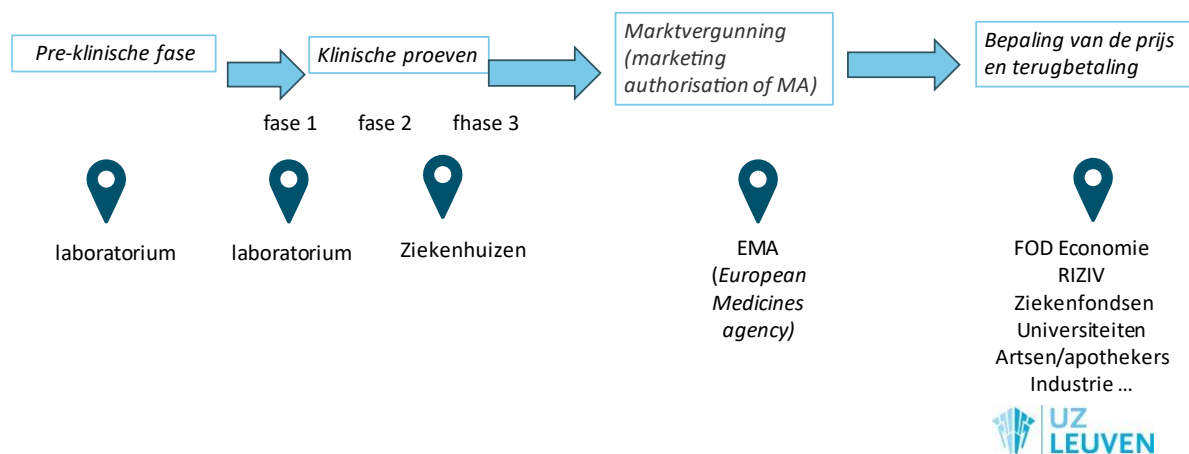


Op de Debra-Dag 2023 bracht Dr. Caroline Colmant, dermatoloog en coördinator van het EB-team in UZ Leuven, een overzicht van nieuwe behandelingen die worden onderzocht of reeds zijn goedgekeurd. Iedereen zit met spanning te wachten op nieuwe geneesmiddelen, zowel de patiënten als de zorgverleners. Toch moeten wij realistisch en pragmatisch blijven.

Inleiding: het proces dat voorafgaat aan de toegang tot een geneesmiddel.



Eerst wordt een stof ontwikkeld en getest in de **preklinische fase**, in het laboratorium. Het gedrag ervan wordt geanalyseerd onder verschillende omstandigheden, in vitro of op dieren.

Dan volgen de klinische proeven, verdeeld in verschillende fasen. De **eerste fase** wordt uitgevoerd op gezonde vrijwilligers, dus mensen die niet aan de ziekte lijden. Hier wordt geanalyseerd hoe de stof zich gedraagt in een echt menselijk lichaam, hoe het geneesmiddel wordt opgenomen en gemetaboliseerd en wat de bijwerkingen zijn.

Dan komen de proeven op patiënten. Eerst **fase 2**, op een paar patiënten, om te bevestigen dat het medicijn een positief effect heeft op de ziekte, om de ideale doses te bepalen, enz. Dan volgt **fase 3**, op grotere aantallen patiënten, in wat een gerandomiseerde placebogecontroleerde proef wordt genoemd (idealiter dubbelblind). Dit betekent dat de patiënten worden opgedeeld in 2 groepen: een groep krijgt het echte medicijn en de andere groep krijgt een placebo, d.w.z. iets dat lijkt op het medicijn, maar geen effect heeft op de ziekte.

Deze twee groepen worden tijdens een bepaalde periode geobserveerd om te zien of er een verschil is: gaat de ene groep beter vooruit dan de andere, of is er juist geen significante verbetering in de groep die het echte medicijn krijgt, of zijn er te veel bijwerkingen?

Zodra deze jarenlange studiefase voorbij is, worden de resultaten naar het **EMA** (Europees Geneesmiddelenagentschap) gestuurd, dat ze analyseert. Als het EMA van mening is dat het medicijn veilig en effectief genoeg is, geeft het een **marktvergunning** (marketing authorisation). Dit is geldig in alle Europese landen.

Vervolgens kunnen in elk land van de Europese Unie de discussies beginnen over **de prijs van het geneesmiddel**. In België is dit een complex proces van onderhandelingen tussen verschillende spelers, eerst om een prijs vast te leggen waartegen het geneesmiddel verkocht zal worden en vervolgens om het niveau te bepalen waarop het geneesmiddel aan patiënten zal worden terugbetaald. **Er kan nog eens twee jaar liggen tussen de marktvergunning en de terugbetaling.**

Voor veel geneesmiddelen bieden de bedrijven tijdens deze periode een levering van het geneesmiddel aan onder een "**medical need**" of "**compassionate use**" programma. Met andere woorden, ze geven gratis doses van hun geneesmiddelen zodat mensen kunnen worden behandeld terwijl ze wachten op terugbetaling.

OLEOGEL of FILSUVEZ®



Oleogel betekende het begin van een kleine revolutie: het is het allereerste geneesmiddel in de geschiedenis dat specifiek voor EB is goedgekeurd.

Het is een crème op basis van berkderivaten die de regeneratie van de huid versnelt door in te werken op ontsteking en re-epithelialisatie van keratinocyten.

Het is nu verkrijgbaar en wordt vergoed in verschillende Europese landen. Helaas hebben we er in België om puur economische en marketingredenen geen toegang toe.

Vanuit klinisch oogpunt moeten we realistisch blijven over onze verwachtingen van dit product. We kunnen een (beperkte) verbetering van de wondgenezing waarnemen, maar de kwetsbaarheid van de huid, en nog minder van de slijmvliezen, verdwijnt niet.

RHEACELL



Innovative Stem Cell Therapies

Rheacell is net begonnen met een fase 3-studie in verschillende Europese centra voor hun product, nl. een infusie van stamcellen.

Het doel is om ontstekingen aan te pakken en huidherstel te bevorderen.

De stamcellen worden om de twee weken en vervolgens om de twee maanden toegediend. Het doel is om de genezing van semi-chronische wonden te versnellen.

We hebben contact met het bedrijf, maar zullen waarschijnlijk niet deelnemen aan deze studie hier in Leuven. Groningen doet ook niet mee.

Net als bij Filsuvez versnelt het de genezing maar vermindert het de kwetsbaarheid van de huid niet.



B-VEC (of Vyjuvek) van KRYSTAL BIOTECH



Vyjuvek betekent een ware revolutie op wetenschappelijk gebied, omdat het een echte genterapie is: het juiste collageen VII-gen wordt in een virus ingebracht.

Het virus dringt vervolgens de cellen binnen en integreert het gecorrigeerde gen in hun DNA. De cellen gaan dan collageen VII van goede kwaliteit produceren.

Het product wordt plaatselijk aangebracht, als een crème, op de open wonden. Na verloop van tijd, bij herhaaldelijk aanbrengen, krijgen de behandelde gebieden meer weerstand, omdat ze meer collageen van goede kwaliteit bevatten. Helaas kan deze behandeling niet systemisch worden toegediend, dus niet alle cellen kunnen tegelijkertijd worden gecorrigeerd. Op dit moment bestaan er een crème die op de huid kan worden aangebracht en oogdruppels. Maar er is momenteel geen manier om de slijmvliezen te corrigeren of de kwetsbaarheid van de huid als geheel te verminderen. Maar het is zeker wel een veelbelovend begin.

Het grote probleem met dit medicijn is de prijs ... Het wordt momenteel in de VS op de markt gebracht voor enkele duizenden dollars per week.

De huidige stand van zaken in Europa is dat het bedrijf heel binnenkort hun aanvraag voor een marktvergunning bij EMA gaat indienen. Die vergunning wordt verwacht tegen het einde van 2024. Op dat moment kunnen de onderhandelingen met België over de prijs en vergoeding beginnen, wat tot twee jaar kan duren.

GENTAMYCINE

Gentamycine is een bekend antibioticum. Het wordt in EB gebruikt voor een van zijn zeer specifieke capaciteiten: het is in staat om cellen te dwingen door te gaan met het lezen van een gen, zelfs als het een zogenaamd "stopcodon" bevat. Dit betekent dat het werkt voor een bepaald type mutatie, d.w.z. een mutatie die de eiwitproductie voortijdig stopt.

Bij RDEB wordt het plaatselijk toegediend, dus als crème. Het verbetert het herstel van de huid en vermindert op de langere termijn de kwetsbaarheid. De crème kan alleen worden toegepast op open wonden, omdat de molecule niet door de huid dringt.

Bij JEB moet het geneesmiddel intraveneus worden toegediend en hier zijn we nog voorzichtig, omdat er significante bijwerkingen zijn. We zijn nog steeds op zoek naar de beste doses voor JEB.

Het gaat hier om « drug repurposing », d.w.z. « hergebruik van een bestaande geneesmiddel bij een nieuwe indicatie ». Gentamycine werd namelijk vroeger voor andere indicaties gebruikt voordat men beseftte dat het ook voor EB werkt. Het grote voordeel van het gebruik van medicijnen die al voor andere dingen zijn gebruikt, is dat het het proces enorm verkort, omdat deze medicijnen al een marktvergunning en een vaste prijs hebben en soms zelfs al worden vergoed.

LOSARTAN

Losartan is ook een geneesmiddel dat voor andere doeleinden wordt gebruikt.

In het geval van RDEB vermindert het de vorming van fibrose en dus de vergroeiing van de vingers. Dit is indrukwekkend aangetoond in het laboratorium bij muizen.

We hebben het hier dus niet over een medicijn dat de genezing verbetert of versnelt, maar eerder over een medicijn dat slechte wondgenezing vermindert, in het bijzonder de vergroeiing van de vingers.

ENKELE ANDERE BEHANDELINGEN DIE WORDEN UITGETEST BIJ EB:

Het is belangrijk om te begrijpen dat in elk geval slechts een zeer klein aantal patiënten is beschreven. We zijn altijd erg voorzichtig met de verwachte resultaten.

- **Sirolimus crème** zou nuttig zijn voor de behandeling van palmoplantaire pijn bij patiënten met EBS (er zijn slechts twee patiënten gepubliceerd). Lokale Sirolimus wordt al voorgeschreven voor andere aandoeningen, dit is dus haalbaar.
- **Diacerein crème** is nog niet beschikbaar in België maar wordt in fase 3 onderzocht in andere landen. Een fase 3-studie in de VS heeft echter geen effect aangetoond.
- **Curefini** wordt gepositioneerd als een behandeling voor EB. De crème is samengesteld uit verschillende wondhelende elementen.
- **Spincare** is een iets andere soort behandeling, waarbij een matrix van nanovezels direct op de huid wordt aangebracht en de genezing lijkt te versnellen. Het bedrijf wil de effectiviteit graag laten testen door enkele vrijwillige patiënten.
- Er is een geval gepubliceerd van een patiënt met DDEB die geholpen was met **minocycline** (dit is een antibioticum). Er zijn onderzoeken gaande om te zien of we iets van deze medicijnen kunnen verwachten.
- Tot slot wordt **cannabidiol** getest om pijn-en jeukklachten te verbeteren en we wachten met spanning af of het een belangrijke rol kan spelen in de behandeling.

oktober 2023