l'AMM devait fournir des éléments de preuve supplémentaires pour confirmer la cause sous-jacente de la libération incomplète des comprimés.

Plusieurs CAPA ont été proposées par le titulaire de l'AMM pour remédier aux problèmes de qualité constatés et seul un nombre limité d'entre elles a été mis en œuvre à ce jour. Le CVMP a estimé que les preuves fournies n'étaient pas suffisantes pour démontrer que ces CAPA sont en mesure de résoudre les problèmes de qualité constatés et a noté que les lots fabriqués après la mise en œuvre de certaines de ces CAPA ont fait l'objet de signalements de pharmacovigilance. En outre, la mise en œuvre des CAPA proposées nécessiterait une évaluation plus approfondie dans le cadre d'une procédure de modification de l'autorisation de mise sur le marché. Les autres CAPA n'ayant pas encore été mises en œuvre, le CVMP a estimé qu'il n'était pas possible de tirer des conclusions quant à leur capacité à garantir que des lots de qualité adéquate seront produits.

Tous les lots ayant fait l'objet de notifications d'événements indésirables ont passé avec succès tous les contrôles en cours de fabrication et les essais de libération du produit fini. Dès lors, force est de constater que les contrôles en place ne sont pas adéquats pour assurer l'uniformité des caractéristiques importantes de qualité du produit, ce qui garantirait à son tour des performances satisfaisantes et uniformes du médicament vétérinaire dans son utilisation clinique.

Les actuels contrôles en cours de fabrication et spécifications du produit ne sont pas suffisamment discriminatoires et il n'existe actuellement aucun test pouvant démontrer l'efficacité des CAPA ou permettre la distinction entre des lots de qualité acceptable et inacceptable en ce qui concerne la libération *in vivo* des comprimés. La proposition du titulaire de l'AMM d'utiliser temporairement un test non validé, sans que les conditions de test et les critères d'acceptation n'aient été définis et jusqu'à ce qu'une méthode d'évaluation du produit fini discriminatoire soit mise au point et validée, n'est pas considérée comme appropriée pour confirmer que les lots présenteront une qualité acceptable.

En outre, d'autres mesures d'atténuation des risques ayant pour objectif de réduire les cas de régurgitation et d'améliorer la traçabilité sont également en suspens.

2. Aspects liés à la sécurité

La substance active de Kexxtone (monensin) est toxique pour les chiens. Les effets les plus fréquemment observés du monensin chez le chien sont les suivants: anorexie, vomissements, faiblesse musculaire, ataxie, parésie/paralysie progressive, décubitus, arythmies, convulsions et décès. Le mécanisme exact de la toxicité chez le chien n'est pas connu.

La régurgitation des bolus contenant des comprimés de monensin en raison de ce problème de qualité entraîne un risque accru d'intoxication pour les espèces non cibles (en particulier les chiens). Ce risque accru semble être confirmé par l'augmentation de la notification d'événements indésirables (y compris de décès) chez des chiens en 2023/2024 (sur la base des données figurant dans l'entrepôt de données), lesquels étaient liés à l'exposition de chiens à des dispositifs régurgités de Kexxtone.

Discussion

En août 2022, le titulaire de l'AMM a introduit un signal dans la base de données de pharmacovigilance, faisant état de 21 cas (dont 8 décès) survenus chez des chiens au cours de la période s'étendant du 1^{er} août 2020 au 15 juin 2022. Au cours de cette période, les signes cliniques observés chez les chiens étaient les suivants: élévation des enzymes hépatiques, parésie et effondrement. La conclusion du titulaire de l'AMM était de continuer à surveiller l'exposition des chiens.

La dernière introduction d'un signal dans la base de données de pharmacovigilance a eu lieu le 31 janvier 2024, mais aucune exposition concernant les chiens n'y était mentionnée. Toutefois, 54 nouveaux cas d'intoxication chez des chiens ont été notifiés entre janvier 2023 et mars 2024 (dont 47 en 2023), selon une analyse de l'entrepôt de données. Ces cas notifiés en 2023 et pendant les premiers mois de 2024 indiquaient que les chiens ingéraient une quantité inconnue de monensin, et incluaient 40 décès de chiens.

Le CVMP a pris note des mesures d'atténuation des risques existantes: mises en garde dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice; programmes et supports éducatifs à l'intention des vétérinaires et des agriculteurs dans les pays de l'UE; description en relief de la substance active monensin sur le dispositif; amélioration et gestion continues de la conception du dispositif et de ses propriétés pour réduire au maximum les cas de régurgitation liés à une défaillance du dispositif; élaboration d'une méthode active pour une évaluation discriminatoire du produit fini afin de garantir une libération adéquate *in vivo* des comprimés et ainsi réduire au maximum l'exposition potentielle d'espèces non cibles. Cependant, malgré ces mesures, il y a eu une augmentation des cas signalés d'événements indésirables chez des chiens en 2023; cette tendance se poursuit en 2024.

Le titulaire de l'AMM a estimé que les données de pharmacovigilance indiquent que l'augmentation des notifications de régurgitation est corrélée à l'augmentation des signalements de problèmes de qualité se manifestant par une libération incomplète des comprimés, mais qu'elle ne reflète pas une

augmentation réelle du taux de régurgitation et que, par conséquent, le risque pour les chiens n'a pas augmenté du fait de la libération incomplète des comprimés.

Afin de compléter les mesures existantes d'atténuation des risques, le titulaire de l'AMM a proposé de rajouter des mises en garde sur l'étiquette figurant sur l'emballage du produit en ce qui concerne l'exposition des espèces non cibles, d'ajouter une mise en garde supplémentaire en relief concernant les risques encourus par les chiens sur le corps de chaque dispositif et d'étudier la possibilité d'incorporer un goût amer dans la capsule afin de dissuader les espèces non cibles d'ingérer le produit. Le titulaire de l'AMM a également proposé une campagne éducative supplémentaire à l'échelle de l'UE sur l'élimination du corps du dispositif, la prévention de l'exposition d'espèces non cibles au produit et les risques pour les exploitations agricoles en général.

Synthèse et conclusions

Le CVMP a estimé que, depuis la constatation du problème de qualité, la corrélation entre les dispositifs régurgités qui contiennent encore des comprimés et l'augmentation des notifications d'événements indésirables chez des espèces non cibles (chiens) était révélatrice d'un risque accru d'intoxication d'espèces non cibles.

L'affirmation du titulaire de l'AMM selon laquelle il n'existe pas de risque accru pour les espèces non cibles ne concorde pas avec les données de pharmacovigilance disponibles. En effet, selon les informations fournies par le titulaire de l'AMM, le nombre de cas de régurgitation ou de déplacement d'implant signalés associés à une administration incomplète des comprimés (c'est-à-dire des bolus contenant des comprimés de monensin après 95 jours) semble avoir augmenté au cours de l'année 2023. En outre, même s'il était admis que la fréquence globale de régurgitation de bolus n'a pas augmenté (mais que l'augmentation concernerait plutôt la notification de ces cas de régurgitation, en raison de la présence de comprimés de monensin), il a été considéré que le risque pour les espèces non cibles a augmenté en raison de ce problème de qualité compte tenu du nombre plus élevé de signalements de bolus régurgités contenant des comprimés de monensin.

Le CVMP a noté que, bien que le titulaire de l'AMM ait déclaré avoir procédé à des ajustements des paramètres de fabrication pour remédier aux problèmes de qualité constatés et avoir mis en œuvre ces ajustements depuis mars 2022, il n'en demeure pas moins que la notification de cas d'intoxication (y compris de décès) chez les chiens a augmenté en 2023 et se poursuit en 2024, et qu'elle concerne des lots fabriqués depuis mars 2022, ce qui laisse penser qu'un risque accru pour les espèces non cibles persiste, malgré les mesures d'atténuation des risques mises en œuvre à ce jour.

Le CVMP a également noté que les mesures déjà mises en œuvre pour réduire au maximum l'exposition des espèces non cibles à Kexxtone n'ont pas été en mesure de remédier de manière satisfaisante au risque de survenue d'événements indésirables chez les chiens. En ce qui concerne la proposition du titulaire de l'AMM de compléter les mises en garde d'atténuation des risques existantes sur l'étiquette figurant sur l'emballage du produit en ce qui concerne l'exposition des espèces non cibles et d'ajouter une mise en garde supplémentaire sur le corps de chaque dispositif, le CVMP a estimé que ces mesures ne seraient pas en mesure de remédier de manière adéquate au risque accru posé par les bolus régurgités contenant des comprimés de monensin. La proposition du titulaire de l'AMM d'étudier la possibilité d'incorporer un goût amer dans le dispositif est considérée comme digne d'intérêt; toutefois, étant donné que cette proposition n'est encore qu'à l'étude, elle ne peut pas être considérée à ce stade comme une mesure adéquate pour faire face aux risques répertoriés encourus par les espèces non cibles.

3. Aspects liés à l'efficacité

Les problèmes de qualité constatés et évoqués ci-dessus ont conduit à une régurgitation du dispositif alors qu'il contenait encore des comprimés de monensin, ce qui a eu pour conséquence que les animaux traités ne recevaient pas la quantité totale de monensin pendant la durée prévue et a donc résulté en une administration sous-optimale du médicament. Par conséquent, des questions sont soulevées quant à l'efficacité du médicament vétérinaire. Des signalements faisant état d'un manque d'efficacité ont été reçus dans le cadre de la pharmacovigilance.

Discussion

Le 31 janvier 2024, le titulaire de l'AMM a introduit un signal dans la base de données de pharmacovigilance, évaluant les signes de «manque d'efficacité» et de «régurgitation» dans les cas associés à la libération incomplète des comprimés de monensin par le dispositif. Les signalements de «déplacement de l'implant» ont également été pris en compte.

Le rapport de signal comprenait les cas signalés dans EudraVigilance Vétérinaire au cours de l'année 2023 ainsi que le nombre cumulé de cas depuis la première mise sur le marché du médicament vétérinaire. Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2023, 81 cas de «manque d'efficacité», 493 cas de «déplacement d'implant» (dont 326 étaient associés à une libération incomplète des comprimés) et 338 cas de «régurgitation» (dont 236 étaient associés à une libération incomplète des comprimés) ont été signalés. Ces signalements survenus en 2023 représentent respectivement 65 %, 78 % et 82 % de l'ensemble des signalements relatifs aux signes respectifs enregistrés à ce jour, ce qui suggère une augmentation notable de l'incidence de ces signalements en 2023 par rapport aux années précédentes.

Lors de l'évaluation du huitième PSUR en 2021, le titulaire de l'AMM a discuté du remplacement du matériau utilisé pour le dispositif par un matériau plus résistant. Si la modification en question s'expliquait par l'arrêt de la fabrication de polypropylène par le fournisseur, il a toutefois indiqué qu'une augmentation de la résistance des ailettes, et donc une réduction de l'incidence des régurgitations, serait attendue et s'est engagé à évaluer l'incidence de ce changement en continuant à surveiller les signalements de cas de régurgitation. Étant donné que des bolus régurgités (avec libération incomplète des comprimés) ont été signalés comme étant associés à ce problème de qualité, l'incidence (potentielle) de la modification du matériau du dispositif ou la mesure dans laquelle les ailettes cassées contribuent à la régurgitation des bolus ne sont pas claires. Par conséquent, il a été demandé au titulaire de l'AMM de faire un point sur cette question dans le cadre de ses explications orales lors de la réunion du CVMP d'avril 2024. Le titulaire de l'AMM a confirmé que l'utilisation d'un matériau plus résistant n'était corrélée à aucune évolution des défauts du produit et/ou des événements de régurgitation, comme constaté pendant le suivi réalisé lors de sa mise en œuvre en 2020.

En raison de la nature de ce médicament vétérinaire (dispositif à libération continue), l'absence de libération de la substance active comme prévu sur une période d'environ 95 jours met en doute l'administration de la dose nécessaire de monensin aux animaux traités. La relation entre les dispositifs régurgités avec libération incomplète des comprimés et l'augmentation des signalements de «manque d'efficacité» depuis 2021 est révélatrice d'un risque accru d'administration de doses incomplètes et sous-optimales, ce qui, à son tour, jette des doutes sur l'efficacité du médicament vétérinaire pour l'utilisation prévue. Après avoir administré le médicament vétérinaire, les utilisateurs s'attendent à ce que le produit reste *in situ* et libère du monensin à l'animal traité pendant environ 95 jours, réduisant ainsi l'incidence de la cétose chez la vache laitière et la génisse péri-parturientes susceptibles de développer une cétose. La libération incomplète de monensin en raison de la régurgitation de bolus contenant des comprimés de monensin présente intrinsèquement un risque pour les animaux traités qui sont susceptibles de recevoir une dose sous-optimale/incomplète.

Le titulaire de l'AMM a estimé que, bien qu'il y ait eu un certain nombre de signalements faisant état d'un manque présumé d'efficacité, peu d'entre eux comprenaient des informations adéquates confirmant que la cétose clinique s'était développée chez les animaux traités et de nombreux signalements supposaient un manque d'efficacité en raison de la présence de comprimés de monensin dans les bolus régurgités. Tout en reconnaissant que les signalements de pharmacovigilance ne contiennent pas toujours suffisamment d'informations pour déterminer si le «manque d'efficacité» signalé a été confirmé dans la pratique, il n'en demeure pas moins que, lorsque le bolus est régurgité alors qu'il contient encore des comprimés de monensin, la dose prévue n'a pas été administrée à l'animal traité et que, par conséquent, la quantité de monensin qui est administrée à l'animal traité est inférieure à la dose sur la base de laquelle l'efficacité a été démontrée lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Dans ces circonstances, l'efficacité du médicament vétérinaire ne saurait être présumée.

En réponse aux questions posées au cours de l'examen de ce problème de qualité, le titulaire de l'AMM a fourni les informations suivantes:

2023	Janv.-Mars		Avr.-Juin		Juill.-Sept.		Oct.-Déc.		Janv.-Déc.	
SIGNE	Nombre de cas	Libération incomplète	Nombre de cas	Libération incomplète	Nombre de cas	Libération incomplète	Nombre de cas	Libération incomplète	Nombre de cas	Libération incomplète
Régurgitation	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Déplacement de l'implant	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Régurgitation ou déplacement de l'implant	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Défaut du produit*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Tel que présenté dans l'IRIS		63		77		87		112		339

*Aucun cas indiquant «Défaut du produit» sans un autre signe «Déplacement de l'implant» ou «Régurgitation»

Ce tableau montre les cas de «régurgitation», de «déplacement de l'implant» et de «défaut du produit» en lien avec la question de la libération incomplète des comprimés pour l'année 2023, ventilés par trimestre. On peut constater qu'un grand nombre des cas signalés en 2023 avec les signes susmentionnés indiquent également des problèmes au niveau de la libération du produit.

Résumé et conclusions

Compte tenu de l'augmentation du nombre de signalements de pharmacovigilance étayant le manque d'efficacité de Kexxtone depuis que le manque de qualité a été signalé, et de l'augmentation significative de la régurgitation de bolus présentant une libération incomplète des comprimés au cours de l'année 2023 (tendance qui se poursuit en 2024), le CVMP a conclu que l'efficacité de ce médicament vétérinaire suscitait de graves préoccupations.

Le CVMP a estimé que la libération incomplète de la dose prévue de monensin au cours de la période d'administration prévue (environ 95 jours) remettait en question l'efficacité du médicament vétérinaire. Le CVMP a également conclu que, dans la mesure où le titulaire de l'AMM ne peut garantir que les problèmes de qualité constatés ne sont pas présents dans les lots actuellement sur le marché, l'efficacité des lots de Kexxtone actuellement commercialisés était compromise.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Dans le cadre de la présente procédure, le titulaire de l'AMM a été invité à préciser si le rapport bénéfice/risque de Kexxtone restait positif et si les lots actuellement commercialisés et libérés peuvent être considérés comme présentant un risque pour la santé animale ou l'environnement.

Dans les explications orales fournies en avril 2024, le titulaire de l'AMM a souligné que Kexxtone était le seul médicament vétérinaire commercialisé spécifiquement indiqué pour la réduction de l'incidence de la cétose. Toutefois, le CVMP a estimé qu'il existait d'autres mesures de prévention de la cétose, telles que la garantie d'une bonne prise alimentaire et d'un régime alimentaire fournissant les nutriments nécessaires pendant la fin de la période de tarissement ou immédiatement après le vêlage. D'autres produits sont disponibles sur le marché pour la prévention et le traitement de la cétose chez la vache.

En outre, il convient de noter que le groupe de travail du point de contact unique en ce qui concerne les pénuries de médicaments de l'EMA a évalué le caractère critique de la pénurie potentielle de Kexxtone dans l'Union européenne. Bien que toutes les autorités compétentes nationales (ACN) de l'UE/EEE pour les médicaments vétérinaires ne soient pas représentées au sein de ce groupe de travail (21 ACN), 15 ont répondu à l'enquête et aucune d'entre elles ne considérerait une pénurie de ce médicament vétérinaire comme critique. En outre, elles ont indiqué que d'autres produits étaient disponibles pour la gestion de la cétose chez les bovins. Sur la base du retour d'information obtenu, il a été considéré qu'une pénurie de Kexxtone n'aurait pas une incidence critique sur les États membres de l'UE/EEE.

Après avoir examiné toutes les précisions fournies par le titulaire de l'AMM, telles que décrites dans les rubriques ci-dessus, le CVMP a conclu que les problèmes de qualité constatés compromettaient l'efficacité de Kexxtone en empêchant les bovins traités de recevoir la dose de monensin sur la base de laquelle l'efficacité a été établie lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. En outre, ces problèmes de qualité ont conduit à l'exposition d'espèces non cibles à la substance active monensin, ce qui a entraîné des cas de toxicité et des décès chez les chiens. Le CVMP a conclu que, dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque de Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins n'était plus positif tant que les préoccupations mises en évidence à la suite des problèmes de qualité constatés n'auront pas été traitées de manière satisfaisante.

Il convient de noter que le CVMP a dûment pris en considération la proposition du titulaire de l'AMM dans le cadre de la présente procédure de ne rappeler que les lots fabriqués entre juillet 2021 et mars 2022, mais a conclu qu'un tel rappel serait insuffisant pour les raisons suivantes:

- le titulaire de l'AMM a indiqué que la mise en œuvre de la modification du processus de fabrication de la substance active en mai 2021 était la cause principale de la libération incomplète des comprimés. Si la proposition du titulaire de l'AMM quant à la cause principale est correcte, il ne serait pas possible d'avoir confiance dans la qualité des lots libérés jusqu'à ce que le précédent processus de fabrication soit rétabli;
- les modifications de fabrication introduites dans le produit fini en mars 2022 et novembre 2023 n'ont pas suffi à résoudre le problème de la libération incomplète des comprimés, ce qui également confirmé par le fait qu'au moins 24 lots fabriqués entre mars et août 2022 ont été concernés par des événements indésirables similaires.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- Le CVMP a examiné la procédure engagée au titre de l'article 130, paragraphe 4, du règlement (UE) 2019/6 pour Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins (monensin).
- Le CVMP a noté que les problèmes de qualité constatés pour Kexxtone entraînaient la régurgitation du dispositif alors qu'il contenait encore des comprimés de monensin.
- Le CVMP a examiné l'ensemble des données disponibles, y compris les données fournies par le titulaire de l'AMM par écrit et dans ses explications orales concernant les problèmes de qualité présentés par Kexxtone, le manque potentiel d'efficacité chez les bovins, les événements indésirables chez les chiens (espèce non cible) et le rapport bénéfice/risque global du médicament vétérinaire.
- Le CVMP a noté qu'il n'existait actuellement aucune méthode validée permettant de distinguer les lots de qualité acceptable de ceux de qualité inacceptable en ce qui concerne la libération *in vivo* des comprimés.
- Le CVMP a noté que, bien que certaines mesures correctives et préventives (CAPA) aient été mises en œuvre dans le processus de fabrication, l'efficacité de ces mesures en ce qui concerne la libération incomplète des comprimés n'a pas été démontrée de manière adéquate et est remise en question par la poursuite des signalements de pharmacovigilance pour les lots fabriqués après leur mise en œuvre.
- Le CVMP a également noté que des procédures de modification de l'autorisation de mise sur le marché visant à mettre en œuvre certaines des CAPA proposées n'avaient pas encore été lancées par le titulaire de l'AMM.
- Le CVMP a estimé que les éléments de preuve relatifs au risque d'exposition accrue des chiens (espèce non cible) aux dispositifs régurgités contenant encore des comprimés non dissous suscitaient de graves préoccupations sur le plan de la sécurité. Des événements indésirables graves chez les chiens, dont des décès, continuent d'être signalés. En 2023, 31 décès de chiens ont été signalés et, au cours des 3 premiers mois de 2024, 9 décès de chiens ont été signalés.
- Le CVMP a pris acte de toutes les mesures d'atténuation des risques proposées par le titulaire de l'AMM et a conclu que les mesures déjà mises en œuvre n'avaient pas été en mesure de remédier de manière satisfaisante au risque d'événements indésirables chez le chien (espèce non cible) et que les mesures supplémentaires proposées ne pouvaient pas être mises en œuvre immédiatement pour lutter contre ce risque.
- Le CVMP a constaté une augmentation des signalements de pharmacovigilance étayant le manque d'efficacité de Kexxtone et une augmentation du nombre de bolus régurgités contenant des comprimés de monensin. L'échec du dispositif à assurer l'administration programmée des comprimés aux bovins traités a une incidence négative sur la capacité des animaux traités à recevoir la bonne dose de monensin compte tenu de l'indication du médicament vétérinaire et de la période de traitement prévue dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui compromet l'efficacité du médicament vétérinaire.

Eu égard à ce qui précède, le CVMP a conclu que, jusqu'à ce que les préoccupations mises en évidence à la suite des problèmes de qualité constatés aient été traitées de manière satisfaisante, le rapport bénéfice/risque de Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins n'est plus positif.

Par conséquent, le CVMP a recommandé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

En outre, à titre de mesure de précaution pour éviter toute exposition supplémentaire et ainsi réduire au maximum le risque d'autres événements indésirables graves, le CVMP a estimé que, compte tenu de la quantité estimée de médicament vétérinaire disponible au sein de la chaîne de distribution, tous les lots de ce médicament vétérinaire devaient être rappelés à tous les niveaux de la chaîne de distribution [vente en gros, commerce de détail et utilisateurs (vétérinaires/agriculteurs)].

En outre, le CVMP a recommandé que le titulaire de l'AMM présente un plan de communication spécifique et une communication directe aux professionnels de la santé animale à diffuser afin d'informer les vétérinaires et les autres professionnels de la santé animale de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché. Cette recommandation est conforme aux lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de pharmacovigilance¹ et les documents doivent être présentés au CVMP pour adoption lors de la réunion du CVMP de mai 2024.

Pour que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour Kexxtone soit levée, le titulaire de l'AMM doit remplir de manière satisfaisante les conditions détaillées ci-après et fournir des preuves scientifiques solides étayant le rapport bénéfice/risque positif du médicament vétérinaire.

¹ Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](#))

Annexe II

Conditions de la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Conditions de la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Pour que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché soit levée pour Kexxtone 32,4 g dispositif intraruminal à libération continue destiné aux bovins, le titulaire de l'AMM doit fournir des preuves scientifiques solides étayant le rapport bénéfice/risque positif du médicament vétérinaire.

Les conditions suivantes doivent être remplies par le titulaire de l'AMM:

1. la cause sous-jacente de la libération incomplète des comprimés doit être davantage confirmée et des mesures correctives et préventives (CAPA) appropriées doivent être appliquées pour y remédier; celles-ci doivent inclure au moins les éléments suivants:
 - a. mettre au point une méthode discriminatoire concernant la libération du produit fini qui puisse faire la distinction entre les lots de qualité acceptable et ceux de qualité inacceptable pour ce qui est de la libération *in vivo* des comprimés et ajouter ce nouveau test à la spécification relative à la libération;
 - b. mettre en œuvre des contrôles supplémentaires spécifiques en cours de fabrication sur la substance active et sur les granulés avant que ceux-ci ne soient transformés en comprimés et tout autre contrôle du processus considéré comme critique pour contrôler la libération *in vivo* du produit;
 - c. définir des modifications spécifiques dans le processus de granulation et ajuster le contrôle en cours de fabrication;
2. prendre les mesures appropriées pour faire en sorte que les futurs corps de dispositif fabriqués soient facilement identifiables, même si les deux ailettes sont enlevées;
3. présenter une stratégie de communication visant à sensibiliser aux risques posés aux espèces non cibles par les bolus régurgités contenant des comprimés de monensin.

Il est recommandé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à ce que toutes les conditions soient remplies de manière satisfaisante. Toute demande pertinente de modification de l'autorisation de mise sur le marché doit être introduite pour refléter les conditions susmentionnées, le cas échéant.