

Bijlage I

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

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen

1. Inleiding

Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen (hierna "Kexxtone" genoemd) is een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat de werkzame stof monensin bevat. Het middel is in 2013 goedgekeurd via de gecentraliseerde procedure en is bedoeld om de incidentie van ketose rond het afkalven van melkkoeien/vaarzen waarvan wordt verwacht dat ze ketose zullen krijgen, te verminderen.

Kexxtone is een formulering met gereguleerde afgifte van monensin-natrium in tabletvorm die is aangebracht in een afgiftesysteem van polypropyleen. Er worden twaalf tabletten gestapeld in de kunststof cilinder van het hulpmiddel, die is voorzien van vasthoudvleugels van kunststof. Deze presentatievorm voor runderen wordt vaak een bolus genoemd en deze terminologie wordt ook in dit document gebruikt. De kunststofcilinder heeft een opening waardoor de tabletten aan vocht in de pens worden blootgesteld. Eenmaal in de pens absorberen de tabletten water door de opening, waardoor een zachte gel ontstaat, die vervolgens door de opening wordt geëxtrudeerd door middel van een veer die de tabletten naar de opening duwt om te zorgen voor continue afgifte gedurende de afgifteperiode. Het hulpmiddel is bedoeld om ten minste gedurende de afgifteperiode van ongeveer 95 dagen te worden vastgehouden in de pens; als de vleugels echter losraken van de cilinder in de pens, wordt het hulpmiddel geregurgiteerd.

Naar aanleiding van tekortkomingen met betrekking tot de kwaliteit van Kexxtone die hebben geleid tot gevallen van regurgitatie van het hulpmiddel terwijl het nog steeds monensin-tabletten bevatte, en de voor dit diergeneesmiddel gemelde toename van het aantal gerelateerde ongewenste voorvallen bij niet-doeldiersoorten (honden), werd een procedure in verband met kwaliteitsgebreken in gang gezet. In het kader van deze procedure werden de volgende bedenkingen geuit:

- a) Tekortkomingen met betrekking tot de geplande afgifte van de tabletten vanuit het hulpmiddel bij de behandelde dieren doen twijfels rijzen over de vraag of de behandelde dieren de juiste dosis krijgen; suboptimale dosering kan op zijn beurt vragen oproepen over de werkzaamheid van het diergeneesmiddel. In het kader van de geneesmiddelenbewaking zijn meldingen over een gebrek aan werkzaamheid ontvangen.
- b) Regurgitatie van hulpmiddelen die nog monensin-tabletten bevatten, kan leiden tot blootstelling van andere diersoorten aan het diergeneesmiddel. In 2023 werd gemeld dat er een verband bestaat tussen de sterfte van 31 honden en de blootstelling van de honden aan geregurgiteerde Kexxtone-hulpmiddelen.

De vergunninghouder van Kexxtone stelde dat de kwaliteitsproblemen beperkt bleven tot bepaalde partijen die in de aandachtsperiode (juli-november 2021) waren geproduceerd en wees erop dat het 57 partijen uit die periode niet had vrijgegeven. Het is echter onduidelijk hoeveel tijdens die periode geproduceerde partijen zijn vrijgegeven, alsook waarom de vergunninghouder besloten had alleen tijdens die periode geproduceerde partijen tegen te houden, ondanks het feit dat alle partijen technisch gezien voldeden aan de specificaties zoals uiteengezet in de handelsvergunning.

Bovendien bracht de vergunninghouder in verband met de vastgestelde kwaliteitsgebreken (tekortkomingen met betrekking tot de geplande afgifte van de monensin-tabletten vanuit het hulpmiddel) binnen de in de procesvalidatie goedgekeurde marges enkele aanpassingen aan in de productieparameters van het eindproduct, die in maart 2022 en november 2023 werden ingevoerd.

Daarom heeft de vergunninghouder voor deze wijzigingen geen aanvraag/aanvragen tot wijziging van de productie- en controlemethoden of de huidige specificaties ingediend.

Naast de binnen de aandachtsperiode geproduceerde partijen, waren er ook andere partijen betrokken bij de gemelde ongewenste voorvallen die in verband stonden met de kwaliteitsgebreken. Bovendien nam het aantal gemelde ongewenste voorvallen (in verband met „regurgitatie”, „beweging van het implantaat”, „gebrek aan werkzaamheid” of „productdefect”) in de loop van 2023 toe en deze trend hield aan tijdens de eerste maanden van 2024.

Op basis van al het bovenstaande was de Europese Commissie (EC) van mening dat het niet aannemelijk leek te concluderen dat de in maart 2022 en november 2023 ingevoerde aanpassingen in het productieproces de geconstateerde kwaliteitsproblemen op bevredigende wijze hebben kunnen wegnemen.

Daarom heeft de EC op 14 maart 2024 bij het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) een verzoek ingediend om krachtens artikel 130, lid 4, van Verordening (EU) 2019/6 een procedure in gang te zetten voor het centraal toegelaten diergeneesmiddel Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen.

Het CVMP werd verzocht een wetenschappelijk advies uit te brengen over de volgende vragen:

- Blijft de baten-risicoverhouding voor Kexxtone positief op grond van de huidige voorwaarden van de handelsvergunning, waaronder de in het dossier opgenomen aspecten met betrekking tot de productie en controle?
- Vormen de partijen Kexxtone die in de handel zijn gebracht, een risico voor de diergezondheid of het milieu en moet de vergunninghouder derhalve worden gelast die partijen terug te roepen?
- Moet de vergunninghouder specifieke maatregelen nemen om de positieve baten-risicoverhouding voor Kexxtone te waarborgen? Zo ja, dan moeten dergelijke maatregelen worden vastgesteld.

Op 29 maart 2024 heeft de vergunninghouder het Geneesmiddelenbureau ervan in kennis gesteld dat hij, naar aanleiding van de procedure waarin deze kwestie aanvankelijk werd beoordeeld in het kader van kwaliteitsgebreken, en in afwachting van de uitkomst van de procedure krachtens artikel 130, lid 4, het in de handel brengen van Kexxtone in de EU proactief had onderbroken.

In het kader van de procedure krachtens artikel 130, lid 4, werd de vergunninghouder verzocht op 16 april 2024 een mondelinge toelichting te verstrekken aan het CVMP. Het CVMP heeft alle beschikbare gegevens die de vergunninghouder schriftelijk en tijdens de mondelinge toelichting heeft verstrekt, in aanmerking genomen. Hieronder volgt een samenvatting van de meest relevante informatie.

2. Wetenschappelijke beoordeling

Kwaliteitsgebreken voor Kexxtone hebben geleid tot regurgitatie van het hulpmiddel, terwijl het nog monensin-tabletten bevatte. Dergelijke voorvallen geven op hun beurt aanleiding tot bezorgdheid over de werkzaamheid bij de doeldiersoort runderen en de blootstelling van andere diersoorten aan het diergeneesmiddel (er zijn ongewenste voorvallen gemeld bij de niet-doeldiersoort honden).

1. Kwaliteitsaspecten

Er werd een onderzoek naar de kwaliteit van de tussen juli en november 2021 geproduceerde partijen ingezet door de vergunninghouder, die bevestigde te hebben vastgesteld dat wijzigingen in het productieproces de mogelijke onderliggende oorzaak zijn.

De vergunninghouder bracht enkele aanpassingen in de productieparameters aan in verband met de vastgestelde kwaliteitsgebreken. In maart 2022 werd met name een wijziging in de standaardproductie van het eindproduct doorgevoerd en in november 2023 werd een verdere wijziging doorgevoerd, die hieronder wordt beschreven.

Ondanks de invoering van deze proceswijzigingen waren echter ook partijen die na maart 2022 zijn geproduceerd, betrokken bij de gemelde ongewenste voorvallen. De tot op heden ingevoerde wijzigingen waren derhalve niet effectief en in het kader van deze procedure zijn door de vergunninghouder een aantal aanvullende corrigerende en preventieve maatregelen (CAPA's) voorgesteld, waarvoor wijzigingen in de handelsvergunning zullen moeten worden doorgevoerd, maar deze zijn nog niet ten uitvoer gelegd. Het betreft de volgende CAPA's:

- registratie van specifieke wijzigingen in het granulatieproces;
- specifieke aanvullende procescontroles van de werkzame stof en het granulaat vóór tablettering;
- terugkeer naar het vorige productieproces van de werkzame stof door twee wijzigingen in het productieproces van de werkzame stof terug te draaien. Een van deze wijzigingen is door de vergunninghouder aangewezen als de onderliggende oorzaak van de onvolledige in-vivo-afgifte van de tabletten;
- toevoeging van het matrijsnummer aan de bovenkant van de cilinder om de traceerbaarheid te verbeteren en het mogelijk te maken de partij van de geregurgiteerde cilinder zonder vleugels te identificeren;
- verbetering van het ontwerp van de matrijs en de vleugels om het aantal gevallen van regurgitatie te verminderen;
- de ontwikkeling van een onderscheidende methode voor het eindproduct om onderscheid te kunnen maken tussen partijen van aanvaardbare en onaanvaardbare kwaliteit.

Discussie

In het kader van deze procedure wees de vergunninghouder erop dat hij een van de in mei 2021 in het productieproces van de werkzame stof doorgevoerde wijzigingen beschouwt als de onderliggende oorzaak van de onvolledige afgifte van de tabletten ("vastgesteld kwaliteitsprobleem"). Volgens de vergunninghouder leidde deze wijziging tot verschuivingen in de micronisatie- en granulatieprocessen van Kexxtone.

In maart 2022 werden wijzigingen aangebracht in de instellingen van de granulatorapparatuur. In november 2023 werd een verdere proceswijziging in het granulatieproces doorgevoerd. Deze wijzigingen werden niet ingediend als wijzigingen in de handelsvergunning, aangezien de vergunninghouder van mening was dat zij binnen de goedgekeurde marges voor het diergeneesmiddel vielen, in overeenstemming met de goedgekeurde procesvalidatie.

Volgens de vergunninghouder bleek uit procescontrole vóór en na de wijziging die in november 2023 in het granulatieproces werd doorgevoerd, dat er veranderingen in het granulaat waarneembaar waren, die volgens de vergunninghouder leiden tot een betere kwaliteit van het granulaat en passende in-vivo-afgifte van het product garanderen. Een aanvullende procescontrole om een specificatie voor het granulaat op te nemen, is een van de door de vergunninghouder voorgestelde CAPA's.

Er is inmiddels aangetoond dat op basis van de gel-extrusietest die in de specificatie voor vrijgave van Kexxtone is opgenomen, geen onderscheid kan worden gemaakt tussen partijen met aanvaardbare en onaanvaardbare in-vivo-afgifte van de tabletten. Tijdens de mondelinge toelichting zegde de vergunninghouder toe een onderscheidende methode voor het eindproduct te zullen ontwikkelen om onderscheid te kunnen maken tussen partijen van aanvaardbare en onaanvaardbare kwaliteit. Deze

test is momenteel in ontwikkeling en de vergunninghouder kon geen exact tijdschema overleggen voor de afronding ervan. De vergunninghouder stelde voor om, totdat een dergelijke methode is ontwikkeld en gevalideerd, een andere test te gebruiken om aanvaardbare afgifte van de tabletten te voorspellen. Dit betreft een test die tijdens de ontwikkeling van het product en tijdens wijzigingen in het productieproces is gebruikt. De methode is echter niet goedgekeurd als onderdeel van de handelsvergunning. Ook is deze niet gevalideerd en zijn er geen acceptatiecriteria vastgesteld. De methode wordt alleen voor vergelijkende doeleinden gebruikt.

Voor de aanvullende grenswaarden voor de procescontrole van de werkzame stof en het granulaat heeft de vergunninghouder zich ertoe verbonden een wijziging in te dienen.

De voorgestelde CAPA om de traceerbaarheid van het diergeneesmiddel in het veld te verbeteren in geval van regurgitatie, is afhankelijk van de invoering van een markeringssysteem voor de cilinder van het hulpmiddel om ervoor te zorgen dat de informatie behouden blijft, zelfs als beide vleugels losraken. De vergunninghouder heeft voorgesteld een wijzigingsaanvraag in te dienen.

De voorgestelde CAPA om het vleugelontwerp te verbeteren teneinde de duurzaamheid ervan te vergroten, wordt voorgesteld als risicobeperkende maatregel om de incidentie van regurgitatie te verminderen. De vergunninghouder heeft een wijzigingsaanvraag ingediend.

Tijdens de mondelinge toelichting heeft de vergunninghouder ook aangegeven dat hij voornemens is onmiddellijk terug te keren naar het vorige productieproces van de werkzame stof en het productieproces van het eindproduct opnieuw te valideren. Het tijdschema voor deze CAPA is onduidelijk.

Samenvatting en conclusies

In het kader van deze procedure wees de vergunninghouder erop dat hij een van de in mei 2021 in het productieproces van de werkzame stof ingevoerde wijzigingen beschouwt als de onderliggende oorzaak van de onvolledige afgifte van de tabletten. In het licht van de diverse wijzigingen die daarna in het productieproces hebben plaatsgevonden en de verschillende factoren die mogelijk hebben bijgedragen aan de vastgestelde kwaliteitsproblemen, was het CVMP echter van oordeel dat de vergunninghouder nader bewijs moet overleggen om de onderliggende oorzaak van de onvolledige afgifte van de tabletten te bevestigen.

De vergunninghouder heeft verschillende CAPA's voorgesteld om de vastgestelde kwaliteitsproblemen aan te pakken en tot op heden is slechts een klein aantal ervan ten uitvoer gelegd. Het Comité was van mening dat het verstrekte bewijsmateriaal niet toereikend is om aan te tonen dat de vastgestelde kwaliteitsproblemen met deze CAPA's kunnen worden aangepakt en merkte op dat er geneesmiddelenbewakingsrapporten gewijd zijn aan partijen die na de tenuitvoerlegging van sommige van deze CAPA's zijn geproduceerd. Bovendien zou de tenuitvoerlegging van de voorgestelde CAPA's nader moeten worden beoordeeld in het kader van een wijzigingsprocedure. Aangezien de resterende CAPA's nog ten uitvoer moeten worden gelegd, was het CVMP van mening dat het niet mogelijk is te concluderen dat deze CAPA's ervoor kunnen zorgen dat partijen van passende kwaliteit worden geproduceerd.

Alle partijen waarop de meldingen van ongewenste voorvallen betrekking hadden, hadden alle procescontroles en tests voor vrijgave van het eindproduct met succes doorstaan. Hieruit blijkt dat de bestaande controles niet toereikend zijn om de uniformiteit van belangrijke kwaliteitskenmerken van het product te waarborgen en zo te waarborgen dat het diergeneesmiddel in de klinische praktijk een bevredigende en uniforme werking vertoont.

De huidige procescontroles en productspecificaties zijn niet onderscheidend genoeg en er is momenteel geen test beschikbaar om de doeltreffendheid van de CAPA's aan te tonen of een onderscheid te

maken tussen partijen van aanvaardbare en onaanvaardbare kwaliteit wat betreft de in-vivo-afgifte van de tabletten. Het voorstel van de vergunninghouder om tijdelijk een niet-gevalideerde test te gebruiken, zonder gedefinieerde testvoorwaarden en acceptatiecriteria, totdat een onderscheidende methode voor het eindproduct is ontwikkeld en gevalideerd, wordt niet geschikt geacht om te kunnen bevestigen dat partijen van aanvaardbare kwaliteit zullen zijn.

Daarnaast zijn ook andere risicobeperkende maatregelen bedoeld om de incidentie van regurgitatie te verminderen en de traceerbaarheid te verbeteren, nog niet ten uitvoer gelegd.

2. Veiligheidsaspecten

De werkzame stof van Kexxtone (monensin) is toxisch voor honden. De meest voorkomende effecten van monensin bij honden zijn anorexie, braken, spierzwakte, ataxie, progressieve parese/verlamming, neiging tot liggen, aritmie, epileptische aanvallen en sterfte. Het precieze toxiciteitsmechanisme bij honden is onbekend.

De regurgitatie van bolussen die monensin-tabletten bevatten als gevolg van dit kwaliteitsgebrek vormt een verhoogd risico op intoxicatie voor niet-doeldiersoorten (met name honden). Dit verhoogde risico lijkt te worden bevestigd door de toename van het aantal meldingen van ongewenste voorvallen (waaronder sterfte) bij honden in 2023/2024 (op basis van gegevens uit het datawarehouse) in verband met de blootstelling van honden aan geregurgiteerde Kexxtone-hulpmiddelen.

Discussie

In augustus 2022 heeft de vergunninghouder een signaal ingediend bij de databank inzake geneesmiddelenbewaking, waarin melding werd gemaakt van 21 gevallen (waaronder 8 gevallen van sterfte) bij honden in de periode van 1 augustus 2020 tot 15 juni 2022. In deze periode waren de klinische tekenen voor honden verhoogde leverenzymen, parese en collaps. De conclusie van de vergunninghouder was om de blootstelling van honden te blijven volgen.

De laatste keer dat een signaal werd ingediend bij de databank inzake geneesmiddelenbewaking, was op 31 januari 2024, maar daarbij werd geen melding gemaakt van blootstelling van honden. Volgens analyse van het datawarehouse zijn er tussen januari 2023 en maart 2024 echter 54 nieuwe gevallen van intoxicatie bij honden ontvangen (waarvan 47 in 2023). Bij deze in 2023 en de eerste maanden van 2024 ontvangen gevallen werd vermeld dat honden een onbekende hoeveelheid monensin hadden gegeten en was er sprake van 40 gevallen van sterfte.

Het CVMP nam kennis van de bestaande risicobeperkende maatregelen: waarschuwingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter; voorlichtingsprogramma's en -materialen voor dierenartsen en veehouders in EU-landen; beschrijving van de werkzame stof monensin in reliëf op het hulpmiddel; continue verbetering en continu beheer van het ontwerp van het hulpmiddel en de eigenschappen ervan om regurgitatie als gevolg van defecten van het hulpmiddel tot een minimum te beperken; actieve ontwikkeling van een onderscheidende methode voor het eindproduct om te zorgen voor een passende in-vivo-afgifte van de tabletten en zo de potentiële blootstelling van niet-doeldiersoorten tot een minimum te beperken. Ondanks deze maatregelen was er in 2023 echter sprake van een toename van het aantal gemelde ongewenste voorvallen bij honden en deze toename houdt aan in 2024.

De vergunninghouder was van mening dat gegevens over geneesmiddelenbewaking erop wijzen dat het toegenomen aantal meldingen van regurgitatie gecorreleerd is aan de toename van het aantal meldingen van kwaliteitsgebreken in verband met onvolledige afgifte van de tabletten, maar dat de gegevens niet wijzen op een daadwerkelijke stijging van het aantal gevallen van regurgitatie en dat

het risico voor honden als gevolg van de onvolledige afgifte van de tabletten derhalve niet is toegenomen.

Als aanvulling op de reeds bestaande risicobeperkende maatregelen stelde de vergunninghouder voor om de waarschuwingen op het etiket van de verpakking van het product in verband met de blootstelling van niet-doeldiersoorten aan te scherpen, op elke afzonderlijke cilinder een aanvullende waarschuwing in reliëf voor honden aan te brengen en te onderzoeken of het mogelijk is een bitterstof in de capsule op te nemen om de consumptie door niet-doeldiersoorten te voorkomen. De vergunninghouder heeft ook een aanvullende EU-brede voorlichtingscampagne voorgesteld over het verwijderen van de cilinders en het vermijden van blootstelling van niet-doeldiersoorten en over risico's voor boerderijen in het algemeen.

Samenvatting en conclusies

Het CVMP was van oordeel dat de correlatie tussen geregurgiteerde hulpmiddelen met onvolledige afgifte van de tabletten en een toename van het aantal meldingen van ongewenste voorvallen bij niet-doeldiersoorten (honden) sinds het kwaliteitsgebrek werd geregistreerd, indicatief was voor een verhoogd risico op intoxicatie voor andere dieren dan de doeldiersoort.

De bewering van de vergunninghouder dat er geen sprake is van een verhoogd risico voor niet-doeldiersoorten is niet in overeenstemming met de beschikbare gegevens over geneesmiddelenbewaking. Volgens de door de vergunninghouder verstrekte informatie lijkt het aantal meldingen van regurgitatie of beweging van het implantaat in verband met de onvolledige afgifte van de tabletten (d.w.z. bolussen die na 95 dagen nog monensin-tabletten bevatten) in de loop van 2023 te zijn toegenomen. Verder werd geoordeeld dat, zelfs als wordt aanvaard dat de totale frequentie van de regurgitatie van bolussen niet is toegenomen (maar eerder het aantal meldingen ervan, vanwege de aanwezigheid van monensin-tabletten), het risico voor niet-doeldiersoorten is toegenomen als gevolg van dit kwaliteitsgebrek, vanwege het grotere aantal meldingen van geregurgiteerde bolussen die monensin-tabletten bevatten.

Het Comité merkte op dat, hoewel de vergunninghouder beweerde dat hij enkele aanpassingen aan de productieparameters had aangebracht om de vastgestelde kwaliteitsgebreken aan te pakken en dat hij deze aanpassingen sinds maart 2022 ten uitvoer had gelegd, het feit blijft dat het aantal meldingen over intoxicatie (waaronder gevallen van sterfte) bij honden in 2023 was toegenomen en aanhoudt in 2024, en dat hier ook partijen bij betrokken zijn die sinds maart 2022 zijn geproduceerd, wat erop wijst dat er, ondanks de tot dusver genomen risicobeperkende maatregelen, een verhoogd risico voor niet-doeldiersoorten blijft bestaan.

Het CVMP merkte ook op dat reeds uitgevoerde maatregelen om de blootstelling van niet-doeldiersoorten aan Kexxtone tot een minimum te beperken, het risico op ongewenste voorvallen bij de niet-doeldiersoort honden niet op bevredigende wijze hebben kunnen wegnemen. Wat betreft het voorstel van de vergunninghouder om de bestaande risicobeperkende waarschuwingen op het etiket van de verpakking van het product in verband met de blootstelling van niet-doeldiersoorten aan te vullen en om op elke cilinder een aanvullende waarschuwing in reliëf aan te brengen, was het CVMP van oordeel dat het verhoogde risico van geregurgiteerde bolussen die monensin-tabletten bevatten, hiermee niet op adequate wijze zou kunnen worden aangepakt. Het voorstel van de vergunninghouder om te onderzoeken of het mogelijk is een bitterstof in het hulpmiddel op te nemen wordt nuttig geacht; aangezien dit echter alleen wordt onderzocht, kan het op dit moment echter niet worden beschouwd als een adequate maatregel om de vastgestelde risico's voor niet-doeldiersoorten aan te pakken.

3. Werkzaamheidsaspecten

De vastgestelde kwaliteitsproblemen die hierboven zijn besproken, hebben geleid tot regurgitatie van het hulpmiddel terwijl het nog steeds monensin-tabletten bevat, waardoor de behandelde dieren niet de volledige hoeveelheid monensin voor de beoogde behandelduur toegediend krijgen, zodat sprake is van een suboptimale dosering. Dit roept derhalve vragen op over de werkzaamheid van het diergeneesmiddel. In het kader van de geneesmiddelenbewaking zijn meldingen over een gebrek aan werkzaamheid ontvangen.

Discussie

De vergunninghouder heeft op 31 januari 2024 bij de databank inzake geneesmiddelenbewaking een signaal ingediend voor de beoordeling van tekenen van „gebrek aan werkzaamheid” en „regurgitatie” in verband met gevallen die verband houden met de onvolledige afgifte van monensin-tabletten vanuit het hulpmiddel. Meldingen van „beweging van het implantaat” zijn ook in aanmerking genomen.

Het signaalrapport bevatte de gevallen die gedurende het jaar 2023 in EudraVigilance Veterinary werden gemeld en ook het cumulatieve aantal gevallen sinds het diergeneesmiddel voor het eerst in de handel werd gebracht. Van 1 januari tot en met 31 december 2023 werden 81 gevallen van „gebrek aan werkzaamheid”, 493 gevallen van „beweging van het implantaat” (waarvan 326 in verband werden gebracht met de onvolledige afgifte van de tabletten) en 338 gevallen van „regurgitatie” (waarvan 236 in verband werden gebracht met de onvolledige afgifte van de tabletten) gemeld. Deze meldingen gedurende 2023 waren goed voor respectievelijk 65 %, 78 % en 82 % van alle meldingen voor de tot dusver geregistreerde tekenen, wat wijst op een aanzienlijke toename van de incidentie van dergelijke meldingen in 2023 ten opzichte van voorgaande jaren.

Tijdens de beoordeling van het 8^{ste} PSUR in 2021 besprak de vergunninghouder de vervanging van het materiaal van het hulpmiddel door materiaal met een hogere breuklast. De wijziging van dit materiaal was het gevolg van de stopzetting van de productie van polypropyleen door de leverancier. De vergunninghouder stelde echter dat er naar verwachting minder vleugels zouden afbreken en dus minder gevallen van regurgitatie zouden optreden, en verbond zich ertoe het effect van deze wijziging te zullen beoordelen door meldingen van regurgitatie te blijven volgen. Er is gemeld dat regurgitatie van bolussen (met onvolledige afgifte van de tabletten) verband houdt met dit kwaliteitsgebrek, maar er was onduidelijkheid over de (eventuele) effecten van de wijziging van het materiaal van het hulpmiddel en over de mate waarin afgebroken vleugels bijdragen tot de regurgitatie van bolussen. Daarom werd de vergunninghouder verzocht in het kader van de mondelinge toelichting tijdens de vergadering van het CVMP in april 2024 een update over deze kwestie te verstrekken. De vergunninghouder bevestigde dat de overstap naar een materiaal met een hogere breuklast niet correleerde met trends in productdefecten en/of gevallen van regurgitatie, zoals deze sinds deze wijziging in 2020 waren gevolgd.

Vanwege de aard van dit diergeneesmiddel, d.w.z. een hulpmiddel met continue afgifte, geeft het niet afgeven van de werkzame stof zoals beoogd over een periode van ongeveer 95 dagen aanleiding tot bezorgdheid over de vraag of behandelde dieren de noodzakelijke dosis monensin krijgen. Het verband tussen geregurgiteerde hulpmiddelen met onvolledige afgifte van de tabletten en een toename van het aantal meldingen van „gebrek aan werkzaamheid” sinds 2021 is indicatief voor een verhoogd risico op onvolledige en suboptimale toediening van doses en doet op zijn beurt twijfels rijzen over de werkzaamheid van het diergeneesmiddel voor het beoogde gebruik. Na toediening van het diergeneesmiddel zullen gebruikers verwachten dat het product in-situ blijft en gedurende ongeveer 95 dagen monensin afgeeft bij het behandelde dier, waardoor de incidentie van ketose rond het afkalven van melkkoeien en vaarzen waarvan wordt verwacht dat ze ketose zullen krijgen, afneemt. Onvolledige afgifte van monensin als gevolg van de regurgitatie van bolussen die monensin-tabletten

bevatten, vormt een inherent risico voor de behandelde dieren in termen van suboptimale/onvolledige dosisafgifte.

De vergunninghouder was van oordeel dat er weliswaar een aantal meldingen van een vermoedelijk gebrek aan werkzaamheid waren geweest, maar dat weinig van deze meldingen adequate informatie bevatten om te bevestigen dat behandelde dieren klinische ketose kregen en dat in veel meldingen werd aangenomen dat er sprake was van een gebrek aan werkzaamheid vanwege de aanwezigheid van monensin-tabletten in geregurgiteerde bolussen. Hoewel wordt erkend dat geneesmiddelenbewakingsrapporten mogelijk niet altijd voldoende informatie bevatten om te verduidelijken of het gemelde „gebrek aan werkzaamheid” in de praktijk is bevestigd, blijft het feit dat, wanneer de bolus wordt geregurgiteerd terwijl die nog monensin-tabletten bevat, de beoogde dosis niet aan het behandelde dier is afgegeven en de hoeveelheid monensin die aan het behandelde dier wordt toegediend dus lager is dan de dosis op basis waarvan de werkzaamheid werd aangetoond toen de handelsvergunning werd verleend. In deze omstandigheden kan er niet van worden uitgegaan dat het diergeneesmiddel werkzaam is.

In antwoord op de vragen die in de loop van het onderzoek naar dit kwaliteitsgebrek werden gesteld, heeft de vergunninghouder de volgende informatie verstrekt:

2023	jan-mrt		apr-jun		jul-sep		okt-dec		jan-dec	
TEKEN	Aantal gevallen	Onvolledige afgifte	Aantal gevallen	Onvolledige afgifte	Aantal gevallen	Onvolledige afgifte	Aantal gevallen	Onvolledige afgifte	Aantal gevallen	Onvolledige afgifte
Regurgitatie	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Beweging van het implantaat	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitatie of Beweging van het implantaat	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Productdefect*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Zoals ingediend in IRIS		63		77		87		112		339

* Geen gevallen gecodeerd Productdefect zonder ander teken Beweging van het implantaat of Regurgitatie

In deze tabel worden de gevallen van „regurgitatie”, „beweging van het implantaat” en „productdefect” in verband met de onvolledige afgifte van de tabletten per kwartaal weergegeven voor het jaar 2023. Er kan worden vastgesteld dat een groot aantal van de gedurende 2023 gemelde gevallen met de bovengenoemde tekenen ook problemen met de afgifte van het middel vertoont.

Samenvatting en conclusie

Gezien de toename van het aantal geneesmiddelenbewakingsrapporten ter ondersteuning van het gebrek aan werkzaamheid van Kexxtone sinds het kwaliteitsgebrek werd gemeld en de significante toename van het aantal gevallen van regurgitatie van bolussen met onvolledige afgifte van de

tabletten gedurende 2023 (die aanhoudt in 2024), concludeerde het CVMP dat er ernstige bedenkingen zijn met betrekking tot de werkzaamheid van dit diergeneesmiddel.

Het CVMP was van oordeel dat door het niet afgeven van de gehele beoogde dosis monensin gedurende de verwachte toedieningsperiode (ongeveer 95 dagen) vraagtekens kunnen worden gezet bij de werkzaamheid van het diergeneesmiddel. Het Comité concludeerde ook dat de werkzaamheid van de partijen Kexxtone die momenteel in de handel zijn, in het gedrang komt, aangezien de vergunninghouder niet kan garanderen dat de vastgestelde kwaliteitsproblemen niet voorkomen bij de partijen die momenteel verkrijgbaar zijn.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

In het kader van deze procedure werd de vergunninghouder verzocht te verduidelijken of de baten-risicoverhouding voor Kexxtone nog steeds positief is en of de partijen die momenteel in de handel zijn en worden vrijgegeven, kunnen worden beschouwd als een risico voor de diergezondheid of voor het milieu.

Tijdens de in april 2024 gehouden mondelinge toelichting wees de vergunninghouder erop dat Kexxtone het enige op de markt verkrijgbare diergeneesmiddel is dat specifiek geïndiceerd is voor de vermindering van de incidentie van ketose. Het Comité was echter van mening dat er andere maatregelen bestaan om ketose te voorkomen, zoals het waarborgen van een goede voerinname en goede voeding die de noodzakelijke voedingsstoffen bevat tijdens de late droogteperiode of onmiddellijk na het kalven. Er zijn ook alternatieven op de markt voor zowel de preventie als de behandeling van ketose bij koeien.

Daarnaast moet erop gewezen worden dat de werkgroep inzake centrale contactpunten (SPOC) voor geneesmiddelentekorten van het EMA het kritieke karakter van het potentiële tekort aan Kexxtone in de Europese Unie heeft beoordeeld. Hoewel niet alle nationale bevoegde instanties voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik van de EU/EER vertegenwoordigd zijn in de SPOC-werkgroep (21 nationale bevoegde instanties), reageerden 15 nationale bevoegde instanties op het onderzoek en geen van hen zou een tekort aan dit diergeneesmiddel als kritiek beschouwen. Bovendien wezen ze op de beschikbaarheid van alternatieven voor de behandeling van ketose bij runderen. Op basis van de ontvangen feedback werd geoordeeld dat er geen sprake zou zijn van een kritiek effect op de lidstaten van de EU/EER in het geval zich tekorten aan Kexxtone zouden voordoen.

Na bestudering van alle door de vergunninghouder verstrekte toelichtingen, zoals beschreven in de bovenstaande paragrafen, concludeerde het CVMP dat de vastgestelde kwaliteitsproblemen de werkzaamheid van Kexxtone in gevaar brengen doordat de behandelde runderen mogelijk niet de dosis monensin krijgen op basis waarvan de werkzaamheid werd vastgesteld toen de handelsvergunning werd verleend. Bovendien hebben deze kwaliteitsproblemen geleid tot de blootstelling van niet-doeldiersoorten aan de werkzame stof monensin, wat op zijn beurt heeft geleid tot toxiciteiten en fatale uitkomsten bij honden. Over het geheel genomen concludeerde het CVMP dat de baten-risicoverhouding van Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen niet langer positief is totdat de naar voren gebrachte bedenkingen in verband met de vastgestelde kwaliteitsproblemen, op bevredigende wijze zijn weggenomen.

Het is belangrijk op te merken dat het CVMP het voorstel van de vergunninghouder in het kader van deze procedure, namelijk om alleen partijen die tussen juli 2021 en maart 2022 zijn geproduceerd, terug te roepen, naar behoren in overweging heeft genomen maar tot de conclusie is gekomen dat het om de volgende redenen ontoereikend zou zijn:

- De vergunninghouder gaf aan dat de invoering van de wijziging in het productieproces van de werkzame stof in mei 2021 de onderliggende oorzaak is voor de onvolledige afgifte van de tabletten. Als de bewering van de vergunninghouder met betrekking tot de onderliggende oorzaak

juist is, zou het niet mogelijk zijn om vertrouwen te hebben in de kwaliteit van de vrijgegeven partijen totdat de wijziging is teruggedraaid.

- De in maart 2022 en november 2023 doorgevoerde wijzigingen in de productie van het eindproduct waren niet voldoende om het probleem van de onvolledige afgifte op te lossen. Dit wordt verder bevestigd door het feit dat ten minste 24 partijen die tussen maart en augustus 2022 zijn geproduceerd, betrokken zijn bij soortgelijke gerapporteerde ongewenste voorvallen.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende hetgeen volgt:

- het CVMP heeft de krachtens artikel 130, lid 4, van Verordening (EU) 2019/6 in gang gezette procedure voor Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen (monensin) beoordeeld;
- het CVMP merkte op dat de vastgestelde kwaliteitsproblemen voor Kexxtone leiden tot de regurgitatie van het hulpmiddel terwijl het nog steeds monensin-tabletten bevat;
- het CVMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder gegevens die door de vergunninghouder schriftelijk en in een mondelinge toelichting werden verstrekt over de kwaliteitsgebreken van Kexxtone, het potentiële gebrek aan werkzaamheid bij runderen, ongewenste voorvallen bij de niet-doeldiersoort honden en de algehele baten-risicoverhouding van het diergeneesmiddel;
- het CVMP merkte op dat er momenteel geen gevalideerde methode is waarmee een onderscheid kan worden gemaakt tussen partijen van aanvaardbare en onaanvaardbare kwaliteit wat betreft de in-vivo-afgifte van de tabletten;
- het CVMP merkte op dat er weliswaar enkele corrigerende en preventieve maatregelen (CAPA's) zijn doorgevoerd in het productieproces, maar dat de doeltreffendheid van deze maatregelen bij het aanpakken van de onvolledige afgifte van de tabletten niet afdoende is aangetoond en niet wordt bevestigd gezien de aanhoudende geneesmiddelenbewakingsrapporten voor partijen die na de tenuitvoerlegging van de CAPA's werden geproduceerd;
- het CVMP merkte ook op dat de wijzigingsprocedures voor de tenuitvoerlegging van een aantal van de vastgestelde CAPA's nog niet door de vergunninghouder in gang zijn gezet;
- het CVMP was van oordeel dat het bewijs over het risico op verhoogde blootstelling van de niet-doeldiersoort honden aan geregurgiteerde hulpmiddelen die nog onopgeloste tabletten bevatten, ernstige bedenkingen over de veiligheid oproept. Er worden nog steeds ernstige ongewenste voorvallen bij honden gemeld, waaronder sterfte. In 2023 werden 31 gevallen van sterfte bij honden gemeld en in de eerste 3 maanden van 2024 werden 9 gevallen van sterfte bij honden gemeld;
- het CVMP nam kennis van alle door de vergunninghouder voorgestelde risicobeperkende maatregelen en concludeerde dat de reeds uitgevoerde maatregelen het risico op ongewenste voorvallen bij de niet-doeldiersoort honden niet op bevredigende wijze hebben kunnen wegnemen en dat de voorgestelde aanvullende maatregelen tegen dit risico niet onmiddellijk ten uitvoer kunnen worden gelegd;
- het CVMP merkte op dat er sprake was van een toename van het aantal geneesmiddelenbewakingsrapporten ter ondersteuning van het gebrek aan werkzaamheid van Kexxtone en een toename van het aantal geregurgiteerde bolussen die monensin-tabletten bevatten. Tekortkomingen met betrekking tot de geplande afgifte van de tabletten vanuit het

hulpmiddel bij de behandelde runderen verkleinen de kans dat de behandelde dieren de juiste dosis monensin toegediend krijgen, uitgaande van de indicatie van het diergeneesmiddel en de behandelperiode zoals voorzien in de handelsvergunning, wat ten koste van de werkzaamheid van het diergeneesmiddel gaat;

concludeerde het CVMP, gezien het bovenstaande, dat de baten-risicoverhouding van Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen niet langer positief is totdat de naar voren gebrachte bedenkingen in verband met de vastgestelde kwaliteitsproblemen op bevredigende wijze zijn weggenomen.

Het CVMP heeft daarom aanbevolen de vergunning voor het in de handel brengen van Kexxtone (EU/2/12/145/001-003) te schorsen.

Bovendien was het CVMP van mening dat, gezien de geschatte hoeveelheid diergeneesmiddel die in de distributieketen beschikbaar is, alle partijen van dit diergeneesmiddel op alle niveaus van de distributieketen - groothandel, detailhandel en gebruiker (dierenartsen/veehouders) - uit de handel moeten worden gehaald, als voorzorgsmaatregel om verdere blootstelling te voorkomen en zo het risico op verdere ernstige ongewenste voorvallen tot een minimum te beperken.

Verder deed het CVMP de aanbeveling om de vergunninghouder een onderwerpspecifiek communicatieplan te laten indienen en een rechtstreeks schrijven aan professionele diergeneeskundige zorgverleners te laten verspreiden om dierenartsen en andere diergeneeskundige zorgverleners te informeren over de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen. Dit is in overeenstemming met de richtsnoeren inzake goede praktijken op het gebied van diergeneesmiddelenbewaking¹. De documenten moeten ter goedkeuring worden voorgelegd aan het CVMP tijdens de bijeenkomst van het CVMP in mei 2024.

Met het oog op de opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Kexxtone, moet de vergunninghouder naar behoren voldoen aan de hieronder beschreven voorwaarden en robuust wetenschappelijk bewijs verstrekken voor een positieve baten-risicoverhouding van het diergeneesmiddel.

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

Bijlage II

**Voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunningen voor
het in de handel brengen**

Voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Met het oog op de opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen voor Kexxtone 32,4 g intraruminaal hulpmiddel met continue afgifte voor runderen, verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen robuust wetenschappelijk bewijs voor een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

De vergunninghouder moet aan de volgende voorwaarden voldoen:

1. de onderliggende oorzaak van de onvolledige afgifte van de tabletten moet verder worden bevestigd en er dienen passende corrigerende en preventieve maatregelen (CAPA's) ten uitvoer te worden gelegd om dit probleem aan te pakken. Het betreft ten minste de volgende maatregelen:
 - a. een onderscheidende methode voor de afgifte van het eindproduct ontwikkelen waarmee een onderscheid kan worden gemaakt tussen partijen van aanvaardbare en onaanvaardbare kwaliteit wat betreft de in-vivo-afgifte van de tabletten, en deze nieuwe test aan de specificatie voor vrijgave toevoegen;
 - b. vóór tableting specifieke aanvullende procescontroles van de werkzame stof en het granulaat uitvoeren en eventuele andere procescontroles uitvoeren die van cruciaal belang worden geacht voor de controle van de in-vivo-afgifte;
 - c. specifieke wijzigingen in het granulatieproces omschrijven en de procescontrole aanpassen;
2. passende maatregelen nemen om ervoor te zorgen dat in de toekomst geproduceerde cilinders eenvoudig te identificeren zijn, zelfs als beide vleugels verwijderd zijn;
3. een communicatiestrategie indienen bedoeld om de aandacht te vestigen op de risico's voor niet-doeldiersoorten in verband met geregurgiteerde bolussen die monensin-tabletten bevatten.

Aanbevolen wordt de vergunning voor het in de handel brengen te schorsen totdat aan alle voorwaarden is voldaan. Voor de bovengenoemde voorwaarden moeten, waar nodig, een of meer relevante wijzigingsaanvragen worden ingediend.