

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

P.K. Cheung
T +31 (0)20 797 88 10

0530.2015154883

Datum 21 december 2015
Betreft GVS-beoordeling 15/19 over 6-tioguanine (Thiosix®)

Onze referentie
2015154883

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 7 september 2015 (kenmerk CIGB-15-0860) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel Thiosix® onderling vervangbaar is met enig middel dat is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse. De vergoedingsaanvraag van de registratiehouder betreft de geregistreerde indicatie van dit middel.

Advies

Thiosix® is onderling vervangbaar met Lanvis®. Beide producten bevatten dezelfde werkzame stof, namelijk 6-tioguanine, en de tabletsterktes van beide producten verschillen niet significant van elkaar. Thiosix kan op bijlage 1A worden opgenomen in een nieuw te vormen cluster samen met Lanvis®. Op basis van bestuurlijke overwegingen adviseert het Zorginstituut Nederland u 6-tioguanine (Thiosix®) tijdelijk op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering en nadere voorwaarden te verbinden aan de vergoeding.

Achtergrond

De geregistreerde indicatie van Thiosix® (tabletten met 10 mg of met 20 mg 6-tioguanine; 6-TG) luidt als volgt:
'Thiosix® is bestemd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine (AZA), mercaptopurine (6-MP)).'

De te verwachten omzet van Thiosix® bij deze toepassing bedraagt naar schatting tussen €1 miljoen en €1,7 miljoen per jaar. Dit is gebaseerd op 830 tot 1430 nieuwe patiënten per jaar en geschatte kosten van ruim €1200 per patiënt per jaar. Omdat de kostenraming lager is dan €2,5 miljoen is ontheffing van een farmaco-economisch onderzoek verleend.

Drug rediscovery en voorwaardelijke handelsvergunning

6-Tioguanine, een purine antagonist, is een oud geneesmiddel dat al decennia lang wordt gebruikt bij leukemie en bij inflammatoire darmziekten (*inflammatory bowel disease*, IBD) zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De toepassing

van 6-tioguanine bij IBD was tot voor kort niet geregistreerd (off-label toepassing). Voor de behandeling van inflammatoire darmziekten kunnen diverse producten met 6-tioguanine worden ingezet variërend van Lanvis® (een product dat uitsluitend geregistreerd is voor de behandeling van leukemie), het importeren van geneesmiddelen uit het buitenland die geen handelsvergunning hebben in Nederland, tot apothek bereidingen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
21 december 2015

Onze referentie
2015138333

Via een langdurig *drug rediscovery traject* heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) recentelijk, na zeer zorgvuldige afweging, een voorwaardelijke handelsvergunning verleend aan het middel Thiosix®. Hierbij stelt het CBG onder andere als voorwaarde dat nieuwe onderzoeken moeten worden uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn te kunnen vaststellen. Het gaat hierbij om twee studies: één met IBD patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met 6-tioguanine (protocol TS-001) en één voor patiënten die reeds met een vorm van 6-tioguanine zijn behandeld maar zullen worden overgezet op Thiosix® (protocol TS-002). Voor afloop van elk jaar beoordeelt het CBG of de vergunning verlengd kan worden. Het CBG toetst dan zowel op de voorwaarden als de voortgang.

GVS-beoordeling

In het dossier voor de GVS-aanvraag heeft de fabrikant 5 publicaties (alle onderdeel van het registratiedossier) aangeleverd voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van Thiosix®. Een literatuuronderzoek uitgevoerd op 25 september 2015 heeft niet geleid tot meer klinische studies.

Aan de aangeleverde studies kleven grote inhoudelijke bezwaren. Er zijn belangrijke beperkingen zoals: een observationele studieopzet zonder vergelijkende arm, niet in alle gevallen de juiste patiëntengroep onderzocht, een dosering die veelal hoger is dan de geregistreerde dosering, en een korte follow-up duur die niet past bij de onderhoudsbehandeling van een chronische aandoening (zie bijgevoegd GVS-rapport).

Dat de beschikbare klinische studies nauwelijks toereikend zijn om de werkzaamheid of effectiviteit van dit middel te onderbouwen blijkt ook uit de conclusie van het CBG om Thiosix® voorwaardelijk te registreren met een vereiste voor verder onderzoek.

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut heeft dit dossier besproken op 26 oktober jl. De WAR is van mening dat een wetenschappelijke bespreking door de WAR op dit moment geen meerwaarde biedt ten opzichte van wat ons bekend is uit de afweging van het CBG. Door het ontbreken van evidence is een gefundeerde uitspraak over de therapeutische waarde van dit middel dan ook niet mogelijk.

Overwegingen van Zorginstituut Nederland

- 6-Tioguanine is een oud geneesmiddel dat al lange tijd, met name door de MDL-artsen, off-label wordt ingezet bij uitbehandelde IBD-patiënten (*well-established use*). Recentelijk is een commercieel handelsproduct dat 6-tioguanine bevat (i.e. Thiosix®) onder strikte voorwaarden toegelaten tot de markt. De wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van dit middel is vooralsnog mager. Gezien de bijzondere context van dit dossier is het Zorginstituut van mening dat dit middel een kans verdient die recht doet aan de voorwaardelijke registratie waarbij klinische data zullen worden verzameld.
- De geschatte meerkosten bij de beoogde toepassing zijn beperkt en zullen niet meer dan 2 miljoen euro per jaar bedragen.

- In de notulen van de 827^e Collegevergadering van het CBG (02 april 2015; pagina 11 en 12) is onder andere het volgende vermeld: 'Deze toepassing is ontstaan in de klinische praktijk en wordt nu off-label toegepast. Het College wil off-label gebruik graag minimaliseren en vanuit dit oogpunt wordt het initiatief om dit geneesmiddel voor deze indicatie geregistreerd te krijgen gewaardeerd. 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. Daar staat tegenover dat het College met het (voorwaardelijk) goedkeuren van deze toepassing op basis van relatief beperkte klinische studies een precedent kan scheppen voor toekomstige aanvragen, en dit is zeer onwenselijk. Het College blijft de sterke voorkeur houden voor volwaardig, gecontroleerd klinisch onderzoek.' Het Zorginstituut is het eens met deze uitgangspunten.
- Het CBG wil een betere onderbouwing van de dosering en de lange termijn werkzaamheid zien en verbindt een onderzoeksverplichting aan de voorwaardelijke goedkeuring. De voortgang wordt regelmatig door het College getoetst. Het CBG benadrukt bij de voorwaardelijke goedkeuring dat de handelsvergunning zal worden ingetrokken wanneer niet is voldaan aan de gestelde voorwaarden, of wanneer het opgestelde register de onzekerheden op het gebied van de lange termijn werkzaamheid onvoldoende wegneemt. Deze toetsing door het CBG geeft borging dat onderzoeksgegevens daadwerkelijk zullen worden verzameld.
- Mocht uit de nieuwe onderzoeksgegevens blijken dat de balans tussen werkzaamheid en veiligheid negatief uitpakt, dan zal een intrekking van de registratie door het CBG er automatisch toe leiden dat er een einde komt aan de vergoeding vanuit farmaceutische zorg voor 6-tioguanine bij deze toepassing. Als CBG besluit tot het voortzetten van de (voorwaardelijke) registratie betekent dat overigens niet dat het Zorginstituut de vergoedingsstatus niet kan herzien. Voor het geval dat er nog een kennishiaat aanwezig is om de pakketvragen te kunnen beantwoorden kan herbeoordeling uitkomst bieden. In dat licht is een tijdelijke opname meer passend dan een opname in het pakket zonder restrictie.
- *Last but not least*: door het toegankelijk maken van dit middel heeft/behoudt de patiënt een extra behandeloptie. Het is mogelijk dat vervolgbehandeling met zwaardere middelen (zoals een TNF-blokker) hiermee wordt uitgesteld of afgesteld.

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut 6-tioguanine (Thiosix®) tijdelijk op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering en hieraan nadere voorwaarden te verbinden. De voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering kunnen als volgt worden geformuleerd:

6-tioguanine tabletten van 10 mg of 20 mg

Uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met dit geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd en die deel neemt aan een wetenschappelijk onderzoek dat door de registratieautoriteit is vereist.

Deze formulering van de vergoedingsvoorwaarden moet er toe bijdragen dat er voldoende patiënten zullen deelnemen aan de 2 studies die door het CBG zijn vereist. Als te zijner tijd genoeg patiënten zijn geïncludeerd (en voor nieuwe

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
21 december 2015

Onze referentie
2015138333

patiënten dus niet meer aan de bijlage 2 voorwaarden kan worden voldaan) dan verwachten wij van de fabrikant een verzoek tot herziening van de nadere voorwaarden. Aan de hand van de alsdan verzamelde onderzoeksuitkomsten zal het Zorginstituut u adviseren over eventuele aanpassing van de tijdelijke vergoeding van Thiosix®.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
21 december 2015

Onze referentie
2015138333

Cc: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen t.a.v. Prof. Dr. H.G.M. Leufkens

GVS-rapport 15/19
6-tioguanine (Thiosix®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	21 december 2015
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015034349
Volgnummer	2015138910
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 6-tioguanine (Thiosix®) —5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Conclusie plaatsing in GVS—9

4 Bijlage 1—11

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 7 september 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel 6-tioguanine (Thiosix®).

1.1 **6-tioguanine (Thiosix®)**^{1 2}

Samenstelling

Tabletten met 10 mg of met 20 mg tioguanine.

Geregistreerde indicatie

Thiosix® is bestemd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine (AZA), mercaptopurine (6-MP)).

In deze context is *onvoldoende respons* gedefinieerd als het niet bereiken van klinische remissie, geëvalueerd door middel van een globale klinische beoordeling en een afname in het gebruik van steroïden naar een prednisolon dosis of een equivalent daarvan van ≤ 10 mg/dag tussen week 12 en week 24 na start van de behandeling met AZA $\geq 2,0$ mg per kg lichaamsgewicht of 6-MP $\geq 1,0$ mg per kg lichaamsgewicht en geen aanwijzing voor resistentie tegen 6-TGN.

Opmerkingen

- Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft een voorwaardelijke handelsvergunning gegeven aan Thiosix®. Zie notulen van de Collegevergaderingen.^{3 4 5}
- Mercaptopurine is niet geregistreerd voor toepassing bij inflammatoire darmziekten. De geregistreerde indicatie van mercaptopurine is beperkt tot de behandeling van leukemie.^{6 7}

Dosering

0,3 mg per kg lichaamsgewicht met een maximale dosis van 25 mg per dag.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

De claim van de registratiehouder luidt als volgt:

Als onderhoudsbehandeling voor patiënten met de ziekte van Crohn kan de therapeutische waarde van 6-tioguanine als tenminste gelijk worden beschouwd aan die van methotrexaat. In de klinische praktijk lijkt bij de indicatie ziekte van Crohn een voorkeur te bestaan voor 6-tioguanine behandeling boven behandeling met methotrexaat. Methotrexaat wordt niet toegepast bij de indicatie colitis ulcerosa. Als onderhoudsbehandeling voor patiënten met inflammatoire darmziekten (zowel ziekte van Crohn als colitis ulcerosa) kan de therapeutische waarde van 6-tioguanine als vergelijkbaar worden beschouwd aan die van de TNF-alfa-remmers adalimumab en infliximab.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling kan de behandeling met methotrexaat, TNF-alfa antagonisten (infliximab, adalimumab) of 6-tioguanine (in de vorm van Lanvis®, als off-label toepassing) worden ingezet.

De TNF-alfa antagonisten zijn niet opgenomen in het GVS, deze middelen worden om die reden hier buiten beschouwing gelaten.

Verder wordt methotrexaat met name ingezet bij oncologisch indicaties en bij reuma. Daarom wordt methotrexaat ook buiten beschouwing gelaten bij de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid.

Omdat clustering op stofnaam plaatsvindt, komt voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid 6-tioguanine in de vorm van Lanvis® (tabletten met 40 mg werkzame stof) in aanmerking. Lanvis® is nu opgenomen in het GVS op bijlage 1B.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Lanvis® is een geneesmiddel dat, net als Thiosix®, 6-tioguanine als werkzame stof heeft. Lanvis® tabletten bevatten 40 mg werkzame stof en Thiosix® tabletten 10 mg of 20 mg. De sterkte tussen beide producten verschillen niet significant van elkaar. In tegenstelling tot Thiosix® is Lanvis® niet geregistreerd voor een toepassing bij inflammatoire darmziekten (IBD). Lanvis® is bestemd voor de behandeling van acute leukemie (in het bijzonder acute myeloïde leukemie), acute lymfatische leukemie en chronische myeloïde leukemie.

⁸ In de praktijk wordt Lanvis® off-label ingezet bij IBD. Een aantal (registratie)studies voor Thiosix® zijn ook uitgevoerd met Lanvis® als studiemedicatie.

Het gaat hierbij om dezelfde werkzame stof. Beide producten zijn in principe bij dezelfde indicaties toepasbaar.

Conclusie: Tussen de 6-tioguanine-bevattende producten Lanvis® en Thiosix® is sprake van een gelijksoortige indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

6-tioguanine (Lanvis® en Thiosix®) tabletten worden beide per os toegediend.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg tussen Lanvis® tabletten en Thiosix® tabletten.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Lanvis® kan worden toegepast bij volwassenen en kinderen. Er zijn echter geen aparte toedieningsvormen die bestemd is voor een speciale leeftijdscategorie.

Thiosix® is bestemd voor volwassenen.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie voor beide 6-tioguanine bevattende producten (Lanvis® en Thiosix®).

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van 6-tioguanine ten opzichte van de beschikbare geneesmiddelen binnen het GVS. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Voor de onderbouwing van de claim heeft de fabrikant vijf klinische studies opgenomen in het dossier.

9 10 11 12 13 14

Zie tabel 1 op bijlage 1.

Aan deze studies kleven grote methodologische bezwaren. Hierdoor zijn ze niet geschikt om effectiviteit van Thiosix®, in de dosering van maximaal 25 mg per dag, als onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine (AZA), mercaptopurine (6-MP)), te onderbouwen. Door het ontbreken van onderzoeksgegevens kunnen de gunstige effecten van 6-tioguanine als onderhoudsbehandeling van IBD nog niet worden vastgesteld.

Verder heeft het CBG geoordeeld dat de data met betrekking tot de lange termijn effecten en de dosering in de onderhoudssetting te beperkt zijn. De registratieautoriteit heeft als voorwaarde geëist dat er aanvullende onderzoeken uitgevoerd moeten worden. De protocollen van beide studies (TS-001 en TS-002) zijn opgenomen in het dossier. De resultaten worden over 1 tot 2 jaar verwacht en kunnen nu niet als onderbouwing dienen.

Ongunstige effecten

Door het ontbreken van onderzoeksgegevens kunnen de ongunstige effecten van 6-tioguanine als onderhoudsbehandeling van IBD nog niet worden vastgesteld.

Conclusie

Daar het om dezelfde werkzame stof gaat, is er geen sprake van verschil in eigenschappen tussen 6-tioguanine in de vorm van Thiosix® en 6-tioguanine in de vorm van Lanvis®.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Lanvis® en Thiosix® kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd, beide middelen bevatten hetzelfde werkzame stof waarbij de sterktes niet significant van elkaar verschillen.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Thiosix® kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met Lanvis®.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Thiosix® (6-tioguanine tablet; 10 mg of 20 mg) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met Lanvis® (6-tioguanine tablet; 40 mg). Beide producten bevatten dezelfde werkzame stof en de sterktes verschillen niet significant van elkaar. Thiosix® kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met Lanvis®. Voor 6-tioguanine is geen DDD vastgesteld door de WHO. De standaard dosis van Thiosix® (bij IBD) kan op 25 mg worden gesteld. Lanvis® (bij leukemie) wordt toegepast in een dosering van 60–200 mg/m² lichaamsoppervlak. Bij een gemiddelde lichaamsoppervlak van 1,7 m² (doseringrange 102-340 mg) kan de standaard dosis van Lanvis® worden gesteld op 220 mg.

4 Bijlage 1

Tabel 1. Overzicht aangeleverde klinische studies. Voor afkortingen zie afkortingenlijst onder dit tabel.

Eerste auteur, jaar van publicatie [ref]	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Bonaz 2003 [9]	Open-label, prospectief, niet-vergelijkend onderzoek. Multicenter. Inductie van remissie en onderhoud van remissie. C Mediaan fup totaal: 7 maanden (range 1-20) Fup bij relaps analyse mediaan 5 maanden range 1-12.	49 (totaal) 28 (onderhouds - behandeling)	ZvC (19-55 jaar; 27% man), Intolerant (n=39) of resistent (n=10) voor AZA/MP.* Comedicatie bij start is mogelijk.\$ Bij inclusie 40 patiënten met actieve ziekte. Onderhoud remissie: n=28	TG (20 mg/dag) in de vorm van Lanvis® (20mg = een halve tablet). 1 patiënt heeft een dosis escalatie en gebruikt 40mg (mediaan 0,37mg/kg; range 0,21-0,75).	Remissie. HBS <3; geen (her)start van corticosteroiden, infliximab of chirurgie. Datum van klinische remissie: HBS<3; geen corticosteroiden (meer) en geen infliximab infusie in de laatste 3 maanden; bij ptn met actieve ziekte bij start TG.	Geen blinding. Geen vergelijkende arm.
<p>* Intolerant voor AZA/MP: binnen 1 maand na AZA of MP behandeling een reactie zoals pancreatitis (23/39), misselijkheid en braken (6/39), hepatitis (4/39), arthralgie/myalgie (n=2), cholestasis (n=2), neutropenie (n=2), alopecia (n=1), huiduitslag (n=1), ernstige rugpijn (n=1) of anemie (n=1).</p> <p>Resistentie voor AZA/MP: 'persistence of activity' na ten minste 3 maanden behandeling met AZA/MP.</p> <p>\$ comediatie bij baseline: prednison (21/49), budesonide (5/49) of infliximab (11/49). Gebruik van infliximab moet tenminste 8 weken zijn gestopt voor inclusie. Na 1 maand behandeling met TG wordt het corticosteroid afgebouwd.</p>						

Ansari 2008 [10]	Open-label, retrospectieve, niet-vergelijkend onderzoek. Inductie van remissie en onderhoud van remissie. C mediaan 21,5 maanden voor de hele groep en 44 maanden voor degenen die wordt doorbehandeld tot de eind van studie.	30 (totaal) 18 (onderhouds-behandeling)	ZvC (mediaan 34 jaar; range 12-57; 40% man) Niet reageren op of intolerant voor AZA/6-MP en/of MTX (MTX als 2 ^e -lijns behandeling) . Eerdere chirurgie of infliximab gebruik is geen exclusie criterium.	TG (mediaan 40 mg/dag; range 20-60) Als de startdosis van 20 mg/dag goed wordt verdragen wordt de dosis na 4 weken verhoogd tot 40mg/dag en indien nodig verder verhoogt tot 60mg/dag; mediane dosis: 40mg/dag)	Klinische respons gedefinieerd als HBS <5 (op t=6 maanden en t=einde van de studie periode)	Retrospectief onderzoek, geen controle groep. Single center (UK IBD clinic). Ook <18 jaar. TG zowel als inductie en onderhoud van remissie. Er zijn slechts 2 patiënten die de geregistreerde dosering van 20 mg/dag gebruikten.
Herrlinger 2003a [11]	Open-label, prospectief, niet-vergelijkend onderzoek. multicenter C Behandelduur : 24 weken	37 (totaal; ptn met actieve ziekte) 12 (ptn die remissie bereikten na 4 weken)	ZvC (met actieve ziekte). Reden van TG: steroïde afhankelijkheid (n=19); steroïde refractair (n=9), en/of AZA intolerantie (n=16) of AZA refractair (n=6). AZA moet zijn gestopt bij inclusie. Toegestane comedicatie: steroïden (afbouwen), amino salicylaten.	TG (40-80mg/dag)	Remissie: CDAI<150 en een afname in de score van >70 punten. (Respons: een afname van >70 punten in de CDAI.)	Geen blindering. Geen vergelijkende arm. Het is primair remissie inductie.

Herrlinger 2003b [12]	Open-label prospectief, niet-vergelijkend, follow-up onderzoek. C Remissie inductie: 6 maanden [11], daarna 6 maanden doorbehandelen (totaal 12 maanden).	16	ZvC, in remissie gebracht door TG (CDAI<150); mediaan 35 jaar; range 22-58; 31% man Reden van TG: steroïde afhankelijkheid (n=10); steroïde refractair (n=6), AZA intolerantie (n=6) en AZA refractair (n=1).	TG (40-80 mg/dag; slechts 1 pt heeft 80 mg/dag)	CDAI <150 en complete steroïde afbouw bij patiënten die eerst steroïde afhankelijk waren (op t=12 maanden).	Slechts een deel (n=7) is AZA refractair of AZA intolerant.
Teml 2005 [13]	Open-label, prospectief, single center, niet-vergelijkend onderzoek. C 26 weken	20 (4 ptn bleken achteraf niet therapie trouw)	UC of niet-classificeerbare colitis (IC; mediaan 45 jaar; range 19-73; 35% man) -AZA/6MP intolerant (8/20) of AZA/6MP resistent¥ (12/20), en - acute ziekte (CAI≥6 voor ≥ 3 weken), of steroïde afhankelijk, of steroïde refractair (ic CsA of infliximab nodig). Comedicatie toegestaan. ¥AZA/6MP resistent: falen van de therapie na tenminste 6 maanden behandeling	TG (Thioguanin® van Glaxo Wellcome) 20-80 mg/dag Dit middel is niet geregistreerd in NL.	1 ^e : CAI. Complete respons: CAI≤4 op wk 14-26 zonder steroïd/CsA/infliximab. Partiele respons: CAI≤4; tussen wk 14-26 steroïd ≤10mg of CsA, geen infliximab. 2 ^e : HQOL (op week 26) via 2 instrumenten: de <i>German Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> (SIBDQ) en de Duitse versie van de <i>Rating Form of IBD Patient Concerns</i> (RFIPC).	Geen blinding. Geen vergelijkende arm. Primair uitkomst is mate van respons voor inductie van remissie.

Afkortingenlijst

Afkorting	Omschrijving
AZA	Azathioprine
CAI	Colitis Activity Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CsA	Ciclosporine A
CU	Colitis Ulcerosa
HBS	Harvey-Bradshaw score
HQOL	Health-related Quality of Life
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IC	Indeterminate Colitis
MP/ 6-MP	Mercaptopurine/ 6-mercaptopurine
MTX	Methotrexaat
TG/ 6-TG	Tioguanine/ 6-tioguanine
ZvC	Ziekte van Crohn

5 Literatuur

- ¹ CBG Utrecht. Samenvatting van de productkenmerken. Thiosix® 10 mg/20 mg tabletten. Datum van eerste verlening van de voorwaardelijke vergunning: 2 april 2015. Geraadpleegd in oktober 2015 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h114681.pdf>
- ² CBG Utrecht. Public Assessment Report. Scientific Discussion. Thiosix® 10 mg/20 mg tabletten. 26 mei 2015. Via: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h114681.pdf>
- ³ <http://www.cbg-meb.nl/documenten/vergaderstukken/2014/04/03/collegevergadering-803-verslag>
- ⁴ <http://www.cbg-meb.nl/documenten/vergaderstukken/2014/10/30/collegevergadering-817-verslag>
- ⁵ <http://www.cbg-meb.nl/documenten/vergaderstukken/2015/04/02/collegevergadering-827-verslag>
- ⁶ CBG Utrecht. Samenvatting van de productkenmerken. Puri-Nethol® 50 mg tabletten. Datum eerste handelsvergunning 16 augustus 1967, herziening van de tekst 31 juli 2014. Geraadpleegd in november 2015 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h00859.pdf> .
- ⁷ CBG Utrecht. Samenvatting van de productkenmerken. Xaluprine® 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik. Datum eerste handelsvergunning 09 maart 2012, herziening van de tekst 09/12/2014. Geraadpleegd in oktober 2015 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h07070.pdf>
- ⁸ CBG Utrecht. Samenvatting van de productkenmerken. Lanvis® 40 mg tabletten. Datum eerste handelsvergunning 10-02-1992, herziening van de tekst 5 maart 2014. Geraadpleegd in oktober 2015 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h07070.pdf>
- ⁹ Bonaz B, Boitard J, Marteau P, et al. Tioguanine in patients with Crohn's disease intolerant or resistant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:401-8.
- ¹⁰ Ansari A, Elliott T, Fong F, et al. Further experience with the use of 6-thioguanine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1399-405.
- ¹¹ Herrlinger KR, Kreisel W, Schwab M, et al. 6-Thioguanine – efficacy and safety in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:503-8.
- ¹² Herrlinger KR, Deibert P, Schwab M, et al. Remission maintenance by tioguanine in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1459-64.
- ¹³ Teml A, Schwab M, Harrer M, et al. A prospective, open-label trial of 6-thioguanine in patients with ulcerative or indeterminate colitis. *Scan J Gastroenterol* 2005;40:1205-13.

Agendapunt 10

tioguanine (Thiosix®), 1B

Inleiding

5 6-Tioguanine (6-TG; een purine antagonist) wordt al decennia lang - off-label - ingezet bij
inflammatoire darmziekten. Via een drug rediscovery traject en na discussies in de
Collegevergaderingen van het CBG is besloten dit middel onder strikte voorwaarden te
registreren. In het GVS-dossier heeft de fabrikant 5 publicaties (alle onderdeel van het
10 registratiedossier) aangeleverd voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van
Thiosix®. Een literatuur search heeft niet geleid tot meer klinische studies. Uitgaande van de
claim (i.e. de geregistreerde indicatie) en de EMA-richtlijnen voor de ziekte van Crohn en
voor colitis ulcerosa is een PICOT opgesteld. Hieruit blijkt dat geen enkele studie aan de
PICOT voldoet. In essentie is dit ook de conclusie van het CBG, en daarom eist het College
aanvullend onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn te kunnen
vaststellen.

15 De concrete vraag die aan de WAR voorgelegd wordt is of zij suggesties hebben voor
verbetering van de twee studieprotocollen die door de registratieautoriteiten zijn vereist.

Discussie

20 Een WAR-lid geeft aan het een lastig dossier te vinden omdat er geen goede evidence is en er
nu twee observationele studies uitgevoerd gaan worden. Er is gesteld dat het niet ethisch is
om een RCT te doen ten opzichte van de patiënten die het middel nu nodig hebben. Maar
het WAR-lid vindt dit aan de andere kant ook onethisch ten opzichte van de patiënten die dit
middel in de toekomst gaan gebruiken en goed geïnformeerd willen worden over de
effectiviteit en veiligheid van het medicijn.

25 Het belangrijkste bezwaar van de WAR is dat het om observationele studies gaat. Deze opzet
kent belangrijke beperkingen..

Andere voorstellen tot verbetering van en kritiekpunten op de studieprotocollen zijn:

- 30 - bij de ziekte van Crohn is een historisch gematchte controle met methotrexaat (studie
TS-001) toegevoegd, maar bij colitis ulcerosa ontbreekt een controle groep. Dit is
inconsequent.
- in het tweede protocol (TS-002) worden mensen die al behandeld zijn met 6-TG
overgezet op Thiosix®. Het voorstel is om de patiënten te randomiseren: of doorgaan
met het oude middel, of overstappen op het nieuwe middel.

Advies van de WAR aan ZIN

35 De Commissie is het eens dat een inhoudelijke bespreking van de gepubliceerde studie in de
WAR nu niet zinvol is. Verder geeft de WAR een aantal verbeterpunten voor beide
studieprotocollen.