

PER POST:

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
T.a.v. Directie Wetgeving en Juridische Zaken
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

PER E-MAIL:

Betreft: Reactie op het Rapport (zoals hierna gedefinieerd)

Uwe Excellentie,

1. Inleiding

- 1.1 Het is Aspen Pharma Trading Limited ("**Aspen**") bekend dat de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (de "**Minister**") voornemens is het rapport (met begeleidend schrijven) "Tekort aan geneesmiddel Thyrax 2016" van de Inspectie voor de Gezondheidszorg ("**IGZ**") met meldingsnummer 1022203 van 1 juni 2016 (het "**Rapport**") openbaar te maken.
- 1.2 Hierbij dient Aspen haar schriftelijke reactie in ("**Reactie**") met betrekking tot het tekort aan het geneesmiddel Thyrax en de openbaarmaking van het Rapport. Aspen verzoekt de Minister om openbaarmaking van deze Reactie samen met het Rapport, zodat een transparant en evenwichtig beeld wordt gegeven en de neutrale lezer volledig inzicht heeft in het standpunt van Aspen. Merck Sharp & Dohme B.V. ("**MSD**") is het eens met het standpunt van Aspen zoals vervat in deze Reactie.

2. Reactie op het Rapport

- 2.1 Ten eerste kan Aspen niet genoeg benadrukken dat zij het tekort aan Thyrax in Nederland betreurt en dat zij begaan is met de patiënten die hierdoor enig ongemak hebben ervaren. Aspen begrijpt dat MSD zich niet anders voelt op dit punt. Zowel Aspen als MSD hebben interne beleidslijnen met een duurzame toelevering als een van de speerpunten, alles in het belang van de patiënten.
- 2.2 In 2013 heeft MSD een aantal producten verkocht aan Aspen, waaronder Thyrax en een aantal andere producten zoals Orgaran (levensreddend), Dexamethason (levensreddend op een aantal markten), Ovestin Crème, Deca-Durabolin, Sustanon en sommige orale anticonceptiva. Als gevolg van de transactie tussen MSD en Aspen moest de productie van deze geneesmiddelen verplaatst worden naar een nieuwe faciliteit. Hiertoe kwamen MSD en Aspen een bepaalde overgangsperiode overeen, zodat Aspen het productieproces van Thyrax kon voorbereiden bij een productielocatie van Aspen in Duitsland, namelijk Aspen Bad Oldesloe ("**ABO**").
- 2.3 De technische teams van Aspen en MSD hebben in de loop der jaren met succes samengewerkt aan de verplaatsing van de productie van vele andere producten naar ABO, waarvan sommige complexer waren dan Thyrax. Hoewel alle productieverplaatsingen hun eigen uitdagingen kennen is Aspen er tot nu toe altijd in geslaagd deze succesvol tot stand te brengen (naar haar eigen locaties of naar locaties van derden) en de desbetreffende geneesmiddelen te blijven leveren (alleen in het geval van Oradexon zijn voorraadtekorten opgetreden als gevolg van capaciteitsproblemen bij de nieuwe productiefaciliteit).
- 2.4 De overgebrachte processen, waaronder Thyrax, zijn oud en in veel gevallen is het niet altijd duidelijk welke onderdelen van het proces werkelijk de sleutel zijn tot het succes van iedere batch. Dankzij ons "Quality By Design" programma zijn veel problemen echter overwonnen.
- 2.5 Dit soort uitdagingen beperkt zich niet tot de producten van MSD. Aspen heeft de productie van talloze medicijnen overgenomen en naar andere locaties

overgebracht en kleine veranderingen in, bijvoorbeeld, analysemethodes, temperatuur en hardheid waar de marges binnen de specificaties groot zijn, hebben tot problemen geleid.

- 2.6 MSD en Aspen zijn overeengekomen dat de verplaatsing van de productie van Thyrax al vóór de transactie in gang gezet zou worden (zoals hiervoor al genoemd), om te zorgen voor een ononderbroken toelevering. Zowel Aspen als MSD liepen hierbij een risico, hetgeen de betrokkenheid van beide partijen aantoonde om te zorgen voor een duurzame toelevering. Tijdens het verplaatsingsproces zijn Aspen en MSD met de grootste zorgvuldigheid te werk gegaan. Bovendien vonden tijdens de technische overdracht verschillende besprekingen plaats tussen de verantwoordelijke werknemers van zowel MSD als Aspen, waaronder begrepen, zonder hiertoe beperkt te zijn, de maandelijkse gezamenlijke managementvergaderingen op technisch en toeleveringsniveau.
- 2.7 Toen de stabiliteitsproblemen zich voordeden tijdens de technische verplaatsing van de productie van Thyrax, zijn vele mogelijke oorzaken onderzocht waarbij middelen van zowel Aspen als MSD zijn ingezet. Dit laat zien dat de partijen uit waren op een succesvolle verplaatsing. De oorzaak is gevonden tijdens een "diepgaand technisch onderzoek ter plaatse", uitgevoerd door de partijen. Aspen en MSD signaleerden een probleem met betrekking tot het testen van het vochtgehalte tijdens de vervaardiging van Thyrax, dat blijkt de oorzaak van de onsuccesvolle verplaatsing te zijn. Aanvullende informatie werd gedeeld door de partijen, op basis waarvan het duidelijk werd dat dit het kernprobleem zou kunnen zijn. Toen de partijen dit eenmaal wisten, werden corrigerende maatregelen genomen en werd de productstabiliteit hersteld. Toen de overtuiging er was dat het stabiliteitsprobleem was opgelost, is Aspen onmiddellijk begonnen met de productie en heeft zij drie validatiebatches gemaakt en verpakt. De aanvraag voor de verplaatsing van de productie werd ingediend bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ("CBG") en is inmiddels goedgekeurd.
- 2.8 Aspen en MSD hebben vele gesprekken gevoerd waarbij de technische opties en de opties voor toelevering in overweging zijn genomen. Helaas was verdere toelevering door MSD geen optie. Aspen respecteerde dit standpunt. Als alternatief stelde MSD voor om tabletten onverpakt in bulk te leveren aan Aspen, maar op het moment dat dit aanbod gedaan werd dacht Aspen dat het verpakken op de nieuwe locatie een rol speelde bij de stabiliteitsproblemen, reden waarom Aspen vond dat zij die voorraad niet kon accepteren en verpakken in ABO. Achteraf had dit een optie kunnen zijn, maar hiermee had niet de totale periode van het dreigende voorraadtekort overbrugd kunnen worden. Aspen besloot daarom om andere oplossingen te onderzoeken en maakte daarop een ander Levothyroxine product (Eltroxin) beschikbaar om de problemen zoveel mogelijk te beperken.
- 2.9 Tijdens het verplaatsingsproces werd Aspen met nog een uitdaging geconfronteerd. Het geneesmiddel Thyrax dat voorheen in flesjes verpakt werd, werd nu verpakt in blisters als onderdeel van de implementatie van een goedgekeurde wijziging. Deze wijziging was goedgekeurd op basis van de informatie die ingediend is door MSD ten behoeve van de overdracht en de implementatie door Aspen, welke zou plaatsvinden na overdracht van de handelsvergunning. Na de lancering van de blisterverpakking kwamen er een aantal klachten van patiënten binnen en na onderzoek werd duidelijk dat er sprake was van een kleine verbetering in de stabiliteit van het product in de blisters. Omdat de gevoeligheid van patiënten voor dit product groot is, kan dit ervoor hebben gezorgd dat sommige patiënten last hebben gekregen van ongewenste bijwerkingen. De klachten vormden aanleiding voor het CBG om een onderzoek te starten. Dit onderzoek leidde tot besprekingen met het CBG over het aanscherpen van sommige productspecificaties en de hieruit voortvloeiende uitdagingen tijdens de verplaatsing van de productie. Deze kwestie is nu opgelost en de verplaatsing van de productie is goedgekeurd.

3. Conclusie

- 3.1 Kortom, hoewel het voorraadtekort zeer te betreuren is, is dit tekort niet opzettelijk door één der betrokken partijen veroorzaakt. Soms zijn er uitdagingen in de

verplaatsing van de productie die de toelevering in de weg staan en dat is spijtig. Aspen is verheugd te kunnen melden dat de verplaatsing nu is goedgekeurd en het product weer verkrijgbaar is op de Nederlandse markt. Aspen begrijpt dat patiënten overstapt zijn op alternatieve producten en dat niet alle patiënten weer Thyrox zullen gaan gebruiken.

Als u nog vragen heeft naar aanleiding van onze opmerkingen, aarzel dan niet om contact op te nemen met John T. Kenny (Group Executive: Pharmaceutical Affairs), jkenny@ie.aspenpharma.com.

Met vriendelijke groet,

Namens Aspen Pharma Trading Limited,
John T. Kenny
Group Executive: Pharmaceutical Affairs

3,70426182089