

Konferencerapport

Forskning i sjældne sygdomme i Danmark:

Barrierer og muligheder

Rapport fra konference i Landstingssalen
på Christiansborg d. 26. februar 2004



Forskning i sjældne sygdomme i Danmark: Barrierer og muligheder

Konference-rapport:

Forskning i sjældne sygdomme i Danmark: Barrierer og muligheder.

ISBN: 87-989614-1-1

Rapporten er blevet til på baggrund af konferencen

”Forskning i sjældne sygdomme i Danmark: Barrierer og muligheder”

som blev afholdt på Christiansborg den 26. februar 2004.

Rapporten fås ved henvendelse til

Kræftens Bekæmpelse

Strandboulevarden 49

2100 København Ø

Tlf. 3525 7500

web: www.cancer.dk

KMS

Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger

Frederiksholms Kanal 2, 3. sal

1220 København K

Tlf. 3314 0010

mail: kms@kms-danmark.dk

web: www.kms-danmark.dk

Redaktion

Iben Holten, Kræftens Bekæmpelse

Dorthe Lysgaard, KMS

Poul Eik Jørgensen (korrektur)

Poul Riese, KMS (redaktør)

Tekst

Journalist Anne Birkelund

Layout

Rumfang

Fotos

Mads Meinertsen, Stilleben



Indhold

- 6 Forord
- 7 Konferencens program
- 8 Sammenfatning af konferencen

Resumeer af de enkelte indlæg:

- 14 Velkomst ved formand for Kræftens Bekæmpelse, Anne Thomassen
- 16 Terkel Andersen:
Et europæisk perspektiv på forskning i sjældne sygdomme
- 17 Brendan Buckley:
Fra flaskehalse til løsninger i kliniske forsøg
- 18 Ulrik Lassen:
Problemer i evidensbaseret behandling og forskning i sjældne sygdomme
- 19 Jens Fogh:
Orphan Drugs i danske firmaer
- 20 Dorthe Gyrd-Hansen:
Samfundsøkonomiske gevinster og omkostninger ved Orphan Drugs
- 21 Torben Grønnebæk:
Patientforeningernes rolle i fremme af forskningen
- 22 Harrie Seeverens:
De hollandske erfaringer
- 23 Karen Brøndum-Nielsen:
Dansk deltagelse i international forskning
- 24 Merete Reuss:
Rammer for forskningen
- 25 Mogens Kruhøffer:
Synergier i samarbejdet mellem det offentlige og private

Forord

Under overskriften "Forskning i sjældne sygdomme i Danmark: Barrierer og muligheder" inviterede Kræftens Bekæmpelse og Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger (KMS) til konference på Christiansborg den 26. februar 2004.

Konferencen samlede 120 deltagere, der repræsenterede en bred vifte af forskere, behandlere, patientorganisationer, danske lægemiddel- og biotekvirksomheder, myndigheder og politikere.

Som det fremgår af denne rapport, var der stor lyst til at diskutere, hvad vi i Danmark kan gøre for at fremme forskning i sjældne sygdomme.

Behov for national strategi

Konferencen viste, at Danmark har et godt potentiale for at forske i og udvikle medicin til sjældne sygdomme: Vi har velfungerende biobanker og registre, mange ildsjæle blandt forskere og andre, et stærkt internationalt samarbejde og en stor viden.

Men deltagerne på konferencen var tilsvarende enige om, at det kræver særlige initiativer og støtte at udfolde det danske potentiale. Der er derfor behov for en national strategi for forskning i sjældne sygdomme, styrkelse af forskningsmiljøerne og en endnu større deltagelse i internationale netværk.

Nu er udfordringen at få omsat ordene til handling – til glæde for danske forskere, behandlere, lægemiddelvirksomheder og ikke mindst patienter.

Anne Thomassen
Formand



Kræftens Bekæmpelse

Torben Grønnebæk
Formand



**Kontaktudvalget for Mindre
Sygdoms- og handicapforeninger**

Tak til sponsorerne, som har gjort denne konference mulig:

- Ministeriet for Videnskab, Teknologi & Udvikling
- Novo Nordisk A/S
- Astra Zeneca A/S
- Roche Diagnostics
- Bristol-Myers Squibb
- Swedish Orphan A/S
- HemeBiotech A/S

Program

Ordstyrer: *Connie Hedegaard, journalist og studievært ved DR2*

- 9.00** Check-in og morgenmad
- 9.30** Velkomst
Anne Thomassen, formand f. Kræftens Bekæmpelse
- 9.40** Introduktion
Hanne Severinsen, formand for Folketingets udvalg for videnskab og teknologi
- Barrierer og udfordringer**
- 9.50** Et europæisk perspektiv på forskning i sjældne sygdomme
Terkel Andersen, formand for EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases)
- 10.05** From bottlenecks to solutions in clinical trials
Brendan Buckley, Director of the European Institute for Clinical Trials in Rare Diseases, University College Cork, Ireland
- 10.35** Problemer i evidensbaseret behandling og forskning i sjældne sygdomme
Afdelingslæge, Ph.D. Ulrik Lassen, leder af afsnit for eksperimentel kræftbehandling, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- 10.50** Udfordringer i at forske i "Orphan Drugs" på dansk grund
Jens Fogh, adm. direktør, HemeBiotech
- 11.05** Samfundsøkonomiske gevinster og omkostninger ved udvikling af "Orphan Drugs"
Dorthe Gyrd-Hansen, professor, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet
- 11.25** Diskussion
- 12.00** Frokost
- Muligheder og løsninger**
- 12.45** Patientforeningernes rolle i fremme af forskningen
Torben Grønnebæk, formand for KMS (Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger)
- 13.00** The Dutch experience
Harrie Seeverens MD, policy advisor at the Dutch Ministry of Health
- 13.30** Muligheder for dansk deltagelse i international forskning
Karen Brøndum-Nielsen, professor, dr.med., Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd
- 13.45** Muligheder og rammevilkår for forskning i sjældne sygdomme i Danmark
Kontorchef Merete Reuss, Ministeriet for Videnskab, Teknologi & Udvikling
- 14.00** Synergier i samarbejdet mellem det offentlige og det private
Mogens Kruhøffer, Ph.D., direktør R & D, Aros Applied Technologies, lektor, Molekylær Diagnostisk Laboratorium, Aarhus Universitets Hospital
- 14.15** Kaffepause
- 14.45** Paneldebat og opsamling
- 16.00** Tak for i dag

Panel

Hanne Severinsen

(V), formand for "Udvalget for Videnskab og Teknologi"

Sophie Hæstorp Andersen

(S), sundhedspolitisk ordfører, medlem af "Sundhedsudvalget"

Torben Grønnebæk

formand for KMS (Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger)

Ulrik Lassen

afdelingslæge Ph.D., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Karen Brøndum-Nielsen

institutchef, professor, dr.med., John F. Kennedy Institut for Statens Øjenklinik. Medlem af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd

Ebba Nexø

professor, overlæge, dr.med., formand for KOF-udvalget

Merete Reuss

kontorchef, Ministeriet for Videnskab, Teknologi & Udvikling

Jens Fogh

adm. direktør i HemeBiotech

Sammenfatning af konferencen



Baggrund

Omkring 20-30.000 danskere har en sjælden sygdom. De fleste af sygdommene er alvorlige eller ligefrem livstruende, og ofte kan de ikke behandles.

Alligevel er forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme, såkaldte "Orphan Drugs", et forsømt område. Det skyldes bl.a., at patientgrupperne er så små, at de færreste firmaer tør satse på at udvikle medicin til dem. Der kan være problemer i forhold til de kliniske forsøg, problemer med at fastholde dygtige forskere og etablere nye forskningsmiljøer, ringe vilkår for samarbejdet og for få forskningsmidler.

Det er baggrunden for, at EU i 1999 udsendte en forordning, der understreger landenes pligt til at støtte forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Flere lande har allerede taget initiativer på området, men det er endnu ikke sket her i landet.

I Danmark er der behov for at udarbejde en samlet strategi for forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Et af de første skridt er at få kortlagt den eksisterende forskning og viden på området. Der vil også være behov for særlige initiativer i form af økonomisk støtte og positiv særbehandling – og for at de forskellige aktører på området arbejder tættere sammen. Sådan lød nogle af konklusionerne på konferencen om forskning i sjældne sygdomme den 26. februar 2004 i Landstingssalen på Christiansborg.

Konferencens konklusioner

Konferencen samlede en række forskere, behandlere, patientorganisationer, danske lægemiddel- og biotekvirksomheder, myndigheder og politikere. Formålet var at diskutere de barrierer og muligheder, som Danmark har for at forske i og udvikle medicin til sjældne sygdomme.

Omkring 120 deltog i konferencen, der var arrangeret af Kræftens Bekæmpelse og Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicaporganisationer, KMS.

Orphan Drugs

Betegnelsen Orphan Drugs stammer fra USA og betyder "forældreløs medicin". Nogle sygdomme er så sjældne, at medicinalindustrien ikke ser tilstrækkelige incitamenter til at udvikle medicin til dem. Det førte til den amerikanske Orphan Drugs-lovgivning i 1983. Den giver firmaerne syv års eneret til at markedsføre lægemidler, som er udviklet til grupper på under 200.000 patienter, og en række andre fordele. I dag er omkring 900 lægemidler godkendt som Orphan Drugs, hvoraf 238 er godkendt til markedsføring. Også lande uden for USA og Europa har taget initiativer, der skal styrke forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Det gælder bl.a. Japan, Singapore og Australien.

EU-forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme

Den 16. december 1999 udsendte EU en forordning ((EF) nr. 141/2000) om lægemidler til sjældne sygdomme (Orphan Drugs). Formålet var at styrke forskning og udvikling af medicin til de meget små patientgrupper. Det sker i form af gratis rådgivning til firmaer, som er i gang med at udvikle Orphan Drugs, en hurtigere godkendelsesprocedure og lavere gebyrer. Desuden får firmaerne op til ti års eneret på det europæiske marked, når medicinen er godkendt.

Samtidig understreger forordningen de enkelte medlemslandes forpligtigelse til at støtte forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme.

Foreløbig er 189 produkter godkendt som Orphan Drugs, hvoraf 14 er godkendt til markedsføring (pr. 1.1. 2004). En del af dem er udviklet til sjældne kræftsygdomme, som for eksempel Glivec, der anvendes til kronisk myeloid leukæmi og GIST. Men der er også godkendt produkter til sjældne stofskiftesygdomme som Fabry sygdom og Gauchers sygdom.

Forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme er fulgt op af en anden forordning ((EF) nr. 847/2000) fra 28. april 2000, der bl.a. præciserer kriterierne for at godkende lægemidler som Orphan Drugs. Begge forordninger kan læses på <http://europa.eu.int/scadplus/leg/da/lvb/l21167.htm>

Barrierer for forskning i sjældne sygdomme

Der er mange barrierer, når det gælder forskning i og udvikling af medicin til sjældne sygdomme: Der er problemer i forhold til de kliniske forsøg, problemer med at fastholde dygtige forskere og etablere nye forskningsmiljøer, manglende overblik, ringe vilkår for samarbejde og for få forskningsmidler. Desuden er patientgrupperne så små, at kun de færreste firmaer tør satse på at udvikle medicin til dem.

I EU defineres en sygdom som sjælden, hvis den højst rammer 5 ud af 10.000 mennesker. Der findes over 6000 sjældne sygdomme, som til sammen berører omkring 25 mio. europæere. Den nyeste forskning peger på, at der findes langt flere undertyper inden for de enkelte sygdomme, end man hidtil har troet. Det gælder også for nogle af de store sygdomme, som kan inddeles i mange små – med hvert deres behov for skræddersyet behandling.

Trods omfanget forskes der betydeligt mindre i de små end i de store sygdomsgrupper, som det blev fremhævet af Anne Thomassen, formand for Kræftens Bekæmpelse. Og det er der flere grunde til.

Evidens som barriere

Der kræves evidens for at introducere nye behandlinger. Det vil sige, at virkningen skal være veldokumenteret, før medicinen kan anvendes. Men det kan være vanskeligt at opnå evidens ved sjældne sygdomme, fordi patientgrupperne ofte er for små til, at der kan gennemføres store lodtrækningsforsøg.

– Spørgsmålet er derfor, om det er realistisk at kræve, at alt hvad læger laver af undersøgelser og behandling skal være evidensbaseret, sagde afdelingslæge, ph.d. Ulrik Lassen, afsnit for eksperimentel kræftbehandling på Rigshospitalet.

Man bør naturligvis altid tilstræbe at fremskaffe evidens og lade det være udgangspunktet for behandlingen. Men det må ikke gå udover den enkelte patient, som lider af en sjælden sygdom. Begrænsede ressourcer betyder, at de veldokumenterede undersøgelser prioriteres, og patienter med sjældne kræftformer kan oftest ikke tilbydes behandling på danske sygehuse. Hvis man som læge behandler disse patienter, kan der opstå en frygt for, at man bryder nogle regler eller rammer, fordi forskningen eller behandlingen ikke er evidensbaseret.

Ulrik Lassen efterlyste derfor nogle redskaber og ram-

mer for den ikke-evidensbaserede behandling og forskning i sjældne sygdomme. Samtidig var han kritisk over for det nye EU-direktiv 2001/20/EC, som trådte i kraft den 1. maj 2004.

Direktivet fastlægger regler og procedurer for de kliniske forsøg, men vil ifølge Ulrik Lassen begrænse forskernes muligheder for at sætte projekter i gang på eget initiativ.

Små patientgrupper

I forhold til de kliniske forsøg er der også andre barrierer. Ifølge Brendan Buckley, direktør for European Institute for Clinical Trials in Rare Diseases, er data fra de kliniske forsøg ofte utilstrækkelige og af dårlig kvalitet.

Det skyldes ifølge ham, at patientunderlaget er lille i de enkelte lande. Desuden er 80% af ansøgerfirmaerne små og oftest begrænset til ét land. Mange af firmaerne har kun få erfaringer med kliniske forsøg og med godkendelsesprocedurer i de andre lande. Det betyder, at det kan være vanskeligt at få godkendt Orphan Drugs-produkter til markedsføring. Derfor er det oplagt at lave fælles kliniske forsøg på tværs af landene i EU.

Det er imidlertid vanskeligt på grund af landenes forskellige sundhedssystemer, etiske regler, lovgivning og kultur. Desuden er der problemer med at finansiere projekter på tværs af grænserne, og de enkelte landes forskningsfonde støtter normalt kun nationale projekter.

Prisen for Orphan Drugs

Endnu en barriere for at forske og udvikle medicin til sjældne sygdomme ligger i medicinalindustrien.

– Industrien er i bund og grund konservativ og går efter det sikre, sagde Dorte Gyrd-Hansen, professor ved Institut for Sundhedstjenesteforskning på Syddansk Universitet. I stedet for at bevæge sig ud på ukendt grund, satser industrien på de kendte og afprøvede produkter.

Samtidig er ressourcerne til sundhedsvæsenet begræn-



- › sede. Når der kanaliseres penge ét sted hen i systemet, vil det koste et andet sted. Spørgsmålet er derfor, i hvilken grad samfundet er villig til at betale prisen for Orphan Drugs.

Den analyse var der flere, som opponerede imod på konferencen. Arne Rolighed, direktør i Kræftens Bekæmpelse, mente ikke, at der findes eksempler på, at man har bortprioriteret godkendte og gavnlige behandlingsmetoder til fordel for andre. Ligeledes mente Terkel Andersen, formand for European Organisation for Rare Diseases, at samfundet allerede har vist sin betalingsvillighed med Orphan Drugs-forordningen. Han lagde desuden vægt på, at der kan være store besparelser at hente i den sociale sektor ved at behandle sjældne sygdomme, som ofte fører til alvorlige handicap.

Mindre fokus på medicin

Terkel Andersen pegede på nogle mere traditionsbundne barrierer. Et af kendetegnene ved forskning i sjældne sygdomme i de nordiske lande har været koblingen mellem den sociale indsats og det medicinske felt. Det fremhævede han som noget positivt.

Men der har været mere fokus på livsvilkårene end på sygdommens årsager. Og det har gjort behovet for at udforme en samlet forskningsstrategi på det medicinske område mindre synlig.

– Der mangler stadig viden om sygdomsmekanismene, epidemiologiske data og særlige støttemuligheder i forhold til klinisk afprøvning, sagde han.

Ligeledes beklagede Torben Grønnebæk, formand for Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger, at der i de hidtidige initiativer omkring sjældne sygdomme ikke er fokuseret nok på forskningen. Ifølge EU-forordningen om Orphan Drugs skal medlemslandene sætte initiativer i gang. Lande som Frankrig, Spanien, Italien og Holland er gået i gang, men i Danmark er der intet sket.

Få offentlige midler til forskning

Der findes ingen samlet oversigt over den danske forskningsindsats i sjældne sygdomme. Men ifølge flere deltagere på konferencen er den beskeden. Det afspejler sig

også i tallene fra Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, som fordeler en stor del af de offentlige forskningsmidler til sundhedsområdet.

I 2002 og 2003 blev der behandlet godt 1.200 projektansøgninger. Omkring 35-40% fik støtte, men kun omkring 10-15% af det samlede ansøgte beløb blev bevilget. Blandt de 1.200 projekter gik godt 1% til projekter om sjældne sygdomme. Det er relativt lidt i betragtning af, at Forskningsministeriet i sin nationale strategi for sundhedsvidenskab fra 1995 havde prioriteret områder, der spiller en central rolle i forhold til sjældne sygdomme. Det gælder fx neuroforskning, genetik og behandlingsmetoder.

Det lave tal skyldes, at konkurrencen er hård, sagde Karen Brøndum-Nielsen, professor, dr.med. og medlem af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.

Kun 5% af alle de offentlige forskningsressourcer fordeles via EU. Men det kræver mange ressourcer at søge disse midler fra EU, fortalte et af konferencens mindre danske biotekfirmaer, som havde brugt et helt år bare på at forberede en ansøgning.

Klister på hænderne

De knappe ressourcer på området betyder desuden, at det er svært at fastholde de dygtige forskere og få etableret nye forskningsmiljøer.

– Hvis man vil gøre karriere som forsker, er det meget lettere at gå den vej, hvor ressourcerne er, sagde Ulrik Lassen. Det vil sige, at forskerne presses til at styre deres forskning over i de områder, hvor pengene findes.

Flere deltagere pegede også på det dårlige samarbejde, der hersker mellem lægerne på det regionale niveau og universitetshospitalerne. En deltager mente, at det internationale samarbejde omkring sjældne sygdomme var bedre end det nationale. Ifølge Arne Rolighed drejer det sig blandt andet om, at nogle læger og forskere har svært ved at sende deres patienter videre i systemet, og at der nogle steder er "lidt klister på hænderne".

Der er således mange forskellige barrierer for forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Men Danmark har også nogle fordele, som betyder, at opgaven ikke er umulig at løse...

Muligheder for forskning i sjældne sygdomme

Danmark har et godt udgangspunkt for at forske i og udvikle medicin til sjældne sygdomme: Velfungerende biobanker og registre, ildsjæle, internationalt samarbejde og en stor viden. Men på konferencen var der enighed om, at det kræver særlige initiativer og støtte at udvikle det danske potentiale. Der er behov for en styrkelse af forskningsmiljøerne, en større deltagelse i de internationale netværk og en national strategiplan.

Siden 1981 har alle nyfødte i Danmark fået taget en blodprøve, som opbevares på Statens Seruminstitut. Det sker for at forebygge og behandle visse arvelige sygdomme som fx Føllings sygdom (PKU). Dette register bliver ofte fremhævet i international sammenhæng.

Men der findes også mange andre registre og biobanker rundt om i landet, og de er et vigtigt redskab i forskningen i sjældne sygdomme. På den baggrund er Danmark langt fremme, når det gælder den arvebiologiske kortlægning af en række sjældne sygdomme.

Danmark er også langt fremme, når det gælder behandlingen af bestemte sjældne sygdomme. Indsatsen er dog oftest båret af enkelte ildsjæle, men det giver et grundlag at arbejde videre på – også i forskningssammenhænge.

Samarbejde på tværs

På den kommercielle front findes der allerede flere firmaer i Danmark, som forsker og udvikler medicin til sjældne sygdomme. De fleste af dem er ganske vist små, men det er ifølge Jens Fogh fra HemeBiotech ikke en barriere i sig selv. Firmaet udvikler medicin til tre sjældne stofskiftesygdomme, og det sker i tæt samarbejde med en række internationale forskergrupper og netværk.

Den danske deltagelse i internationale netværk blev også fremhævet af andre deltagere. Generelt er der et godt samarbejde, 40% af de danske sundhedsvidenskabelige artikler er således skabt i samarbejde med enten USA, Sverige, England eller Tyskland, oplyste Karen Brøndum-Nielsen.

Selv om en del kritiserede samarbejdet på nationalt plan, var der flere eksempler på gode samarbejdsrelatio-

ner mellem det offentlige og private. Mogens Kruhøffer fortalte således om det danske firma Aros Applied Technologies, som er et samarbejde mellem universitet, amt og private investorer i Århus.

Flere deltagere på konferencen efterlyste en oversigt eller en database over, hvad der findes af forskning og viden om sjældne sygdomme i Danmark. Der blev i den sammenhæng bl.a. peget på den store viden og kompetence, der findes i de danske patientforeninger og sygdomsorganisationer på området.

Rammer for forskning

Ved årsskiftet fik Danmark et nyt forskningsrådssystem, som skal gøre det nemmere at overskue og koordinere den samlede forskningsindsats. Derudover blev der i 2002 nedsat et udvalg, KOF-udvalget, som opfølgning på den nationale kræftplan. Det har bl.a. til opgave at undersøge, hvordan man bedst kan understøtte den danske kræftforskning – herunder også forskning i sjældne kræftsygdomme. Arbejdet har indtil videre været rettet mod de tværfaglige forskningsgrupper, den regionale infrastruktur og den offentlige finansiering. Og ifølge udvalgets formand, Ebba Nexø, kan dette udvalgsarbejde bruges som en model for andre sygdomsområder.

Modeller fra udlandet

Man kan også følge eksemplet fra Holland, der allerede i 1997 tog initiativ til at udarbejde en politik om sjældne sygdomme. Siden er der nedsat en styregruppe med repræsentanter fra medicinalindustrien, patientforeningerne, universiteter, sygehuse og andre institutioner. Der er afholdt konferencer, udgivet materiale og lavet en



- › oversigt over en del af den igangværende forskning. Styregruppen er desuden i gang med at udarbejde et forslag til et hollandsk forskningsprogram for Orphan Drugs. Frankrig er også et af de lande, som man i Danmark kan hente inspiration fra. Den franske regering har således prioriteret sjældne sygdomme som et af i alt fem indsatsområder i den nye sundhedsplan. Der er desuden en klar målsætning om at omsætte den voksende viden om menneskets arvemasse til nye behandlingsmetoder for sjældne sygdomme. I den forbindelse er der oprettet en række såkaldte "génopoles" – genmetropoler rundt om i hele Frankrig, som forbinder de franske universitetsmiljøer og biotekindustri.

På vej mod en dansk strategi

Nogle lande har altså taget centrale initiativer for at styrke forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Dét er der også behov for i Danmark, mente flere deltagere på konferencen. Der er behov for positiv særbehandling, hvis sjældne sygdomme skal kunne klare sig i den hårde konkurrence om forskningsbevillingerne, som det blev sagt.

Hanne Severinsen var ikke afvisende, selv om hun dog heller ikke kom med konkrete løfter. Hun henviste bl.a. til regeringens handlingsplan "Nye veje mellem forskning og erhverv" fra 2003, som skal styrke samspillet mellem offentlig forskning og erhvervslivet:

– I den plan blev der sidste år lagt op til en bred debat om, hvilke forskningstemaer der er vigtige. Og jeg forestiller mig, at dette område (udvikling af Orphan Drugs, red.) er vigtigt. Den nye forskningsstruktur lægger op til, at de gode ideer skal blomstre, og til forskningsprojekter, der også kan gavne udviklingen af behandling af sjældne sygdomme, sagde Hanne Severinsen.

– Man skal nu til at diskutere, hvilke temaer der skal prioriteres; det kan også sagtens være en strategisk satsning. Men det vil der blive taget stilling til i den kommende finanslov, sagde hun.

Arne Rolighed tog tråden op og foreslog, at man udformede en strategi med udgangspunkt i de områder, hvor Danmark i forvejen står stærkt. Han vurderede samtidig, at der vil være behov for 20-25 mio. kr. til at etablere tre-fire danske "centres of excellence" – det vil sige forskningsmiljøer i international topklasse.

Behov for en vedvarende indsats

Også Torben Grønnebæk mente, at der bør udformes en national strategi for forskning i sjældne sygdomme.

– Vi kommer gerne med et indspil til Det Strategiske Forskningsråd. Mellem 6-8% af befolkningen er berørt af sjældne sygdomme. I 2001 udgjorde det offentliges udgifter til sundhedsforskning omkring 2,5 mia. kr. Hvis 6% heraf skulle gå til sjældne sygdomme, ville det svare til 150 mio. kr. Og det er betydeligt mere, end det beløb der i dag afsættes til at forske i sjældne sygdomme, sagde han.

Karen Brøndum-Nielsen lagde vægt på, at det ikke er nok med en enkelt saltvandsindsprøjtning til området. Det er vigtigt at sikre en infrastruktur, så der bliver en vedvarende forskningsindsats. Indsatsen skal også være vedvarende af hensyn til det internationale forsknings-samarbejde: For at deltage i et samarbejde, skal man også selv kunne levere noget.

Hanne Severinsen understregede vigtigheden af grundforskningen i forhold til sjældne sygdomme:

– Man kan godt forestille sig, at udvikling af medicin til sjældne sygdomme blev en nicheproduktion, som kan eksporteres til hele verden. Men også grundforskningen er vigtig, for det er via den, at man kan finde frem til årsagssammenhænge, som man ikke havde forestillet sig – i modsætning til den mere målrettede forskning, sagde hun.

Samtidig blev der advaret om, at man ved at udvælge enkelte kerneområder, risikerer at forsømme andre områder. Det kan dog undgås ved at udpege et offentligt organ som fx Lægemiddelstyrelsen til at være ansvarlig for, at det ikke sker.



På vej mod et udspil

På det mere konkrete plan lovede Sophie Hæstorp Andersen (S), sundhedspolitisk ordfører og medlem af Sundhedsudvalget, at følge op på EU's Orphan Drug-forordning fra 1999. Hun lagde vægt på, at der bliver lavet en ordentlig struktur i Danmark, så der ikke bliver flere – men færre barrierer fremover. Hun mente også, at der bør skabes et bedre overblik i forhold til de samfundsøkonomiske perspektiver. Det kunne eventuelt ske ved at inddrage Institut for Rationel Farmakoterapi, så man får mest muligt ud af behandlingen.

Sophie Hæstorp Andersen mente desuden, at man bør se nærmere på mulighederne for at give skattelettelser til firmaerne og sørge for andre incitament, der kan fremme udviklingen.

Hanne Severinsen var ikke uenig i, at det var en mulighed. Men hun understregede samtidig politikernes mulighed for at prioritere forskning i sjældne sygdomme med det nye forskningsrådssystem. Desuden mente hun, at det var interessant at høre om erfaringerne fra Holland.

– Jeg vil ikke udelukke, at man kan finde ud af noget i den retning. Et af resultaterne af denne konference kunne netop være, at man satte sig ned og lavede et udspil, sagde Hanne Severinsen og gav dermed bolden op.

Der var bred enighed blandt konferencens deltagere om, at der skal udarbejdes en samlet strategi for forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Et af de første skridt er at få kortlagt den eksisterende forskning og viden på området. Der vil også være behov for særlige initiativer i form af økonomisk støtte og positiv særbehandling – og for at de forskellige aktører på området arbejder tæt sammen, både internationalt og i Danmark.

Udfordringen består nu i at få ordene omsat til handling.

Anne Thomassens velkomsttale

ved konferencen om forskning i sjældne sygdomme den 26. februar 2004

Jeg vil gerne byde velkommen til Landstingssalen og til denne konference om forskning i sjældne sygdomme som Kræftens Bekæmpelse og Kontaktudvalget for mindre sygdoms- og handicapforeninger har arrangeret i fællesskab.

En særlig velkomst til formanden for Folketingets Udvalg for Videnskab, Teknologi og Udvikling, Hanne Severinsen.

Jeg vil også byde velkommen til alle oplægsholdere og paneldeltagere, som hver især vil bidrage med synspunkter vedrørende centrale spørgsmål for betydning af formuleringen af en samlet national forskningsstrategi. Paneldeltagerne vil, som det fremgår af programmet, stille deres viden til rådighed i den afsluttende debat.

Der er desværre sket det, at en af vore to udenlandske hovedtalere, Dr. Brendan Buckley fra Irland, har været udsat for et uheld med sin ryg og derfor har måttet melde afbud i mandags. Vi har imidlertid været så heldige, at vores anden hovedtaler Dr. Harrie Seeverens fra det hollandske sundhedsministerium har indvilget i at holde Dr. Buckley's oplæg. De to herrer kender hinanden i forvejen fra deres samarbejde i udvalget for lægemidler til sjældne sygdomme under den europæiske lægemiddelstyrelse EMEA. Ved fælles hjælp på tværs af Kanalen er Dr. Buckley's foredrag nu gjort klar til afholdelse af Dr. Seeverens.

Initiativer i forskellige lande

Alle patienter har ret til den bedste behandling. Det betyder også, at selv små patientgrupper har behov for og ret til behandling. Uanset om man som patient bliver ramt af en sjælden sygdom eller af en mere kendt sygdom har alle sygdomme en ting til fælles – de rammer mennesker. Der har ikke været forsket i de sjældne sygdomme i samme omfang som de store, mere almindelige sygdomme. Det er dyrt at forske og på de rene markedsvilkår har det været mere interessant at udvikle behandlinger til mere almindelige sygdomme.

Myndighederne i USA, EU og andre steder har dog forsøgt at stimulere udvikling af Orphan Drugs, som er medicin til sjældne sygdomme. For at fremme forskningen inden for dette område vedtog EU i 1999 et regulativ for Orphan Drugs. Hovedindholdet er, at medicinalfirmaer – efter ansøgning – får en Orphan Drugs designation, og hvis de efterfølgende opnår markedsføringsgodkendelse, får de en markedseneret i 10 år. Samtidig får man som Orphan Drugs designation hjælp til udformning af protokoller og nedsættelse af forskellige gebyrer.

I en række lande er der iværksat forskellige nationale initiativer. Man har for eksempel i Holland nedsat en styregruppe for Orphan Drugs. Styregruppen har til opgave at fremme forskningen og forbedre forholdene for patienter med sjældne sygdomme.

I Danmark har vi endnu ikke taget lignende initiativer.

Særlige udfordringer for sjældne sygdomme

Små eller sjældne sygdomme det er sygdomme, som hver især rammer højst 5 ud af 10.000 mennesker. Men selv om dette tal forekommer lavt, skal det ses i et bredere perspektiv. Der findes mange små sygdomme. For eksempel falder langt de fleste kræftsygdomme ind under denne definition. Vi ved, at der i fremtiden vil blive flere sygdomme, der med tiden vil falde under definitionen Orphan Drugs.

Vi og patienterne ønsker en mere skræddersyet behandling til de enkelte sygdomme. Derfor er der behov for forskning både i sygdommens natur og i mulige behandlinger. Vi har allerede nu set, hvordan flere sygdomme er blevet opdelt i mindre undergrupper, som får forskellig behandling og som har forskellig prognose. Denne udvikling vil betyde, at vi i fremtiden vil få flere og flere små sygdomme.

Der knytter sig særlige problemer til de såkaldte små eller sjældne sygdomme. Det gælder både forskningen i sygdommene og ikke mindst udvikling af medicin – de såkaldte Orphan drugs.



Udover det manglende økonomiske incitament til at udvikle medicin til disse patienter på rene markedsvilkår, er der en række andre problemer.

- Der er metodologiske problemer i forskningen, fordi patientgrupperne er så små.
- Det kan være vanskeligt at få kontakt med disse patienter.
- Patienterne på tværs af landegrænserne får ikke de samme muligheder for behandling.
- Det kan være vanskeligt at fastholde gode forskere i disse miljøer.
- Der er brug for nogle nationale initiativer til fremme af forskningen, på linie med det man ser andre steder i Europa.
- Der er brug for nogle særlige økonomiske incitamenter.
- Der er brug for initiativer til at fremme samspillet mellem forskere, industrien, myndighederne og patienterne.
- Der er brug for at udbrede kendskabet til Orphan Drug regulativet – også til forskningsverdenen.
- Der er brug for en bedre koordinering af indsatsen fra regeringerne i EU.

Hvis udfordringerne skal overvindes

Ved Kræftens Bekæmpelses kræftforskningskonference sidste år, var der bred enighed om, at vi i Danmark skal deltage og bidrage til forskningen til gavn for patienterne.

Vi mener, at det er vigtigt, at der etableres stærke konkurrencedygtige faglige miljøer, der kan tiltrække international ekspertise. Nye initiativer skal identificeres og støttes, og vi skal finde den rette balance mellem industrielt finansieret forskning og det offentlige forskningsansvar.

Forudsætningen for at løse disse opgaver er en solid infrastruktur og tilstrækkelige økonomiske ressourcer. Dette gælder også for Orphan Drug området.

Inden for de små sygdomme er der derudover en række problemer knyttet til patientgruppernes størrelse.

Det er vigtigt, at der findes løsningsforslag på disse problemer.

Formålet med konferencen i dag er netop at søge løsninger og ideer til at fremme forskningen i små og sjældne sygdomme.

Vi håber, at konferencen vil fremme denne udvikling.

En tak også til sponsorerne, som har gjort denne konference mulig.

Det er Novo Nordisk A/S, Astra Zeneca A/S, Roche Diagnostics, Bristol-Myers Squibb, Swedish Orphan A/S og HemeBiotech A/S

Velkommen

Jeg vil nu give ordet til dagens ordstyrer:
Connie Hedegaard.

Et europæisk perspektiv



Den europæiske Orphan Drug-forordning opfordrer til, at de enkelte lande støtter forskning og udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Der er imidlertid stor forskel på, hvor langt landene er. Det fremgik af Terkel Andersens oplæg om et europæisk perspektiv på forskning i sjældne sygdomme. Han er formand for EURORDIS, European Organisation for Rare Diseases, en paraplyorganisation for over 200 europæiske patientforeninger.

I Danmark har der været forsket i sjældne sygdomme i årtier. En række sygdomme er blevet kortlagt, og siden 1980'erne har der været et tæt samarbejde mellem nordiske forskere på området.

En stor del af indsatsen har imidlertid været tværfaglig og præget af opgøret med særforsoegen. Det vil sige, at der er lagt vægt på integration og normalisering, og der har derfor været mere fokus på livsvilkårene end på sygdommens årsager. Det har nok gjort det mindre påtrængende at udforme en samlet forskningsstrategi på det biomedicinske område.

– Man har talt mere om små handicapgrupper end om sjældne sygdomme, og det har måske medført en vis bagatellisering af problematikken, sagde Terkel Andersen i sit oplæg.

De franske "génopoles"

Anderledes ser det ud i Frankrig. Siden slutningen af 1980'erne er det franske sundhedsministerium og en række patientforeninger gået sammen om at styrke forskningen i de mange tusinde sjældne sygdomme.

Det sker ud fra en klar målsætning om at omsætte den nye viden om gener og genteknologi til at udvikle nye behandlingsmetoder. Det kan fx være i form af genterapi. Man er således godt i gang med at udvikle en bioteknologisk spidskompetence i de franske universitetsmiljøer og biotekindustri. De kobles også sammen rent fysisk i form af særlige "génopoles" – gen-metropoler eller forskningscentre, som i dag findes rundt om i hele Frankrig. Samtidig har den franske regering prioriteret sjældne sygdomme som et af i alt fem mål i sin nye sundhedsplan. Ifølge Terkel Andersen skal den franske satsning blandt andet ses i lyset af det forspring, som USA havde inden for det bioteknologiske område.

Allerede i 1983 fik amerikanerne deres Orphan Drug-lovgivning, som skal gøre det mere attraktivt at forske og

udvikle medicin til sjældne sygdomme. På den baggrund er 238 nye lægemidler i dag godkendt til markedsføring i USA. Andre 900 har fået den foreløbige godkendelse, som giver firmaerne nogle særlige fordele, mens de er i gang med at udvikle medicinen. Desuden har den amerikanske regering oprettet en række nye statslige institutioner, der skal styrke forskningen og udviklingen af medicin alene til sjældne sygdomme.

Et europæisk perspektiv

EU fik sin Orphan Drug-lovgivning den 16. december 1999. Den giver en række fordele i form af administrativ hjælp, nedsatte gebyrer og ti års eneret til markedsføring. Samtidig blev der nedsat et særligt udvalg, COMP, under det europæiske lægemiddelagentur, der godkender lægemidler som Orphan Drugs.

Pr. 1. januar 2004 er 189 produkter blevet godkendt som Orphan Drugs. En stor del af dem er dog rettet mod de samme sygdomme – som fx visse sjældne kræftformer. 14 produkter er siden godkendt til markedsføring i Europa. Heraf er 11 også blevet godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder.

Ifølge Terkel Andersen mangler der imidlertid fortsat viden om sygdomsmekanismerne. Desuden mangler der pålidelige epidemiologiske data for mange sjældne sygdomme.

Han mener derfor, at der er behov for særlige støttemuligheder i forhold til klinisk afprøvning. Og for at udvikle nye metoder i forhold til afprøvning af lægemidler i meget små sygdomsgrupper. Samtidig har det vist sig, at der er store forskelle fra land til land – både hvad angår prisen og adgangen til de godkendte produkter.

Endelig pegede Terkel Andersen på, at kun enkelte lande i dag lever op til EU's krav om selvstændige initiativer til at støtte forskningen og udviklingen af medicin inden for området. Danmark er ikke blandt de lande.

Fra flaskehalse til løsninger

Et af de største problemer i udviklingen af ny medicin er det lille patientunderlag. Derfor bør der udvikles nye metoder i de kliniske forsøg og skabes et bedre grundlag for at rekruttere patienter, som kan deltage i forsøgene på tværs af landene. Det mener dr. Brendan Buckley. Han er direktør for European Institute for Clinical Trials in Rare Diseases, som er et samarbejde mellem europæiske universitetsinstitutioner og patientorganisationer.

I oktober 2003 var 165 produkter udpeget som Orphan Drugs i EU. Men kun 11 var godkendt til markedsføring. Den store forskel skyldes ifølge Brendan Buckley ikke kun, at Orphan Drugs-forordningen stadig er ny. Forklaringen er også, at de kliniske forsøg ikke er gode nok.

Ansøgninger om at få et produkt godkendt som Orphan Drug behandles i COMP, (Committee for Orphan Medicinal Products) under det europæiske lægemiddelagentur. Godkendelsen til markedsføring behandles også i det europæiske lægemiddelagentur – men i et andet udvalg, der stiller høje krav til produktets sikkerhed og effektivitet. Når et produkt bliver afvist, skyldes det oftest, at data fra de kliniske forsøg er af dårlig kvalitet eller utilstrækkelige.

Og det ser Brendan Buckley som en af de største barrierer i udviklingen af ny medicin til sjældne handicap. For lægemidler til sjældne sygdomme skal være lige så effektive og sikre som alle andre lægemidler.

Et lille patientunderlag

Kravene til den kliniske afprøvning kan være vanskelige at leve op til, når det drejer sig om medicin til sjældne sygdomme. For det første er 80% af de firmaer, som er involveret i udviklingen små, begrænset til et land og mangler erfaringer med kliniske forsøg, og de har ikke tilstrækkelig indsigt i lovgivningen. For det andet er patientunderlaget ofte lille.

I modsætning til i USA er Europa præget af mangeartede kulturer, sundhedssystemer og problemer med finansiering på tværs af grænserne. Derfor er det vanskeligere at udvikle fælles "centres of excellence" (forskningscentre i international topklasse), der samler mange patienter med sjældne sygdomme på tværs af grænserne.

For det tredje støtter de enkelte landes forskningsfonde oftest kun nationale projekter. De beløb, som EU giver til forskning i Orphan Drugs, er ifølge Brendan

Buckley meget små sammenlignet med, hvad USA giver til sine forskere. Den manglende støtte betyder, at de generelle forskningsaktiviteter på området faktisk daler, og patienterne risikerer i værste fald at gå glip af nye lægemidler.

Han mener derfor, at patienterne skal presse på for, at der oprettes "centres of excellence" i Europa, og at patienterne kommer til at spille en mere aktiv rolle i de kliniske undersøgelser. Samtidig bør der udvikles nye metoder i de kliniske forsøg og skabes et bedre grundlag for at rekruttere patienter, som kan deltage i forsøgene på tværs af grænserne.

På grund af sygdom måtte Brendan Buckley melde afbud til konferencen, og hans oplæg blev i stedet præsenteret af Harrie Seeverens. Resumeet baserer sig på denne præsentation samt et lignende oplæg, som Brendan Buckley holdt den 17. oktober 2003 på en europæiske konference om sjældne sygdomme og handicap.

Problemer i evidensbaseret behandling



Der kræves evidens for at introducere nye behandlinger. Imidlertid kan evidens ofte ikke opnås ved sygdomme, der er for sjældne til, at der kan gennemføres store lodtrækningsforsøg. Hvis man ikke er opmærksom på denne problemstilling, kan kravet om evidensbaseret behandling skabe barrierer for udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Det sagde Ulrik Lassen i sit oplæg om problemer i evidensbaseret behandling og forskning i sjældne kræftformer. Han er afdelingslæge, ph.d. og leder af afsnit for eksperimentel kræftbehandling, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.

Evidens betyder bevis eller tydeligt tegn på noget. I forhold til behandling og forskning vil det sige, at der lægges vægt på kliniske og epidemiologiske forskningsresultater. Jo højere evidens, desto bedre er dokumentationen for, at noget virker.

Det højeste niveau af evidens er systematisk review, som er en vurdering af samtlige studier om emnet, samt lodtrækningsforsøg. Længere nede på listen står individuelle case-control studier, case-serier og oversigtsartikler. Disse kan ikke umiddelbart anvendes som fyldestgørende evidens, og det er oftest i det felt, sjældne sygdomme befinder sig.

Ulrik Lassen stiller derfor spørgsmålstegn ved, om det er realistisk at kræve, at alt hvad læger laver af undersøgelser og behandlinger skal være evidensbaseret. Man bør selvfølgelig altid tilstræbe at fremskaffe evidens og implementere dette i patientbehandlingen, men det må ikke gå ud over den enkelte patient, som lider af en sjælden sygdom.

For han er ikke i tvivl om, at disse krav kan skabe barrierer – blandt andet i forhold til de sjældne kræftformer, og det går ud over både behandlingen og forskningen. Begrænsede ressourcer betyder, at de veldokumenterede behandlinger prioriteres, og patienter med sjældne kræftformer kan oftest ikke tilbydes behandling på danske kræftafdelinger.

Kamp om ressourcer betyder ifølge Ulrik Lassen, at man bliver tvunget til at være pragmatisk og restriktiv. Det kan medføre en passivitet, som kan gå ud over de enkelte patienter. Behandler man disse patienter, kan der opstå en frygt for, at man bryder nogle regler eller rammer, fordi forskningen eller behandlingen ikke er evidensbaseret. Han efterlyser derfor nogle redskaber og rammer for den ikke-evidensbaserede behandling og forskning i sjældne sygdomme.

Ulrik Lassen var samtidig kritisk over for det nye EU-direktiv 2001/20/EC om kliniske forsøg og god klinisk praksis. Det skal tilpasses de enkelte landes lovgivning og procedurer på området og trådte i kraft 1. maj 2004.

Ifølge ham vil det imidlertid begrænse mulighederne for forskerinitierede forsøg – blandt andet på grund af uklarheder omkring sponsorering, afgifter til myndighederne, medicinudlevering, monitorering og øget administration.

Alternativ til evidens

Når der ikke findes evidens for, hvordan en sjælden sygdom skal håndteres, må man systematisk gennemgå den information, der findes på området og sammenholde det med den aktuelle problemstilling.

Man kalder ofte denne metode for PICO, der står for Patient (eller Problem), Intervention, Comparison og Outcome. Det vil sige, man efter at have vurderet behandlingsbehovet foreslår en behandling, som derefter sammenlignes med de andre behandlinger.

Ulrik Lassen kom også med en liste over, hvad man skal være opmærksom på i den praktiske håndtering af et klinisk problem. Man bør starte med at formulere problemet, dernæst foretage litteratursøgning i passende databaser, læse nøglereferencerne kritisk, omsætte resultatet til handling og forholde sig kritisk og lærende til processen.

Spørgsmålet er imidlertid, hvordan man får en ikke-evidensbaseret behandling godkendt. For eksempel når man ikke har mulighed for at gennemføre lodtrækningsforsøg. Ifølge Ulrik Lassen er en af de vigtigste skoler her Oxford/Sacketts "all or none" kriterium – alt eller intet. Det kan anvendes i de tilfælde, hvor alle patienter tidligere døde, fordi der ikke fandtes en behandling; men hvor nogle af dem nu overlever på grund af den nye medicin. Eller det kan være i de tilfælde, hvor nogle af patienterne tidligere døde på grund af de manglende behandlingsmuligheder; men hvor alle nu overlever på grund af den nye medicin.

Der findes da også flere eksempler på lægemidler, som er kommet på markedet uden de store lodtrækningsforsøg. Et af dem er imatinib (Glivec), som nu anvendes til at behandle den sjældne kræftform GIST.

Orphan Drugs i danske firmaer



HemeBiotech er et af de danske firmaer, der udvikler medicin til sjældne sygdomme. Det sker i tæt samarbejde med internationale forskergrupper og netværk. Om det fortalte direktør Jens Fogh i sit oplæg om udfordringerne i at forske i Orphan Drugs på dansk grund – set fra et lægemiddelfirma.

Der findes flere danske firmaer, som udvikler medicin til sjældne sygdomme.

Et af dem er HemeBiotech i Hillerød, som Jens Fogh er direktør for. Firmaet har eksisteret siden 1998 og er i gang med at udvikle medicin til tre sjældne stofskiftesygdomme.

Det drejer sig bl.a. om akut intermitterent porfyri. Sygdommen påvirker dannelsen af hæmoglobin og kan give anfald, der medfører voldsomme smerter og psykiske og neurologiske forstyrrelser. Den rammer normalt 1 ud af 10.000 personer.

HemeBiotech er for tiden i gang med at udvikle et rekombinant enzymprodukt til sygdommen, som er ved at blive afprøvet i kliniske forsøg. Det sker i dag i samarbejde med bl.a. Norrlands Sygehus i Umeå, Sverige, Karolinska Institut i Sverige og porfyri-centre i USA, men centre i Danmark, Norge, Finland, UK og Frankrig vil også blive inddraget.

HemeBiotech er desuden i gang med at udvikle et rekombinant enzymprodukt til at behandle metakomatisk leukodystrofi. Her samarbejder firmaet med tyske, svenske, italienske, amerikanske og brasilianske leukodystrofi-grupper. Desuden er der et samarbejde med det tyske leukodystrofi-netværk, som omfatter 11 partnere og har fået 1,8 mio. euro (13,4 mio. kr.) af den tyske stat.

Endelig er firmaet ved at udvikle en behandling til en tredje sjælden stofskiftesygdom, alfa-mannosidosis. På det område samarbejder HemeBiotech bl.a. med universiteter i Norge, Frankrig, Italien og Tyskland og deltager i det europæiske forskningssamarbejde Euraman (European Alpha Mannosidosis Research Consortium). Dette projekt har fået EU-støtte på 2,7 mio. euro (20 mio. kr.).

I alle tre tilfælde sker udviklingen altså i et tæt samarbejde med forskergrupper i udlandet og internationale netværk. Ifølge Jens Fogh har firmaet også en god, løbende dialog og samarbejde med de tre danske universitetshospitaler.

Gevinster og omkostninger ved Orphan Drugs



Industrien vil kun forske i Orphan Drugs, hvis samfundet er villig til at betale prisen. Det mener Dorte Gyrd-Hansen, professor ved Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet. Hun fortalte om de samfundsøkonomiske gevinster og omkostninger ved udvikling af Orphan Drugs.

Der er tre centrale parter, når det drejer sig om udvikling af medicin til sjældne sygdomme. Der er patienten, som uanset hvor sjælden sygdommen er, har en forventning om at blive behandlet. Der er industrien, som kun vil investere i aktiviteter, hvor der er en rimelig chance for at få dækket sine omkostninger. Og så er der samfundet, som skal betale prisen.

Samfundet skal på den ene side sikre, at der er lige adgang til sundhedsvæsenet, og på den anden side sikre en optimering af sundhed ud fra de ressourcer, der er til rådighed. Ressourcerne er imidlertid begrænsede, og når der bruges ét sted, tages der fra et andet. Værdien af de nye sundhedsgevinster skal derfor være større end værdien af den tabte sundhed.

En af gevinsterne er ifølge Dorte Gyrd-Hansen, at patienterne får øget sundhed og arbejdsevne. Desuden vil der være nogle besparelser, fordi den eksisterende behandling kan undværes.

På den anden side vil der også være omkostninger i form af den ekstra pris, der skal betales for behandlingen. Hvis disse omkostninger overstiger betalingsvilligheden – ja, så skal der ikke udvikles og forskes i medicinen, sagde Dorte Gyrd-Hansen. Hun opstiller to scenarier: I det ene scenarium er gevinsten større end omkostningerne, og industrien undervurderer samfundets betalingsvillighed. I så fald bør samfundet signalere, at det er villigt til at betale.

I det andet scenarium er gevinsten større end omkostningerne, men firmaerne stadig tjener for lidt på det. I så fald skal udviklingen af Orphan Drugs måske ligge i et helt andet regi, der ikke er baseret på profit.

Orphan Drugs som niche

Set fra industriens synsvinkel er der en stor usikkerhed forbundet med at udvikle medicin til små patientgrupper. For omkostningerne til forskning og udvikling er høje, uanset hvor stor målgruppen er.

Industrien er ifølge Dorte Gyrd-Hansen i bund og grund konservativ.

– Den satser på det sikre frem for det usikre. Ofte er det ensbetydende med, at firmaerne udvikler produkter, der kun er marginalt bedre end de eksisterende, sagde hun.

Men så længe samfundet signalerer, at det er villigt til at betale for disse produkter, tvinges industrien ikke til at tænke i nye markeder. Samtidig vil der ikke blive udviklet medicin til sjældne sygdomme, hvis industrien er usikker på, om samfundet vil betale.

Noget tyder dog på, at situationen så småt er ved at ændre sig.

– Flere firmaer vil måske begynde at se sig om efter nicheproduktioner – og det kunne være i form af Orphan Drugs. Det kan være, at samfundet allerede er begyndt at sende nogle signaler om, at der er en betalingsvillighed.

Mange firmaer begynder desuden at blive lidt mere klemte på priserne, og konkurrencen er blevet hårdere, sagde Dorte Gyrd-Hansen.

Patientforeningernes rolle



Også patientforeningerne har en rolle at spille, når det gælder forskning i sjældne sygdomme, sagde Torben Grønnebæk i sit oplæg. Han er formand for Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger, som er paraply for 32 foreninger for sjældne sygdomme.

Siden midten af 1980'erne har der i Danmark været stigende fokus på sjældne sygdomme. Det førte i 1990 til oprettelsen af Center for Små Handicapgrupper, et videncenter under Socialministeriet, som formidler viden til familier med sjældne sygdomme og til fagfolk. Ifølge Torben Grønnebæk har centret haft stor betydning for de berørte familier og for kendskabet til sjældne sygdomme blandt fagfolk.

Samtidig er der op gennem 1990'erne dannet en række nye foreninger for sjældne sygdomme og handicap.

– Foreningerne betyder uvurderligt meget for familier med sjældne sygdomme, og gør det på mange måder lettere at leve livet, fordi man har nogle ligestillede at dele sine bekymringer, glæder og sorger med. Foreningerne har desuden ofte en meget stor viden om sygdommen, dens variationer og udtryk – og i mange tilfælde er disse foreninger ganske enkelt dem, som har den største viden om sygdommen, sagde Torben Grønnebæk.

Derudover udsendte Sundhedsstyrelsen i 2001 en længe ventet redegørelse, der beskriver den fremtidige organisation af undersøgelse, behandling, kontrol og erfaringsindsamling for sjældne handicap.

Fra superliga til bistandsklient

Disse initiativer bragte ifølge Torben Grønnebæk Danmark op i superligaen i forhold til sjældne sygdomme. Problemet var imidlertid, at ingen af initiativerne satte fokus på forskningen.

Sundhedsstyrelsens redegørelse nævner erfaringsopsamling og forskning. Men den lægger ikke op til, at der udarbejdes en forskningsstrategi eller en handlingsplan for forskning i sjældne sygdomme.

Det står i skarp kontrast til situationen i lande som Frankrig, Spanien, Italien og Holland, som har formuleret og igangsat handlingsplaner for sjældne sygdomme i sundhedssektoren, forskningsprogrammer, skatteincitamenter osv. Intet af det findes i Danmark, hvilket også

fremgår af de to rapporter fra Orphan Drugs-udvalget under det europæiske lægemiddelagentur. Rapporterne er fra henholdsvis 2001 og 2002 og beskriver de nationale aktiviteter, som følger i kølvandet på Orphan Drugs-forordningen fra 1999.

– Hvis vi fortsætter med at være passive, bliver vi ene og alene afhængige af, at der foregår noget i det øvrige Europa. Vil vi være Europas hjælpeløse kontanthjælpsmodtagere, som risikerer at blive sat i aktivering, spurgte Torben Grønnebæk.

Behov for en national strategi

Han mener derfor, at der er behov for en national strategiplan, hvis Danmark skal virkeliggøre formålet med EU's Orphan Drug-forordning fra 1999. Han peger samtidig på, at mellem 6-8% af befolkningen er berørt af sjældne sygdomme. I 2001 udgjorde det offentliges udgifter til sundhedsforskning omkring 2,5 mia. kr. Hvis 6% heraf skulle gå til sjældne sygdomme, ville det svare til 150 mio. kr., hvilket er betydeligt mere end det beløb, der i dag afsættes til at forske i og udvikle medicin til sjældne sygdomme.

Samtidig pegede han på, at der allerede findes ressourcer i form af "ildsjælsforskere", institutioner som Kennedy Institutet og Statens Øjenklinik, en række små perspektivrige Orphan Drugs-firmaer og endelig seriøst arbejdende sygdomsorganisationer med viden og kompetence.

En af de første opgaver kunne være at få et overblik over, hvem der egentlig forsker i hvad herhjemme. Torben Grønnebæk mener desuden, at man bør satse dobbelt:

– Der skal igangsættes flere organiserede forskningsaktiviteter i Danmark, og samtidig skal vi blive langt bedre til systematisk at koble os til forskningsaktiviteterne i det øvrige Europa. Alene tror jeg ikke, at det går – dertil er vi for små. Men hvis alle aktørerne slår sig sammen, kan vi opnå noget, sagde han.

De hollandske erfaringer



Allerede i 1997 begyndte man i Holland at udarbejde en politik om medicin til sjældne sygdomme. Harrie Seeverens er politisk rådgiver i det hollandske sundhedsministerium, og han fortalte om erfaringerne.

EU's Orphan Drugs-forordning blev udstedt i 1999. Men allerede to år forinden havde det hollandske sundhedsministerium taget initiativ til at udarbejde en politik om forskning og medicin til sjældne sygdomme.

I første omgang blev der holdt en række møder med patienter, medicinalindustri, læger og forskere, og året efter udkom en rapport med en stribe anbefalinger. Rapporten anbefalede bl.a., at man prioriterede 25-50 sjældne sygdomme, og opfordrede industrien til at udvikle medicin inden for de områder. Desuden skulle man styrke forskningen og udviklingen på området i form af økonomisk støtte og give skattelettelser til de firmaer, der forskede i Orphan Drugs.

Styregruppe for Orphan Drugs

I 2000 blev forslagene diskuteret i det hollandske parlament. Et af resultaterne var, at der året efter blev nedsat en særlig styregruppe. Den består af repræsentanter fra medicinalindustrien, patientforeninger, sygesikringen, universiteter, sygehuse og andre institutioner.

Styregruppens opgave er at styrke udviklingen af Orphan Drugs og forbedre situationen for patienterne – især på informationsområdet. Derfor er der oprettet et sekretariat med et årligt budget på 450.000 euro (3,4 mio. kr.), som blandt andet går til drift og information.

Siden oprettelsen har der været holdt en række ekspertmøder, workshops og konferencer om Orphan Drugs. Desuden er der oprettet en hjemmeside, udgivet informationsmateriale og lavet en oversigt over den igangværende forskning inden for mitokondrie- og enzym-sygdommene.

Styregruppen fungerer samtidig som en slags tænketank, der skal sætte gang i og deltage i debatten om Orphan Drugs. Også i forhold til de etiske og økonomiske aspekter.

Prioritering udsat

Det hollandske parlament besluttede, at der skulle udarbejdes en liste over, hvilke sjældne sygdomme der skulle prioriteres. Den del af planen er dog indtil videre lagt på hylden. Begrundelsen er ifølge Harrie Seeverens, at en sådan liste vil skabe for store problemer. For hvad med alle de sygdomme, der ikke bliver nævnt?

Derudover vedtog parlamentet i 2002 et forslag, som opfordrede regeringen til at være opmærksom på udviklingen af Orphan Drugs. På den baggrund blev der givet 450.000 euro (3,4 mio. kr.) til to nye projekter: Dels skal den hollandske forskningsstyrelse (Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) udvikle et særligt program for sjældne sygdomme. Og dels skal der udpeges en person, som skal opsøge medicinalvarevirksomheder for at undersøge mulighederne for at udvikle Orphan Drugs – og eventuelt hjælpe dem i gang.

Derudover er der oprettet en fond på 34 mio. euro (253 mio. kr.) om året. Fonden skal dække udgifter til administration og den yderligere forskning, som i nogle tilfælde vil være nødvendig, for at et produkt kan godkendes af den offentlige sygesikring i Holland.

Styregruppens samlede bevilling løber frem til 2005, men på grund af den generelle økonomiske tilbagegang i Holland, er dens fremtid usikker. Harrie Seeverens er dog relativt optimistisk på grund af de resultater, der allerede er opnået.

Harrie Seeverens slår fast, at det er nødvendigt at arbejde sammen på tværs, hvis målene skal nås. Ikke kun i de enkelte europæiske lande, men også på tværs af grænserne.

Dansk deltagelse i international forskning



De danske biobanker er en styrke i forhold til forskning i sjældne sygdomme. Karen Brøndum-Nielsen, professor, dr.med. og medlem af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, fortalte om muligheder og barrierer for dansk deltagelse i international forskning.

Konkurrencen om de offentlige forskningsmidler er hård. Langt de fleste midler udmøntes enten i form af basisbevillinger til universiteter og forskningsinstitutioner eller i form af projektbevillinger, som fordeles af forskningsrådene.

Det sker i fri konkurrence, men samtidig i tråd med de prioriteringer, som politikerne har fastsat i finanslovens afsnit om forskningsråd.

– I Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd er bevilingsprocenten 10-15 % af det samlede ansøgte beløb, og vi er kede af, at der ikke er flere penge, sagde Karen Brøndum-Nielsen, som har været medlem af rådet i fem år.

Rådets målsætning er at støtte original dansk sundhedsforskning af højeste kvalitet. Det sker inden for rammerne af den nationale strategi for sundhedsforskning NASTRA fra 1995. De fem prioriterede områder er neuroforskning, genetik, behandlingsmetoder, forebyggelse og sundhedstjenesteforskning.

Og det burde ifølge Karen Brøndum-Nielsen være ideelt i forhold til sjældne sygdomme og handicap.

– Mange sjældne handicap er arvelige sygdomme, ofte er nervesystemet inddraget, og udvikling af nye behandlingsmetoder og forebyggelse er helt essentielt, sagde hun. Alligevel er kun godt 1% af det samlede antal behandlede bevillinger i 2002 og 2003 gået til projekter om sjældne sygdomme.

Nye krav til forskningen

Samtidig har den bioteknologiske og biovidenskabelige revolution skabt nye paradigmer og nye krav til forskningen. For det første skal den i dag være tværfaglig – ikke mindst når det gælder nye teknologier som fx stamcelleforskning, chipteknologi og nanoteknologi. For det andet har vi fået en større viden om genernes funktion og samspil, nye muligheder for sygdomsforståelse og udvikling af nye lægemidler.

Ifølge Karen Brøndum-Nielsen er de danske registre og biobanker et godt udgangspunkt. Et eksempel er forsk-

ning i PKU (Føllings sygdom) – en sjælden arvelig stofskiftesygdom, som uden behandling medfører svær mental retardering. Det er samtidig et eksempel på, hvordan sygdomsforskning og behandling går hånd i hånd.

De gode registreringsmuligheder er en styrke i Danmark i forhold til sjældne sygdomme. Det giver mulighed for langtidsopfølgning, og gør forskningsmaterialet attraktivt. Blandt de øvrige fordele fremhævede Karen Brøndum-Nielsen, at patienterne er positivt indstillet over for forskning, at der er aktive patientorganisationer og gode samarbejdspartnere i form af små aktive forskergrupper.

Til gengæld kritiserede hun, at behandlingen af sjældne sygdomme endnu ikke er centraliseret, og at der generelt er for få ressourcer til "det sjældne".

Danmark og udlandet

Generelt markerer Danmark sig godt i det internationale samarbejde. 40% af danske videnskabelige artikler inden for sundhedsvidenskab er således skabt i samarbejde med enten USA, Sverige, England eller Tyskland. Desuden er omkring halvdelen af de internationale artikler produceret med partnere fra EU-landene.

Danmark deltager også i EU's europæiske forskningsforum, som har til formål at styrke europæisk forskning i forhold til "konkurrenterne" USA og Japan. Det skal især ske via "integrated projects" (konkret forskningssamarbejde mellem europæiske institutioner) og "networks of excellence" (typisk store netværk med mange partnere).

Temaerne er bioteknologi, genomik og life science (lægemiddeludvikling, bioteknik og medicinsk teknik). Et af hovedområderne er genomik, det vil sige viden om det menneskelige genom og dets anvendelse i sygdomsbekæmpelse. Et andet hovedområde er kampen mod folkesygdomme som sukkersyge, sygdomme i nervesystemet, hjertekarsygdomme og sjældne sygdomme. Den samlede bevilling til det europæiske forskningsforum er på 16,3 mia. euro (121,5 mia. kr.).

Rammer for forskningen



Det offentlige bruger omkring 2,5 mia. kr. om året på sundhedsforskning. Kontorchef Merete Reuss, Forskningsministeriet, fortalte om forskningens muligheder og rammevilkår.

Den 1. januar 2004 fik Danmark et nyt forskningsrådssystem. Omkring 10 % af de offentlige midler til forskning uddeles via forskningsrådene. Den ændrede struktur kan således også få betydning for forskningen i sjældne sygdomme.

Det nye forskningsrådssystem omfatter:

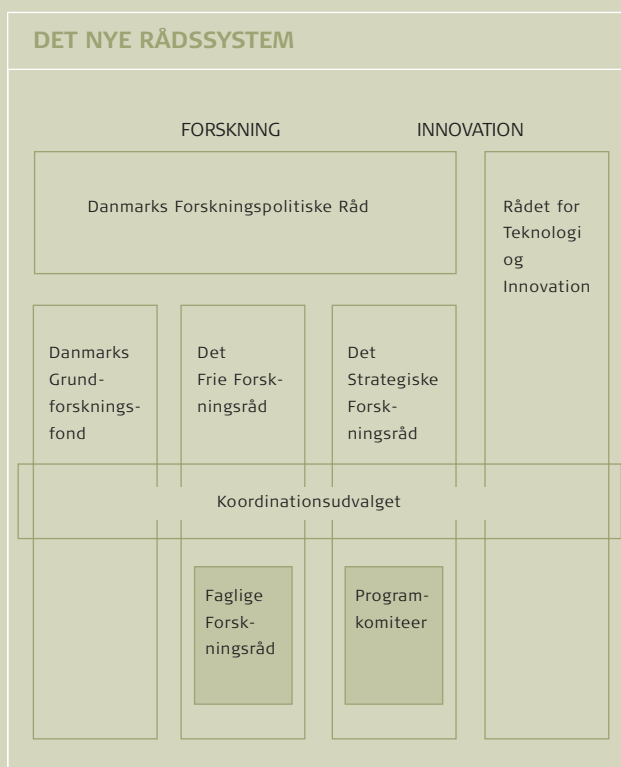
- *Danmarks Forskningspolitiske Råd*, der fremover vil være det organ, som Folketinget og regeringen beder om forskningspolitisk rådgivning.
- *Det Frie Forskningsråd*, der skal støtte forskernes egne initiativer inden for samtlige videnskabelige områder. Dette råd vil som hidtil være opdelt i seks faglige forskningsråd – herunder Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.
- *Det Strategiske Forskningsråd*, som er et nyt, selvstændigt råd for strategisk forskning. Dette råd giver støtte til forskning inden for de politisk prioriterede forskningsområder. Det skal ifølge Merete Reuss også bidrage til et øget samspil mellem offentlig og privat forskning, og det er centralt i forhold til sjældne sygdomme. Desuden skal rådet synliggøre de strategiske satsninger for samfundet.
- *Danmarks Grundforskningsfond*, der skal styrke Danmarks forskningsmæssige udviklingsevne på internationalt niveau gennem større længerevarende satsninger.
- *Rådet for Teknologi og Innovation*, der skal styrke teknologiudvikling og innovation i erhvervslivet.
- Endelig er der *Koordinationsudvalget*, der skal sikre den bedst mulige sammenhæng mellem alle de statslige forskningsbevillinger.

Merete Reuss gjorde opmærksom på de øvrige muligheder for at få støtte til forskning og udvikling. Inden for innovationssystemet er der fx erhvervsPhD-initiativet, hvor stat og virksomhed deles om udgifterne til den studerende. Der er også GST-systemet, Godkendte Teknologi-

ske Serviceinstitutter, der støttes med offentlige midler for at fremme videns- og teknologispredningen i erhvervslivet og samfundet. Hun nævnte også muligheden for, at virksomheder kan få 150% fradrag for forskningsudgifter.

Der er altså flere forskellige muligheder for at få støtte til forskning og udvikling inden for det eksisterende system.

– Generelt satses der på høj kvalitet, og midlerne uddeles i åben konkurrence. Så hvis kvaliteten af forskningen i sjældne sygdomme er høj nok, kan det også lade sig gøre at få del i midlerne, sagde Merete Reuss.



Synergier i samarbejdet



På Aarhus Universitetshospital trives samarbejdet mellem det private og offentlige. Om det fortalte Mogens Kruhøffer, ph.d., direktør R&D, Aros Applied Technologies og lektor på Molekylær Diagnostisk Laboratorium på Aarhus Universitetshospital.

I 1998 begyndte Molekylær Diagnostisk Laboratorium på Skejby Sygehus at bruge en ny type DNA-chip. De kan analysere adskillige tusinde genetiske variationer på samme tid, og laboratoriet i Skejby var den første universitetsbaserede forskergruppe, der indførte dem i Europa. På laboratoriet arbejder man med at indføre nye genetiske test for en række sygdomme som fx sporadisk og arvelig kræft, forhøjet homocystein, koagulations sygdomme osv.

Det kan blandt andet give oplysninger om, hvilket stadium en tumor befinder sig på, og har vist, at der findes mange forskellige variationer af samme sygdom som fx tyktarmskræft. En hyppig sygdom kan derfor inddeles i flere mindre eller endda sjældne sygdomme, fortalte Mogens Kruhøffer.

Laboratoriet har desuden identificeret en række potentielle drug targets – det vil sige molekyler, som er specifikke for det syge væv, som medicinen dermed kan rettes imod.

Henvendelser udefra

Siden laboratoriet indførte den nye type DNA-chips, har det fået stadig flere henvendelser fra andre forskere, som ønskede at benytte sig af teknologien. På den måde har laboratoriet deltaget i både danske og internationale projekter om fx kardiologi, diabetes, keratokonus (en sjælden øjensygdom), test af nye lægemidler og virkningen af tilætningsmidler i fødevarer.

– Men situationen var uholdbar. For en forskergruppe på en offentlig institution er ikke gearret til at yde en service eller koordinere et ekstensivt samspil på et så højt niveau mellem det offentlig og det private. Så status i år 2000 var, at man stod med en forskergruppe på et universitetshospital med en frontline teknologi, en viden om anvendelse af denne teknologi og en dyb klinisk indsigt. Vi var derfor tvunget til enten at skære ned på de eksterne aktiviteter eller finde en anden løsning, sagde Mogens Kruhøffer.

Resultatet blev etableringen af et privat biotekfirma Aros Applied Technologies. Startkapitalen kom fra Østjysk Innovation, der også stod som medejer. Det er ifølge Kruhøffer en uvurderlig innovationshjælp for offentligt ansatte forskere, der sjældent har tid, penge eller kompetence til at starte en privat virksomhed op på egen hånd. Den anden medejer var Århus Universitetshospital, der også stillede lokaler til rådighed i opstartsfasen.

Nyt kernecenter

Samtidig er der på Molekylær Diagnostisk Laboratorium oprettet et såkaldt Core Center. Det er en non-profit enhed, som rådgiver offentlige forskningsgrupper i Danmark om ydelser inden for micro-array-området. Centret er oprettet under ordningen "Indtægtsdækket Virksomhed". På den måde kan laboratoriet fortsat koncentrere sig om at videreudvikle metoder til at klassificere sygdomme med den nye chip-teknologi og samtidig lade andre få del i deres know how gennem Core Centret og AROS.

Ifølge Mogens Kruhøffer fører samarbejdet med de forskellige grupper til ny viden og patenter, som AROS kan videreudvikle i samarbejde med andre private firmaer.

Samtidig sker der en teknologioverførsel; ny viden om teknologi flyder frit mellem AROS og Molekylær Diagnostisk Laboratorium – og videre ud i systemet. Også de studerende får gavn af undervisningen, som er baseret på forskning og udvikling.

– Jeg tror derfor, at en model som AROS vil medvirke til at gøre vejen kortere for unge dygtige forskere, der ønsker at commercialisere deres opdagelser, sagde Mogens Kruhøffer. Han håbede også, at det kunne danne model for andre forskergrupper, så ressourcerne bliver udnyttet maksimalt – og at de danske innovationsmiljøer styrkes.

– For det vil uden tvivl have en positiv effekt på forskning i sjældne sygdomme generelt, sluttede han.

Der er behov for en national strategi for forskning i sjældne sygdomme. Det var en af hovedkonklusionerne på konferencen: "Forskning i sjældne sygdomme i Danmark: Barrierer og muligheder," som fandt sted på Christiansborg den 26. februar 2004.

Denne rapport gengiver konferencens øvrige hovedkonklusioner og indeholder resumeer af de forskellige indlæg, som blev diskuteret af de 120 fremmødte repræsentanter for forskere, behandlere, patientorganisationer, lægemiddel- og biotekvirksomheder, myndigheder og politikere.

Yderligere eksemplarer af rapporten – der også foreligger i en forkortet udgave på engelsk – kan bestilles hos:

Kræftens Bekæmpelse

Strandboulevarden 49
2100 København Ø
Tlf. 3525 7500
web: www.cancer.dk

KMS

Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger
Frederiksholms Kanal 2, 3. sal
1220 København K
Tlf. 3314 0010
web: www.kms-danmark.dk