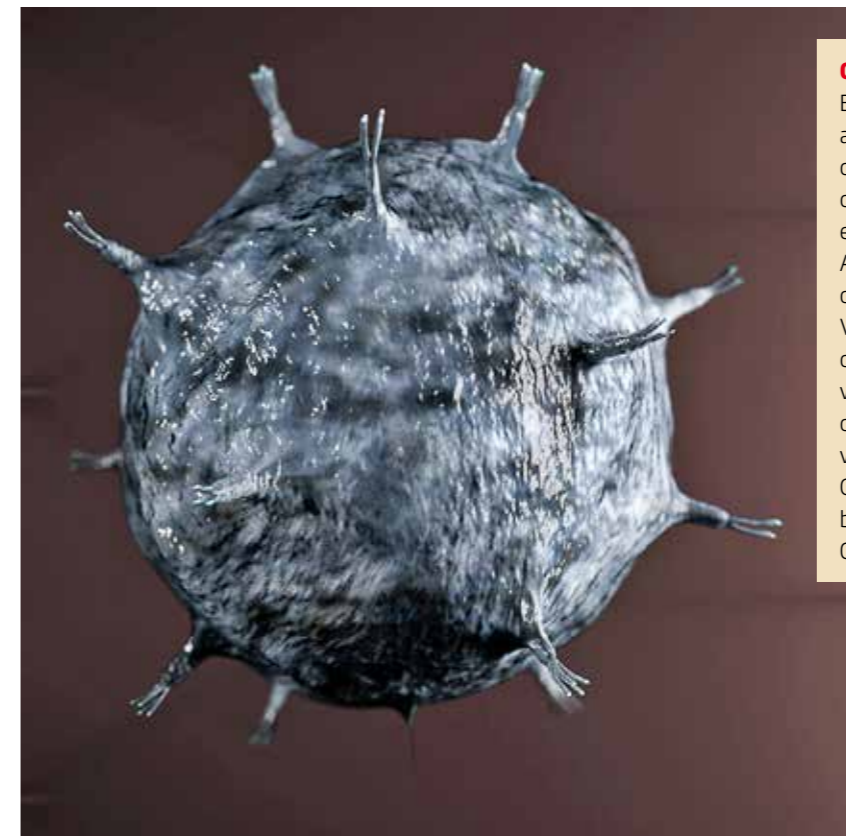


Ziekenhuizen ontwikkelen steeds meer zelf CAR-T

Zeven academisch medische centra (UMC's) slaan de handen ineen om zelf CAR-T-cellen te produceren. In Groningen, Amsterdam, Nijmegen en Maastricht worden er al mensen in studieverband behandeld met deze zogenaamde 'in-huisproductie'. Wat houdt deze ontwikkeling in?

tekst Rob Jamin, m.m.v. Jan Mol **beeld** Timo van Blooij, Cottonbro Studio, Oladimeji Ajegbile, Robina Weermeijer on Unsplash, Science History Institute, Kampus Production, Henk Veenstra



CAR-T in het kort

Bij CAR-T-celtherapie worden eigen T-cellen afgenomen ('geogst') en buiten het lichaam opgewerkt. Met tussenkomst van een onschadelijk gemaakt virus krijgen de T-cellen een speciaal eiwit ingebouwd, de Chimere Antigeen Receptor. Dat CAR-eiwit is afgestemd op de kankercellen die het doelwit vormen. Vervolgens worden de CAR-T-cellen gestimuleerd om zich te vermenigvuldigen. Daarna worden ze via een infuus weer ingebracht. Ze gaan daarna op hun doel af, hechten zich aan de kanker cel en vernietigen hem. Op de website van Hematon, onder thema's en behandelingen, kun je een animatie zien hoe CAR-T werkt.

dat ze wél de kankercellen in je lichaam herkennen. Dit lukt door een stukje CAR-eiwit in de T-cel te bouwen (zie kader). Als deze CAR-T-cellen weer in je lichaam worden gebracht, kunnen ze de kankercellen aanvallen en opruimen.

Veelbelovend

Er zijn meerdere redenen waarom onderzoekers, artsen en patiënten enthousiast zijn over CAR-T. Ten eerste is de therapie zeer doelgericht: de kankercellen die het doelwit zijn omdat ze het CD 19-eiwit dragen, hebben een sterke aantrekkingskracht voor de CAR-T-cellen. De behandeling slaat dus goed aan. CAR-T is ook een elegante aanpassing van lichaamseigen processen; het zijn je eigen →

Voor mensen met diverse vormen van bloedkanker is CAR-T-celtherapie een veelbelovende ontwikkeling. Deze behandeling wordt toegepast bij non-hodgkin-lymfoom, met name bij mensen met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en bij mensen onder de 25 met terugkerende acute lymfatische leukemie (ALL).

Wat is CAR-T? Bij deze behandeling draait het allereerst om de 'T': de T-cellen die in je lichaam zitten. T-cellen zijn witte bloedcellen die bijvoorbeeld door een virus beschadigde cellen kunnen aanvallen en opruimen. T-cellen kunnen ook kankercellen aanvallen, maar zijn soms niet specifiek genoeg om hun werk goed te doen. Bij CAR-T-celtherapie worden er T-cellen uit je lichaam gehaald en bewerkt in het laboratorium zo-

FEITJES



Na tientallen jaren onderzoeken en sleutelen aan CAR-T-celtherapie werden in 2015 de eerste successen geboekt bij leukemie.



Binnen de hematologie wordt de werkzaamheid van CAR-T-celtherapie in studieverband onderzocht bij multipel myeloom en mantelcellymfoom.

Momenteel kost een CAR-T behandeling 330 duizend euro. Dat kan omlaag naar 80 duizend

T-cellen die worden bewerkt en die je ook terugkrijgt. Er zijn daarom, in vergelijking met chemotherapie, weinig bijwerkingen. De derde reden dat deze therapie als veelbelovend wordt gezien, is omdat deze ook geschikt is voor mensen met een matige conditie en die niet meer in aanmerking komen voor andere behandelingen. Er zit, op het eerste oog, maar één heel groot nadeel aan deze behandeling: de prijs. CAR-T is schreeuwend duur. Een behandelingscyclus kost per patiënt momenteel zo'n 330 duizend euro.

Kosten

Waarom kost CAR-T zo veel? Dat heeft alles te maken met het feit dat maar enkele farmaceutische bedrijven de therapie leveren. Deze dominantie drijft niet alleen de prijs op, maar heeft ook nadelen voor transparantie. De farmaceutische industrie baseert haar prijzen op value based schattingen, niet op de echte en feitelijke kostprijsberekeningen. Met value bedoelt de industrie haar prognose van wat de samenleving bereid is te betalen. Oneerbiedig gezegd: men gokt op wat de gek ervoor zal geven. Dat leidt tot extravagante bedragen; iedereen die het nieuws volgt, kent de berichten over zeer dure medicijnen.

Voordelen in-huisproductie

Tot voor kort waren alleen enkele farmaceutische bedrijven in staat om CAR-T-cellen in voldoende volumes te produceren. Zeven academisch medische centra slaan op dit moment de handen ineen om zelf CAR-T-cellen te produceren. In Groningen, Amsterdam, Nijmegen en Maastricht worden er al mensen in studieverband behandeld met deze zogenaamde 'in-huisproductie'. Wat houdt deze ontwikkeling in? Er zijn veel argumenten om te proberen zelf CAR-T-cellen te produceren, maar

de kosten voeren de boventoon. Waar een commerciële behandelingscyclus 330 duizend euro kost, worden de kosten voor in-huisproductie op 80 duizend euro geschat.

Maar er zijn grote medische voordelen, bijvoorbeeld transparantie. De bedrijven die CAR-T maken beschermen hun 'receptuur' zeer. Hoeveel T-cellen er in een gift aanwezig zijn of hoe potent die zijn blijft geheim. Bij in-huisproductie is het aantal teruggegeven T-cellen bekend en wordt ook hun potentie getest. Dat levert extra zekerheid bij de individuele behandeling. Maar, zeker zo belangrijk, het maakt betere beheersing van het productieproces en kwaliteitsbewaking mogelijk. De kwaliteit kan gericht worden verbeterd; het wordt gemakkelijker om inhoudelijk stappen te zetten naar nog nieuwere ontwikkelingen. Farmaceutische bedrijven



Buiten de hematologie wordt CAR T-celtherapie onderzocht bij longcarcinoom, niercelcarcinoom, testis- en ovariumcarcinoom, darmkanker en sarcoom.



Farmaceutische bedrijven rapporteerden rendementen van 36 tot 59 procent op hun CAR-T-celproducten.



Door een ander eiwit dan CD19 te kiezen waar een CAR zich op kan richten, komen andere oncologische aandoeningen in beeld die mogelijk te behandelen zijn.

Ondanks de pluspunten is en blijft CAR-T een behandeling waarbij ernstige bijwerkingen kunnen ontstaan. Een belangrijke bijwerking is het cytokine-release syndroom (CRS) waardoor er koorts ontstaat en je ook zuurstoftekort kunt krijgen. CRS kan een stormachtig verloop hebben en moet dus goed worden gemonitord. Ook kunnen er ontstekingsachtige verschijnselen in de hersenen ontstaan, bekend als ICANS (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome). Bij tijdig ingrijpen zijn beide met goed resultaat te behandelen.

hebben de neiging om succesvolle behandelingen eerst flink te gelde te maken voordat ze nieuwe ontwikkelingen op de markt brengen.

Invriezen

Een ander voordeel van in-huisproductie is tijdswinst. Bij farmaceutische behandeling is er een tijdsverloop van twee weken tussen afname van de T-cellen en het weer inbrengen van de aangepaste CAR-T-celtherapie. Dat is voor sommige patiënten fataal. Bij in-huisproductie kan die interval worden ingekort en dat kan levens redden. Het laatste pluspunt van het zelf maken, draait om invriezen. Invriezen van cellen, bijvoorbeeld eicellen en sperma, wordt al tientallen jaren met succes gedaan. Maar het leidt altijd tot licht kwaliteitsverlies. Bij een CAR-T-celbehandeling door de farmaceut is in-

vriezen onvermijdelijk. Een 'in-huisproductie' kan dat vermijden, wat tijd- én kwaliteitswinst oplevert.

Stand van zaken

Er is veel geld beschikbaar gesteld om in-huisproductie in universitaire centra op te schalen van onderzoeksniveau naar behandeling van grote aantallen patiënten. Het UMC Groningen ontving als leider van een consortium van alle universitaire medische centra in Nederland 30 miljoen euro van het Zorginstituut Nederland (ZIN) en ZonMw. Er waren veel hobbels te overwinnen om dit van de grond te tillen. Zo werd er zelfs door een onbekende partij bedreigd een bezwaarprocedure in gang te zetten. Ook bijzonder was dat een leverancier van de vector zich zonder toelichting heeft teruggetrokken. De vector is een onschadelijk gemaakt virus dat het CAR-antigeen in de T-cellen moet brengen (zie kader). Na veel zoeken is uiteindelijk een leverancier in Spanje gevonden. Mede dankzij enorme inspanningen van het Groningse team is de HOVON-161 studie, onder leiding van projectleider Tom van Meerten, van start gegaan. De HOVON-161 studie probeert driehonderd patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) te vinden voor onderzoek. Ze worden een-op-een gerandomiseerd, waarbij de in-huis geproduceerde CAR-T-celbehandeling wordt vergeleken met het effect van commerciële producten. De studie loopt al in Groningen, Nijmegen, Amsterdam en Maastricht; Rotterdam gaat zeer binnenkort meedoen en ook Utrecht en

Leiden staan in de startblokken. De twee belangrijkste uitkomstmaten zijn: effectiviteit en kosteneffectiviteit. Voor de effectiviteit is het voldoende als wordt aangetoond dat de in-huis gemaakte behandelingen niet slechter zijn dan de (nu gangbare) commerciële behandelingen. Het gaat immers om vergelijkbare 'producten' met exact hetzelfde werkingsprincipe. Zo'n vergelijking heet *non-inferiority*. De verwachting is dat de in-huis-producten beter zijn, mede omdat de cellen niet worden ingevroren.

Technische hoogstandjes

In het VU Medisch Centrum verwacht onderzoeker Tuna Mutis dat in 2025 de eerste klinische trial plaats kan vinden met CAR-T-cellen bij patiënten met multipel myeloom. Waarom duurt het zo lang? 'Ten eerste zijn er veel procedures en vergunningen nodig. Alle fases in het proces moeten worden gedocumenteerd en gecontroleerd. Voor elke stap in het productieproces zijn twee medewerkers nodig die elkaar controleren.' 'Het is ook nog een hele kunst om genoeg cellen van voldoende kwaliteit te produceren', vertelt hij. 'Omdat de oorspronkelijke cellen van de patiënt niet altijd in goede staat zijn door de ziekte en eerdere behandelingen. Sowiezo is het opzetten van een *clean room* met voldoende capaciteit een kunststuk. Bij chipproductie wil je stof buiten de deur houden, hier gaat het om bacteriën, virussen en schimmels, dat is weer een heel ander verhaal.' •

Voor dit artikel hebben we gesproken met dr. Tom van Meerten, internist-hematoloog UMC Groningen, projectleider HOVON 161, dr. Tuna Mutis, immunoloog, hoogleeraar AmsterdamUMC, en met dr. ing. Jan Mol, lid van de Commissie Belangenbehartiging bij Hematon en tot zijn pensioen universitair hoofddocent faculteit Diergeneeskunde Universiteit Utrecht.