

# CEL- EN GENTHERAPIE

KANSEN EN KNELPUNTEN  
VOOR EEN NIEUWE GENERATIE  
GENEESMIDDELEN



Vereniging  
Innovatieve  
Geneesmiddelen



# CEL- EN GENTHERAPIE

KANSEN EN KNELPUNTEN  
VOOR EEN NIEUWE GENERATIE  
GENEESMIDDELEN



## INHOUD

Voorwoord	5
Samenvatting	7
'Dankzij stamceltransplantatie heb ik mijn zicht weer terug!'	9
Patiënt als leverancier en ontvanger	13
Geavanceerde therapieën: ATMP's	15
Cellen en genen	15
'Nu krijgt mijn dochter de kans om naar school te gaan'	17
Volop in ontwikkeling	20
Toegelaten therapieën in Europa	21
Kansen voor nieuwe therapieën	23
Succes nog niet verzekerd	24
Knelpunten	26
Conclusie	30

## VOORWOORD

Je bent als kunstenaar een fresco aan het repareren. Per ongeluk valt er kalk in één oog. Vervolgens verdwijnt langzaam maar zeker het licht uit het getroffen oog. Iedereen kan zich de wanhooop voorstellen. Wat betekent dit voor je werk, voor het reizen, voor de kwaliteit van leven? Het overkwam Anne-Mieke. Een stamceltransplantatie bracht uitkomst. Ze kan nu weer beter zien en een normaal leven leiden.

Zo'n behandeling is gelukkig geen *science fiction* meer. De Europese geneesmiddelenautoriteit EMA keurde al veertien cel- en genterapieën goed. Denk daarbij bijvoorbeeld aan CAR T cellen. Een behandeling waarbij de afweercellen van een patiënt zijn bewerkt, waardoor ze kanker kunnen overwinnen. Zulke therapieën zijn al beschikbaar voor bloedaandoeningen, blindheid en gewrichtsklachten.

Een ander voorbeeld. Het meisje Louisa, acht maanden oud, heeft een zeldzame vorm van leukemie. Ze krijgt chemotherapie, maar heeft veel last van bijwerkingen. De ziekte verdwijnt even, maar komt toch weer terug. Dan krijgt Louisa een experimentele behandeling met CAR T cellen, die aanslaat. Louisa is inmiddels bijna vier. Ze is hersteld en kan gewoon naar school.

Deze praktijkverhalen van Anne-Mieke en Louisa zijn terug te vinden in deze brochure. Ze zijn illustratief voor de buitengewone mogelijkheden die cel- en genterapieën bieden. Deze behandelingen worden – tot mijn spijt – nog maar mondjesmaat ingezet in ons land. Hoe komt dat? De huidige wetgeving is er niet goed op ingericht. En er is veel discussie over de verhouding tussen kosten en opbrengsten. Ook zijn er praktische aanpassingen nodig, bijvoorbeeld in productie, transport en scholing. Natuurlijk zijn er daarnaast ethische vraagstukken. Welke ingrepen in het menselijk lichaam vinden we gerechtvaardigd?

Het is hoog tijd om daar goed over na te denken. Er zijn al ruim duizend cel- en genterapieën in ontwikkeling, dus de toekomst ligt voor het grijpen. Het revolutionaire is dat veel van deze behandelingen écht genezend zijn, of in ieder geval de kwaliteit van leven sterk en langdurig verbeteren. Het zijn *gamechangers*.

Om tot doorbraken te komen, is het nodig dat de overheid, artsen, verzekeraars, patiënten en farmaceutische bedrijven de handen ineen slaan. Alleen dan kunnen we de innovaties van de eenentwintigste eeuw snel en verantwoord naar de patiënt brengen. Laten we kijken hoe ver we samen komen! Dát is de uitdaging, waarvoor deze brochure de aanzet is.

Gerard Schouw,  
directeur Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen



## SAMENVATTING

In honderden klinische onderzoeken wordt op dit moment wereldwijd onderzoek gedaan naar cel- en genterapieën. Ook wel aangeduid als: *Advanced Therapy Medicinal Products*. Dit is een nieuwe generatie medische therapieën gebaseerd op cellen, genen, weefsels of een combinatie daarvan. Zo zijn er recent nieuwe kankertherapieën beschikbaar gekomen, die afweercellen van de patiënt gebruiken als wapen tegen tumoren.

Vaak is bij deze therapieën de patiënt het begin- en eindpunt: zijn of haar cellen worden naar een speciale faciliteit getransporteerd, om daar een aantal bewerkingen te ondergaan. Vervolgens gaat het medisch product – bijvoorbeeld afweercellen, stamcellen of een hoornvlies – terug naar het ziekenhuis. Daar wordt het dan aan de patiënt gegeven. Dit is een medische en logistieke operatie die hoge eisen stelt aan alle betrokkenen.

Cel- en genterapieën zijn vaak gericht op genezing of langdurige verbetering van symptomen of kwaliteit van leven bij uiteenlopende aandoeningen als kanker, oogschade, bloedstollingsziekten of immuungebreken. Onder het begrip ATMP's vallen een aantal technologieën, zoals genterapieproducten, somatische celtherapieproducten en weefseltherapieproducten.

Sinds 2009 zijn er veertien cel- en genterapieën toegelaten in Europa. Deze marktintroducties zijn een gemengd succes. Ze illustreren de nieuwe mogelijkheden die deze therapieën bieden, maar laten ook knelpunten zien. Denk daarbij aan trage opname in de medische praktijk en langdurige discussies over kosten en vergoeding.

Cel- en genterapieën zijn zo innovatief en afwijkend van traditionele geneesmiddelen, dat ze tegen de grenzen aanlopen van bestaande routines en regelgeving. Deze brochure wil bijdragen aan de verspreiding van kennis over deze therapieën, en de specifieke eisen aan de productie en toepassing ervan.

Bewustwording over cel- en genterapieën bij alle betrokken partijen (onderzoekers, beleidsmakers, bedrijven, artsen en verzekeraars) is een voorwaarde om deze nieuwe toepassingen de komende jaren succesvol bij de patiënt te brengen.



Anne-Mieke aan het werk

## 'DANKZIJ STAMCELTRANSPLANTATIE HEB IK MIJN ZICHT WEER TERUG!'

**Bij de restauratie van een fresco, krijgt kunstenaar Anne-Mieke kalk in haar oog. Op dat moment denkt ze dat het wel meevalt maar een jaar later is ze volledig blind aan één oog. Dankzij een stamceltransplantatie heeft ze haar zicht weer terug en is ze weer vol aan het werk.**

'Ik stond op een steiger om voorbereidingen te treffen voor een fresco op een plafond, toen er een druppel kalk langs mijn veiligheidsbril gleed. Het deed ontzettend veel pijn; op dat moment was ik alleen maar bezig om die pijn te stoppen. Na een uur koelen onder de kraan heeft een kennis mij afgezet bij de eerste hulp. Daar gingen alle alarmbellen af. Ik bleek een zwaar getraumatiseerd oog te hebben; kalk blijft nog heel lang nabranden. De schade werd steeds dieper en dieper. Na een jaar was ik blind.'

### Twee ogen

'In het begin had ik nog wat licht in het oog, maar tenslotte ervaar je helemaal niks meer. Geen licht of donker, gewoon niks. Dat is heel raar. Je lijf moet er ook aan wennen. Ik was er letterlijk ziek van. Door evenwichtsstoornissen was ik vaak misselijk. Je hersenen geven signalen af die eigenlijk niet meer kloppen.'

'Gelukkig heb ik twee ogen en ik wilde vooral dóór met mijn leven. Ik was net klaar met mijn opleiding Oude Schildertechnieken, dus ik was erg gemotiveerd. Maar ik was uiteraard wel erg bang dat mijn eenzijdige blindheid mij zou belemmeren in mijn werk.'

### Uitbehandeld

Na een intensieve periode waarin Anne-Mieke dagelijks naar het ziekenhuis moet, krijgt ze te horen dat er pas behandeling mogelijk is als haar oog helemaal rustig is. 'Dit duurde uiteindelijk een jaar! Toen ik weer bij mijn oogarts kwam, kreeg ik echter te horen dat de beschadigingen zo ernstig waren, dat ik uitbehandeld was. Ik had verwacht dat ik nog wel opties had, zoals een hoornvliestransplantatie. Ik was strijdlustig en klaar om dat oog aan te pakken.' Dan wijst Anne-Miekes arts haar op een klinisch onderzoek voor de behandeling van verbrandingen in het oog. Ze zou hiervoor in aanmerking kunnen komen.

## Stamcellen

Na een uitgebreide testreeks, wordt Anne-Mieke toegelaten tot het klinisch onderzoek: een behandeling met stamcellen. 'Hiervoor was het wel noodzakelijk dat er stamcellen uit mijn gezonde oog werden gehaald. Dat was een moeilijke beslissing. Er zitten hoe dan ook risico's aan operaties. Als er iets mis gaat, ben je dus aan beide ogen blind. Ik heb wel duizend keer alle risico's op een rijtje gezet. Maar uiteindelijk heb ik de kans gepakt.'

## Wonder

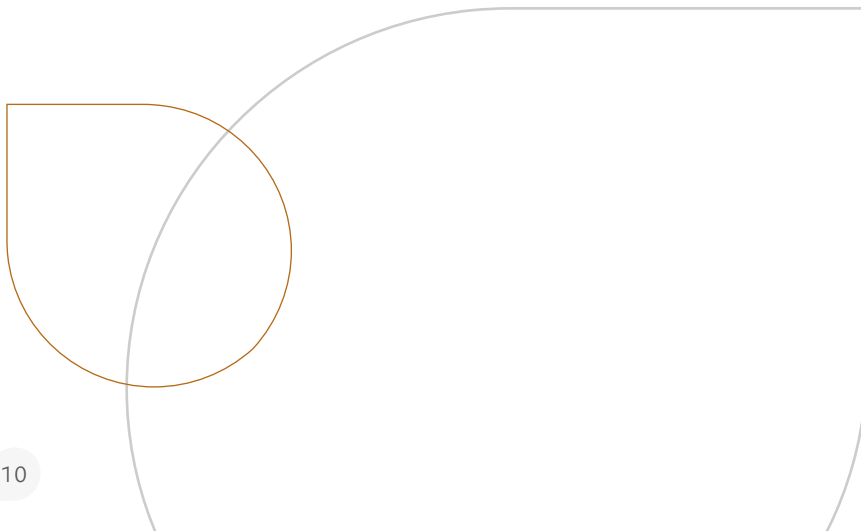
Een aantal stamcellen wordt uit Anne-Miekes oog genomen en in een lab groeit dit in een halfjaar uit tot een vlies. In december 2017 volgt de operatie waarin het vlies wordt teruggeplaatst. 'In de eerste periode was mijn oog afgeplakt, maar op een dag was daar het moment dat de plakker eraf mocht. Heel geleidelijk kreeg ik steeds meer zicht terug. Eerst zie je een muur, en vervolgens zie je dat die muur uit stenen bestaat. Dat was zo'n wonder!'

## Vol aan het werk

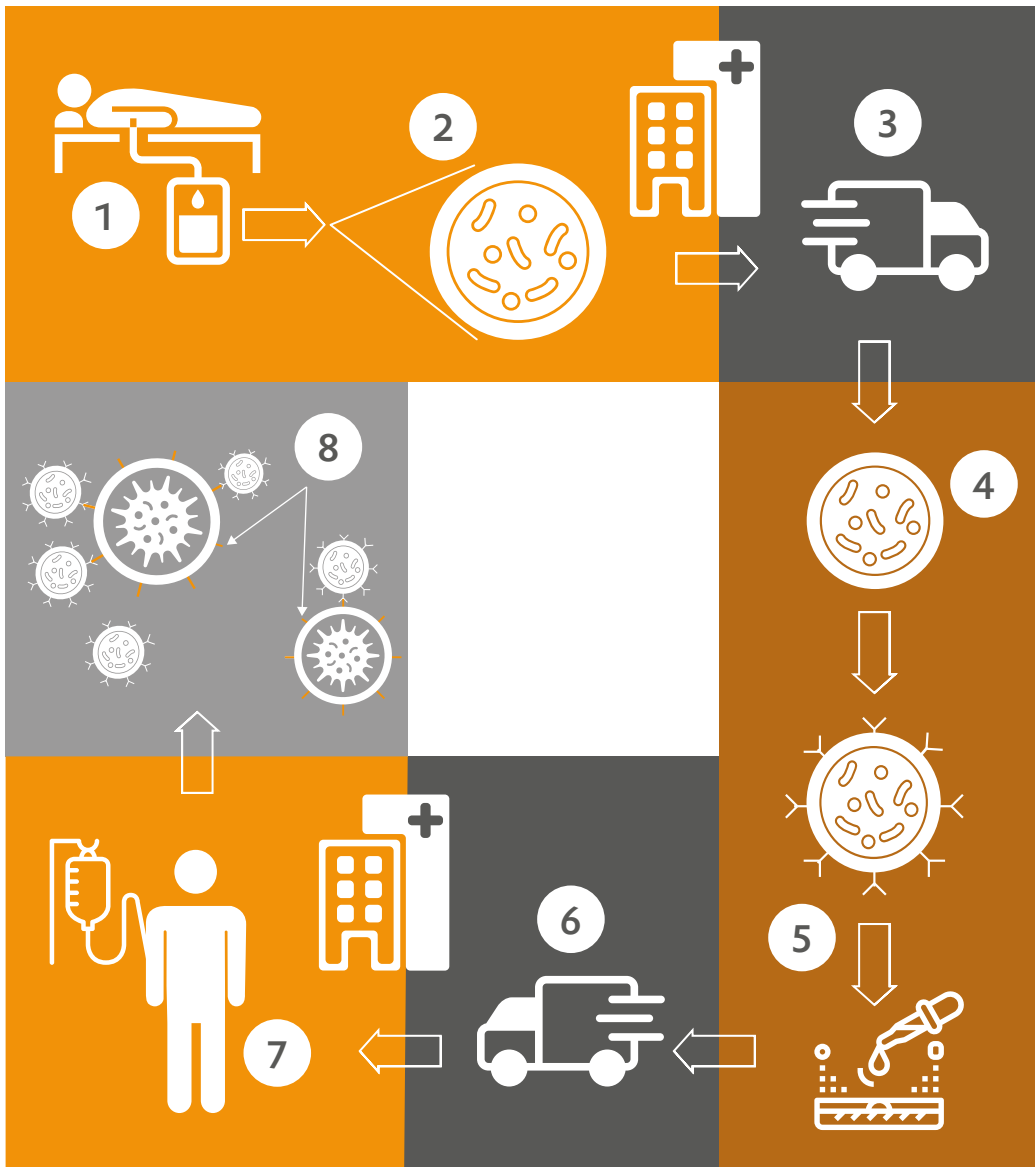
'Ik sta nog steeds onder behandeling. Ik blijf ook de rest van mijn leven betrokken bij dit onderzoek. Dat vind ik ook belangrijk voor andere patiënten die slachtoffer zijn van chemische of fysieke verbrandingen aan het oog.'

'Mijn zicht is niet voor 100 procent terug gekomen, daarvoor was de beschadiging te groot, maar ik kan weer grote letters lezen en ik zie weer diepte.'

'Eigenlijk denk ik er nooit meer aan terug. Ook mensen om mij heen merken er niks van. En dat vind ik heel fijn. Ik ben weer vol aan het werk, ik geef exposities en ik reis veel. Daar geniet ik dubbel zoveel van. Ik ga alleen nooit meer werken aan een fresco op een plafond. Ik heb mijn lesje wel geleerd.'







**Figuur 1** De verschillende stappen van CAR T-therapie: (1) Bij patiënten worden witte bloedcellen afgenomen. Hier worden T-cellen uit geïsoleerd. (2) Deze T-cellen gaan op transport (3) naar een faciliteit waar deze genetisch worden gemodificeerd. Ze krijgen een extra stuk DNA coderend voor een CAR (chimere antigene receptor), die later kankercellen kan herkennen (4). Daarna worden er miljoenen T-cellen in de fabriek gekweekt (5), tot er voldoende

zijn voor een behandeling. Deze gaan opnieuw op transport, nu terug naar het ziekenhuis (6), waar ze via een infuus toegediend worden aan de patiënt (7).

Door het ingebouwde CAR-gen zijn de nieuwgevormde CAR T-cellen in staat bepaalde eiwitten op de buitenkant van de kankercel (antigenen) te herkennen. De CAR T-cellen binden zich vervolgens aan de kankercel en doden deze (8).

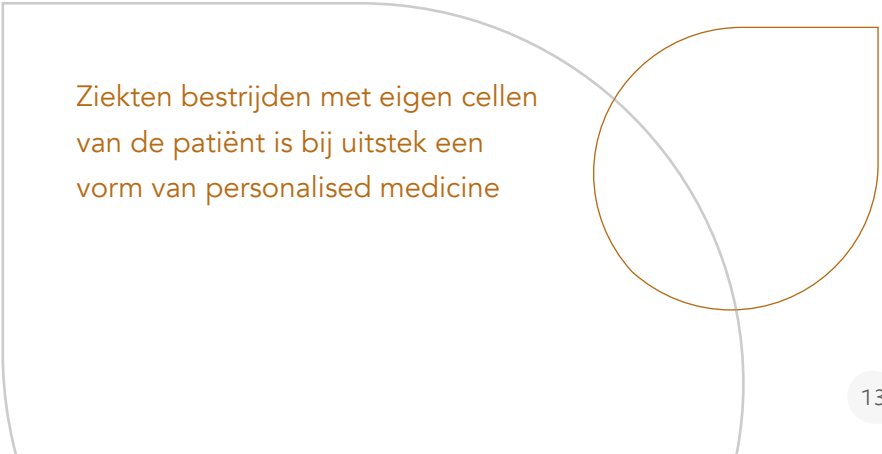
## PATIËNT ALS LEVERANCIER EN ONTVANGER

Onze afweer beschermt ons niet alleen tegen ziekteverwekkers als virussen en bacteriën. Onderdelen van het menselijke immuunsysteem kunnen ook kankercellen herkennen en opruimen. Zo'n afweerreactie kan tumorgroei vaak in een vroeg stadium de nek omdraaien. Helaas zijn er ook tumorcellen waarop ons afweersysteem onvoldoende grip krijgt, met alle gevolgen van dien.

De wetenschap dat lichaamseigen afweer kanker in principe de baas kan, ontstond eind jaren tachtig en leverde inspiratie voor nieuwe studies. Het idee daarbij was kortweg om afweercellen (T-cellen) uit de tumor van de patiënt te halen en in het lab te vermeerderen, om ze een paar dagen later weer terug te geven. Bij een klein deel van de kankerpatiënten leidde die behandeling tot het slinken van uitgezaaide tumoren. In de decennia erna is die technologie verder ontwikkeld tot de CAR T-cel immuuntherapie.

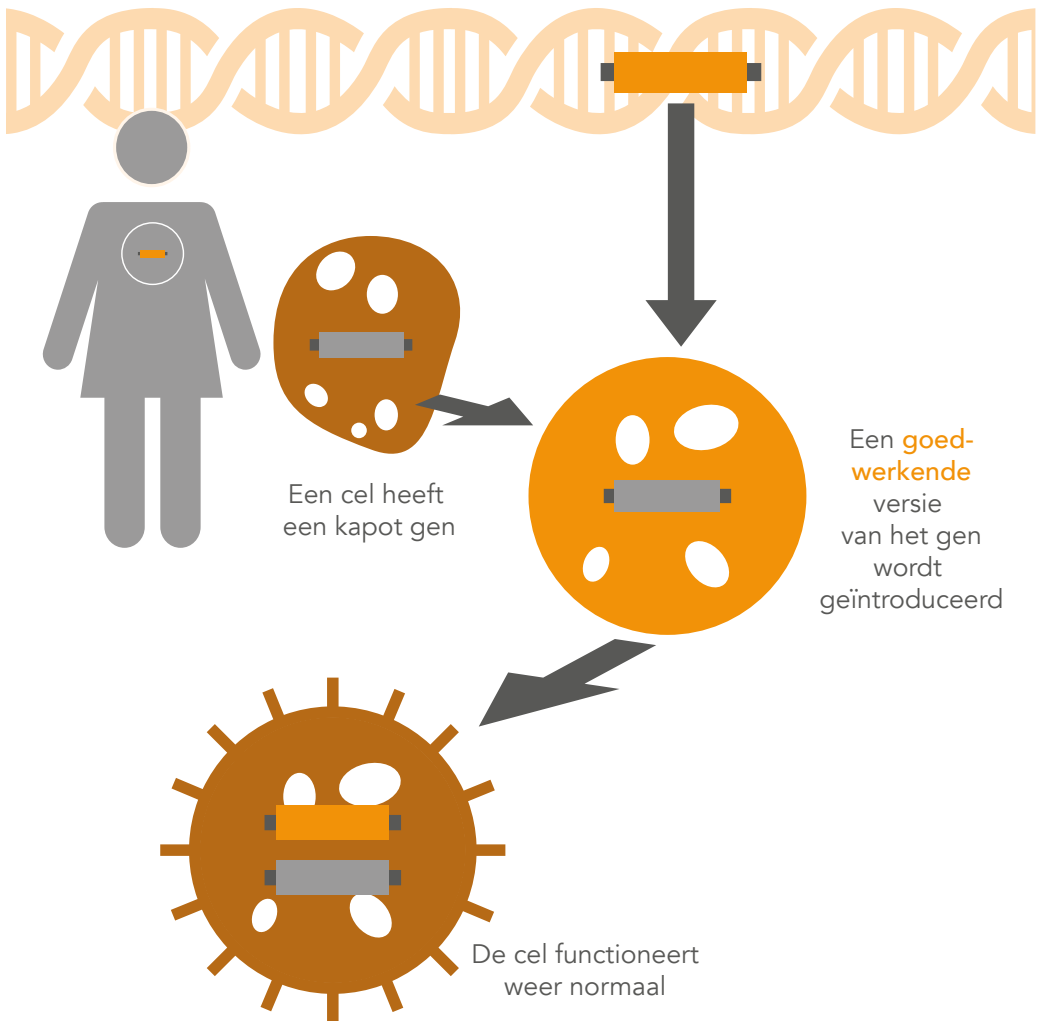
Deze therapie draait om afweercellen van de patiënt (**figuur 1**). Die gaan op transport naar een speciale bewerkingsfaciliteit. Daar wordt een extra stukje DNA in de cellen ingebouwd, waardoor ze veel beter tumoren kunnen herkennen en opruimen. Vervolgens krijgen de gemodificeerde cellen gelegenheid een tijdje te delen tot ze met miljoenen zijn. De levende cellen worden verwerkt in een infuus en gaan retour naar het ziekenhuis, waar de patiënt de bewerkte cellen krijgt toegediend.

Ziekten bestrijden met eigen cellen van de patiënt is bij uitstek een vorm van *personalised medicine*: een individu is de leverancier van het startmateriaal voor het productieproces én de ontvanger van het eindproduct. Die werkwijze wijkt sterk af van de gangbare fabricage en logistiek rond farmaceutische producten, waarbij een geneesmiddel wordt gemaakt voor duizenden patiënten.



Ziekten bestrijden met eigen cellen van de patiënt is bij uitstek een vorm van *personalised medicine*

## VIA GENTHERAPIE KRIJGEN PATIËNTEN EEN GOEDE VERSIE VAN EEN DEFECT GEN



**Figuur 2** Door gentherapie kan een cel weer normaal werken.

## GEAVANCEERDE THERAPIEËN: ATMP'S

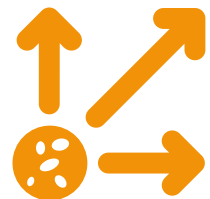
In de herfst van 2018 zijn in Europa twee CAR T-celtherapieën toegelaten die gericht zijn op de behandeling van specifieke bloedtumoren, die niet reageren op andere geneesmiddelen. Deze CAR T's worden geclassificeerd als ATMP: *Advanced Therapy Medicinal Products*, een nieuwe categorie medische behandelingen gebaseerd op cellen, genen, weefsels, of een combinatie daarvan. Vaak zijn cellen of weefsels van de patiënt daarbij het startpunt. ATMP's draaien om interventies op gen-, cel-, of weefselniveau als permanente oplossing voor uiteenlopende aandoeningen als kanker, oogaandoeningen, bloedstollingsziekten of gewrichtsklachten.

## CELLEN EN GENEN

Kenmerk van cel- en gentherapieën is dat ze een (bijvoorbeeld ontbrekende) genetische eigenschap aan cellen kunnen toevoegen, die een direct effect hebben in het lichaam van de patiënt. Ze kunnen extra eigenschappen toevoegen, of bestaande eigenschappen blokkeren.

Via gentherapie wordt de genetische code van een patiënt aangepast. Hiermee kunnen fouten in het DNA worden hersteld (**figuur 2**). Fouten in het DNA kunnen leiden tot het niet goed aanmaken van een eiwit in een cel. Als dit eiwit een belangrijke rol speelt, kan het gemis hiervan tot ernstige, soms zelfs dodelijke, aandoeningen leiden. De technologie kan ook gebruikt worden om cellen een *boost* te geven. Dit wordt veel gebruikt bij de behandeling van kanker, waarbij via gentherapie het immuunsysteem van een patiënt versterkt wordt.

Celtherapie is de toediening van levensvatbare, vaak gezuiverde cellen in het lichaam van een patiënt om beschadigd weefsel te laten groeien, vervangen of repareren. Deze cellen kunnen zowel afkomstig zijn van de patiënt zelf, als van een donor. Veel celtherapieën worden ontwikkeld met behulp van stamcellen. Dat zijn cellen die zich kunnen delen en specialiseren tot specifieke celtypen.



Weefseltechnologie probeert beschadigde weefsels en organen te herstellen, te onderhouden, te verbeteren of te vervangen.



Het meisje op de foto is niet Louisa

## 'NU KRIJGT MIJN DOCHTER DE KANS OM NAAR SCHOOL TE GAAN'

In de zomer van 2016 keren Norman en zijn gezin na een lang verblijf in het buitenland terug naar Nederland. Hun jongste dochter Louisa, acht maanden oud, wordt plotseling erg ziek. In eerste instantie denken ze aan een griepje, maar artsen in het Sophia Kinderziekenhuis stellen al snel een andere diagnose: Louisa heeft acute lymfatische leukemie (ALL).

Norman: 'Daar kwam de klap bovenop dat Louisa een zeer zeldzame vorm van deze ziekte bleek te hebben. Kinderen jonger dan één jaar hebben namelijk een grotere kans op afwijkingen in het zogenaamde MLL-gen. In dat geval is behandeling lastiger en nemen de kansen op genezing ook aanzienlijk af.'

### Rijdende trein

'Je hebt het gevoel dat je op een rijdende trein springt. Alles is vastgelegd in protocollen. Louisa viel onder een tweejarig behandelprogramma, met een relatief intensief chemotraject; de eerste twee maanden moest ze hiervoor in het ziekenhuis blijven. Daags na de diagnose, had ze haar eerste chemo. Pas na een paar maanden kwam bij ons het besef: dit is echt een langdurige ziekte, het is niet zomaar voorbij. Het traject is slopend.'

### Bijwerkingen

'Over het algemeen kan je zeggen dat het redelijk goed ging. Maar er was wel sprake van complicaties. Op een aantal cytostatica reageerde ze heel slecht, andere verdroeg ze beter. Maar ook indirect heeft ze veel last gehad van de chemo, in de vorm van infecties. Haar weerstand was minimaal, dus haar lichaam kon niet goed omgaan met bacteriële en virale infecties. Er zijn fases geweest dat ze in volledige quarantaine lag.'

### Overleven

'Het leven om je heen staat stil. Het enige wat nog telt is de zorg voor je kind. Maar we hadden ook nog twee andere dochters van drie en vijf jaar. Zij waren ook net terug uit Engeland en moesten hun leven hier opnieuw opbouwen. We hebben er heel bewust voor gekozen om hun leven zo normaal mogelijk door te laten lopen, dus naar school, naar zwembles, naar vriendjes. Mijn vrouw was in de eerste periode fulltime in het ziekenhuis, en ik zoveel mogelijk tijdens en na mijn werk.'

### Recidief

'In september mocht Louisa overstappen op een minder intensieve behandeling. De tekenen waren hoopvol; er waren geen leukemiecellen meer detecteerbaar. Maar in december kregen

we toch het bericht waar we allemaal voor vreesden. Uit een beenmerg- en lumbaalpunctie bleek dat de leukemie weer terug was. En het feit dat er sprake was van recidief tijdens de behandeling zelf, werd niet als een goed voorteken beschouwd. Helaas kwam daar nog bij dat er leukemiecellen waren getraceerd in het hersenvocht.'

### Maatwerk

'Dan kom je ineens in een heel onzeker gebied terecht, zonder protocollen en draaiboeken. De enige optie die we in Nederland nog hadden was een beenmergtransplantatie. De vraag was alleen of die behandeling effectief zou zijn voor Louisa, omdat ze ernstig verzwakt was en er sprake was van leukemiecellen in het hersenvocht. Bovendien waren de slagingskansen laag in haar geval. We voerden veel gesprekken met artsen hierover, maar we hadden er geen goed gevoel over.'

### Immunotherapie

'Ons behandelend arts heeft ons toen gewezen op een experimentele behandeling in het Children's Hospital of Philadelphia: CAR T-therapie. Hier worden kinderen met ALL behandeld met CAR T-cellen. Dit is een eenmalige behandeling, waarbij bepaalde eigen afweercellen van de patiënt, de T-cellen worden afgenomen, en zodanig genetisch veranderd in een laboratorium, dat ze de CD19-positieve leukemiecellen kunnen herkennen en vernietigen. Tot ons grote geluk kreeg Louisa een plek in een lopende klinische studie toegewezen. Toen ging het allemaal heel snel en zaten we in het vliegtuig voor een intakegesprek.'

### Philadelphia

'Het behandelend team besloot dat de inname van Louisa's T-cellen in Nederland zou plaatsvinden, in het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht. Deze werden vervolgens naar de Verenigde Staten gestuurd. Daar is in het Children's Hospital of Philadelphia zes tot acht weken gewerkt aan het modificeren van haar T-cellen. En toen, in mei 2018, was het grote moment daar: het terugdienen van de aangepaste T-cellen. We zijn met het hele gezin tijdelijk naar Philadelphia verhuisd voor haar behandeling. Gelukkig was haar situatie in de tussenliggende tijd niet heel erg verslechterd.'

### Spannend

'Uiteraard is het moment dat haar bewerkte T-cellen werden teruggeplaatst heel spannend, maar eigenlijk stelt de behandeling zelf niet zoveel voor. In het geval van Louisa ging het om een eenmalige injectie. En gelukkig voor haar, waren er, afgezien van wat koorts, geen bijwerkingen. Ik ben nog steeds verbaasd hoe makkelijk het ging. Als je ziet wat chemo met je lichaam doet en als er een alternatief is dat goed lijkt te werken voor mijn dochter, dan is dat goed nieuws. Daarnaast realiseren we ons dat Louisa ongelooflijk veel geluk heeft gehad; bij de helft van de patiënten slaat de behandeling niet goed aan.'



### Naar school

'We zijn net terug van één van haar checks in Philadelphia. Louisa is nu één jaar en drie maanden schoon. Ze heeft weer een volle bos haar, zit vol in de groei en geniet met volle teugen van het leven. Maart 2020 gaat ze naar de kleuterschool. Dat hebben we nooit durven hopen. Na de CAR T-therapie is er letterlijk een wereld voor haar open gegaan. Ze is erg afgeschermd geweest van alles, vanwege het risico op infecties. Nu komt ze voor het eerst in een supermarkt of restaurant. Ze is zich mentaal en fysiek enorm aan het ontwikkelen.'

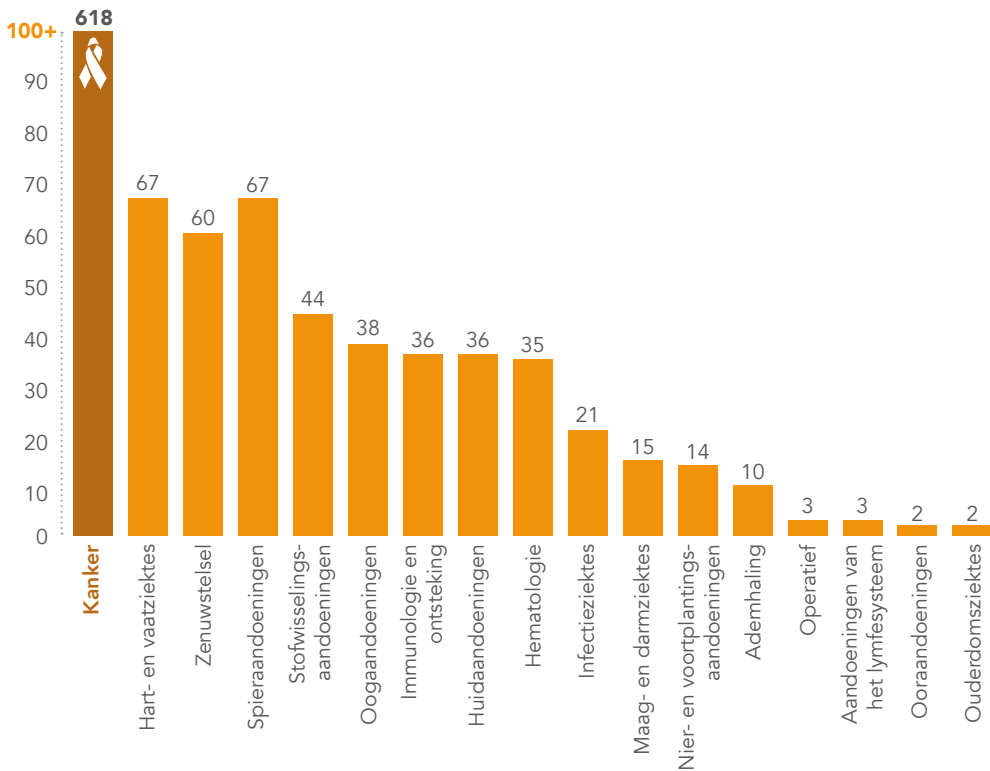
### Toekomst

'De verwerking komt eigenlijk nu pas. We proberen als gezin de draad weer op te pakken. Maar de onzekerheid blijft. Ik vrees dat iedere ouder dat heeft met een kind met kanker. Je kan nooit zeggen dat het helemaal weg is. Maar ieder kwartaal dat we goed nieuws hebben, betekent weer een langere periode 'schoon'. Elke dag zijn we dankbaar dat we deze kans hebben gekregen. We hadden nooit durven dromen dat ze hier zo goed op zou reageren.'

## VOLOP IN ONTWIKKELING

Wereldwijd werken meer dan 900 bedrijven aan nieuwe cel- en gentherapieën, waarvan er ruim 200 in Europa gevestigd zijn. Zij hebben in totaal meer dan duizend klinische studies lopen. Medio 2019 bevonden zich er van deze onderzoeken 93 in de laatste fase voor markttoelating. Er worden voornamelijk toepassingen gezocht voor verschillende vormen van kanker, hart- en vaatandoeningen en ziektes van het zenuwstelsel (figuur 3).

### AANTAL TRIALS (Q1 2019)



Bron: Alliance for Regenerative Medicine, 2019

**Figuur 3** Wereldwijd worden meer dan duizend klinische onderzoeken op het gebied van cel- en gentherapieën uitgevoerd.

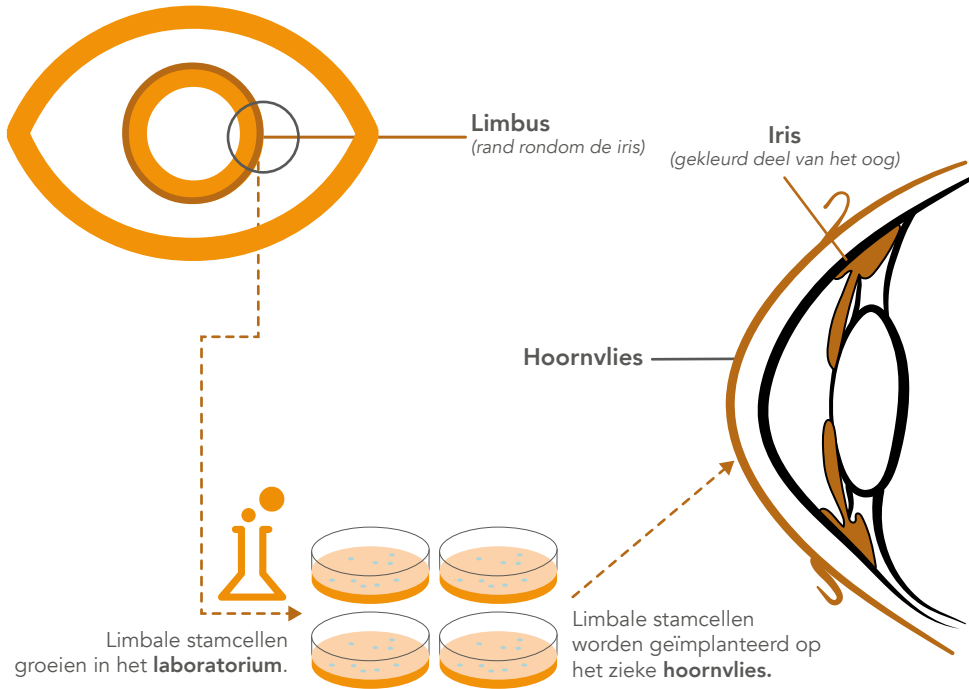
## TOEGELATEN THERAPIEËN IN EUROPA

Tot halverwege 2019 zijn er veertien verschillende cel- en gentherapieën toegelaten in Europa, voor een aantal verschillende aandoeningen. Daaronder is een gentherapieproduct dat in het oog wordt geïnjecteerd, bedoeld voor patiënten die door een erfelijke aandoening geleidelijk blind worden. De therapie bevat een virusachtig deeltje met een gen dat een ontbrekende eigenschap aan cellen kan toevoegen. Na injectie achterin het oog dringt het kreupele virus de lichtgevoelige cellen binnen en laat het gen de cellen beter functioneren. Het zicht wordt daarmee niet volledig hersteld, maar patiënten kunnen wel makkelijker objecten in hun omgeving onderscheiden en blijven mobieler.

Een tweede voorbeeld van een toegelaten nieuwe therapie is een weefseltherapieproduct voor de reparatie van schade aan kraakbeen in de knie. Dit is vooral een uitkomst voor jongere mensen die een ongeluk of sportblessure hebben. De behandeling start met een kijkoperatie, waarbij een beetje kraakbeen wordt afgenomen dat in het lab opgekweekt wordt. Vervolgens wordt een mengsel van bolletjes met kraakbeencellen tijdens een tweede kijkoperatie op de beschadigde plek gespoten. De cellen groeien vast en gaan in de maanden erna bijdragen aan reparatie van het kraakbeen.



Tot halverwege 2019 zijn er  
veertien cel- en gentherapieën  
toegelaten in Europa



**Figuur 4** Stamcelbehandeling voor ogen die beschadigd zijn door vuur of chemische stoffen. Het hoornvlies van deze patiënten is beschadigd of ziek.

Een soortgelijke techniek wordt gebruikt om patiënten met een kapot hoornvlies te behandelen, het transparante laagje op de buitenkant van het oog (**figuur 4**). Normaal gesproken repareren stamcellen doorlopend het hoornvlies, maar bij te grote schade zoals verbranding of een ongeluk met bijtende stoffen lukt dit niet meer. Dit gaat ten koste van het zicht. Bij de behandeling wordt een vierkante millimeter hoornvlies uit het oog van de patiënt genomen en in het laboratorium vermeerderd. De cellen worden vervolgens op een doorzichtig eiwitmembran geplaatst, en teruggestuurd naar het ziekenhuis. Eenmaal teruggeplaatst in het oog blijven de cellen delen en groeien uit tot een nieuw hoornvlies.

Kinderen die door ernstige tekortkomingen in hun afweer (ADA-SCID) zeer vatbaar zijn voor eenvoudige infecties, kunnen sinds een paar jaar worden behandeld met een gentherapie-product. Hierbij worden stamcellen uit het beenmerg van een patiënt in het laboratorium genetisch gemodificeerd. Dit corrigeert de afwijking in de lichaamseigen beenmergstamcellen. Na terugplaatsing van de stamcellen in de patiënten krijgen deze een normaal functionerend immuunsysteem en minder last van ernstige infecties.

## KANSEN VOOR NIEUWE THERAPIEËN

De eerste nieuwe toepassingen krijgen de komende jaren gezelschap van een gestaag groeiend arsenaal geavanceerde therapieën. De wetenschappelijke aandacht is groot en blijft naar verwachting groeien. Een inventarisatie turfde begin 2019 wereldwijd meer dan duizend klinische onderzoeken met cel- en gentherapie, waarvan de meerderheid zich in een vroege ontwikkel-fase bevond, met ruim negentig studies in de eindfase.

Nieuwe kankertherapieën voeren met meer dan zeshonderd klinische studies de lijst aan, gevolgd door hart- en vaatziekten en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. Veel van die aandoeningen zijn zeldzaam, maar er wordt ook onderzoek gedaan naar cel- en gentherapieën voor de genezing van HIV, of veel voorkomende erfelijke aandoeningen als de bloedziekte thalassemie.

De meeste van deze toepassingen zijn in ontwikkeling voor levensbedreigende en invaliderende aandoeningen, waarvoor op dit moment geen geschikte behandeling beschikbaar is, of regelmatige ziekenhuisopname is vereist. Cel- en gentherapie is vaak genezend, of zorgt op z'n minst voor een langdurige verbetering van de kwaliteit van leven. Die eigenschappen spreken ook uit het aandeel van deze nieuwe therapieën in de PRIME-lijst van de Europese geneesmiddelen- autoriteit (EMA). PRIME is een programma van de EMA om de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen te stimuleren. Op de lijst stonden halverwege 2019 achttien cel- en gentherapieën, waaronder meerdere producten voor erfelijke bloedstollingsziekten (hemofilie) en nieuwe behandelingen voor kanker.

Met PRIME wil de EMA de kansen op markttoelating voor deze nieuwe geneesmiddelen vergroten, door al heel vroeg overleg met ontwikkelaars van cel- en gentherapieën op te starten. Dit geeft de EMA de kans te adviseren over de opzet van klinische onderzoeken, zodat die de juiste gegevens leveren en zo de kans op markttoelating vergroten. Gegevens uit klinische trials spelen ook een cruciale rol na markttoelating, in discussies over de toegevoegde waarde en de kostprijs van een nieuwe therapie.

Cel- en gentherapie zorgt vaak voor een langdurige verbetering van de kwaliteit van leven en is soms ook genezend

## SUCCES NOG NIET VERZEKERD

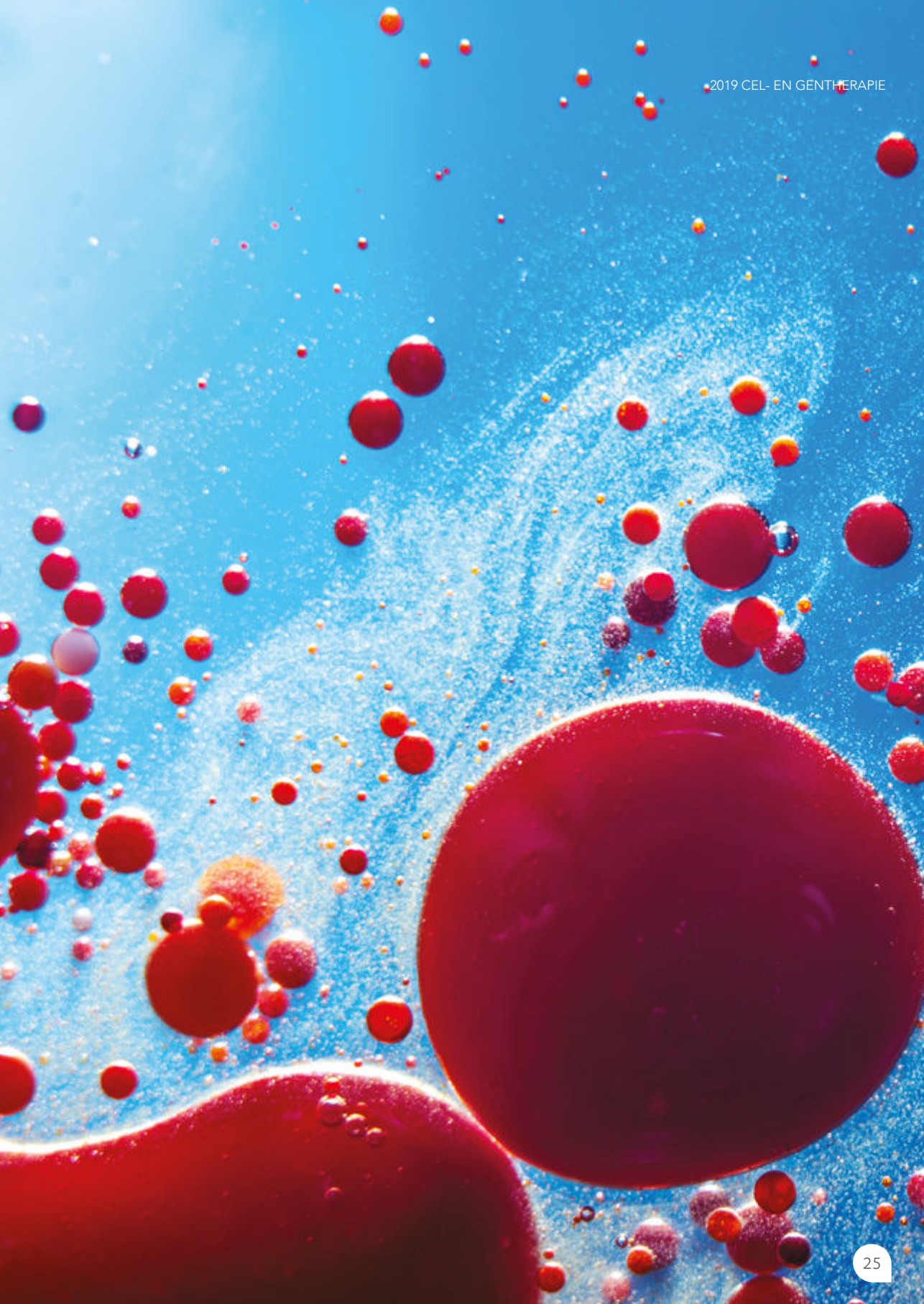
Alhoewel de medische vooruitzichten van deze nieuwe technologie vaak veelbelovend zijn, is het opnemen van deze therapieën in de dagelijkse zorg aan patiënten lastig gebleken. Hier zijn verschillende redenen voor, variërend van problemen bij de productie van het geneesmiddel, tot organisatorische hindernissen in het ziekenhuis en lange discussies over de toegang van deze therapieën tot het verzekerde pakket. Dit heeft er zelfs al toe geleid dat van vier cel- en gentherapieën de registratie is teruggetrokken. Deze middelen zijn dus niet meer beschikbaar voor de patiënt.



Dit illustreert dat innovatieve therapieën na geslaagde markttoelating niet automatisch een succes worden. Acceptatie en opname in de dagelijkse medische praktijk, gestaag verwerven van marktaandeel en omzet, plus maatschappelijke waardering zijn niet vanzelfsprekend.

De oorzaak zit voor een deel in de radicale innovatie van cel- en gentherapieën, die sterk afwijkt van traditionele geneesmiddelen. Het blijkt lastig deze nieuwe toepassingen te integreren in de traditionele farmaceutische kaders, die in de loop van de decennia zijn ontstaan. Het maakt namelijk een groot verschil of je een geneesmiddel op basis van een werkzame stof formuleert, of cellen van een patiënt tot geneesmiddel omvormt. Er is nog weinig ervaring met eerdere introducties.

De uitdagingen zitten niet alleen in de cel- en gentherapieën zelf, maar ook in de processen er omheen, met cellen, virussen of een combinatie daarvan. Uitgangspunt bij deze geneesmiddelen zijn cellen die op transport gaan voor een langdurig verblijf in een laboratorium of fabriek, om uiteindelijk weer retour te komen naar het ziekenhuis. Handelingen vinden dus plaats op verschillende locaties, en die logistiek vereist een strakke planning, training, controles en goede communicatie. Het opzetten en certificeren van zo'n faciliteit met strenge eisen (volgens *Good Manufacturing Practice*, GMP-procedures) en alle processen binnen en buiten het laboratorium is complex.



## KNELPUNTEN

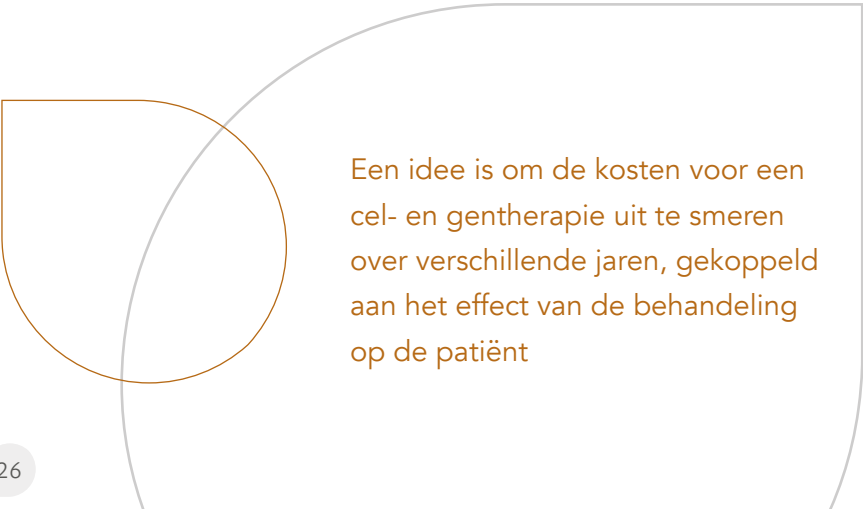
**Cel- en gentherapieën vragen van alle betrokkenen een andere kijk op procedures tussen diagnose en behandeling. Met deze nieuwe geneesmiddelen treden geneesmiddelen-ontwikkelaars en academische centra buiten de gebaande paden. Ze lopen daardoor onherroepelijk tegen nieuwe obstakels aan.**

### Waardering en vergoeding

Op dit moment zijn er nog geen cel- en gentherapieën op de markt met een jarenlang track record, op grond waarvan eenduidige lessen te trekken zijn over succes- en faalfactoren. Discussie over kosten-baten en de hoogte van de vergoeding door verzekeraars is in ieder geval een terugkerend onderwerp. Dat heeft te maken met de relatief hoge kostprijs van deze therapieën, die betaald wordt op een moment dat de baten nog onduidelijk zijn, in combinatie met de lange ontwikkeltijd, complexe productie en logistiek en de vaak relatief kleine afzetmarkten.

Klinische gegevens van deze innovatieve geneesmiddelen leveren op dit moment extra discussie. De markttoelating is vaak gebaseerd op kleine, innovatieve trials met hooguit enkele tientallen patiënten. Er is daardoor onzekerheid over de medische en economische impact bij regulier klinisch gebruik van cel- en gentherapieën. De vraag om meer klinische data kan de discussie over de vergoeding verlengen.

Tot slot ontbreekt het op dit moment aan kennis over effectiviteit van deze nieuwe technologieën op de lange termijn. De therapie is vaak gericht op genezing, maar het is nog niet zeker of dat effect over vijftien jaar of langer daadwerkelijk aanwezig is. Verzekeraars en bedrijven denken na over het opzetten van nieuwe regelingen voor betalingen. Een idee is om de kosten voor een dergelijk geneesmiddel uit te smeren over verschillende jaren, gekoppeld aan het effect van de behandeling op de patiënt.



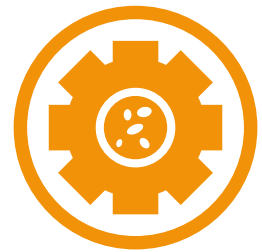
Een idee is om de kosten voor een cel- en gentherapie uit te smeren over verschillende jaren, gekoppeld aan het effect van de behandeling op de patiënt

## Productie, logistiek en regelgeving

Cel- en gentherapieën zijn echt anders dan klassieke geneesmiddelen op basis van kleine chemische stoffen (zoals statines of pijnstillers) en eiwitten (zoals antilichamen of enzymen). Traditionele farmaceutische producten worden vaak centraal op grote schaal gemaakt en wereldwijd aan groepen patiënten voorgeschreven. Ze zijn vaak lang houdbaar en goed te transporteren.

Met name geneesmiddelen op basis van patiënt-eigen celmateriaal zijn juist producten waarvan één batch per persoon wordt gemaakt, die slechts enkele dagen bruikbaar is. Daarom moeten er korte lijnen zijn tussen ziekenhuis en productiefaciliteit. Deze productieplaats moet voldoen aan de strenge eisen van de *Good Manufacturing Practice* (GMP). Eventueel transport naar een centrale productiefaciliteit buiten de landsgrenzen stelt nog hogere eisen aan logistiek, koeling, douaneformaliteiten en labeling. Om die reden wordt er nagedacht over het vervoer van de patiënt naar een centrale behandelafaciliteit, om ingewikkelde logistiek te vermijden.

Het ontwikkelen, inrichten en certificeren van een GMP-faciliteit voor de productie van cel- en gentherapieën is een lang, specialistisch proces. Eenmaal in bedrijf blijkt de bedrijfsvoering van een GMP-faciliteit een aanzienlijke kostenpost, doordat veel handelingen handmatig worden verricht. Verder vereisen GMP-procedures uiteenlopende controles op kwaliteit en werking van dit soort nieuwe toepassingen. Vooral bij therapieën die patiënt-eigen cellen gebruiken moet besmetting of verwisseling worden uitgesloten. Per-stuk productie en levering van een dergelijk geneesmiddel heeft grote gevolgen voor de kosten van de therapie.



Tot slot vallen veel van deze nieuwe geneesmiddelen onder regelgeving voor het werken met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Een afweercel met een extra stukje DNA is namelijk een ggo. Dat geldt ook voor een gentherapeutisch preparaat met een virusachtig deeltje. Het betekent dat het ziekenhuis en de productiefaciliteit over een speciale vergunning moeten beschikken, voordat patiënten zo'n behandeling kunnen krijgen. In Nederland duurt het in 2019 vaak wel een jaar voor zo'n vergunning er is, terwijl dit in andere westerse landen doorgaans in een paar maanden kan. Dat heeft te maken met de strenge Nederlandse interpretatie van Europese wetgeving.

## Langdurig en kostbaar onderzoek

Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is in het algemeen een langdurig en kostbaar proces, en cel- en gentherapieën zijn daarop geen uitzondering. Daar komt bij dat een aantal van dit soort geneesmiddelen door academische centra en kleinere bedrijven worden ontwikkeld, die minder ervaring en slagkracht hebben dan grotere bedrijven om aan eisen van markttoelating te voldoen. Dat betekent regelmatig dat de laatste fase van het klinisch onderzoek en de dossiervorming voor markttoelating te hoog gegrepen zijn. De ontwikkeling stopt dan. Het product wordt verkocht of in licentie gegeven.



Bij geslaagde markttoelating van cel- en gentherapieën is het niet altijd duidelijk of het product gaat slagen in concurrentie met andere, bestaande behandelingen en andere medische innovaties. Het langdurig vastzitten in discussies over vergoeding, of verplichtingen voor het doen van extra klinisch onderzoek kan opname van deze nieuwe technologieën in de medische praktijk vertragen. Als gevolg daarvan kan een tegenvallende omzet de bedrijfsvoering zo op de proef stellen dat een bepaalde therapie weer van de markt wordt gehaald. Van het bedrijf wordt dan ook vaak een lang uithoudingsvermogen verlangd.

Lange discussies over vergoeding,  
maar ook verplichtingen voor extra  
klinisch onderzoek vertragen  
opname in de medische praktijk



## CONCLUSIE

Cel- en gentherapieën vormen de voorhoede van een serie radicale medische innovaties, die nieuwe kansen bieden voor het behandelen van ernstige, levensbedreigende aandoeningen. In een aantal gevallen leidt eenmalige therapie tot genezing. Tegelijkertijd loopt deze nieuwe categorie geneesmiddelen door het innovatieve karakter tegen de grenzen aan van bestaande wet- en regelgeving en de reguliere processen in de zorg. Deze technologie is kortom geen *business as usual*.

Bewustwording van de specifieke eisen aan ontwikkeling, productie en toepassing van cel- en gentherapieën bij betrokken partijen (onderzoekers, beleidsmakers, bedrijven, artsen en verzekeraars) is een eerste voorwaarde om deze nieuwe technologie de komende jaren sneller bij de patiënt te brengen.

### Anders dan traditionele geneesmiddelen:

- Medische potentie. Cel- en gentherapieën behandelen de onderliggende genetische oorzaak van aandoeningen. Daardoor kunnen ze een langdurig positief effect hebben op de gezondheid van patiënten, in sommige gevallen zouden ze zelfs curatief kunnen zijn.
- Eenmalige behandeling. Cel- en gentherapieën worden vaak slechts één keer of enkele keren in een korte tijd toegediend. Dit in tegenstelling tot veel geneesmiddelen voor chronische aandoeningen, die vaak dagelijks en een leven lang geslikt moeten worden.
- Hoge kosten vooraf. Omdat de therapie eenmalig wordt toegediend, komen alle behandelkosten op dat moment terecht. En dit op een tijdstip dat het uiteindelijke effect van de behandeling op lange termijn nog niet duidelijk is.
- Complexe productie. Cel- en gentherapieën worden via ingewikkelde productieprocessen gemaakt. Sommige celtherapieën maken gebruik van cellen van de patiënt zelf. Dat betekent dat de behandeling van elke patiënt uniek is en een eigen productieproces moet ondergaan. Gespecialiseerde centra en hoog opgeleid personeel is nodig om deze productie goed uit te voeren. Omdat er vaak gebruik wordt gemaakt van levende cellen, is de productie gevoelig voor storingen en afwijkingen.
- Opslag. Sommige cel- en gentherapieën bevatten levende cellen, die specifieke eisen hebben met betrekking tot opslag en transport. Daarbij moet ook rekening gehouden worden met de beperkte tijd dat cellen buiten het lichaam blijven leven.
- Specifieke regels voor toelating en geneesmiddelbewaking. De EMA heeft een hele set specifieke regels en wetten opgesteld voor de toelating van cel- en gentherapieën tot de markt, en controle van de middelen daarna. Dit heeft onder meer te maken met het feit dat veel uit biologisch materiaal bestaat. In een aantal gevallen wordt dit materiaal genetisch veranderd. Dan valt de therapie in de categorie 'genetisch gemodificeerd'. Bij de regels voor geneesmiddelbewaking wordt rekening gehouden met specifieke risico's van cel- en gentherapieën.



