

Marten Otten

mdl-arts, Medisch Centrum de Veluwe, Apeldoorn

Ad van Bodegraven

mdl-arts, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen-Sittard-Geleen

Chris Mulder

mdl-arts, VU medisch centrum, Amsterdam



REGELS STAAN NIEUWE TOEPASSINGEN IN DE WEG

Herregistratie medicijnen lastig traject

Hoe kan het dat de herregistratie van een geneesmiddel strandt op tegengestelde opvattingen hierover van gerenommeerde instituten als ZonMw, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en Zorginstituut Nederland, vragen drie mdl-artsen zich af.

In Nederland worden heel veel medicijnen offlabel voorgeschreven. Voor maag-, darm- en leverziekten is dat ongeveer 50 procent. Recentelijk

heeft ZonMw de nota 'Stimulering van *Drug Rediscovery*' gepubliceerd. *Drug rediscovery* wordt hierin omschreven als 'het stimuleren van het registreren van nieuwe

toepassingen van een werkzame stof'. Naast alle belemmeringen staan in de nota ook zeven suggesties om *drug rediscovery* te faciliteren. Met als specifiek voorbeeld tioguanine (6TG), een middel dat zich in een lopend *drug rediscovery*-traject bevindt.

Bijwerkingen

Patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden al vele jaren behandeld met azathioprine (AZA, Imuran) of 6-mercaptopurine (6MP, Puri-Nethol) als immunosuppressieve therapie voor *inflammatory bowel disease* (IBD). Het probleem is dat 50 procent van



de patiënten binnen twee jaar met deze medicatie moet stoppen, omdat er te veel bijwerkingen zijn. Die worden vooral veroorzaakt door de vele ongewenste metabolieten van de thiopurines. Rond 2000 realiseert men zich in het VUmc dat de werkzame metaboliet van Imuran 6-tioguaninenucleotide (6TGN) is en dat 6TG maar één metabole stap van dit eindproduct verwijderd is, zónder vorming van alle schadelijke metabolieten. Het heeft dus potentieel veel minder bijwerkingen. Hierna worden met succes vele IBD-patiënten, die AZA- en 6MP-intolerant zijn, met 6TG (aanvankelijk Lanvis 40 mg) behandeld. Dit voorkomt de inzet van kostbare biologicals, het alternatief voor de behandeling van dit type IBD-patiënt. Momenteel worden in Nederland ongeveer tweeduizend patiënten met 6TG behandeld.

Moeizaam proces

6TG werd 65 (!) jaar geleden ontwikkeld en geregistreerd voor behandeling van kinderleukemie. De ontdekkers Elion

en Hitchings kregen hiervoor in 1988 de Nobelprijs. Tegenwoordig wordt het voor leukemie eigenlijk niet meer gebruikt. In 2006 ontstond het initiatief om 6TG voor de behandeling van IBD te gaan herregistreren. Dat is een zeer langdurig en moeizaam proces geweest. De problemen die bij herregistratie kunnen opdoemen, worden uitvoerig beschreven in de nota van ZonMw. De belangrijkste belemmeringen zijn de hoge kosten van onderzoek en registratie, terwijl het rendement onzeker is. Desondanks is het na acht jaar gelukt om

**De kosten
zijn hoog;
het rendement
is onzeker**

voorwaardelijke registratie voor tioguanine (Thiosix) te krijgen. In afwachting van de officiële introductie van Thiosix wordt – als overgang – tijdelijk het middel Aces-TG door de Inspectie voor de Gezondheidszorg tot de markt toegelaten. Dit product, als magistrale bereiding, heeft exact dezelfde samenstelling (tabletten van 10 en 20 mg) als Thiosix en wordt op dit moment regulier vergoed.

Tussenoplossing

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ziet nadrukkelijk het belang van *drug rediscovery*. Het wil graag offlabelgebruik van geneesmiddelen minimaliseren. Voor de herregistratie van 6TG zou het CBG eigenlijk een dubbelblind vergelijkend onderzoek (RCT) van 6TG met placebo moeten eisen. Maar in de notulen van het CBG (2 april 2015) staat: ‘Het is de vraag of het realistisch is “volwaardig” gecontroleerd onderzoek te eisen voor een toepassing als deze die in de klinische praktijk is ontstaan.’

Tegenstrijdige signalen maken het gebruik van een goedkoop middel onmogelijk

Bovendien wordt 6TG op dit moment als *rescue*-medicatie ingezet bij therapierefractaire IBD-patiënten. Er is derhalve sprake van *well-established use*. Als tussenoplossing wil het CBG een betere onderbouwing van de dosering en de langetermijnwerkzaamheid zien en verbindt een 'onderzoekverplichting' aan de voorwaardelijke goedkeuring. Maar het stelt ook: 'Door het toegankelijk maken van dit middel heeft/behoudt de patiënt een extra behandeloptie. Hierdoor kan de vervolgbehandeling met zwaardere en duurder middelen als anti-TNF mogelijk voorkomen worden.'

Vergoeding

Om als geneesmiddel voor vergoeding in aanmerking te komen, moet er door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van Zorginstituut Nederland (ZiN) een beoordeling plaatsvinden om die vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) mogelijk te maken. De WAR is van mening dat door het ontbreken van zuiver 'wetenschappelijke evidence' (lees: RCT) een gefundeerde uitspraak over de therapeutische waarde van Thiosix niet mogelijk is.

In zijn advies aan de minister stelt ZiN dat het door het CBG voorwaardelijk gestelde onderzoek er moet komen. Het middel wordt alleen vergoed voor patiënten die aan dit onderzoek deelnemen.

Ethische gronden

De crux van deze voorwaarde is natuurlijk het feit dat het door ZiN geëiste onderzoek eigenlijk onuitvoerbaar is: starten van een RCT waarbij het actieve Thiosix dubbelblind vergeleken wordt met placebo. Hoe kan een arts aan een patiënt met een zeer actieve en therapie-refractaire Crohn of colitis uitleggen dat

hij in het onderzoek 50 procent kans heeft om met een onwerkzaam middel behandeld te gaan worden? Bovendien zal een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) op ethische gronden aan een dergelijk onderzoek geen toestemming verlenen.

Het gebruik van de Lanvis-tablet van 40 mg is geen realistisch alternatief. In de praktijk is gebleken dat deze dosering veel te hoog is voor patiënten met IBD en daardoor vervelende bijwerkingen kan geven. De tablet is slecht te delen met onzekere dosering als gevolg. Vandaar de nieuwe tabletvorm van Thiosix: 10 en 20 mg. Doorgaan met Aces-TG als magistrale bereiding zou betekenen dat offlabelgebruik blijft bestaan en er dus géén verandering komt. Bovendien is het duurder.

Onbegrijpelijk

In 2012 is door ZonMw het programma 'Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG)' gestart. Het doel van GGG is het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. De doelstellingen van het programma staan echter haaks op het feit dat er met de huidige eisen van ZiN op geen enkele wijze vergoeding voor Thiosix beschikbaar zal komen.

Tevens is het onbegrijpelijk dat de magistrale bereiding van Aces-TG – exact dezelfde samenstelling als Thiosix – als duurder alternatief wél volledig vergoed wordt.

Hoe kan het zijn dat drie instituten in Nederland, die zich intensief beijeren voor kostenbeheersing van geneesmiddelen, zoveel tegenstrijdige signalen geven dat het gebruik van een efficiënt en goedkoop geneesmiddel onmogelijk wordt? Waar blijven de zeven aanbevelingen voor *drug rediscovery* in de nota van ZonMw?

Wat blijft er over van 'het toegankelijk houden van 6TG' zoals gesteld door het CBG?

Ultiem zou dit kunnen betekenen dat door het ontbreken van een vergoedingsstatus, mdl-artsen gedwongen worden om therapierefractaire IBD-patiënten niet met Thiosix (circa 1000 euro per jaar) maar met anti-TNF (7500 tot 15.000 euro per jaar) te behandelen.

Laatste nieuws

Vlak voor het ter perse gaan van dit artikel werd in de Staatscourant van 18 februari officieel de vergoeding van Thiosix in bijlage 2 van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) vastgesteld onder voorwaarde dat 'de verzekerde een medische indicatie heeft en deelneemt aan een wetenschappelijk onderzoek als vereist door de registratieautoriteit'.

Hiermee lijkt een lang en moeizaam traject van registratie en vergoeding met succes afgesloten. Het laat zien dat de betrokken autoriteiten *drug rediscovery* nu serieus nemen en willen ondersteunen.

Dat geeft hoop voor de toekomst.

Binnen de werkgroep Geneesmiddelen van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) wordt momenteel gewerkt aan een notitie om offlabelindicaties die geratificeerd zijn in officiële standaarden of richtlijnen van een beroepsvereniging, een status te geven die gelijkwaardig is aan de oorspronkelijke (en niet zelden verouderde) indicaties uit de registratiestudies. Hierdoor zouden de facto veel minder geneesmiddelen offlabel worden voorgeschreven en de vergoeding niet langer een punt van discussie zijn. ■

contact

mh.otten@me.com
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld