



Thiosix[®]: oud medicijn in een 'nieuw' jasje

Tioguanine, beter bekend onder de merknaam Thiosix[®], was ooit een medicijn voor de behandeling van leukemie. Tegenwoordig gebruikt een grote groep mensen met IBD het middel ook. Dat ging alleen niet van de ene op de andere dag. Daar ligt een proces van jaren aan vooraf. Crohniek geeft een kijkje achter de schermen van dit lange proces en spreekt met de betrokkenen.

Een leukemiemedicijn dat nu succesvol wordt gegeven in de behandeling van IBD. Zo'n andere toepassing heet ook wel 'drug rediscovery' (letterlijk vertaald: medicijn heruitvinding). De drie voorwaarden voor een drug rediscovery zijn: gezondheidswinst, kostenbesparing en veiligheid. Thiosix[®] bevindt zich nu nog in het traject van drug rediscovery. Het uiteindelijke doel is het herregistreren van het medicijn voor een andere ziekte, in dit geval IBD. In 2015 werd het middel al voorwaardelijk geregistreerd.

Een historisch besluit van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

De geschiedenis van Thiosix[®]

In de jaren '60/'70 verschenen al de eerste studies naar tioguanine en IBD. 'Door de komst van nieuwe medicijnen, kunnen oude werkzame middelen naar de achtergrond verdwijnen. Soms is dat onterecht', aldus Frans-Joseph Sinjorgo, sinds kort projectleider drug rediscovery bij Fair Medicine. Begin 2000 werd er meer bekend over de werking en stof-

wisseling van tioguanine. Wat bleek? De werking van het middel zit heel dichtbij die van de afweeronderdrukkers azathioprine en mercaptopurine. Deze middelen remmen het te hard werkende immuunsysteem bij IBD. Dankzij deze bevinding, en omdat azathioprine en mercaptopurine vaak bijwerkingen geven, kwam er bij veel artsen wereldwijd meer aandacht voor tioguanine en IBD. De eerste gunstige resultaten van studies verschenen. MDL-arts Nanne de Boer: 'Toen wisten wij: hier moeten we iets mee doen. Door het herregistreren via het officiële traject, zorgen we ervoor dat er grondig onderzoek naar gedaan wordt. Zo weten we zeker dat Thiosix[®] veilig is voor mensen met IBD.'

Het initiatief voor herregistratie

Het farmaceutische bedrijf TEVA Nederland besloot het middel te produceren voor IBD. Een van de redenen was dat geneesmiddelen tegenwoordig erg duur

De hoofdrolspelers

Meerdere partijen waren betrokken bij de voorwaardelijke herregistratie van Thiosix[®]. Frans-Joseph Sinjorgo startte het proces vanuit zijn werk bij de Erasmus Universiteit, waar hij zich richtte op innovaties in drug rediscovery. Hij zette samen met een investeerder HLW Pharma Drug Rediscovery op. Meerdere MDL-artsen, onder andere Nanne de Boer van het VUmc, waren nauw betrokken. Zij zagen destijds de gunstige resultaten van studies naar tioguanine en IBD. Het farmaceutisch bedrijf TEVA besloot samen met HLW het middel te produceren en te registreren voor mensen met IBD. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft de veiligheid, kwaliteit, en werkzaamheid van Thiosix[®] beoordeeld. Het Zorginstituut Nederland heeft de therapeutische waarde van Thiosix[®] bepaald, waarna werd besloten het middel te vergoeden (alleen als monotherapie).

16

zijn. Bij drug rediscovery worden bestaande medicijnen in een nieuw jasje gestoken, wat je voor een redelijke prijs kunt doen. 'Hiermee kun je het leven van patiënten enorm verbeteren. Dat idee sprak ons aan, want patiënten staan bij ons hoog in het vaandel', aldus Henrie Henrichs, General Manager TEVA Nederland. Thiosix[®] is een zogenaamd 'hybride' geneesmiddel: de dosis is namelijk lager (10, of 20 mg) dan in het oorspronkelijke medicijn voor leukemie (40 mg). De concrete vraag toen was: hoe krijgen we Thiosix[®] geregistreerd voor IBD, aangezien het al op de markt is voor leukemie?

De voorwaardelijke herregistratie van het middel

Bij een voorwaardelijke herregistratie staat het belang van de patiënt centraal. Het CBG heeft meerdere afwegingen bij een dergelijk traject. De algemene afweging is of de baten opwegen tegen de risico's. Het CBG bekijkt het dossier van de fabrikant van A tot Z. 'Het Thiosix[®]-dossier bestond uit weinig medische onderzoeksgegevens en literatuuronderzoek. Het is een ingewikkeld, spannend dossier met lastige overwegingen', aldus

Jens van Wijngaarden, secretaris bij het CBG. Belangrijk was dat er al wel veel bekend was over hoe tioguanine werkt in het lichaam. In april 2015 werd Thiosix[®] voorwaardelijk geregistreerd, onder voorwaarde dat er meer onderzoek zou komen. Ten eerste naar de toepassing bij patiënten die nog niet eerder met Thiosix[®] behandeld zijn. Daarnaast naar het lange termijn effect van Thiosix[®]. Het CBG heeft meer goede klinische gegevens nodig om te beoordelen of de baten-risicobalans op de lange termijn ook positief blijft.

De toekomst van Thiosix[®]

Momenteel is het gebruikelijk om in de behandeling van IBD eerst traditionele thiopurines voor te schrijven, soms in combinatie met anti-TNF therapie. Worden deze thiopurines niet goed verdragen, dan is Thiosix[®] een goed alternatief. Dit maakt een extra stap in de behandeling mogelijk. Aangezien patiënten Thiosix[®] zo goed verdragen, rijst de vraag of dit middel de thiopurine van de toekomst wordt? 'Wat nog ontbreekt is een goed gecontroleerde klinische studie; met twee onderzoeksgroepen om azathioprine en mercaptopurine met

De geschiedenis van Thiosix[®] gaat terug naar de jaren '50

Tioguanine (Lanvis[®] tabletten, 40 mg) wordt ontwikkeld en gebruikt voor de behandeling van leukemie (bloedkanker).

De ontdekkers van tioguanine ontvangen de Nobelprijs. Desondanks raakt het middel meer in de vergetelheid.

1951

1960/1970

1988

2000

De eerste IBD-patiënten worden behandeld met tioguanine.

Tioguanine wordt off-label (dus zonder registratie) gegeven bij IBD-klachten. Er is behoefte aan verder onderzoek voor de registratie.

Thiosix[®] te vergelijken. Daarbij is het belangrijk om te kijken naar het effect en eventuele bijwerkingen. Dus welk middel brengt en houdt de ziekte het beste in rustig vaarwater?', aldus De Boer. Ook de andere partijen hopen dat er nog een gecontroleerde studie komt in de toekomst. Eerst moet het product over de eindstreep getild worden. Ze blijven positief over de afloop.

Waarom is de herregistratie van Thiosix[®] zo belangrijk?

'Door herregistratie is er een garantie voor de veiligheid, en is de kwaliteit (werkzaamheid en bijwerkingen) van een medicijn gecontroleerd. Hiervoor werd tioguanine vooral off-label toegepast. Met de voorwaardelijke registratie wordt er met studieresultaten meer bekend over de werking op de lange termijn', aldus Van Wijngaarden. Daarnaast is er garantie dat het middel geleverd blijft worden aan patiënten. Verder wordt Thiosix[®] nu ook in de juiste, lagere dosis geproduceerd, namelijk 10 of 20 mg. En er is een aangepaste, actuele bijsluiter voor de behandeling van IBD. Een bijkomend voordeel van Thiosix[®] is de prijs. Een tablet van 20 mg kost maar

€ 4. Dit staat in schril contrast met bijvoorbeeld de anti-TNF biologicals. Momenteel wordt Thiosix[®] alleen vergoed als het middel als enige medicijn wordt gegeven (monotherapie). In combinatie met het gebruik van een biological wordt Thiosix[®] niet vergoed. Vergoedingen zijn voornamelijk gebaseerd op indicaties (het ziektebeeld en de fase waarin de ziekte zich bevindt/red.) die het CBG stelt. 'We zien het gebruik van Thiosix[®] ieder kwartaal toenemen', aldus Henrichs.

Klinische studies

In de beginperiode van het wetenschappelijke onderzoek naar tioguanine was men bang voor schadelijke effecten op de lever. Dit was gebaseerd op studies waar tioguanine in hogere dosis (40 mg) werd voorgeschreven aan leukemiepatiënten. Wat zijn de effecten bij een lagere dosis van 10, of 20 mg? De Boer vertelt dat ze voor deze bijwerking extra alert zijn bij IBD-patiënten: 'Eén jaar na Thiosix[®]-behandeling namen we een leverbiopt. We vonden geen leverafwijkingen. In ieder geval niet meer dan bij IBD-patiënten die geen Thiosix[®]behandeling kregen.' In het Thiosixregister

Het Thiosixregister

De betrokken farmaceut TEVA en HLW Pharma Rediscovery financieren groot-schalig onderzoek naar het gebruik van Thiosix[®] bij IBD-patiënten. Hiermee verzamelen zij meer informatie over de effectiviteit en bijwerkingen van het middel, op verzoek van het CBG. Via het Thiosixregister, worden mensen die het middel gebruiken, over langere tijd gevolgd. MDL-arts Nanne de Boer is de initiatiefnemer van het Thiosixregister <http://thiosixregister.nl/>.

17

Het initiatief om tioguanine te herregistreren voor IBD.

Thiosix[®] tabletten met 10 of 20 mg tioguanine worden ontwikkeld voor de behandeling van IBD.


2007

April 2015

Maart 2018

Voorwaardelijke herregistratie door CBG. Vergoedingsbesluit Zorginstituut Nederland.

De voorlopige handelsvergunning wordt verlengd. In de toekomst vindt nog een definitieve evaluatie van het middel door het CBG plaats op basis van een in 2015 gestarte klinische studie.

Lees verder op pagina 19 

worden gegevens verzameld om bijwerkingen in de gaten te houden, zoals de invloed op de lever. Ook de effectiviteit en werking van het middel wordt in de gaten gehouden. Thiosix[®]-gebruikers worden routinematig gecontroleerd. Ieder kwartaal ontvangt de geneesmiddelenautoriteit de resultaten van de studies. 'Er wordt jaarlijks gekeken of de voordelen van Thiosix[®] opwegen tegen de risico's', aldus Van Wijngaarden. Aan de hand van deze balans besluit het CBG of de voorwaardelijke handelsvergunning voor TEVA wordt verlengd of niet. De handelsvergunning is recent weer verlengd (maart 2018). 'Hopelijk mogen we het registeronderzoek in 2019 positief voltooien', aldus Henrichs. ■

Kwaliteit van Thiosix[®]-behandeling

In Nederland gebruiken momenteel tussen de 3000-4000 IBD-patiënten het middel. De CCUVN onderzocht de ervaringen van 158 mensen die Thiosix[®] gebruiken. Ongeveer een derde van hen gebruikt Thiosix[®] in combinatie met een biologisch geneesmiddel, een derde samen met corticosteroiden en mesalazines, en een derde gebruikt het als monotherapie. Een overgrote meerderheid geeft aan tevreden te zijn over de werkzaamheid van Thiosix[®] (80 procent). De kwaliteit van leven was bij ruim de helft van de patiënten verbeterd. Bij bijna 60 procent was de darmziekte ook duidelijk verbeterd. Alvleesklierontsteking, een beruchte bijwerking van azathioprine en mercaptopurine, werd niet genoemd bij Thiosix[®]-gebruik. Concluderend zijn vier op de vijf patiënten (erg) tevreden over de behandeling met Thiosix[®]. Het medicijn heeft uitweg geboden aan deze vaak moeilijk behandelbare patiënten, bij wie eerdere immunosuppressivatherapie niet werkte. De CCUVN heeft deze patiëntervaringen gedeeld met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en levert zo een bijdrage aan de beoordeling van dit medicijn.

Salade geitenkaas

Als je geen koemelkproducten of tarwe eet vanwege IBD en geen vlees vanwege *friends are not food*, dan ben je bij de meeste lunchtentjes al snel aangewezen op de eeuwige salade geitenkaas. Als het meezit met bietjes en/of walnoten, als het tegenzit alleen op een bedje van slappe rucola.

Daarom spreek ik in mijn eigen stad altijd het liefst af in dat éne bagelentje waar ze tarwevrije broodjes hebben. Daar valt niet alleen 'iets te kiezen', ik zou er zelfs elke dag van de week iets anders lekkers kunnen eten.

Op reis valt minder goed te voorspellen wat de pot schaft, maar ik weet inmiddels wel dat je er vergif op in kunt nemen dat de 'vegetarische optie' aan boord van een vliegtuig de pastaschotel met kaas is. Koemelk en tarwe. En dat een glutenvrije maaltijd vlees bevat.

Gelukkig kun je bij KLM á la carte menu's bestellen en we hebben uitgedokterd dat 'Aziatisch vegetarisch' de beste gok is. Dat is meestal een gerecht op basis van rijst en dan iets met tofu en groente in een sausje. Goed te doen en mijn darmen zijn er ook tevreden over. Voor de zekerheid neem ik wel een pak rijstwafels en een klein potje pindakaas mee het vliegtuig in, voor het geval mijn bestelling niet door is gekomen en ik weer kan kiezen uit 'dode kip of pasta met kaas'. Gelukkig is dat nog maar één keer gebeurd.

Deze keer ging de reis naar Toronto, oftewel *foodietown*. En dan ook echt voor iedereen, dus ook voor veganisten en voor mensen die glutenvrij eten (of allebei hè, geen probleem). In bijna elke trattoria kun je de pasta's op de kaart ook glutenvrij bestellen, als je liever Aziatisch wilt eten kun je kiezen uit Thais, Chinees, Japans, Vietnamees of Filipijns (en dan ben ik er vast nog een paar vergeten).

Tot de lekkerste dingen die ik er heb gegeten behoren een *vegan* Pad Thai in een tentje met formica tafels onder TL-buizen en een eveneens *vegan* glutenvrije pizza op basis van cashewnoten met pompoen en mozzarella.

En in het hotel kreeg ik elke morgen mijn *overnight oats* in amandelmelk in plaats van koemelk en een flinke berg bosvruchten ernaast. Buik tevreden, ik tevreden.

Kim Bergshoeff (38) heeft ongeveer 16 jaar de ziekte van Crohn. Samen met man en hond woont ze in Haarlem waar ze haar eigen tekstbureau, Kim in de pen, heeft. Over haar leven met Crohn schreef ze het boek 'Onbeperkt Mindful'. Daarna volgden nog vier boeken waaronder de lokale bestseller 'De canon van Haarlem'. Lees meer op www.kimindepen.nl Twitter: @kimindepen

