

GEN- EN CEL THERAPIE

VAN DROOM TOT PRAKTIJK

Cees Smit en Annemarie van Eekelen

2024

Dit boek kon worden uitgegeven dankzij subsidies van de Stichting Haemophilia en de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch (LSBR).

INHOUD

VERANTWOORDING	9
OBSERVATIE 1 – DUIZEND BOMMEN EN GRANATEN	11
INLEIDING	13
1 ★ WAT ZIJN GEN- EN CELTHERAPIE	17
CELTHERAPIE	17
GENTHERAPIE	18
BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN: ATMPS	20
OBSERVATIE 2 – DE DNA-DIALOGEN	22
2 ★ UITSPRAKEN UIT DE ONDERZOEKSWERELD	24
NIEUWE TECHNOLOGIE: RISICO VERSUS BATEN •	
LIEKE BAAS	25
GENTHERAPIE BIEDT UITZICHT OP PERMANENTE GENEZING •	
ROB HOEBEN	26
EEN PATIËNT THERAPIE ONTHOUDEN KAN NIET •	
FRANK STAAL	27
GEMOTIVEERDE PATIËNTEN •	
BART VAN DE WARRENBURG	28
EEN TOEKOMSPERSPECTIEF VOOR MENSEN MET SIKKELCELZIEKTE •	
ERFAN NUR	30
GROTE VOORDELEN, MAAR OOK ONZEKERHEDEN •	
MICHIEL COPPENS	31
EL DORADO KOMT STEEDS DICHTERBIJ •	
VICTOR VAN BEUSECHEM	32
KLAAR VOOR DE UITDAGINGEN VAN DE TOEKOMST •	
GERALD DE HAAN	33
KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK DICHT BIJ DE PATIËNT •	
ANOUK DONNERS	34
OBSERVATIE 3 – HET IMAGO VAN EEN ZIEKTE: SIKKELCEL	36

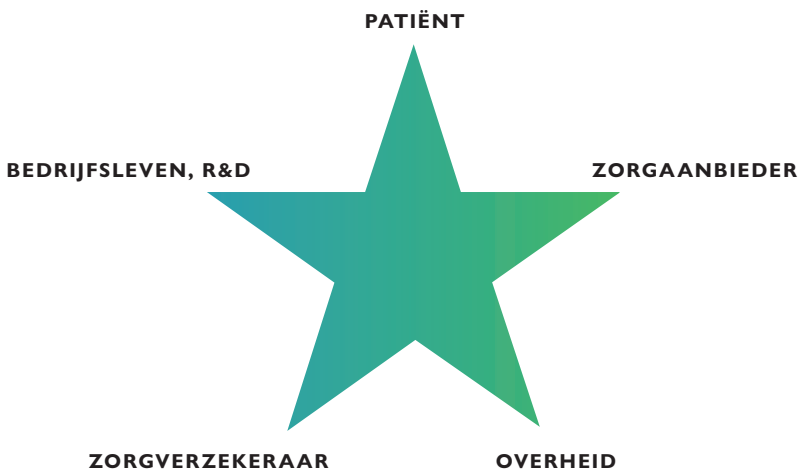
3 ★ VAN GENEESMIDDELENONDERZOEK TOT MEDICIJN	38
GENEESMIDDELENINNOVATIE	39
ONTWIKKELKOSTEN	41
HET KANTELPUNT VAN EEN MEDISCHE REVOLUTIE •	
CLIVE ERNSTZEN	44
EEN BOEGBEELD VAN GEËNGAGEERDE GENEESKUNDE •	
CARLA HOLLAK	45
NEDERLANDSE BIOTECHNOLOGIEBEDRIJVEN	46
VAN ONDERZOEKSIDEE NAAR START-UP – SANAGEN •	
DAVID MOSMULLER	46
DE KOPLOPERS – AMT EN UNIQUE	47
ONDERNEMEN IS VOORUITZIEN – VECTORY •	
SANDER VAN DEVENTER	48
NECSTGEN	49
OBSERVATIE 4 – IN AMERIKA GEBEURT ALLES ZOVEEL EERDER	50
4 ★ KOSTEN	52
VERGOEDINGSSYSTEMEN	53
ZORGVERZEKERAARS NEDERLAND EN DE DURE GENEESMIDDELEN •	
ATSE HUISMAN	57
BEORDELEN VAN NIEUWE TECHNOLOGIE •	
RENSKE TEN HAM	58
GENTHERAPIE WORDT GOEDKOPER •	
SANDER VAN DEVENTER	61
EEN BRUG SLAAN TUSSEN OVERHEID EN INDUSTRIE •	
HANS SCHIKAN	62
CASUS – LIBMELDY®	65
WAT IS EEN MAATSCHAPPELIJK VERANTWOORDE PRIJS? –	
ANDREAS SCHUIL	66
OBSERVATIE 5 – DE PAARSE KROKODIL: ZINNIGE OF PASSENDE ZORG	70
5 ★ DE PATIËNTENORGANISATIES ROND GEN- EN CELTHERAPIE	72
DE ORGANISATIE VAN DE NEDERLANDSE PATIËNTENBEWEGING	73
ER IS GEEN PROBLEEMEIGENAAR – VSN •	
MARCEL TIMMEN	74
DOOR ONTLEZING WORDT ONZE VOORLICHTING ANDERS – VKS •	
HANKA DEKKER	76
GENTHERAPIËN BIJ OOGZIEKTEN	77
WET- EN REGELGEVING BELEMMEREN ONDERZOEK – HEMATON •	
JAN MOL	79
HOE TE ADVISEREN OVER GENTHERAPIE – NVHP •	
ARNOUD PLAT EN STEPHAN MEIJER	81

HEMOFILIE-ERVARINGSVERHAAL – GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE B	83
HEMOFILIE-ERVARINGSVERHAAL – GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE A	87
CASUS – OCTROOIEN	91
6 ★ BELEID	92
ATMPS: REGULERING EN BEKOSTIGING •	
JOHN LISMAN	93
HET ZONMW PROGRAMMA TRANSLATIONEEL GENTHERAPEUTISCH	
ONDERZOEK •	
JAN SIXMA	96
EEN ROUTEKAART VOOR HET ZELDZAME ZIEKTENBELEID IN	98
NEDERLAND – VIG	
EUROPEES ONDERZOEK NAAR ZELDZAME ZIEKTEN •	
SONJA VAN WEELY	98
ER ONTBREEKT BELEID EN GELD VOOR ZELDZAME AANDOENINGEN– VSOP •	
COR OOSTERWIJK EN MARIËTTE DRIESSENS	99
DURE GENEESMIDDELEN MOETEN GOEDKOPER •	
PAULINE EVERS	101
WAT TIJDENS MIJN STUDIE TOEKOMST WAS, IS NU REALITEIT – VIG •	
PETER BERTENS	103
LATEN WE STOPPEN MET HET GEPOLARISEERDE DEBAT –HOLLANDBIO •	
ANNEMIEK VERKAMMAN	105
OBSTAKELS IN NEDERLAND •	
SANDER VAN DEVENTER	107
INTERNATIONAAL SAMENWERKEN TEN BEHOEVE VAN PATIËNTEN –	
EATRIS • ANTON USSI	109
HET IS BELANGRIJK DAT WE CONSISTENT ZIJN – CBG •	
TON DE BOER	111
OBSERVATIE 6 – HET OUDE EN HET NIEUWE NORMAAL	116
7 ★ TUSSEN BEVLOGENHEID EN TRAAGHEID	118
AANBEVELINGEN GEZONDHEIDSRAAD 1997	123
NOTEN	127
VERDER LEZEN	132
LIJST MET AFKORTINGEN	134
ONZE GESPREKSPARTNERS	136
OVER DE AUTEURS	140

VERANTWOORDING

Dit boek vormt het derde deel in een serie die wij hebben gepubliceerd over de positie van de patiëntenbeweging in de Nederlandse gezondheidszorg. Dit derde deel gaat vooral over de betekenis van gen- en celtherapie voor patiënten. Gen- en celtherapie maken deel uit van de medische biotechnologie die jarenlang grote beloften inhield en die tegenwoordig – met vallen en opstaan – wezenlijk nieuwe therapieën mogelijk maakt. Jaarlijks kunnen nu duizenden mensen wereldwijd een behandeling voor ziekten krijgen waarvoor tot nu toe geen of onvoldoende mogelijkheden waren.

In dit derde deel gaan wij weer uit van een vijfpartijenstelsel waarbinnen de patiëntenbeweging opereert. Lange tijd is in de gezondheidszorg een organisatiemodel gehanteerd in de vorm van een driehoek: patiënten, zorgaanbieders en zorgverzekeraars zitten daarbij ieder op een hoekpunt met de overheid in het midden. Wij denken dat de krachtsverhoudingen tussen deze partijen inmiddels drastisch zijn veranderd. Daarom kiezen wij ook in dit boek voor een vijfpuntige ster als organisatiemodel (afbeelding 1). De vijfpuntige ster, pentagram genoemd, wordt wel gezien als het teken van de ‘nieuwe mens’, dat vertalen wij in onze boeken naar de nieuwe patiënt, de patiënt die baas is over zijn eigen leven, die een volwaardige positie inneemt in het complexe veld van de zorg. In dit pentagram plaatsen wij de patiënt op de bovenste punt van de ster, op de andere punten komen: bedrijfsleven en onderzoek en ontwikkeling (R&D) ten behoeve van de productie van genees- en hulpmiddelen; de zorgaanbieders; de zorgverzekeraars en de overheid.



AFBEELDING 1. Het pentagram

In het eerste hoofdstuk van dit boek bespreken wij technologieën die bij gen- en celtherapie worden gebruikt. Vervolgens komen in hoofdstuk 2 onderzoekers aan het woord die vertellen over hun ervaringen met de nieuwe technologie en hun verwachtingen over de toekomstige ontwikkelingen uitspreken. Het proces van geneesmiddelenonderzoek tot medicijn en enkele biotechnologiebedrijven in Nederland die zich daarmee bezighouden, komen aan bod in hoofdstuk 3. De hoge kosten van de behandeling bij het toepassen van gen- en celtherapie zijn een belangrijk knelpunt waarop wij in hoofdstuk 4 nader ingaan. In hoofdstuk 5 komen patiëntenorganisaties aan bod die op het ogenblik al te maken hebben met de introductie van gen- en celtherapie. Het hoofdstuk wordt afgesloten met twee ervaringsverhalen van mensen die met genterapie zijn behandeld. Hoofdstuk 6 gaat over beleidskwesties, over de bijdragen vanuit Europa, over de noodzaak van innovatie en het gebrek aan lange termijnvisie. Wij vatten onze visie samen in het slothoofdstuk onder de titel 'Tussen bevlogenheid en traagheid', daarmee aangevend hoever de verschillende partijen nog van elkaar zijn verwijderd bij het toepassen van nieuwe technologieën.

Cees Smit heeft in een aantal columns, die te herkennen zijn aan hun gekleurde achtergrond, zijn persoonlijke visie op de diverse ontwikkelingen gegeven.

Door gesprekken met een aantal hoofdrolspelers in Nederland heeft dit boek vorm gekregen. Wij waren benieuwd naar de mogelijkheden en de knelpunten van dit nieuwe, zich zo snel ontwikkelende gebied, zowel op kortere als langere termijn. Onze gesprekspartners hebben alle tijd genomen om ons inzicht te geven in het complexe terrein van gen- en celtherapie. Veel dank daarvoor.

Onze dank gaat uit naar Hans Meex voor het maken van een aantal illustraties voor dit boek. Onze vaste vormgeefster Suzan Beijer heeft onze tekst opnieuw tot een mooi boek gemaakt. Wij bedanken de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusie Research (LSBR) en de Stichting Haemophilia voor de financiële steun die de uitgave van dit boek mogelijk heeft gemaakt bij de Academische Uitgeverij Eburon.

Hoofddorp, november 2023

Cees Smit

Annemarie van Eekelen

DUIZEND BOMMEN EN GRANATEN

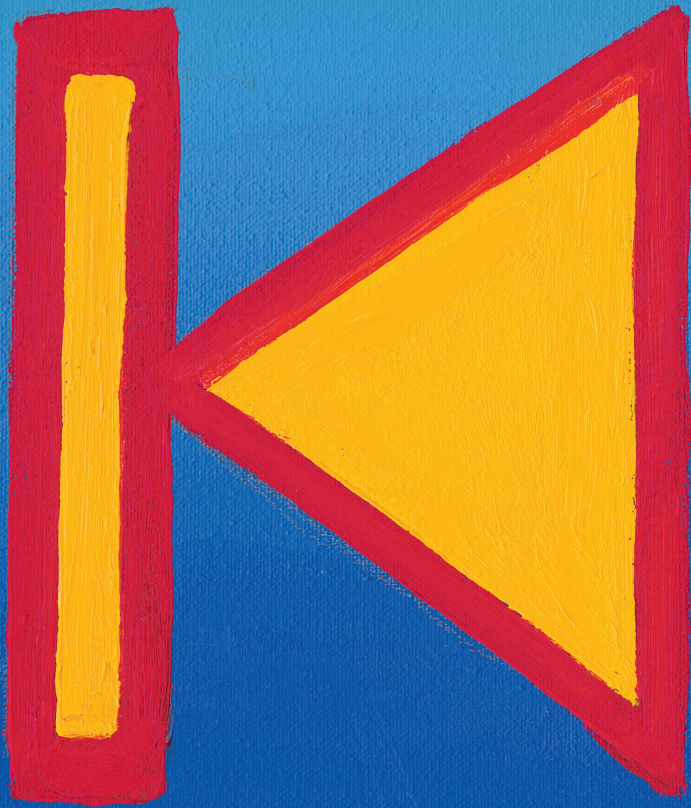
‘Waarschijnlijk is het onjuist om op dit moment te spreken van een crisis in de gezondheidszorg. Een grote stroom publicaties van de kant van de overheid, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen mag dan wel wijzen op de knelpunten in het huidige voorzieningensysteem binnen onze gezondheidszorg. Het is mijn persoonlijke overtuiging dat bij grote delen van het Nederlandse volk nog de mening overheerst dat alles mogelijk is en ook mogelijk moet zijn bij de behandeling van huidige en/of toekomstige ziekten. Door het aangeven van de knelpunten en de trends die daarin opgesloten liggen, hoop ik dat het aantal mensen dat zich bezint op de vraag “Haalt onze gezondheidszorg 1984” vergroot zal worden’.

Met dit citaat begon mijn stageverslag voor mijn doctoraalstudie bedrijfseconomie aan de Vrije Universiteit uit 1977. De uitwerking van dit stageverslag ging over de voor- en nadelen van de invoering van thuisbehandeling van hemofilie en nierdialyse. In ieder geval leidend tot een daling van de kosten van de zorg. De thuisbehandeling van hemofilie is volop doorgegaan. Zo niet de thuisdialyse, op dit moment dialyseert maar vier procent van de mensen met nierproblemen thuis.

Met het begincitaat uit 1977 wil ik zeggen dat we dit soort ‘Duizend bommen en granaten’ waarschuwingen voor de hoogoplopende kosten in onze gezondheidszorg de afgelopen jaren weer voortdurend van alle kanten horen. De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid, de minister van vws, de voorzitter van het Zorginstituut en de voorzitter van de Nederlandse Zorgverzekeraars: ze zien de crisis voortdurend dichterbij komen.

Inmiddels zit er al een gat van 46 jaar tussen 1977 en 2023 en we hebben nog steeds een knellend, maar in mijn ogen nog redelijk goed functionerend zorgsysteem. En af en toe zijn er tegengeluiden. Zo wees Marcel Levi – die we inmiddels wel de schaduwminister van vws mogen noemen – in zijn wekelijkse column in *Het Parool* op 10 december 2022 op een zonnestraal: een rapport van het Centraal Planbureau. ‘Toch niet de minste in de eindeloze rij adviesorganen en volgens velen het economisch geweten van Nederland’.

Het CPB stelt in het rapport *Zorguitgaven, ons een zorg?* van oktober 2022 dat onze zorg weliswaar duurder wordt, maar dat daar ook opbrengsten in termen van kwaliteit van leven, levensverwachting en gezonde levensjaren tot op hoge leeftijd tegenover staan. Gezondheidswinst die zich vertaalt in toegenomen arbeidspotentieel en productiviteit. ‘Het kost wat, maar dan heb je ook wat’, zo besluit Marcel Levi zijn column. Maar niet nadat hij dringend gepleit heeft voor radicale maatregelen om verspilling, onnodige zorg, slechte coördinatie, onredelijke prijzen voor medicijnen, implantaten en apparaten, en overmatige bureaucratie te bestrijden. En dan: ‘Zou die stijging van de zorgkosten nog weleens flink kunnen meevallen’. Duizend bommen en granaten, het kan dus ook anders!



INLEIDING

‘De genezing van erfelijke ziekten moeten we voorlopig maar vergeten’, zo luidde de kop van een artikel in het dagblad *Trouw* in 1999. Het artikel vervolgt: ‘Gentherapie is veelbelovend. Al tientallen jaren. Maar ondanks vele pogingen is er tot op heden niemand mee genezen. Sterker nog: in Amerika is de eerste dode al gevallen. We hebben de zaak onderschat, erkennen genetici sinds enige tijd’.¹ Het onderzoek dat zich in de jaren negentig vrij voorspoedig had ontwikkeld, was in een impasse geraakt toen in oktober 1999 het bericht verscheen dat een 18-jarige jongen was overleden na gentherapie.

Het was Jesse Gelsinger die leed aan een erfelijke leverziekte als gevolg van een tekort aan een bepaald enzym², waardoor zijn lichaam de stof ammoniak niet kon opruimen. Ondanks het feit dat hij op een zorgvuldig afgestemd dieet leefde en 32 pillen per dag slikte, had Jesse een paar keer een levensbedreigende situatie meegemaakt. Hierdoor was hij er al jong van overtuigd dat hij aan een proef met gentherapie wilde deelnemen. Jesse had moeten wachten tot hij achttien was geworden voor hij het *informed consent* voor de behandeling kon tekenen. Vier dagen na de injectie met het vector-virus en het aangepaste gen overleed hij als gevolg van een immuunreactie op het vector-virus. Zijn dood had ingrijpende gevolgen voor het onderzoek naar gentherapie dat jarenlang werd vertraagd.

Inmiddels is het onderzoek de kinderziekten voorbij. Doorbraken op het gebied van gentherapie zijn vooral te danken aan

- het in kaart brengen van het menselijk genoom, dat is de volledige genetische samenstelling van een organisme;
- de verbeterde virale vectoren voor gentherapieën, zowel buiten het levend organisme (*ex vivo*) als binnen het levend organisme (*in vivo*);
- de CRISPR-Cas9 methode waarmee op een betrekkelijk eenvoudige wijze een stukje DNA, dat is het grote biologische molecuul dat in alle levende cellen de basis vormt van erfelijkheid, kan worden vervangen.

De technologie maakt snelle vorderingen terwijl er nog betrekkelijk weinig is gedacht over wie er onder welke voorwaarden in aanmerking zou moeten komen voor gentherapie. Afgezien van de discussies over de vraag of deze nieuwe technologieën de hoge kosten waard zijn, worden als criteria genoemd: veiligheid, effectiviteit, vrijwilligheid, buitengewoon lijden, ziekten moeten genetisch zijn en niet of niet goed te behandelen, terwijl de gentherapie niet overerfbaar mag zijn. Het lijkt aardig, maar de discussie dient zich al aan. Bijvoorbeeld wat is buitengewoon lijden?

Dat is al langer omstreden als het om euthanasie gaat. We kunnen hier dezelfde discussie verwachten. Aan de ene kant openen gen- en celtherapie nieuwe mogelijkheden voor het genezen van mensen met een chronische of levensbedreigende ziekte, aan de andere kant wordt deze ontwikkeling met zorg gevolgd. De ervaring leert dat alles wat mogelijk is, wordt uitgevoerd. Misschien niet in Nederland, maar dan toch elders in de wereld waar de richtlijnen en afspraken minder streng zijn.

Tegenwoordig moet een onderzoeker in Nederland voldoen aan strenge eisen voordat met onderzoek kan worden begonnen. Onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, moet vooraf door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) of door een Medisch-ethische toetsingscommissie (METC) worden getoetst. Onderzoek valt onder de WMO als 'er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd'. Onderzoekers kunnen informatie krijgen over de eisen voor klinisch genterapie-onderzoek bij het Loket Genterapie. De vergunning wordt verleend door het Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen (BGGO) dat belast is met de afhandeling van vergunningaanvragen, daarbij geadviseerd door de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

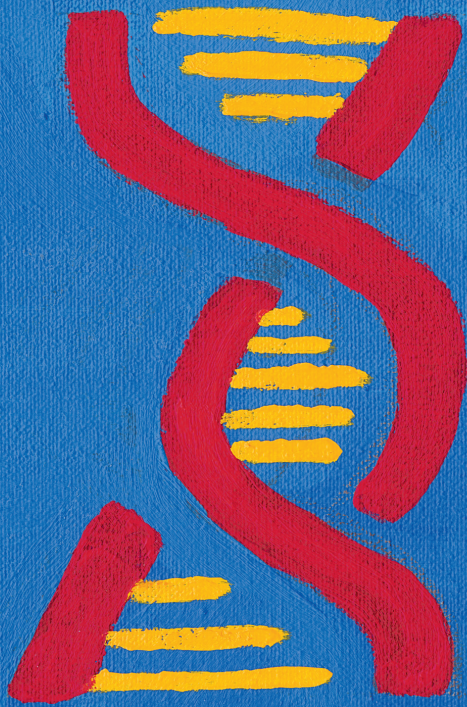
Ingewikkelder ligt de discussie over het genetisch veranderen van geslachtscellen en embryo's. Dit is actueel omdat wordt gewerkt aan de herziening van de Embryowet uit 2002. Een menselijk embryo ontstaat uit de samensmelting van een eikel en een zaadcel. De bevruchte eikel gaat zich delen. Daarbij ontstaan twee soorten cellen: de lichaamscellen, dat zijn de somatische cellen, en de kiembaancellen, waaruit de geslachtscellen, de eicellen en de zaadcellen, ontstaan. Met de CRISPR-Cas9-methode is het mogelijk om kiembaancellen te veranderen, dat heet kiembaanmodificatie. In 2017 publiceerde de COGEM samen met Gezondheidsraad het rapport *Ingrijpen in het DNA van de mens. Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie* waarin een verruiming van de Embryowet wordt geadviseerd. Als kiembaanmodificatie wordt gebruikt om ernstige ziekten te voorkomen, zou de menselijke waardigheid niet worden geschonden. Hierover is een maatschappelijke dialoog gevoerd, de DNA-dialoog. De meeste deelnemers vonden dat het DNA van embryo's alleen voor medische doeleinden, voor het voorkomen van ernstige, erfelijke ziekten, aangepast mag worden, dus niet voor mensverbetering.³

Ondertussen was al gebeurd waarover men zich zorgen maakte: in China had in november 2018 dokter He Jiankui de genen van embryo's van een tweeling veranderd met de CRISPR-Cas9 techniek. Wereldwijd, ook in China, is zijn werk veroordeeld als onethisch, risicovol en wetenschappelijk prematuur. Hij werd veroordeeld tot een gevangenisstraf van drie jaar. In april 2022 is hij vrijgekomen.⁴

Hieruit blijkt het belang van de regulering van het onderzoek. ZonMw draagt daaraan bij met het programma 'Pluripotent Stem cells for Inherited Diseases and Embryonic Research' (PSIDER) voor biomedisch onderzoek met 'geïnduceerde pluripotente stamcellen' (iPS). Pluripotente stamcellen zijn cellen die zich kunnen

delen en alle gespecialiseerde celtypes in het menselijk lichaam kunnen vormen. Eén van de twee programmalijnen gaat over het gebruik van pluripotente stamcellen voor onderzoek naar ernstige erfelijke ziekten. Dat richt zich op aandoeningen die worden veroorzaakt door één afwijkend gen (monogenetisch). PSIDER is gestart in 2020 en heeft een looptijd van acht jaar met een budget van 35 miljoen euro. Binnen het programma is bijzondere aandacht voor ethische, juridische en maatschappelijke vraagstukken.⁵

Wij zijn in dit boek niet verder ingegaan op onderzoek met embryo's, dat ligt meer in de toekomst, terwijl gen- en celtherapie bij mensen al wordt uitgevoerd. Indrukwekkende resultaten zijn geboekt bij de behandeling van kankersoorten met CAR-T-cellen, de genetisch veranderde afweercellen, met gentherapie bij bepaalde oogziekten en bij spinale musculaire atrofie (SMA). Voor hemofilie B is een product geregistreerd waarvan inmiddels een dossier is ingediend bij het Zorginstituut. Een besluit over de toelating tot het basispakket wordt verwacht in augustus 2024. De ontwikkelingen gaan snel, dus het is mogelijk dat bij het verschijnen van dit boek weer nieuwe middelen in Nederland beschikbaar zijn. Voor wie meer over gen- en celtherapie wil lezen, hebben wij achter in dit boek aanbevolen literatuur opgenomen.



1 ★ WAT ZIJN GEN- EN CELTHERAPIE

Ieder mens heeft ongeveer 26.000 genen die zijn verdeeld over de chromosomen, het genoom. In elke lichaamscel van een mens liggen in de celkern normaal gesproken 23 paren van twee chromosomen, dus 46 chromosomen. Als een lichaamscel zich deelt, ontstaan twee nieuwe dochtercellen. Bij deze celdeling wordt elk chromosoom gesplitst in twee delen, zodat elk van deze dochtercellen de helft van het erfelijk materiaal krijgt. In de nieuwe cellen wordt het materiaal weer verdubbeld zodat er weer volledige chromosomen ontstaan. Een chromosoom bestaat uit een groot molecuul, het desoxyribonucleïnezuur (DNA), dat de vorm heeft van een wenteltrap, de 'double helix'. Veranderingen in de erfelijke eigenschappen van een cel heten mutaties. Wanneer een mutatie uiteindelijk in geslachtscellen terechtkomt, kan die worden doorgegeven aan het nageslacht. Om te bepalen of er sprake is van een erfelijke aandoening, is DNA-onderzoek nodig. Meer dan 3000 genetische ziekten worden veroorzaakt door een puntmutatie, één enkele verandering in het DNA.

CELTHERAPIE

Eerder dan met gentherapie zijn successen met celtherapie behaald. Er zijn verschillende soorten behandeling die tot celtherapie te rekenen zijn. De oudste toepassing is de beenmergtransplantatie, waarbij cellen uit het beenmerg worden gehaald. Bij een beenmergtransplantatie wordt beschadigd of ziek beenmerg vervangen door gezond beenmerg van een donor. Het gaat erom dat gezonde bloedvormende cellen, de stamcellen, in het beenmerg de zieke cellen vervangen. Sinds 2008 wordt minder beenmerg gebruikt, stamcellen worden tegenwoordig het liefst rechtstreeks uit het bloed gehaald, nadat de stamcellen met groeifactoren zijn vrijgemaakt uit het beenmerg door middel van een mobilisatiekuur. Deze vorm van 'beenmerg'-transplantatie heet stamceltransplantatie. Het aantal bloedziekten waarbij stamceltransplantatie mogelijk is, neemt toe, terwijl stamcellen ook bij de behandeling van andere vormen van kanker worden gebruikt.

Een veelbelovende behandeling bij kanker is de immuuntherapie die erop gericht is de kankercellen door het eigen afweersysteem van de patiënt te laten vernietigen. Het gaat om het activeren van het eigen immuunsysteem. Er zijn diverse vormen van immuuntherapie waarvan verschillende nog in een experimentele fase zitten.

CAR-T-CELLEN

Een bijzondere vorm van immuuntherapie is het gebruik van genetisch veranderde afweercellen, de T-cellen.¹ T-cellen zijn witte bloedcellen die vreemde cellen, zoals kankercellen, kunnen aanvallen en opruimen. Bij een patiënt wordt bloed afgenomen waaruit in het laboratorium de T-cellen worden gehaald. De T-cellen worden met behulp van een virale vector, een geïnactiveerd virus als vervoermiddel, voorzien van een Chimeric Antigen Receptor (CAR) op het celoppervlak. Deze CAR (combinatie van een antilichaam en een T-cel receptor) zorgt ervoor dat de T-cellen een specifiek eiwit aan het oppervlak van de tumorcellen kunnen herkennen en de tumorcellen vervolgens doden. De patiënt krijgt de eigen CAR-T-cellen via een infuus in de bloedbaan terug. Op deze wijze wordt het afweersysteem van de patiënt versterkt waardoor het beter in staat is de tumorcellen op te ruimen.

GENTHERAPIE

CRISPR-CAS9

Jennifer Anne Doudna, hoogleraar biochemie en moleculaire biologie aan UC Berkeley, ontwikkelde samen met haar Franse collega Emmanuelle Charpentier, microbioloog en geneticus, de CRISPR-Cas9 methode om stukjes DNA in een genoom te wijzigen. Samen kregen ze in 2020 de Nobelprijs voor Scheikunde.

Een van de toepassingen van CRISPR-Cas9 is *prime editing*. Terwijl in de oorspronkelijke CRISPR-Cas9 methode het hele DNA wordt doorgeknipt, is prime editing een verfijning van de techniek. Hierbij wordt slechts één streng van het DNA doorgeknipt. Met *prime editing* zijn in theorie vrijwel alle gendefecten te repareren.

VECTORTECHNOLOGIE

Bij gentherapie worden twee typen vectoren, de vervoermiddelen, gebruikt waarmee het nieuwe gen in een lichaamscel wordt gebracht. Beide typen vectoren bestaan uit een onwerkzaam gemaakt, geneutraliseerd virus. De vectoren hebben een zogenoemde 'expressiecassette' nodig. De expressiecassette bestaat uit verschillende componenten waaronder de promoter en het therapeutische gen (transgen) dat ingebracht moet worden. De promoter is essentieel om de expressie van het transgen te controleren. Een weefsel specifieke promoter is een promoter die alleen in bepaalde celtypen actief is. Het gebruik van een weefsel specifieke promoter in de expressiecassette kan de expressie van het transgen vergemakkelijken en ongewenste expressie beperken. Daarom is het kiezen van de juiste promoter een belangrijke stap in het proces.

Voor de behandeling van stamcellen en andere bloedcellen worden *lentivirale* vectoren gebruikt. De cellen kunnen buiten het lichaam worden behandeld en na behandeling weer in de bloedbaan worden gebracht. Het gen wordt opgenomen in het erfelijk materiaal van de cel. Als de cel zich deelt, krijgen alle nieuwe cellen het DNA met het nieuwe gen erin.

In andere gevallen wordt als transportmiddel een *adeno associated virus* (AAV) gebruikt. Deze vector wordt per infuus in de patiënt gebracht, het is een *in vivo* gentherapie. Een AAV is een onschadelijk virus waarvan verschillende subtypen bestaan die worden aangegeven met een nummer. Door onderzoek wordt vastgesteld welk subtype het beste door welk orgaan wordt opgenomen. De subtypen AAV5 en AAV8 worden goed opgenomen door de lever en subtype AAV1 door de spieren.

AAV werd meer dan 50 jaar geleden ontdekt en is sindsdien uitgegroeid tot één van de belangrijkste vectoren voor genoverdracht bij gentherapie. Door zijn unieke en eenvoudige structuur en het ontbreken van een relatie met ziekten is AAV de vector bij uitstek voor de meeste gentherapietoepassingen. Het nadeel van de AAV-vector is dat het maar beperkte ruimte heeft voor een functioneel gen. Heel grote genen passen er niet helemaal in. Dan wordt gezocht naar een verkorte versie van het gen met behoud van de meest belangrijke functies. Een voordeel van de AAV-vector in vergelijking met de lentivirale vector is dat de AAV-vector niet tot nauwelijks in het DNA van de celkern terecht komt en daar dus geen schade kan veroorzaken. Tot nu toe is gentherapie met AAV veilig gebleken en wordt goed verdragen in vrijwel elke klinische situatie waarin het is gebruikt. De veiligheid bij dit type vector hangt af van hoe het afweersysteem reageert op het omhulsel. Om de afweerreactie te onderdrukken krijgen patiënten bij de behandeling vaak een kuur met corticosteroiden.

RNA-THERAPIE

De erfelijke informatie die in het DNA ligt opgeslagen, wordt overgeschreven naar een ribonucleïnezuur (RNA)-keten, dat is een enkele streng die een kopie is van een stuk DNA. Net als de DNA-therapie heeft de RNA-therapie als doel de onderliggende oorzaak van een genetische ziekte weg te nemen. De fundamentele benadering is echter anders. De veranderingen in het DNA zijn blijvend, met het risico op permanente bijwerkingen. RNA-therapieën daarentegen zijn gericht op het repareren van RNA dat een product is van DNA. Het DNA bestaat uit delen die een code bevatten voor de vertaling in eiwitten, dat zijn de exonen. Deze exonen worden van elkaar gescheiden door intronen die verwijderd worden voordat de vertaling in eiwit van start gaat. Intronen worden dus niet vertaald.

Er zijn verschillende oorzaken waardoor het DNA niet goed wordt afgelezen. Bij *splicing* mutaties wordt een intron niet goed gescheiden van het exon en ontstaat een pseudo-exon. Of er kan een mutatie in een exon zijn.

Bij RNA-therapie worden zogenoemde antisense oligonucleotiden (AONS), kleine synthetische RNA-moleculen, gebruikt om de aanmaak van eiwitten te herstellen. RNA-therapie heet daarom ook wel AON-therapie. Het AON functioneert als een 'genetische pleister', waardoor het DNA anders wordt afgelezen.

Een AON kan een intron afplakken waardoor de splitsing van intron en exon wel goed verloopt. Door deze correctie verandert de informatie in het RNA en wordt

er wel een volledig en goed functionerend eiwit aangemaakt. Dit heet *splice-correction*.

Exon-skipping is gebaseerd op het afplakken van het deel van het DNA waar de mutatie ligt. Het AON past precies op het gemuteerde exon, dat wordt afgeplakt en daardoor niet meer mee wordt vertaald in eiwit. Het gevolg is dat het nieuw afgelezen eiwit wel een klein stukje korter wordt. De verwachting is dan dat het eiwit voldoende functie behoudt om de voortgang van de ziekte te remmen.

In de praktijk worden al voor diverse aandoeningen AONS geproduceerd, waarmee wisselende resultaten worden behaald. In dit boek geven we voorbeelden van de behandeling met AONS van een oogziekte en van onderzoek met AONS voor de behandeling van bewegingsstoornissen.

BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN: ATMPs

Door de ontwikkelingen op het gebied van gen- en celtherapie is een nieuwe groep geneesmiddelen ontstaan, de Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). ATMPs zijn biologische geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, die worden gebruikt voor celtherapie, genterapie en weefselmanipulatie.

ATMPs worden bereid in complexe en gespecialiseerde productieprocessen. Dat kan bij een farmaceutische industrie of in een faciliteit bij een ziekenhuis. Er wordt levend menselijk materiaal gebruikt, in veel gevallen lichaamsmateriaal dat eerst bij de patiënt zelf of bij een donor wordt weggenomen. Dit materiaal wordt in een laboratorium behandeld voordat het weer toegediend wordt aan de patiënt. Er ontstaat een product dat specifiek is voor die ene patiënt die wordt behandeld in een gespecialiseerd ziekenhuiscentrum met de infrastructuur en kennis voor ATMP-behandelingen. ATMPs worden gebruikt voor de behandeling van verschillende ziekten, waaronder ernstige erfelijke aandoeningen, kanker en chronische ziekten. Ze kunnen levensverlengend, soms zelfs genezend zijn, of de kwaliteit van leven sterk verbeteren.

Een centrum dat ATMPs zonder een handelsvergunning en buiten studieverband wil toedienen aan patiënten, heeft een uitzondering op de Europese handelsvergunning nodig. Dit wordt de 'ziekenhuisuitzondering' (*hospital exemption*) genoemd. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt hierop toezicht in Nederland. De IGJ moet het gebruik van producten onder de *hospital exemption* goedkeuren.

Sinds 2009 zijn ruim twintig ATMPs in de Europese Unie geregistreerd (afbeelding 2). In dit schema is Hemgenix[®] nog niet opgenomen, dat was eind 2022 in afwachting van EC-goedkeuring. Men verwacht dat tegen 2025 tussen 10 en 20 ATMPs per jaar goedgekeurd zullen worden. Er lopen wereldwijd ongeveer 2600 klinische studies voor ATMPs, waarvan 476 in de Europese Unie. Van deze 2600 studies bevinden er zich 243 in een gevorderd stadium (fase 3). Het grootste deel van deze studies betreft gen- en celtherapieën (99%).²