



Tekort aan geneesmiddel Thyrax 2016  
Definitief rapport

Utrecht, 1 juni 2016

Meldingnummer 1022203



## Inhoud

<b>1</b>	<b>Inleiding 5</b>
1.1	Aanleiding en belang 5
1.2	Onderzoeksvragen 5
1.3	Onderzoeksmethode en -periode 5
1.4	Toetsingskader 6
<b>2</b>	<b>Resultaten Inspectieonderzoek 7</b>
2.1	Beschrijving gebeurtenis: historie 7
2.2	Melding tekorten door Aspen aan CBG 7
2.3	Voorwaarden voor goedkeuren van een wijziging van productielocatie 8
2.4	Indienen van de variatie door Aspen 9
2.5	Verzoeken door Aspen aan MSD voor extra batches Thyrax 9
<b>3</b>	<b>Conclusies 11</b>
<b>4</b>	<b>Handhaving 13</b>



## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding en belang

Het geneesmiddel voor schildklierpatiënten Thyrax (levothyroxine) in de sterkte 25 mcg is vanaf februari 2016 niet meer beschikbaar op de Nederlandse markt. Aspen Pharma Trading Limited (Dublin, Ierland) is de houder van de Nederlandse handelsvergunning. Vanwege de grote patiëntengroep en het grote marktaandeel van Thyrax in Nederland, de gevolgen voor gebruikers bij omzetting naar vervangende medicatie en de als laat ervaren bekendwording heeft dit tekort voor onrust bij patiënten en vragen in de pers en politiek gezorgd. Vooral het feit dat een noodgedwongen overgang naar een ander levothyroxine geneesmiddel voor veel gebruikers een grote impact heeft, heeft veel onrust veroorzaakt.

Na de bekendwording is de houder van de handelsvergunning van een ander levothyroxine bevattend geneesmiddel, namelijk Euthyrox van Merck B.V., in staat gebleken om een grote partij uit Frankrijk binnen het Nederlands grondgebied te brengen, na toestemming van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Ook heeft de Inspectie een vergelijkbare toestemming verleend voor het geneesmiddel Tirosint van IBSA Farmaceutici Italia S.r.L. Hiermee is de beschikbaarheid van levothyroxine op de korte en langere termijn gewaarborgd. Gezien de impact van het Thyrax tekort heeft de Inspectie besloten om een onderzoek te starten naar de feiten en omstandigheden die hebben geleid tot het tekort.

### 1.2 Onderzoeksvragen

Doel van het onderzoek is om de feiten en omstandigheden in kaart te brengen die hebben geleid tot de tekorten. De oorzaak/oorzaken van de tekorten is/zijn daarbij een belangrijk aspect maar ook de rollen die diverse betrokken partijen hebben gespeeld, en hun taken, in deze kwestie.

Direct betrokkenen zijn:

- Aspen Pharma Trading Limited (Dublin, Ierland) – houder van de handelsvergunning
- Aspen Group (Durban, Zuid-Afrika) – hoofdkantoor
- Aspen Netherlands B.V. (Gorinchem) – nationale sales en marketing organisatie
- Aspen Bad Oldesloe GmbH (Bad Oldesloe, Duitsland), afgekort ABO – beoogde productielocatie van Thyrax
- MSD Oss –productielocatie van Thyrax tot 2016 en voormalig houder van de handelsvergunning van Thyrax
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
- Patiëntenorganisaties: Schildklier Organisatie Nederland (SON) en Nederlandse Hypofyse Stichting (NHS)
- Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)

### 1.3 Onderzoeksmethode en -periode

Teneinde de feiten en omstandigheden in kaart te brengen die hebben geleid tot de tekorten, is de nodige informatie ingewonnen en op verschillende manieren,

namelijk via bijeenkomsten en telefoongesprekken met de diverse betrokkenen en schriftelijke documentatie.

De volgende bijeenkomsten hebben plaatsgevonden:

- 27 januari 2016, kantoor CBG: VWS – CBG – SON – NHS – IGZ
- 29 januari 2016, kantoor IGZ: Aspen Pharma - Aspen Group - Aspen Netherlands – IGZ
- 1 februari 2016, kantoor IGZ: SON – IGZ
- 3 februari 2016, kantoor CBG: CBG – IGZ
- 2 maart 2016, teleconferentie CBG - IGZ

Schriftelijke documentatie is opgevraagd en ontvangen van Aspen, MSD en CBG. Van Aspen zijn vier grote pakketten met diverse documenten ontvangen, namelijk op 15 en 27 januari en 5 en 29 februari 2016.

Aspen, MSD en CBG zijn in de gelegenheid gesteld om aan te geven of er feitelijke onjuistheden in het concept rapport stonden. De ontvangen reacties zijn, waar het inderdaad feitelijke onjuistheden betroffen, verwerkt in het voorliggende definitieve rapport.

#### **1.4**

#### **Toetsingskader**

Geneesmiddelenwet.

## 2 Resultaten Inspectieonderzoek

### 2.1 Beschrijving gebeurtenis: historie

In juli 2014 is de door het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) verleende handelsvergunning voor Thyrax overgegaan van het bedrijf MSD te Oss in Nederland naar Aspen Pharma Trading Limited in Ierland (hierna genoemd: Aspen). Onderdeel van de overeenkomst was de afspraak dat MSD Oss tot einde 2015 Thyrax zou blijven produceren als loonfabrikant (en enige fabrikant) voor Aspen. In mei 2014 is het technical transfer project gestart van de productie van MSD naar het bedrijf Aspen Bad Oldesloe GmbH - ABO – een nieuwe productielocatie te Bad Oldesloe in Duitsland. De validatiebatches werden bij ABO geproduceerd in september en oktober 2014. Deze batches voldeden aan de specificaties, zoals opgenomen in de handelsvergunning van Thyrax. De batches zijn ook gebruikt voor het stabiliteitsonderzoek waarmee aangetoond dient te worden dat het product aan het einde van de houdbaarheid voldoet aan de specificaties. Dit onderzoek maakte deel uit van de transfer activiteiten.

In januari 2015 indiceerden de resultaten van de analyse van de stabiliteitsmonsters voor het eerst dat de Thyrax ABO tabletten snellere degradatie vertoonden dan de Thyrax MSD tabletten. Vanaf dat moment heeft Aspen diverse acties ondernomen om dit probleem op te lossen. Onder meer werd een onderzoek gestart naar de oorzaak en er werden monsters naar MSD gestuurd voor analyse wat vergelijkbare resultaten gaf. Als initiële root cause werd in de periode van maart tot mei 2015 de primaire verpakking aangewezen omdat de blisterleverancier gewijzigd was. Verder onderzoek leidde tot verwerping door Aspen van deze hypothese in juli 2015.

Er is door Aspen een risicoanalyse uitgevoerd voor de transfer van de productielocatie. De transfer van de productielocatie (van MSD te Oss naar ABO te Bad Oldesloe in Duitsland) ging gepaard met een aantal andere ingrijpende wijzigingen, namelijk verandering van de leveranciers van acht van de dertien grondstoffen (niet de actieve stof) en het primaire verpakkingsmateriaal en enkele ingrijpende wijzigingen in productieprocessen. Dit laatste betrof onder andere maal- en zeefstappen van grondstoffen, het aantal subbatches per batch en het granulatie- en maalproces. Op basis van vooral de geslaagde procesvalidatie in september en oktober 2014 is aangenomen dat met het ABO proces, inclusief alle wijzigingen ten opzichte van het MSD proces, op consistente wijze Thyrax van voldoende kwaliteit geproduceerd kon worden.

### 2.2 Melding tekorten door Aspen aan CBG

Op 8 oktober 2015 is Aspen bij het CBG geweest voor een bijeenkomst over de langer lopende problematiek van de verpakkingswijziging van Thyrax van potten naar blisters en gerelateerde toename van het aantal meldingen over bijwerkingen. Deze wijziging was al doorgevoerd door MSD in Oss en aangevraagd bij het CBG via een variatie om de handelsvergunning te wijzigen. Aspen heeft tijdens genoemde bijeenkomst voor het eerst aan de registratieautoriteit melding gemaakt van de voorgenomen wijziging van productielocatie van MSD naar ABO vanwege het einde van het contract met MSD per einde 2015. Zij hebben ook melding gemaakt van de lopende technical transfer hiervoor en aangegeven dat de stabiliteitsstudies die onderdeel uitmaken van de transfer onvoldoende resultaten te zien gaven, namelijk te snelle degradatie van Thyrax (validatiebatches ABO).

Aspen heeft verklaard dat ook aangegeven is dat dit mogelijk tot tekorten zou kunnen leiden. In een interne email van Aspen van 9 oktober 2015 is een samenvatting opgenomen van het gesprek met het CBG en hierin wordt vermeld dat de mogelijkheid bestaat dat de problemen bij de transfer tot tekorten zouden kunnen leiden. Het CBG bevestigt bovenstaande gespreksonderwerpen maar niet dat er gesproken is over mogelijke tekorten. Over de uitkomst van het overleg over de specificatie voor assay (gehalte werkzame stof) verschillen beide partijen ook mening: Aspen beweert dat het CBG een nieuwe verhoogde assay specificatie eist (aan het einde van de houdbaarheid) van >95% in plaats van de geregistreerde >90% om een variatie voor een transfer van productielocatie te kunnen goedkeuren (zie 2.3). Dit wordt door het CBG niet bevestigd. Beide partijen geven aan dat er van deze bijeenkomst geen verslag of notulen zijn gemaakt en geen aantekeningen getoond konden worden behalve de hierboven genoemde interne email van Aspen.

Op 11 december 2015 heeft Aspen schriftelijk aan het CBG gemeld dat er tekorten Thyrax gaan ontstaan. Op basis van de voorraadsituatie en historisch verbruik in Nederland was de verwachting van Aspen dat deze tekorten voor Thyrax 25mcg vanaf medio februari 2016 zouden gaan optreden. Voor Thyrax 100mcg en 150mcg zouden de tekorten pas vanaf halverwege 2016 optreden. Op 17 december 2015 is Aspen bij het CBG geweest voor een bijeenkomst over de verwachte tekorten en de variatie voor de transfer van de productielocatie. Aspen stelde voor om de houdbaarheid terug te brengen van 18 maanden naar 12 maanden omdat Thyrax ABO dan nog aan de stabiliteitseisen zou voldoen. Echter, één van de negen batches voldeed al na 9 maanden niet meer aan de geregistreerde specificaties voor assay (>90%) en onzuiverheden (<7%) en de andere batches zitten na 12 maanden op de grens terwijl de beginwaarden voor assay aan de hoge kant waren (circa 105%).

### 2.3

#### **Voorwaarden voor goedkeuren van een wijziging van productielocatie**

Op 13 november 2015 heeft het CBG een update gestuurd aan Aspen van het beoordelingsrapport betreffende de toename van het aantal meldingen na de verpakkingwijziging van potten naar blisters. Dit document bevat de volgende tekst:

"In view of the intended transfer of the manufacture of the tablets to a new site of manufacture, you are reminded that you were requested to reconsider and update the complete drug product release and shelf-life specification to achieve an adequate control of batch-to-batch consistency for future batches. A tight definition of the current, historical product by the drug product specifications based on retrospective analysis of batch data is expected. It is pointed out that this should be finalised before a change in site can be assessed."

Deze tekst is door het CBG en Aspen verschillend geïnterpreteerd, net als de uitkomst van het overleg op 8 oktober 2015 over deze kwestie. Volgens het CBG betrof genoemde wijziging van specificaties (en testmethodes) geen voorwaarde voor het goedkeuren van een wijziging van de productielocatie. Wel was de verwachting van het CBG dat Aspen een wijziging van de specificaties zou doorvoeren op basis van historische data van geproduceerde batches maar niet als onderdeel van de locatiewijziging. Dit betreft een interpretatie van de eisen en verwachtingen voor het goedkeuren van de wijziging van de productielocatie van Thyrax die niet volledig overeenkomt met de hierboven opgenomen Engelse tekst. Aspen interpreteerde de tekst zodanig dat een wijziging van de productielocatie niet goedgekeurd zou worden voordat de nieuwe specificaties (onder andere assay>95%) waren geïmplementeerd.



## **2.4 Indienen van de variatie door Aspen**

Op 23 december 2015 heeft Aspen de variatie ingediend voor het wijzigen van de handelsvergunning van Thyrax bij het CBG voor de transfer van de productielocatie. Het CBG heeft op 7 januari 2016 aan Aspen laten weten dat, onder andere vanwege de onvoldoende stabiliteit van de in ABO geproduceerde batches Thyrax, de ingediende variatie als zodanig nog niet is goedgekeurd. Aangegeven was dat een verkorte houdbaarheid wel een mogelijkheid zou bieden gebaseerd op de geregistreerde assay specificatie van >90%, maar niet op basis van de aangeleverde stabiliteitsdata. De beginwaarde van de assay was hoog en de variatie in resultaten te groot. De procedure voor de goedkeuring door het CBG van de variatie was nog lopende ten tijde van het verschijnen van het voorliggende rapport.

## **2.5 Verzoeken door Aspen aan MSD voor extra batches Thyrax**

Voor Thyrax was de contractueel overeengekomen hoeveelheid doosjes Thyrax (alle sterktes samen) die per jaar door MSD geleverd kon worden 2,8 miljoen. Tijdens een overleg tussen Aspen en MSD in maart 2015 is overeengekomen dat er in 2015 3,1 miljoen doosjes door MSD geleverd zou gaan worden. Aspen heeft aangegeven dat er op 22 april 2015 een verzoek is gedaan aan MSD om de productie van Thyrax te verlengen tot na de afgesproken einddatum (van eind 2015) en dat er op 17 juni 2015 een verzoek is gedaan aan MSD voor additionele productie van Thyrax om voorraad op te bouwen.

MSD gaf op 17 juni 2015 aan dat er geen extra capaciteit meer beschikbaar was in 2015 voor extra productie van verpakte tabletten en dat het verzoek voor verlenging voor productie ná 2015 nog overwogen werd.

MSD gaf op 1 juli 2015 aan dat er geen extra batches verpakte Thyrax tabletten geleverd zouden kunnen worden, onder andere vanwege een geplande productiestop begin 2016. MSD gaf tevens aan dat er wel extra Thyrax tabletten in bulk (onverpakt) geleverd zouden kunnen worden. Dit laatste is door Aspen terzijde geschoven, omdat de lopende stabiliteitsonderzoeken alleen werden uitgevoerd voor verpakte tabletten in doosjes en niet van tabletten in bulk, en vanwege ontbrekende gegevens over de stabiliteit van bulk tabletten tijdens het transport van Oss naar Bad Oldesloe. Over aantallen mogelijk te leveren tabletten in bulk is daarom niet gesproken.

Op 12 oktober 2015 heeft Aspen nogmaals bij MSD een verzoek gedaan voor productie van extra batches Thyrax tabletten vanwege de problemen rondom de transfer. Op 16 oktober 2015 heeft Aspen dit verzoek gespecificeerd met aantallen, namelijk 1.825.000 doosjes extra in totaal. MSD had een dag eerder aangegeven dat er nog slechts één extra batch van 52.500 verpakkingen kon worden geproduceerd waardoor het totaal aantal te leveren doosjes in 2015 400.000 hoger was dan in de overeenkomst afgesproken. Aspen heeft daarbij gekozen voor de 25mcg sterkte en deze, vanwege de geringe impact voor de Nederlandse markt (jaarverbruik 1.400.000 verpakkingen), toegewezen aan Portugal en de Filipijnen. Er zijn daarna geen andere verzoeken gedaan door Aspen aan MSD om extra batches verpakte Thyrax tabletten te produceren.

MSD heeft verklaard geen zicht meer te hebben op de marktsituatie van Thyrax sinds de overdracht van dit product aan Aspen. Hierdoor kwam ook voor MSD de mededeling begin dit jaar dat dit product niet leverbaar was in Nederland als een, naar verluidt, volledige verrassing. Voor een ander product dat voor Aspen gemaakt werd, heeft MSD in december 2015 op verzoek van Aspen 12 extra batches

ingepland voor productie in 2016. Een dergelijk verzoek is in december 2015 door Aspen niet meer gedaan voor Thyrax. Omdat MSD de gevraagde productie in 2015 geproduceerd had, zijn in de periode vanaf begin 2016 nog bestaande voorraden van grondstoffen en verpakkingsmaterialen voor Thyrax afgevoerd, mede vanwege de implementatie van het nieuwe voorraadsysteem [REDACTED] op 8 februari 2016 en de daarmee gepaard gaande opruiming van de magazijnen.

Op 17 december 2015 besloot Aspen om het productievolume van Eltroxin, het andere levothyroxine geneesmiddel van Aspen ABO, te verhogen voor de Nederlandse markt. Deze beslissing kwam echter te laat om het wegvallen van Thyrax 25mcg per februari 2016 te kunnen compenseren.

### 3

## Conclusies

Hieronder worden de voornaamste feiten en omstandigheden opgesomd die van invloed zijn geweest op het ontstaan van de tekorten van het geneesmiddel Thyrax.

Als gevolg van de overgang in juli 2014 van de handelsvergunning voor Thyrax van MSD te Oss in Nederland naar Aspen Pharma Trading Limited in Ierland en de afspraak dat MSD Oss tot einde 2015 Thyrax zou blijven produceren als loonfabrikant voor Aspen, is Aspen een technical transfer project gestart van de productie van MSD naar het bedrijf Aspen Bad Oldesloe GmbH (ABO), de beoogde nieuwe productielocatie te Bad Oldesloe in Duitsland. Belangrijke activiteiten binnen dit project waren procesvalidatie en stabiliteitsonderzoek.

Vanwege de tegenvallende resultaten van de analyse van de stabiliteitsmonsters heeft Aspen diverse acties ondernomen. Onder meer werd een onderzoek gestart naar de oorzaken en er werden monsters naar MSD gestuurd voor analyse. Omdat de oorzaken van het probleem niet achterhaald konden worden zijn er daarna acties uitgevoerd om te voorkomen dat er problemen zouden ontstaan voor wat betreft de beschikbaarheid van Thyrax. Zo zijn verzoeken gedaan aan MSD om de productie van Thyrax te verlengen tot na de afgesproken einddatum (einde 2015) en om additionele productie van Thyrax door MSD.

Er is door Aspen eveneens een risicoanalyse uitgevoerd voor de transfer van de productielocatie van MSD te Oss in Nederland naar Aspen te Bad Oldesloe in Duitsland. Naar de mening van de Inspectie was deze risicoanalyse weinig diepgaand, gelet op de omvang en impact van deze transfer en de daarmee gepaard gaande ingrijpende wijzigingen. Hierdoor is op basis van de resultaten van de procesvalidatie het ABO proces intern geaccepteerd inclusief alle wijzigingen ten opzichte van het MSD proces. De omvang en impact van de transfer is daarmee, naar het oordeel van de Inspectie, onderschat. De Inspectie merkt daarbij op dat, onder andere vanwege de afwijkingen tijdens de in 2014 uitgevoerde verpakkingswijziging voor Thyrax van potten naar blisters, bij Aspen bekend was of had moeten zijn dat Thyrax kennelijk een product is waarvan de eigenschappen als gevolg van wijzigingen van productie of opslag aan sterke veranderingen onderhevig kunnen zijn.

Er is verder, naar de mening van de Inspectie, door Aspen in onvoldoende mate een voorziening ("plan B") getroffen voor de beschikbaarheid van Thyrax voor de Nederlandse markt in geval van vertraging door tegenslag of anderszins van de transfer van de productielocatie naar ABO. Van belang hierbij zijn ook de grote patiëntengroep, het grote marktaandeel van Thyrax en de gevolgen voor gebruikers bij omzetting naar vervangende medicatie.

Aspen heeft, naar de mening van de Inspectie, in onvoldoende mate aan MSD duidelijkheid verschaft over de dringende redenen, namelijk de aanstaande beschikbaarheidsproblemen, voor additionele productie en/of verlenging van de overeenkomst voor loonfabricage van Thyrax door MSD. Daarbij is het aanbod van MSD in juni 2015 om extra Thyrax tabletten in bulk (onverpakt) te leveren, naar de mening van de Inspectie, snel terzijde geschoven door Aspen. Ontbrekende en benodigde stabiliteitsgegevens voor transport waren relatief eenvoudig te verkrijgen via een transportvalidatie. Bovendien is geconditioneerd transport, waarmee de omgevingscondities zoals temperatuur tijdens transport beheerst kunnen worden, in voldoende mate beschikbaar.

Het handelen van het CBG heeft, naar de mening van de Inspectie, niet bijgedragen aan het ontstaan van de beschikbaarheidsproblemen van Thyrax. De communicatie met Aspen over de eisen en verwachtingen voor het goedkeuren van de wijziging van de productielocatie van Thyrax had echter wel duidelijker kunnen zijn. Hiermee hadden het CBG en Aspen tot eenduidige interpretaties en conclusies kunnen komen van de gesprekken. Ook de deels ontbrekende verslaglegging van (mondelijke) overleggen heeft geleid tot onduidelijkheid over de besproken onderwerpen en gemaakte afspraken.

## 4 Handhaving

Naar de mening van de Inspectie heeft Aspen er onvoldoende voor zorg gedragen dat Thyrax in voldoende mate voorradig is of is geweest voor groothandelaren en apotheken teneinde in de behoefte van patiënten te voorzien. In dat kader zal de Inspectie een vervolgtraject starten met het oog op het treffen van passende maatregelen.