

# Zeldzame ziekten: een complexe uitdaging voor onderzoekers én de maatschappij

---

*Valérie Kokoszka*

---



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blijkt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Wetenschappelijk gezien zijn zeldzame ziekten een van de meest complexe gezondheidsproblemen van onze tijd. Volgens de definitie van de Europese Unie is een zeldzame ziekte een ziekte die levensbedreigend is of een geleidelijke achteruitgang in de lichamelijke of cognitieve functies veroorzaakt en die voorkomt bij maximaal 5 op de 10.000 personen. Toch zal 6 tot 8% van de bevolking ooit worden getroffen door één of meerdere van deze aandoeningen. Dit komt overeen met 30 miljoen personen op Europese schaal en tussen 60.000 en 100.000 personen in België. Deze paradox is het gevolg van het feit dat er - hoewel het gaat om weinig patiënten per ziekte - tussen 6.000 en 8.000 zeldzame ziekten bestaan, waarvan de meeste van genetische oorsprong zijn. De lage prevalentie van deze ziekten maakt hun diagnose en ook de behandeling uiterst moeilijk, met name omdat er in heel wat gevallen geen geneesmiddelen voor bestaan. Er waren dus specifieke acties nodig om de medische basisbehoeften van de patiënten in te vullen op het vlak van overleving, levenskwaliteit en behandeling. Rekening houdend met de uitdaging die zeldzame ziekten vormt voor de volksgezondheid, heeft de EU een specifiek juridisch en politiek kader gecreëerd met de goedkeuring van de Verordening inzake weesgeneesmiddelen (Verordening (EG) 141/2000). Het doel is om het onderzoek naar en de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen (R&D) te stimuleren.

---

België engageert zich voor patiënten die lijden aan zeldzame ziekten, meer specifiek via het Belgisch 'Plan Zeldzame Ziekten', dat werd goedgekeurd op 28 december 2013. Het plan krijgt geleidelijk aan concrete vorm, maar het farmaceutische onderzoek heeft al een sprong voorwaarts gemaakt. Ondertussen zijn er al meer dan 116 weesgeneesmiddelen beschikbaar, meer dan 800 geneesmiddelen hebben een weesindicatie en talrijke andere (naar schatting meer dan 450) zitten in de pijplijn van de industrie. Welke concrete vooruitgang is er geboekt ten voordele van de patiënten? Wat zijn de toekomstperspectieven voor die duizenden personen die op zoek zijn naar erkenning, engagement en expertise?

Een ziekte wordt beschouwd als zeldzaam als ze minder dan één op 2.000 personen treft. Maar dit algemene cijfer heeft betrekking op een zeer heterogene realiteit: bepaalde ziekten treffen duizenden patiënten over de hele wereld, zoals drepanocytose, mucoviscidose of Duchenne-myopathie. Andere een paar honderd of slechts enkele tientallen patiënten. Het merendeel van die ziekten (80%) is van genetische oorsprong en vertaalt zich in neuromusculaire aandoeningen, zware aandoeningen van het zenuwstelsel of ernstige visusstoornissen. Bijna alle genetische aandoeningen zijn zeldzame ziekten, maar niet alle zeldzame ziekten zijn genetisch. Er bestaan bijvoorbeeld zeer zeldzame infectieziekten en auto-immuunziekten zoals mastocytose of juveniele dermatomyositis, maar ook zeldzame vormen van kanker. Denk maar aan multipel myeloom.

## Infografiek

In 2015 liepen in België ongeveer **300** klinische studies naar weesgeneesmiddelen en geneesmiddelen bestemd voor de behandeling van zeldzame ziekten, waarvan ongeveer een vierde voor kinderen en jongvolwassenen. Momenteel worden in België **72** weesgeneesmiddelen en geneesmiddelen bestemd voor de behandeling van zeldzame ziekten terugbetaald.

## De onzekerheid en van zeldzaamheid

Net omdat ze zeldzaam zijn, is het een bijzonder moeilijke en lange weg om een correcte diagnose van deze ziekten te stellen. Des te meer omdat ze zich vaak verschuilen achter symptomen van meer voorkomende aandoeningen. Terecht richt het medische corps zich dus eerst op die

aandoeningen, om ze vervolgens op basis van negatieve testresultaten geleidelijk uit te sluiten. *“Voor de patiënt is het bijgevolg een lang parcours van consultaties, onderzoeken, tests in België of in het buitenland, proeven en ondoeltreffende behandelingen voordat uiteindelijk de ‘juiste’ diagnose wordt gesteld en een behandeling kan worden opgestart”*, legt Ingrid Jageneau, voorzitter van de Belgische koepelvereniging voor mensen met een zeldzame ziekte (RaDiOrg), uit. Als er al specifieke behandelingen bestaan tenminste. Want precies die zeldzaamheid heeft een weerslag op het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Voor een aantal van deze ziekten bestaan er namelijk geen medische en klinische gegevens. Er bestaan ook maar enkele tientallen deskundigen en de beperkte steekproef van patiënten maakt klinische studies zeer delicaat.

Maar ondanks die obstakels, is er een schitterende vooruitgang geboekt in het onderzoek dankzij de invoering van specifieke reglementaire syste-

men. We mogen daarnaast zeker ook de wetenschappelijke hoogstandjes niet vergeten die hebben geleid tot de ontcijfering van het genoom en de ontwikkeling van biologische behandelingen.

### **De Europese verordening inzake weesgeneesmiddelen en de nationale plannen voor Zeldzame Ziekten**

De Europese Unie (EU) was zich bewust van de moeilijkheden bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor zeldzame ziekten, die kapitaalsintensief zijn door het kleine aantal betrokken patiënten. Daarom gaf de EU eind 1999 een duidelijke impuls aan R&D via de verordening inzake weesgeneesmiddelen (EG 141/2000). Met deze verordening werd een specifieke communautaire procedure gecreëerd om weesgeneesmiddelen aan te wijzen, met een veiligheids-, kwaliteits- en doeltreffendheidsniveau gelijkwaardig aan dat van om het even welk ander geneesmiddel. De verordening legt specifieke en aanvullende criteria vast



met het oog op het statuut van 'weesgeneesmiddel' en de daaruit voortvloeiende vergunning om de behandeling in de handel te brengen. Weesgeneesmiddelen krijgen immers een speciaal statuut, dat zich vertaalt in een commerciële exclusiviteit gedurende tien jaar. Ook wordt er ondersteuning voorzien voor het onderzoek naar, de ontwikkeling van en het in de handel brengen van deze geneesmiddelen.

De nieuwe verordening lokte heel wat enthousiaste reacties uit: van 2000 tot 2008 zijn de investeringen in R&D voor zeldzame ziekten in Europa verdrievoudigd (van 158 miljoen euro tot 490 miljoen euro). Maar hoewel het aantal weesindicaties is toegenomen, wordt slechts 10% van de moleculen met een weesindicatie met succes ontwikkeld en goedgekeurd. Met het oog op de bevordering van samenwerkingsverbanden tussen de farmaceutische industrie, de academische wereld, de medische wereld en de patiëntenverenigingen, eiste de EU dat de lidstaten een nationaal plan voor zeldzame ziekten opstelden om alle aspecten van de behandeling van deze ziekten te verbeteren: zowel medisch, therapeutisch als sociaal.

### **Het Belgisch plan voor zeldzame ziekten**

Het Fonds voor Zeldzame Ziekten en Weesgeneesmiddelen, beheerd door de Koning Boudewijnstichting, bracht in 2011 een rapport uit met 42 aanbevelingen en voorstellen voor maatregelen met het oog op een Belgisch Plan voor Zeldzame Ziekten. Professor Jean-Jacques Cassiman (voorzitter van het Fonds voor Zeldzame Ziekten)

en bezieler van dit plan: *"20 van deze maatregelen hebben een plaats gekregen in het Plan Zeldzame Ziekten, dat in 2014 gelanceerd is door de minister van Volksgezondheid. Ze zijn opgebouwd rond drie grote pijlers: de oprichting van een netwerk voor zeldzame ziekten, een functie zeldzame ziekten en de oprichting van kenniscentra. Bepaalde beslissingen kregen concrete vorm, zoals de oprichting van een register voor zeldzame ziekten, consultaties voor genetic counseling en de terugbetaling van in het buitenland uitgevoerde DNA-tests.*

*Patiënten met een zeldzame ziekte plukken bovendien de vruchten van ruimere maatregelen, zoals de oprichting van een ETA/ETR-procedure en een speciaal budget om de toegang tot innovatieve behandelingen te versnellen, maar ook de terugbetalingsmaatregelen in het kader van het Plan Chronische Ziekten. Het blijft echter wachten op andere concrete maatregelen. Die hebben vertraging opgelopen als gevolg van de zesde staatshervorming. Voorbeelden zijn de oprichting van kenniscentra en de oprichting van een netwerk voor zeldzame ziekten, die ondertussen communautaire bevoegdheden zijn. Voor de patiënten en de patiëntenverenigingen is precies de toepassing van deze maatregelen een voorwaarde om een globale, holistische benadering te kunnen ontwikkelen. De regering werkt hieraan, in het bijzonder in het kader van de hervorming van het ziekenhuislandschap en de organisatie van de zorgstructuren in netwerken. Ik geloof overigens dat het Plan Zeldzame Ziekten een positieve invloed heeft gehad op de algemene organisatie van de medische zorg (de manier waarop de*

*geneeskunde wordt beoefend), bijvoorbeeld door nadruk te leggen op de noodzaak om expertise te concentreren of de patiënten meer te betrekken bij hun behandeling.”*

De ontwikkeling van kenniscentra is een van de prioriteiten van patiënten die lijden aan een zeldzame ziekte, zo bevestigt Ingrid Jageneau. *“Er bestaan al referentiecentra voor mucoviscidose, stofwisselingsziekten, neuromusculaire ziekten en hemofilie, die een conventie met het Riziv hebben. Die zouden geleidelijk aan moeten voldoen aan de kwaliteitscriteria van kenniscentra zoals gedefinieerd door het Plan Zeldzame Ziekten en de EU. Maar het is ook belangrijk dat die kenniscentra er ook echt komen: zeldzame ziekten tasten immers vaak meerdere organen aan. Alleen multidisciplinaire teams van experts kunnen ze dus behandelen en een zorgplan opstellen, dat vervolgens kan worden opgevolgd door een kenniscentrum of in lokale ziekenhuizen of gemeenschapsstructuren. De organisatie in netwerken is cruciaal voor het beheer van zeldzame ziekten. We moeten de deskundigheid concentreren, hetzij voor de behandeling, hetzij voor de ontwikkeling van het onderzoek. De patiëntenverenigingen nemen hieraan deel op wereldniveau, maar ook in België, waar we aan de top staan op het vlak van klinische studies” (zie kader blz 3).*

### **Innovatie in zeldzame ziekten - een nieuw onderzoeksmodel?**

De innovatie op het vlak van zeldzame ziekten wordt gekenmerkt door drie elementen: (i) het belang van samenwerking, (ii) de validiteit van het onderzoeksmodel dat verder reikt dan zeldzame ziekten en (iii) de komst van nieuwe laboratoria.

Veel bedrijven die actief zijn in R&D naar wees-geneesmiddelen zijn kleine of middelgrote ondernemingen. Het dynamisme van deze ondernemingen en hun innovatiepotentieel worden weerspiegeld in een hoge graad van herinvestering in onderzoek. Maar ook de grote laboratoria laten zich niet onbetuigd. Zij zijn ook actief in innovatieve R&D voor de behandeling van zeldzame ziekten. Op industrieel gebied illustreren weesgeneesmiddelen perfect het concept van het ‘innovatie-ecosysteem’ - een systeem met grote en kleine actoren, met een sterk samenwerkingsverband en partnerships.

Deze partnerships gaan veel verder dan de industrie. Meer dan in om het even welk ander domein van de geneeskunde, is de ontdekking van therapeutische oplossingen voor zeldzame ziekten de vrucht van samenwerkingsverbanden tussen patiëntenverenigingen, onderzoekers, artsen en de industrie. Zo hebben het IMI (*Innovative Medicine Initiative*), een gezamenlijk initiatief van de Europese Unie en EFPIA voor innovatieve geneesmiddelen, en het IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) sterk bijgedragen (en dat doen ze overigens nog steeds) aan de ontwikkeling van het fundamentele en toegepaste onderzoek door onderzoeksprojecten te steunen die zijn uitgevoerd in samenwerking met de verschillende betrokken partijen. Binnen het IRDiRC heeft de samenwerking tussen onderzoekers en organisaties die investeren in onderzoek naar weesziekten bijvoorbeeld als doel om 200 nieuwe therapieën en diagnostische hulpmiddelen voor zeldzame ziekten te leveren tegen 2020.

## Partnerships en therapeutische innovatie: de uitvinding van biotherapieën

De innovaties op therapeutisch vlak hebben heel wat te danken aan de spectaculaire vooruitgang in de genetica en de ontcijfering van het menselijke genoom. De meeste zeldzame ziekten hebben een genetische oorsprong en houden vaak verband met de mutatie van één gen. Achterhalen welke genen bij deze ziekten betrokken zijn is net als een inzicht in de genetische werking en in de bijbehorende mechanismen noodzakelijk voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor zeldzame ziekten. Maar deze wetenschappelijke evoluties zijn ook een reservoir van therapeutische innovaties voor meer voorkomende ziekten.

Van de meest veelbelovende therapieën vermelden we genterapie en celtherapie, beide qua principe vrij 'eenvoudig'. Maar ze vereisen een perfecte beheersing van *genetic engineering* en berusten op uiterst gesofisticeerde productieprocessen. De bedoeling van genterapie is de kleine eiwitfabriekjes die de cellen van ons lichaam zijn een functionele kopie te geven van het defecte of afwezige gen. Daarvoor moet we eerst het gen kennen en het eiwit waarvoor het codeert of zou moeten coderen. Vervolgens kunnen verschillende strategieën worden overwogen om een geneesmiddel-gen te ontwikkelen. Om Duchenne-myopathie te behandelen, hebben onderzoekers bijvoorbeeld de *exon-skiptechniek* gebruikt om de cel in staat te stellen het ontbrekende eiwit aan te maken. Met deze gedurfde techniek zou men op termijn andere, meer voorkomende deficiënte moleculaire mechanismen kunnen corrigeren. Denk maar aan

insulineresistentie, verantwoordelijk voor diabetes type 2.

Ook veelbelovend is celtherapie. Daarbij worden gedifferentieerde cellen of stamcellen weggenomen, gezuiverd en opnieuw ingeplant om een weefsel of orgaan te repareren of regenereren. Beenmergtransplantatie en bloedtransfusie waren de eerste vormen van celtherapie. Maar ondertussen ontdekken wetenschappers steeds meer onderzoeksprotocollen om therapieën te verfijnen die zijn gebaseerd op stamcellen, zowel om zeldzame ziekten te behandelen als om een therapeutische oplossing te vinden voor de behandeling van degeneratieve ziekten zoals alzheimer, parkinson, diabetes of bepaalde vormen van leukemie.

Aan de vooravond van de gepersonaliseerde geneeskunde kan het model van weesgeneesmiddelen dus een pioniersrol spelen in de toekomst van ons gezondheidssysteem.

## Zeldzame ziekten, dialoog en engagement

*“Een van de problemen voor de patiënten is de lange tijd die verstrijkt tussen het voorschrijven van een weesgeneesmiddel en het traject dat ze moeten afleggen tot de terugbetaling wordt aanvaard. Bovendien blijven veel van de al in de handel beschikbare innovatieve therapieën niet toegankelijk voor Belgische patiënten om distributie- of terugbetalingsredenen”, aldus Ingrid Jageneau. Er zijn systemen gecreëerd om de interpersoonlijke solidariteit te garanderen. Maar sommigen zijn bezorgd om de impact die de komst van nieuwe therapeutische innovaties zou kunnen hebben op de*

overheidsfinanciën. In dit kader pleiten de patiëntenverenigingen “voor een verlaging van de nutteloze kosten die verband houden met een laattijdige correcte diagnose en het bijbehorende gebruik van inadequate behandelingen”. Deze zaak - aldus professor Cassiman - “gaat verder dan het strikte kader van zeldzame ziekten. Maar het is duidelijk dat we een oplossing moeten vinden om de solidariteit en het voortbestaan van het systeem te garanderen. De recente initiatieven van de minister van Volksgezondheid Maggie De Block in samenwerking met de industrie om innovatie en de kosten te beheren, zijn alvast een stap op de goede weg.”

Het Toekomstpact dat minister De Block en de industrie in juli 2015 sloten, zou het mogelijk moeten maken om het budget voor weesgeneesmiddelen onder controle te houden. Dankzij een nieuwe analysemethode (*horizon scanning*) konden de innovatieve geneesmiddelen worden geëvalueerd die tegen 2019 beschikbaar zullen zijn. Op basis van deze berekeningen zijn aanzienlijke bedragen vrijgemaakt (1,4 miljard euro) via systemen om de prijs van geneesmiddelen zonder octrooi te verlagen, om zo de nieuwe geneesmiddelen te financieren over een periode van vier jaar.

Weesgeneesmiddelen vertegenwoordigen overigens slechts 5% van de totale uitgaven van de markt van terugbetaalde geneesmiddelen. Een IMS-studie heeft onlangs uitgewezen dat de verwachte groei voor 2015-2019 minder groot zal zijn dan in het verleden, voornamelijk wegens de toenemende impact van het systeem van terug-

kerende besparingen en de overgang van de eerste weesgeneesmiddelaanduidingen naar het automatische systeem van prijsverlagingen.

De begroting is nu misschien onder controle. Maar de toekomst zal ons wellicht dwingen om sociaal even creatief te zijn als wetenschappelijk. Zeldzame ziekten zouden opnieuw het laboratorium kunnen zijn waarin innovatieve oplossingen tot stand komen. Denk maar aan de *Patient Support Programmes*, die gericht zijn op een betere opvolging van de patiënten. Dit zal een diepgaande dialoog en samenwerking tussen alle actoren vereisen: patiënten, artsen, wetenschappers, de industrie en de overheid.

#### Opmerking

We danken professor Jean-Jacques Cassiman, voorzitter van het Fonds voor Zeldzame Ziekten en Weesgeneesmiddelen, en mevr. Ingrid Jageneau, voorzitter van de Koepelvereniging RaDiOrg, voor hun bijdrage.

1. PhRMA, A Decade of Innovation in Rare Diseases 2005-2015,
2. Assessment of the impact of OMPs on the European Economy and Society, publicatie van de joint EBE/EuropaBio Task force on Rare Diseases and Orphan Medicinal Products, september 2010.
3. [http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/151\\_t5.pdf](http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/151_t5.pdf); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951518>
4. [www.irdirc.org](http://www.irdirc.org)