



Cel- en gentherapie naar de oncologische klinische praktijk

Kansen en knelpunten voor
innovatie vanuit de academie

Colofon

Dit rapport is een uitgave van KWF Kankerbestrijding.

September 2021

© KWF Kankerbestrijding

Tekst

Rapporttekst: dr. D.G.M. Coppens,

dr. W. la Fontaine – Ros,

prof. dr. C.H. van Gils

Eindredactie: drs. R. Mewe

Ontwerp Infographic

dr. M. de Jager

Opmaak

EMP Grafimedia

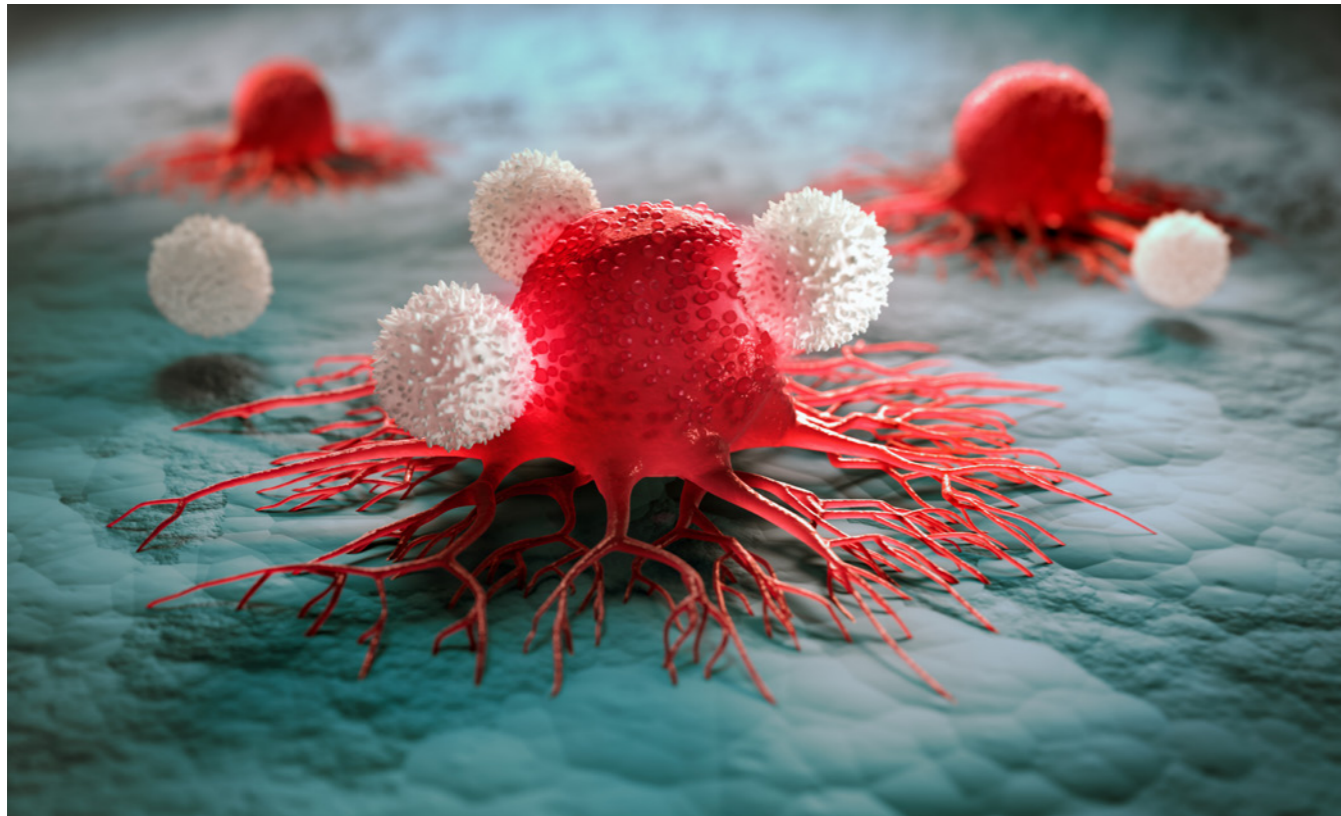
Inhoudsopgave

Nederlandse samenvatting	4
English summary	8
Publiekssamenvatting	12

Hoofdstukken

1. Achtergrond	16
2. Academische ontwikkelingstrajecten	21
2.1 Kansen en knelpunten rondom ontwikkelingstrajecten	22
2.2 Oplossingen voor stagnerende ontwikkelingstrajecten	40
3. Stakeholderperspectief	46
3.1 Academische perspectieven	46
3.2 Aanbevelingen per stakeholdergroep	55
4. Conclusie	60

Referenties	61
Annex I – Methodes	63
Annex II – Vragenlijsten	68



Nederlandse samenvatting

Een optimaal innovatieklimaat voor versnelling van cel- en genterapie naar de klinische praktijk

Grote groepen kankerpatiënten hebben nieuwe behandelopties nodig

Ondanks intensief wetenschappelijk onderzoek zijn grote doorbraken met traditionele kankermedicijnen de afgelopen decennia beperkt geweest. Recente ontwikkelingen op het gebied van immunotherapie, in het bijzonder de zogeheten checkpointremmers, hebben de behandelopties aanzienlijk verbeterd voor bepaalde kankersoorten. Desondanks zijn er nog steeds teveel kankerpatiënten die niet goed reageren op beschikbare behandeling of aangewezen zijn op behandelingen die weinig effectief zijn en/of nadelig effecten hebben.

Cel- en genterapieën bieden aanknopingspunten voor nieuwe behandelingen

Cel- en genterapie (CGT) is een nieuwe groep geneesmiddelen die kansen biedt voor patiënten met weinig of ontoereikende behandelopties. Wereldwijd vindt veel onderzoek plaats naar CGT voor hematologische en solide tumoren. Er zijn al enkele CGT die hematologische tumoren effectief en langdurig bestrijden, en die ook tot de markt zijn toegelaten. Ook zijn nieuwe technologieën in opkomst die de ontwikkeling van CGT kunnen versnellen, zoals CRISPR-Cas voor gene editing.

Nieuwe therapieën bereiken de praktijk nog te weinig

Met uitzondering van twee CAR-T-therapieën bereiken weinig nieuwe CGT de klinische praktijk. Wetenschappelijke en technische knelpunten, maar ook een suboptimaal innovatieklimaat in Europa en Nederland, leiden tot stagnerende ontwikkelingstrajecten. De toegankelijkheid van CGT voor kankerpatiënten blijft hierdoor nog beperkt.

Wetenschappelijke en technische onzekerheden vanwege nieuwe technologie

CGT is een nieuw veld van geneesmiddelontwikkeling. Daardoor zijn er nog veel wetenschappelijke onzekerheden over kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Er zijn diverse uitdagingen voor

productie en kwaliteit. Cellulair startmateriaal bijvoorbeeld, is voornamelijk van de patiënt afkomstig en verschilt van persoon tot persoon, waardoor er een grote kans is op inconsistenties tussen batches die per patiënt worden geproduceerd. Daarnaast is behandeling met levende cellen, met of zonder genetische manipulatie, gebaseerd op complexe werkingsmechanismen en tumorspecifieke kenmerken die gepaard gaan met wetenschappelijke onzekerheid en onbekende langetermijneffecten. Dit past niet goed in traditionele wet- en regelgeving voor registratie van geneesmiddelen, want die is gericht op consistente productie van moleculen op grote schaal en robuust bewijs van veiligheid en effectiviteit.

Innovatieklimaat in universitaire medische centra suboptimaal

Op dit moment vindt een groot deel van de ontwikkeling plaats in medische centra, (nog) zonder veel betrokkenheid van private partijen. Elk universitair medisch centrum heeft een focus op specifieke CGT en kankersoorten, met bijbehorende wetenschappelijke en klinische expertise. Door deze specialisatie zijn wetenschappelijke en technische expertise, maar ook regulatoire kennis en middelen te veel gefragmenteerd. Richtlijnen en andere vormen van regulatoire standaardisatie schieten nog tekort vanwege de nieuwheid en beperkte ervaring met CGT. Ook zijn universitaire medische centra vooral gericht op bewijs van effectiviteit, in mindere mate op productontwikkeling die daarop zou kunnen volgen. De academische productiecapaciteit is niet vergelijkbaar met die van de industrie, en kennis over regelgeving en het opbouwen van een dossier voor registratie is vaak ontoereikend. Daarnaast is implementatie in de klinische praktijk lastig.

Aanbevelingen voor meer doorontwikkeling

Verbinding en ondersteuning gedurende ontwikkelingstrajecten door een centrale, coördinerende partij middels:

- verbinding tussen academici, beroepsgroepen en patiëntvertegenwoordigers in binnen- en buitenland voor coördinatie tijdens en na klinische studies.
- verbinding tussen academici en private partijen voor doorontwikkeling van commercieel interessante producten.
- ondersteuning voor valorisatie, zoals het vastleggen van

Intellectual Property (IP)-rechten en contractuele afspraken voor consortia en andere publieke samenwerkingsverbanden, en ook bij het oprichten van spin-offs, publiek-private samenwerkingen en licentiëring.

- ondersteuning voor het voldoen aan regulatorische vereisten voor markttoelating en aan vereisten voor vergoeding (Health Technology Assessment - HTA).

Heldere, passende regelgeving en vergoedingsstructuren door:

- meer interactie tussen academici en overheidsinstanties voor kennisdeling en training, inachtneming van vereisten vanaf een vroeg stadium, plus verbetering van procedures en vereisten door standaardisatie.
- meer interactie tussen overheidsinstanties voor de inachtneming van verschillende regulatorische en HTA-vereisten tijdens het ontwikkelen van een productdossier.
- het opstellen van regulatorische kaders voor het beschikbaar maken van niet-commerciële, academische CGT in de klinische praktijk.

Structurele publieke kennisdeling en bundeling van productiecapaciteit middels een platform dat:

- een nationale kennisbasis vormt voor Good Manufacturing Practice (GMP)-productie, productie kosten en regulatorische vereisten.
- samenwerking tussen productiefaciliteiten vergemakkelijkt, en daarmee de voor opschaling van productie ten behoeve van grote klinische studies of de klinische praktijk.

Financiële middelen ter ondersteuning van:

- CGT-productontwikkeling conform GMP in publieke productiefaciliteiten, plus de benodigde infrastructuur.
- productoptimalisatie en doorontwikkeling in exploratief onderzoek, mogelijk voor nieuwe kankersoorten met aandacht voor de potentiële klinische meerwaarde.
- academische fase II-III-multicentertrials voor de doorontwikkeling van niet-commercieel interessante CGT. Vanwege de hoge kosten is samenwerking tussen publieke financiers nodig.
- een centrale, verbindende partij met services voor regelgeving en valorisatie tijdens ontwikkeling.

Wij als KWF committeren ons aan de verdere versnelling en versterking van de ontwikkelingen op het gebied van CGT. We dragen hier de komende tijd op drie concrete manieren aan bij:

- we ondersteunen de infrastructuur voor CGT-ontwikkeling conform GMP met financiering.
- we organiseren een congres ter bevordering van publieke samenwerking en van interactie en kennisdeling met valorisatie-organisaties en overheidsinstanties.
- we zetten ons in voor de ontwikkeling van heldere, passende regelgeving en vergoedingsstructuren door beleidsbeïnvloeding, en meer interactie tussen academici en overheidsinstanties.

English summary

Speeding up the development of cell and gene therapies towards clinical practice by improving the innovation environment

Large patient groups need new treatment options

Despite extensive scientific efforts, major breakthroughs in traditional medicinal product development have been scarce over the last decades. The recent development of the immunotherapeutic checkpoint inhibitors has led to major improvement in treatment options for certain cancers. Yet too many patients do not respond well to new treatment options or remain condemned to medicinal products with dissatisfactory efficacy or severe side effects.

Cell and gene therapies offer new leads for improved treatment

Cell and gene therapies (CGT) is a new group of medicinal products that offer treatment for patients with lacking or dissatisfactory treatment options. Globally, the scientific community is investigating CGT as treatment for hematological and solid tumors. A few CGT are available for the treatment of hematologic tumors and show remarkable clinical efficacy over a prolonged time. New technologies are emerging, such as CRISPR-Cas for gene editing, which can speed up developments in the CGT field.

Few CGT reach clinical practice

With the exception of two CAR-T cell products, new CGTs for cancer treatment are not reaching clinical practice in the Netherlands yet. Developmental trajectories are hampered by not only scientific and technological challenges, but also a suboptimal innovation system in both the Netherlands and Europe. Consequently, access to new CGT for cancer patients is too limited.

Scientific and technological uncertainties due to new technology

CGT is a new field of medicinal product development, leading to many scientific uncertainties related to quality, safety and efficacy. A range of challenges exist for manufacturing and

quality. For example, cell-based source material originates predominantly from patients and shows interpatient variability, which leads to a high risk of batch inconsistencies. Scientific uncertainties and unknown long-term effects arise from their novel, complex mechanisms of action of viable source material, which can be genetically modified to target tumor specific characteristics. These characteristics do not match well with existing regulatory pathways for marketing authorization of medicinal products, which aim at consistent production of molecules on a large scale and robust evidence-based medicine.

Innovation system in academic medical centers is suboptimal

A large portion of GCT development currently takes places in academic medical centers, without much involvement of private companies. Medical centers typically are focused on specific CGT and cancer types, with the corresponding scientific and medical expertise. Due to this focus, scientific and technological expertise, regulatory knowledge and capacity are fragmented among medical centers. Guidelines and other regulatory standardization are lacking to a large extent due to novelty of the field and limited regulatory experience with CGT. In addition, the primary aim of academic research is to improve clinical outcomes, and less on further product development. Furthermore, the production capacity of medical centers is very limited compared to private companies, and regulatory knowledge to build a satisfactory dossier for marketing authorization is lacking. Lastly, implementation of new CGT in clinical practice is challenging.

Recommendations to facilitate further developments

Coordination and support during development trajectories by a central, coordinating body that:

- links academics, medical groups and patient representatives in the Netherlands and abroad and coordinates during and after clinical trials.
- links academic developers with private companies to continue development of commercially viable CGT.
- provides support for valorization, such as filing for Intellectual Property (IP) rights, negotiation of contracts for consortia and other public collaborations, public-private collaborations,

licensing, and support to start spin-offs.

- provides support for adhering to regulatory criteria for marketing authorization and criteria for reimbursement (Health Technology Assessment – HTA).

Regulatory clarity and fit for purpose requirements for development and reimbursement by:

- more interaction among academics and regulatory bodies for dissemination of knowledge and training purposes, compliance with requirements from an early stage of development, and improvement of procedures and requirements by standardization.
- more interaction among regulatory bodies for integration and consideration of different regulatory and HTA requirements throughout dossier development.
- drafting regulatory requirements to enable implementation of non-commercially viable, academic CGT in clinical practice.

Systematic knowledge dissemination and collective production capacity by means of a platform that:

- enables a nationwide knowledge base for Good Manufacturing Practice (GMP) manufacturing, manufacturing costs and regulatory requirements.
- facilitates collaboration among manufacturing facilities to scale up manufacturing for large clinical trials or clinical practice.

Financial support for:

- CGT product development according to GMP in public manufacturing facilities, and the necessary infrastructure.
- product optimization and repurposing products in early clinical trials, possibly for new cancer types, considering added clinical value.
- academic phase II-III multicenter trials for further development of non-commercially viable CGT. Collaboration between funding bodies is needed due to high costs.
- a central, coordinating body with support for regulatory and HTA requirements, and valorization during development.

KWF commits to the acceleration and stimulation of developments in the CGT field. We aim to act now and contribute to this goal by:

- financial support to enhance infrastructure for CGT

manufacturing according to GMP

- organizing a congress to enhance public collaboration and interaction and knowledge dissemination with organization for valorization and regulatory bodies.
- lobbying for the development of clear, fit for purpose regulatory and HTA requirements, and more interaction among academics and regulatory bodies.

Publiekssamenvatting

Cel- en genterapie is een veelbelovende nieuwe groep geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Ondanks hun grote belofte stranden veel cel- en genterapieën in hun ontwikkeling en bereiken de patiënt niet. In het rapport 'Cel- en genterapie naar de oncologische klinische praktijk' beschrijft KWF de onderliggende knelpunten en de mogelijkheden om deze te overwinnen.

Levende cellen

Celtherapie is een behandeling met levende lichaamscellen. Meestal zijn dat cellen van het afweersysteem van de patiënt zelf. Deze afweercellen worden uit het bloed gehaald en moleculair bewerkt zodat ze kankercellen beter kunnen herkennen en vernietigen. Als ook het DNA van de cellen wordt aangepast, is er sprake van genterapie.

Beloftevolle behandeling

Wereldwijd staat cel- en genterapie volop in de belangstelling. Er wordt veel onderzoek naar gedaan. De resultaten zijn over het algemeen veelbelovend, met uitzicht op effectieve en langdurige ziektebestrijding. Vooral voor kankerpatiënten met beperkte behandelopties kan cel- en genterapie een cruciaal verschil maken.

Patiënt moet meer profiteren

KWF vindt het onaanvaardbaar dat maar weinig cel- en genterapieën de patiënt bereiken. Om de ontwikkeling en beschikbaarheid te verbeteren, heeft KWF de onderliggende knelpunten uit vraaggesprekken met deskundigen uit het cel- en genterapieveld in kaart gebracht en concrete aanbevelingen geformuleerd. Het uiteindelijke doel is zoveel mogelijk kankerpatiënten laten profiteren van cel- en genterapie.

Knelpunten

- Wetenschappelijke en technische onzekerheden
Cel- en genterapie is een complexe behandeling met een patiëntspecifiek werkingsmechanisme en een uitdagend productieproces. Dat brengt onzekerheden met zich mee op het gebied van 1) onderzoeksmethodiek (weinig representatieve diermodellen, kleine patiëntgroepen) 2)

veiligheid en effectiviteit (uitkomsten tussen patiënten zijn moeilijk te vergelijken) en 3) productie (consistente, grootschalige productie van identieke geneesmiddelen is zelden mogelijk).

- Opschaling en doorontwikkeling hapert
Een groot deel van de ontwikkeling van cel- en genterapie vindt plaats in medische centra. Het betreft meestal kleinschalige productie voor onderzoek onder eigen patiënten. Capaciteit voor opschaling van productie en grote multicenterstudies is onvoldoende. De laatste stap richting het op de markt brengen van een geregistreerd product wordt zelden genomen. Hiervoor gelden strenge kwaliteitseisen en hoge kosten, waar academische centra vaak niet aan kunnen of willen voldoen.
- Onvoldoende kennisdeling en samenwerking
Elk universitair medisch centrum focust vaak op specifieke celtherapieën en kankersoorten. Dit leidt tot fragmentatie en inefficiënt gebruik van kennis, expertise en (financiële) middelen. Vooral kennisdeling over de technische en kwaliteitsaspecten van productontwikkeling schiet tekort. Commerciële belangen (patentrechten, winstkansen) bemoeilijken vaak de samenwerking met private partijen.
- Onduidelijkheid over wet- en regelgeving
Kennis over wet- en regelgeving en het opbouwen van een productdossier is vaak ontoereikend. Dit belemmert de registratie- en goedkeuringsprocedures. De wet- en regelgeving sluit bovendien niet goed aan op het innovatieve karakter van cel- en genterapie. Door de hoge snelheid van wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen loopt de regelgeving vaak achter ('regulatory lag'). Vereisten voor traditionele geneesmiddelen zijn niet altijd te vertalen naar cel- en genterapie.
- Ontoereikende financiering
Proces- en productontwikkeling is erg duur vanwege de hoge kosten voor gecertificeerde productiefaciliteiten en materialen. Het complexe en arbeidsintensieve productieproces drukt bovendien sterk op de personeelskosten. Publieke financiering (door bijv. overheid of gezondheidsfondsen) is vaak ontoereikend.

Aanbevelingen

- Verbinding en ondersteuning door een centrale, coördinerende partij:
 - verbinding tussen academici, beroepsgroepen en patiëntvertegenwoordigers in binnen- en buitenland tijdens en na klinische studies.
 - verbinding tussen academici en private partijen om commercieel interessante producten door te ontwikkelen.
 - ondersteuning bij samenwerkingscontracten, het oprichten van spin-offs en het vastleggen van eigendomsrechten zoals patenten en licenties.
 - ondersteuning bij het voldoen aan wet- en regelgeving en vereisten voor vergoeding.
- Heldere, passende regelgeving en vergoedingsstructuren:
 - meer interactie en kennisdeling tussen academici en overheidsinstanties om (registratie)procedures beter en sneller te laten verlopen.
 - meer interactie tussen overheidsinstanties om wet- en regelgeving en vergoedingsvereisten beter op elkaar af te stemmen.
 - nieuwe (kaders voor) wet- en regelgeving om niet-commerciële, academische cel- en genterapie beschikbaar te maken in de klinische praktijk.
- Een platform voor publieke kennisdeling en bundeling van productiecapaciteit:
 - een nationale kennisbank voor productie en registratie vergemakkelijkt opschaling en doorontwikkeling.
 - samenwerking tussen productiefaciliteiten verkleint de kans op duplicatie of falen en faciliteert opschaling van productie.
- Financiële ondersteuning van:
 - cel- en genterapieontwikkeling in academische productiefaciliteiten, inclusief benodigde infrastructuur.
 - productoptimalisatie en doorontwikkeling van kansrijke producten richting andere kankersoorten.
 - academische klinische studies voor de doorontwikkeling van niet-commercieel interessante cel- en genterapieën. Vanwege de hoge kosten is samenwerking tussen publieke financiers hierbij noodzakelijk.

- een centrale, verbindende partij voor advies en ondersteuning bij wet- en regelgeving en productontwikkeling.

Rol van KWF

KWF ziet meerdere mogelijkheden voor zichzelf om de ontwikkeling van cel- en genterapie te versnellen en te versterken. We dragen hier op drie concrete manieren aan bij:

- Financiële en kennisinhoudelijke ondersteuning van infrastructuur voor de ontwikkeling van cel- en genterapie. Zie onze call Infrastructurele Initiatieven 2021-2.
- Bevordering van publieke samenwerking en kennisdeling tussen academici. Zie ons congres Cel- en genterapie in de oncologie.
- Bevordering van heldere, passende regelgeving en vergoedingsstructuren en meer interactie tussen academici en relevante (overheids)instanties.

1. Achtergrond

Cel- en genterapie

Cel- en genterapie (CGT) is een veelbelovende, nieuwe groep van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Een groot deel van deze therapieën bestaat uit toediening van cellen van het immuunsysteem van de patiënt. Dendritische cellen presenteren antigenen van pathogenen maar ook van kankercellen aan T-cellen om zo een gerichte immuunreactie te stimuleren. De functie van T-cellen en Natural Killer (NK)-cellen is herkenning en vernietiging van afwijkende of beschadigde cellen. Dat kunnen viraal geïnfecteerde cellen zijn, maar ook kankercellen. T-cellen worden geactiveerd door herkenning van een antigeen (adaptieve immuunsysteem), terwijl NK-cellen onder andere worden geactiveerd door verandering van activatie- en inhibitiesignalen (aangeboren immuunsysteem). Cel- en genterapie is te realiseren door afweercellen met een specifieke anti-tumorfunctie te isoleren en te manipuleren voor behandeling (celtherapie) en eventueel genetisch te modificeren om een specifieke anti-tumorfunctie te bewerkstelligen (genterapie).

Tot op heden zijn in de Europese Unie twee genterapieën geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van B-celmaligniteiten (kanker van B-cellen): Kymriah® en Yescarta®. Dit zijn CAR-T-celproducten (CAR=Chimere Antigeenreceptor), T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn om een synthetische CAR (receptor) tot expressie te brengen. De CAR-constructen van Kymriah® en Yescarta® zijn zo ontworpen dat ze celmembraaneiwitten van B-cellen kunnen herkennen, zodat de T-cel deze doodt. De prognose voor patiënten met B-celmaligniteiten bij wie de kanker terugkomt na standaardbehandeling (recidief) of bij wie de standaardbehandeling niet aanslaat (refractair) was erg slecht. De CAR-T-celproducten hebben een opmerkelijke klinische effectiviteit voor de behandeling van recidiverende of refractaire B-celmaligniteiten. Bij de overgrote meerderheid van patiënten leidt behandeling met de CAR-T-cellen tot complete remissie en een verhoogde overlevingskans na één tot twee jaar na eenmalige behandeling. Er zijn steeds meer CAR-T-celproducten in ontwikkeling, met name voor hematologische maligniteiten, maar er wordt inmiddels ook onderzoek

uitgevoerd met CAR-T-celproducten voor solide tumoren.^{1,2} Een van de grote uitdagingen is om de juiste targets te vinden zodat CAR-T-celtherapieën geen gezonde cellen aanvallen.

Andere T-celgebaseerde therapieën voor de behandeling van kanker zijn nog in verschillende fases van ontwikkeling. Naast genetische modificatie van T-cellen met synthetische CAR's is het ook mogelijk om de T-celreceptor (TCR) genetisch te modificeren. TCR-T-celproducten brengen een synthetische TCR tot expressie die bepaalde kankerspecifieke antigenen kan herkennen. Deze antigenen worden als peptiden gepresenteerd op Humane Leukocyte Antigeen (HLA)-moleculen. Herkenning van het HLA/antigeen complex door de TCR, in combinatie met andere signalen, leidt tot vernietiging van de kanker cel. HLA-moleculen en antigeen presentatie verschillen sterk tussen personen. In tegenstelling tot CAR's die bepaalde celtypes kunnen herkennen door herkenning van celmembraaneiwitten, kunnen TCR's heel specifiek bepaalde kankercellen van één persoon of subgroep patiënten herkennen. CAR-T-cellen. Daarnaast worden Tumor Infiltrerende Lymfocyten (TIL's), T-cellen die uit tumorweefsel van patiënten worden geïsoleerd en opgekweekt tot hoge aantallen, onderzocht als een andere modaliteit voor T-celtherapie.³

Dendritische cellen die ex vivo gemanipuleerd worden om bepaalde kankerspecifieke antigenen te presenteren aan T-cellen kunnen een afweerreactie stimuleren om kankercellen te doden.⁴ NK-cellen kunnen ingezet worden als therapie door ze op te kweken tot hoge aantallen door de cytotoxische functie voor afwijkende cellen zoals kankercellen. NK-cellen kunnen ook genetisch gemanipuleerd worden zodat ze een CAR- of TCR-receptor tot expressie brengen en antigenen kunnen herkennen.^{4,5}

Kortom, CAR-T-cellen, TCR-T-cellen, TIL's, dendritische cellen, NK-cellen en genetisch gemodificeerde NK-cellen hebben veel potentie als nieuwe behandeling voor zowel hematologische als solide tumoren, met name voor patiënten die weinig tot geen behandelmogelijkheden hebben. Nieuwe technologieën voor genetische modificatie zoals CRISPR-Cas openen de deur voor volgende generaties genterapieën. Er zijn echter nog veel wetenschappelijke en technische uitdagingen om cel- en

gentherapie te kunnen doorontwikkelen tot veilige en effectieve geneesmiddelen van goede productkwaliteit.

Innovatieklimaat

Wereldwijd spelen universitair medische centra een grote rol in onderzoek en innovatie op het gebied van cel- en gentherapie bij kanker. In Nederland worden preklinisch onderzoek en een groot deel van exploratieve klinische studies uitgevoerd binnen de academie.^{6,7} Veel kennis over complexe werkingsmechanismes, proces- en productontwikkeling en klinische kennis is dus in handen van universitaire medische centra en andere publieke instituten zoals academische onderzoeksafdelingen en bloedbanken. Dit ontwikkelingsveld voor cel- en gentherapie verschilt wezenlijk van het ontwikkelingsveld voor traditionele geneesmiddelen, waarin de farmaceutische industrie een grotere rol speelt binnen meerdere fases van ontwikkelingstrajecten.

De grote rol van universitair medische centra volgt logischerwijze uit de klinische expertise, capaciteit en focus op innovatief onderzoek en toegang tot patiëntmateriaal dat fungeert als startmateriaal voor cel- en gentherapieën.⁸ Collectief hebben de verschillende onderzoeksgroepen van Nederlandse universitair medische centra een enorme intellectuele capaciteit om kennis te genereren en innovatieve technologieën te optimaliseren. Echter, de organisatiestructuur en betrokken partijen uit het ontwikkelingsveld brengt uitdagingen met zich mee om nieuwe cel- en gentherapieën naar de klinische praktijk te brengen. Veel preklinisch onderzoek en exploratieve klinische studies worden uitgevoerd binnen één universitair medisch centrum, waardoor kennis en middelen gefragmenteerd zijn.⁹ Naast deze fragmentatie brengt de sterke vertegenwoordiging van de academie nog andere uitdagingen voor productontwikkeling met zich mee. Universitair medische centra zijn meer gericht op bewijs van effectiviteit dan op productontwikkeling. Ook is er vaak onvoldoende toegang tot financiële middelen voor grotere klinische studies na exploratieve klinische studies, zijn er weinig samenwerkingsverbanden voor ontwikkeling tussen universitair medische centra, en is kennis over regelgeving en het opbouwen van een registratiedossier vaak ontoereikend.¹⁰

Probleemstelling

Ondanks de belofte van betere behandelingen voor kanker bereiken nog maar weinig cel- en gentherapieën de klinische praktijk. Deze doorontwikkeling stagneert met name op twee momenten in de ontwikkelingsfase: 1) de doorontwikkeling van preklinische producten naar exploratieve klinische studies (translationeel onderzoek), en 2) opschaling van exploratieve klinische studies naar late, grotere klinische studies en behandeling in de klinische praktijk. Naast wetenschappelijke en technische knelpunten is het innovatieklimaat suboptimaal voor doorontwikkeling, waardoor toegang tot nieuwe cel- en gentherapieën voor kankerpatiënten nog beperkt is.

Doelstelling

Het is de ambitie van KWF om behandelingen voor kanker te verbeteren en nieuwe ontwikkelingen te versnellen. Door het innovatieklimaat voor cel- en gentherapie te faciliteren kan KWF nieuwe cel- en gentherapieën beschikbaar maken voor kankerpatiënten, waar zij veel baat van kunnen hebben. Dit rapport biedt inzicht in hoe het innovatieklimaat voor doorontwikkeling van academische innovaties verbeterd kan worden.

Uitgangspunten

In dit rapport worden de bevindingen beschreven aan de hand van twee uitgangspunten, 1) academische ontwikkelingstrajecten van cel- en gentherapieën, en 2) de toekomst en rol van betrokken stakeholders, vanuit een academisch perspectief. Ten eerste worden de verschillende kansen en knelpunten uiteengezet voor academische ontwikkelingstrajecten tijdens translationeel onderzoek en klinische doorontwikkeling van cel- en gentherapie richting praktijk. Voor beide fases van onderzoek wordt uiteengezet hoe kennisdeling en samenwerking tussen medische centra, maar ook andere aspecten zoals infrastructuur, regelgeving en financiering, een rol hebben gespeeld in ontwikkelingstrajecten en mogelijke oplossingen bieden voor stagnerende ontwikkelingstrajecten van veelbelovende cel- en gentherapieën. Ten tweede worden academische perspectieven op kennisdeling en samenwerking uiteengezet en de beoogde rollen voor de academie en industrie in de toekomst. Daarnaast worden aanbevelingen gedaan voor de

academie en andere stakeholders, inclusief KWF, om cel- en gentherapieën beschikbaar te maken in de klinische praktijk.

2. Academische ontwikkelingstrajecten

In alle universitaire medische centra van Nederland (Amsterdam UMC, Erasmus MC, LUMC, Maastricht UMC, Radboudumc, UMC Groningen, UMC Utrecht), twee oncologische instituten (NKI-AVL, Prinses Máxima Centrum) en bij de bloedbank (Sanquin) wordt onderzoek uitgevoerd naar cel- en gentherapie voor de behandeling van kanker. Van deze instituten beschikken het Erasmus MC, LUMC, Radboudumc, UMC Groningen, UMC Utrecht, het NKI-AVL en Sanquin over een GMP-gecertificeerde productiefaciliteit voor cel- en gentherapie.

In het register van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) zijn 27 aanvragen voor het starten van een klinische studie naar CGT gevonden in de periode 2015 - september 2020, na het toepassen van de inclusiecriteria (Annex I - Methodes). Van deze aanvragen zijn 19 studies goedgekeurd. Hiervan zijn 14 studies exploratief (fase I, I/II). De resterende studies betreffen fase-II-studies (n=3) en fase III gerandomiseerde klinische studies (n=2).

In dit hoofdstuk staan kansen en knelpunten beschreven, en oplossingen om nieuwe cel- en gentherapieën naar de klinische praktijk te brengen. De kansen, knelpunten en oplossingen zijn geformuleerd aan de hand van interviews met 34 Nederlandse academische ontwikkelaars (wetenschappers, apothekers en artsen) uit het cel- en gentherapieveld (vanaf hier 'respondenten' genoemd). De beschreven onderzoeksactiviteiten en gerelateerde kansen en knelpunten door respondenten zijn verdeeld over vijf categorieën; onderzoek (wetenschappelijke aspecten), productie en kwaliteit (technische aspecten), kennisdeling en samenwerking, regelgeving, en financiering. Per categorie zijn de beschreven onderzoeksactiviteiten en gerelateerde kansen en knelpunten uitgesplitst over twee fases in het ontwikkelingstraject: 1) translationeel onderzoek (de vertaling van preklinisch onderzoek in het laboratorium naar de eerste toepassingen in de kliniek (exploratief klinisch onderzoek), en 2) de klinische doorontwikkeling naar grote studies en klinische praktijk. In Annex I zijn de methodes voor data verzameling en analyse beschreven, en de vragenlijsten voor de interviews zijn opgenomen in Annex II.

2.1 Kansen en knelpunten tijdens ontwikkelingstrajecten

Onderzoek

Translationeel onderzoek

In Nederland wordt preklinisch onderzoek uitgevoerd met cel- en gentherapieën die aan de frontlinie van biomedische voortuitgang staan en kansen bieden om kanker beter te kunnen behandelen. Er is veel expertise opgebouwd over de cellulaire immunologie van T-cellen, NK-cellen en dendritische cellen binnen Nederlandse publieke instituten, toegespitst op zowel fundamentele kennis als innovatieve klinische toepassing.

Het is onderzoekers gelukt om de stap vanuit preklinisch onderzoek naar exploratief klinisch onderzoek te maken met TCR-T-celtherapie, TIL's, dendritische cellen en NK-celtherapie. Een deel van deze therapieën (bijv. TCR-T-cel en dendritische cellen) zijn erg toegespitst op biologische eigenschappen van patiëntsubgroepen of individuele patiënten. Aan de hand van biologische eigenschappen, zoals bepaalde mutaties die ten grondslag liggen aan de kanker, worden geschikte antigenen en/of receptoren onderzocht voor een goede anti-tumorrespons van de therapie. TIL-therapie is patiënt-specifiek omdat het gemaakt wordt van T-cellen uit de tumor van de patiënt, maar de besproken TIL-therapieën worden momenteel niet specifiek gemodificeerd voor een bepaalde antigeenspecificiteit. Daarom is deze therapie breed inzetbaar voor een patiëntenpopulatie met dezelfde kankersoort, ondanks dat de specificiteit van de T-cellen wellicht verschilt tussen patiënten. Omdat al deze therapieën gemaakt zijn van autoloog startmateriaal (weefsel of cellen van de patiënt), zijn ze meer geschikt voor bereiding en toediening binnen één medisch centrum (vanaf hier point-of-care genoemd) om complexe en dure productie- en distributiesystemen te omzeilen. Naast de eerste producten die getest zijn in exploratieve studies hebben meerdere centra een TCR-, TIL- of dendritische celtherapiepijplijn. Translationele klinische studies met autologe CAR-T-celtherapie staan gepland in de nabije toekomst in Nederland.

Daarnaast worden therapieën ontwikkeld die in mindere mate gebonden zijn aan biologische eigenschappen per patiënt of subgroepen patiënten, maar wel in staat zijn om bepaalde targets te herkennen die specifiek zijn voor cellen van een kankersoort. Er zijn T-celtherapieën die niet-HLA-gebonden zijn omdat ze genetisch gemodificeerd zijn om een $\gamma\delta$ -TCR in plaats van een $\alpha\beta$ -TCR tot expressie te brengen. Daarom is $\gamma\delta$ -TCR-T-celtherapie, ondanks autoloog startmateriaal, potentieel breder inzetbaar dan $\alpha\beta$ -TCR-T-celtherapie. CAR-T-celtherapie wordt onderzocht in preklinisch onderzoek, inclusief CAR-T-celtherapie die gegeneerd kan worden uit stamcellen (iPSC: induced Pluripotent Stem Cells). Dit kan de grondslag zijn voor 'off-the-shelf' CAR-T-celtherapie, die gemaakt wordt van allogeen startmateriaal (weefsel en cellen van donoren) in plaats van autoloog materiaal. NK-celtherapie is inherent geschikt voor het gebruik van allogeen startmateriaal. Zowel $\gamma\delta$ -TCR-T-cel als NK-celtherapie wordt onderzocht in exploratief klinisch onderzoek.

Producten die in hoge mate patiënt-specifiek zijn en geschikt zijn voor een point-of-care model zijn minder commercieel interessant en zullen minder snel door private partijen opgepakt worden voor doorontwikkeling. Daarom bieden deze ontwikkelingen kansen om niche cel- en gentherapie door te ontwikkelen binnen de academie. Therapieën die in mindere mate patiënt-specifiek zijn, omdat ze bijvoorbeeld van allogeen startmateriaal gemaakt worden, geen HLA-restricties hebben en 'off-the-shelf' gemaakt kunnen worden, hebben grote voordelen voor veiligheid, productie en inzetbaarheid. Dit biedt kansen voor doorontwikkeling en het op de markt brengen van academische innovaties als nieuwe geneesmiddelen voor relatief grote patiëntgroepen, in samenwerking met private partijen (zie sectie 2.2).

Echter, er zijn wetenschappelijke knelpunten voor translationeel onderzoek. Zo is het lastig om cel- en gentherapieën die in het laboratorium zijn ontwikkeld in diermodellen te vertalen naar de mens vanwege de hoge soortspecificiteit: moleculaire mechanismes verschillen sterk tussen muis en mens. Dit leidt tot suboptimale diermodellen en een lage voorspellende waarde van preklinische data voor klinische veiligheid en effectiviteit, wat tot een hoge faalkans in exploratieve klinische studies leidt.

Daarnaast heeft de precisie waarmee cellen een anti-tumoreffect teweegbrengen grote invloed op de veiligheid en effectiviteit. Off-targetspecificiteit en HLA-incompatibiliteit kunnen bijvoorbeeld tot graft-versus-hostziekte of afstoting leiden. De effectiviteit moet bovendien vaak in meerdere, suboptimale diermodellen worden aangetoond om sterke bewijsvoering op te bouwen voor de start van klinische studies. Ook zijn producten ingehaald door andere innovaties, met name immunotherapieën zoals checkpointremmers, die eerder beschikbaar komen in een zich snel ontwikkelend immunotherapieveld. Dit leidt tot voortijdige beëindiging van exploratieve klinische studies, omdat de patiënteninclusie stagneert bijvoorbeeld. Hoge specificiteit heeft ook negatieve consequenties voor de patiënteninclusie vanwege kleine doelpopulaties, zelfs voor exploratieve klinische studies. Deze wetenschappelijk uitdagingen hebben langdurige trajecten tot gevolg om validatiestudies af te ronden vanuit preklinisch onderzoek.

Klinische doorontwikkeling naar de praktijk

Er zijn verschillende exploratieve klinische studies beschreven waarvan de producten mogelijk geschikt kunnen zijn voor klinische doorontwikkeling naar grotere klinische studies (fase II, III), onderstreept door wetenschappelijk bewijs voor veiligheid en indicaties van effectiviteit. De onderzoeksgroepen die deze cel- en genterapieën ontwikkelen, hebben een goede integratie van onderzoek en kliniek, en ervaring met cel- en genterapie. Er zijn behandelteams met capaciteit voor data-analyse en selectie voor doorontwikkeling, plus het opzetten en uitvoeren van een grotere klinische studie onder Good Clinical Practice (GCP)-standaarden.

Ondanks deze capaciteit zijn in de afgelopen vijf jaar maar twee fase-III-klinische studies met een publieke sponsor goedgekeurd door de CCMO. De ene betreft een dendritisch celproduct, de andere een TIL-product. Beide zijn gericht op de behandeling van melanoom. Eén studie is echter voortijdig beëindigd, de ander is nog gaande. De lopende studie had een gunstig design vanwege een vergelijkende arm met een tweedelijnsbehandeling met checkpointremmers. Dit kwam de patiënteninclusie ten goede. Bij de beëindigde fase-III-studie stagneerde de patiënteninclusie juist door de komst van

checkpointremmers vanwege een design met een placeboarm. Keuzes voor een klinisch relevante, vergelijkende arm blijken cruciaal voor succes gezien de snelheid van wetenschappelijke vooruitgang en de duur van grote klinische studies.

Naast wetenschappelijke vooruitgang en competitie met andere geneesmiddelen zijn andere knelpunten genoemd voor klinische doorontwikkeling. Het werkingsmechanisme kan gericht zijn op een subpopulatie patiënten met bepaalde genetische en/of moleculaire profielen. Het is voor soortgelijke patiëntenpopulaties niet mogelijk om een nationale fase-III-studie op te zetten met traditionele trialdesigns. Deze knelpunten voor kleine patiëntpopulaties overlappen met die van de doorontwikkeling van doelgerichte therapieën (personalized medicine) en geneesmiddelen voor zeldzame tumoren. Daarnaast leidt de positionering van cel- en genterapie ten opzichte van bestaande behandelingen tot knelpunten. Cel- en genterapie als laatste redmiddel voor patiënten met relatief late stadia van kanker kan ongunstig zijn voor de werkzaamheid, terwijl in eerdere stadia de voorkeur vaak niet uitgaat naar behandeling met cel- en genterapie maar naar andere geneesmiddelen. Dit heeft negatieve effecten op inclusie en toepassing in de klinische praktijk. De doorontwikkeling van cel- en genterapie in combinatie met andere geneesmiddelen heeft in enkele studies toxiciteit tot gevolg gehad. Dit hindert optimalisatie van behandelingsstrategieën om ontsappingsmechanismen van recidive of refractaire kankercellen te bestrijden.

Productie en kwaliteit

Translationeel onderzoek

Naast veilig en effectief, moet een product ook van voldoende kwaliteit zijn om toegediend te mogen worden aan mensen. Vanuit preklinisch onderzoek werken onderzoekers en apothekers aan het vertalen van een product dat in een laboratoriumsetting wordt gemaakt naar een product dat volgens Good Manufacturing Practice (GMP) wordt geproduceerd. Hiervoor moet zowel het productieproces als het product zelf conform GMP-standaarden ontwikkeld, gevalideerd en/of geoptimaliseerd worden (vanaf hier 'proces- en productontwikkeling conform GMP' genoemd).

Veel Nederlandse publieke instituten hebben geïnvesteerd in Good Manufacturing Practice (GMP) productiefaciliteiten voor cel- en genterapie. Zodoende zijn ze goed in staat om cel- en genterapie te produceren voor de behandeling van patiënten binnen het eigen ziekenhuis. Deze kleinschalige productiecapaciteit is voldoende voor exploratief klinisch onderzoek. De apothekers uit productiefaciliteiten van medische centra en andere publieke instituten spelen naast onderzoekers en artsen een centrale rol in de proces- en productontwikkeling conform GMP. Respondenten beschrijven dat onderzoekers met translationele ervaring capaciteit hebben om vroeg richting GMP te denken en dat er goede interactie is met apothekers binnen het eigen instituut. Dit heeft tot meerdere producten geleid die conform GMP geproduceerd zijn door Nederlandse publieke instituten. Productieprocessen zijn geoptimaliseerd om knelpunten zoals weinig startmateriaal te omzeilen. Het productieproces van een bepaalde celtherapie kan worden toegepast op een ander type celtherapie of voor een andere kankersoort. Apparatuur voor geautomatiseerde productieprocessen zoals bioreactors, die ook gesloten systemen worden genoemd, wordt gebruikt waar mogelijk. Het gebruik van gesloten systemen maakt de kwaliteitscontrole tijdens productie in een point-of-care setting relatief makkelijk in vergelijking met een open, handmatig systeem voor productie. De risico's op contaminatie zijn bijvoorbeeld veel kleiner in een gesloten systeem dan in een open ruimte. De ruimtes waar deze gesloten systemen staan hoeven ook niet aan dezelfde hoge GMP vereisen te voldoen als de clean rooms die geschikt zijn voor productie in een open systeem. Ook maakt het de opschaling in een latere fase van ontwikkeling makkelijker (zie volgende sectie). Gesloten systemen zullen gebruikt worden voor productie van CAR-T-cel therapie in de point-of-care setting in de nabije toekomst. Deze capaciteit levert kansen op voor translationeel onderzoek en doorontwikkeling van nieuwe cel- en genterapieën.

Echter, de transitie van een product uit het laboratorium dat is getest in dieren naar een product dat getest gaat worden in mensen heeft grote gevolgen vanwege de benodigde GMP-standaarden voor onder andere de materialen die gebruikt worden tijdens het productieproces, de benodigde faciliteiten, en de regulatoire kennis en documentatie. Ook het cellulair

startmateriaal verschilt (cellijnen of donormateriaal in het laboratorium versus patiëntmateriaal in klinische studies). Als gevolg is proces- en productontwikkeling conform GMP een omvangrijke stap en vormt knelpunten op het gebied van capaciteit van beschikbaar personeel, kennis, infrastructuur en materialen. Onderzoekers en apothekers die werken aan productontwikkeling conform GMP hebben vaak andere primaire werkzaamheden. Wetenschappelijk onderzoek heeft meer prioriteit voor onderzoekers, terwijl voor apothekers werkzaamheden binnen de ziekenhuisapothek of transplantatiefaciliteit prioriteit hebben. Er is maar weinig personeel dat hoofdzakelijk aan translationeel onderzoek en productontwikkeling van cel- en genterapie werkt. Dit geldt voor zowel onderzoekers als apothekers. Vaste aanstelling van personeel voor proces- en productontwikkeling is geen prioriteit van universiteiten, waardoor dit soort activiteiten afhankelijk zijn van projectfinanciering. Zodra personeel voor GMP-productie van cel- en genterapie besluiten om andere functies zoals in de commerciële sector te zoeken ontstaan snel personeelstekorten om productie voort te zetten. Daarnaast is er te vaak geen of te laat overleg tussen onderzoekers (die niet direct betrokken zijn bij translationeel onderzoek) en apothekers voor GMP-productie. Hierdoor verlopen ontwikkelingstrajecten inefficiënt, omdat GMP en regulatoire vereisten voor productkwaliteit niet of te laat in acht worden genomen tijdens preklinische ontwikkeling. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat van bepaalde materialen zoals hulpstoffen, die gebruikt zijn voor het productieproces van het laboratoriumproduct, geen GMP-equivalent beschikbaar is. Er zijn lange wachtlijsten die oplopen tot enkele jaren voor vectoren die gebruikt worden voor genetische modificatie. Deze vectoren zijn bovendien erg kostbaar. Naast gebrek aan GMP-gecertificeerde hulpstoffen is niet altijd de juiste apparatuur beschikbaar en is de productiecapaciteit van GMP-faciliteiten beperkt. Deze productiefactoren leiden tot veel tegenslagen tijdens translationeel onderzoek zoals stagnatie en vertragingen, extra kosten of discontinuatie van ontwikkelingstrajecten.

Klinische doorontwikkeling naar de praktijk

Om klinische doorontwikkeling te realiseren is opschaling van productie nodig om grotere groepen patiënten te kunnen behandelen in vervolgstudies. Geautomatiseerde

productieprocessen zijn veel makkelijker op te schalen dan handmatige productieprocessen. Productie van cel- en genterapie in publieke productiefaciliteiten gebeurt steeds vaker in gesloten systemen. Grote delen van productieprocessen kunnen hierdoor worden geautomatiseerd. Voor productie in een point-of-care setting is de productieduur kort en worden producten vers gemaakt. Als gevolg is een publieke productiefaciliteit binnen een universitair medisch centrum in het voordeel ten opzichte van een commerciële, centrale productiefaciliteit. Bij productie op locatie zijn de distributielijnen korter, sneller en goedkoper.

Echter, de capaciteit van geen enkele Nederlandse publieke instelling is toereikend voor de opschaling naar de productie van voldoende batches voor het aantal beoogde patiënten voor een fase III klinische studie of voor de klinische praktijk. Er is een beperkt aantal clean rooms beschikbaar per medisch centrum. Productieprocessen duren lang en zijn enorm arbeidsintensief, met name voor cel- en genterapieën die grotendeels nog in een open systeem worden geproduceerd. De belasting op personeel is dan ook enorm voor GMP-productie, kwaliteitscontrole en vrijgifte van batches. Eén batch is vaak bestemd voor de behandeling van één patiënt, omdat de therapie van autoloog materiaal wordt gemaakt. Opschaling is relatief moeilijk voor autologe producten in vergelijking met allogene producten en/of mogelijkheden voor off-the-shelf productie.

Productie in een point-of-care setting, verspreid over meerdere centra, is een beoogde strategie om productiecapaciteit te verhogen en cel- en genterapie naar de klinische praktijk te brengen. Opschaling door middel van productie door meerdere centra is echter moeilijk op te zetten, vooral bij open systemen voor productie. Voor sommige producten zijn gesloten systemen (nog) niet geschikt of alleen voor een klein deel van het productieproces en zijn apothekers en onderzoekers nog steeds aangewezen op arbeidsintensieve, langdurige open systemen voor productie. Kleine verschillen in de infrastructuur voor productie, plus kwetsbaarheid van materiaal tijdens distributie en variatie tussen menselijk startmateriaal, levert problemen op voor het produceren van consistente batches die van vergelijkbare productkwaliteit zijn. Ook is beperkte expertise

beschikbaar voor het design en de ontwikkeling van een Target Product Profile, een product dat voldoet aan de kwaliteitseisen voor registratie en toegang tot de klinische praktijk. Dit kan ervoor zorgen dat opschaling van productie niet mogelijk is, of dat een product de klinische praktijk niet haalt omdat het niet voldoet aan kwaliteitseisen (zie Regelgeving, sectie klinische doorontwikkeling naar praktijk).

Kennisdeling en samenwerking

Translationeel onderzoek

Fragmentatie van kennis en middelen kan de snelheid van innovatie belemmeren en activiteiten kostbaar en inefficiënt maken. Kennisdeling en samenwerking kunnen daarom een belangrijke manier zijn om innovaties vooruit te helpen in nieuwe velden zoals het cel- en genterapieveld. Dit geldt voor zowel binnen als tussen instituten. Traditioneel deelt de wetenschappelijke gemeenschap informatie door het publiceren van artikelen. Daardoor kan kennis opgehaald worden op een mondiaal niveau. Wetenschappers komen vaak bijeen op wetenschappelijke congressen om kennis te delen. Informele sociale relaties in binnen- en buitenland spelen ook een belangrijke rol in het aantrekken van de juiste expertise om ontwikkelingstrajecten te starten of producten door te ontwikkelen. Respondenten hebben via deze kanalen kennis opgehaald in het buitenland en ontwikkelingstrajecten inclusief GMP-productie voor dendritische cellen, NK-celtherapie en TIL-therapie opgezet in Nederland.

Binnen Nederland zijn samenwerkingsverbanden beschreven in interviews voor verschillende ontwikkelingsactiviteiten, waaronder het doorontwikkelen van therapieën voor nieuwe indicatiegebieden (toepassing bij andere kankersoorten), het oprichten van een navelstrengbloedbank en het opzetten van CAR-T-therapie in een point-of-care setting. Kennisdeling en samenwerking vinden ook plaats binnen verschillende werkgroepen en beroepsgroepen (zie hoofdstuk 3.1). Andere onderzoekers hebben ervoor gekozen om spin-offs op te richten voor succesvolle onderzoeklijnen. Dit biedt kansen voor procesontwikkeling, financiering voor infrastructuur, personeel en commerciële doorontwikkeling.

Echter, respondenten wijzen erop dat publieke samenwerking momenteel tekortschiet. Ondanks dat er veel investeringen worden gedaan, is er met name weinig kennisdeling over de technische en kwaliteitsaspecten van cel- en genproductontwikkeling, de zogeheten 'knowhow'. Deze specifieke kennis wordt minder in het publieke domein gepubliceerd vanwege academische of commerciële belangen (zie sectie 2.3). Binnen de ATMP-werkgroep voor Nederlandse en Belgische ziekenhuizen is er ruimte voor kennisdeling over knowhow, maar deze werkgroep is beperkt tot een samenkomst van apothekers. Een platform voor kennisdeling over knowhow tussen publieke ontwikkelaars dat een lerend, actueel systeem of database voor proces- en productontwikkeling conform GMP van cel- en genterapie faciliteert ontbreekt in Nederland. Daardoor blijft veel publieke kennis te gefragmenteerd en activiteiten inefficiënt en kostbaar.

Samenwerkingsverbanden met private partijen zoals kleine en grote biotechnologische en farmaceutische bedrijven leveren veel kansen op voor regulatoire en financiële ondersteuning voor proces- en productontwikkeling conform GMP. Bijvoorbeeld voor het opzetten van vectorproductie, het gebruik van gesloten productiesystemen, en het bevorderen van patenten en valorisatie.

Commerciële belangen vormen een knelpunt in de samenwerking met private partijen. Niet alle cel- en genterapieën hebben commerciële waarde. Daarom is het aan de ene kant moeilijk om een private partner te vinden voor de ontwikkeling van bijvoorbeeld producten met een intensief productieproces of met beperkte mogelijkheden tot Intellectual Property (IP), zoals patenten. Aan de andere kant kunnen conflicten ontstaan over IP-rechten tijdens publiek-private samenwerkingen. Respondenten hebben soortgelijke conflicten benoemd die tot vertraging van ontwikkelingstrajecten hebben geleid.

Klinische doorontwikkeling naar de praktijk

Respondenten hebben enkele samenwerkingsverbanden genoemd die gericht zijn op klinische doorontwikkeling, zoals gerandomiseerde multicenter klinische studies met productie op meerdere locaties. Ondanks moeilijkheden om productie op te

zetten bij meerdere centra zijn enkele zogeheten 'technology transfers' geïnitieerd of voltooid. Een technology transfer omvat de overdracht van benodigde kennis, rechten en eventueel materialen om productie bij een ander instituut op te zetten en te valideren. Sommige instituten produceren ook cel- en genterapieën voor andere publieke instituten. Ook is er nationale en internationale samenwerking onder klinici voor de inclusie van patiënten en afstemming met beroepsgroepen zoals HOVON en internationale netwerken.

Deze voorbeelden illustreren kansen om nieuwe cel- en genterapieën naar de klinische praktijk te brengen in een point-of-care setting op relatief kleine schaal voor kleine patiëntpopulaties (ten opzichte van een Europese/mondiale farmaceutische schaal), in een netwerk van betrokken publieke instituten. Dit wordt vanaf hier de 'Academische route' naar de klinische praktijk genoemd. Voor één product dat nu in een fase-III-studie ontwikkeld wordt, is de verwachting deze succesvol af te ronden. Om alle patiënten die voor deze therapie in aanmerking komen, te kunnen behandelen, is productie in meerdere academische centra een noodzakelijke strategie.

De collectie van het startmateriaal en behandeling met celtherapie kan in meerdere universitair medische centra plaatsvinden met de nodige klinische training. Echter, coördinatie en samenwerking voor het opzetten en uitvoeren van grote klinische fase-II-III-multicentertrials ontbreken nog.

Bij pogingen om samenwerkingsverbanden op te zetten zijn ook knelpunten beschreven. Bij vroegtijdige beëindiging van een klinische studie is een technology transfer een verlies van investering. De productkwaliteit tussen productiefaciliteiten moet hetzelfde zijn, maar bij producten met een complex en langdurig productieproces is de technology transfer mislukt door batch inconsistenties tussen productiefaciliteiten. Het produceren op meerdere locaties vereist ook vergunningen voor het distribueren van weefsels en/of celmateriaal. Clinici moeten patiënten verwijzen en eventueel getraind worden. Niet alle ziekenhuizen geven prioriteit aan cel- en genterapie en de benodigde vereisten en investeringen.

Het is ook mogelijk om cel- en genterapieën in samenwerking

met private partijen klinisch door te ontwikkelen en/of naar de klinische praktijk te brengen, op een relatief grote schaal voor producten met een commerciële waarde. Dit wordt vanaf hier de 'Commerciële route' naar de klinische praktijk genoemd. Een samenwerkingsverband met een biotechnologisch of farmaceutisch bedrijf heeft als voordeel dat er aandacht is voor IP-bescherming, ondersteuning voor GMP-proces- en productontwikkeling, financiering voor klinische studies en ondersteuning voor de route naar registratie en klinische praktijk. Biotechnologiebedrijven met een point-of-care businessmodel bieden mogelijkheden om productie met gesloten systemen op te zetten in de academie. Via het oprichten van spin-offs kunnen academici de brug slaan naar de commerciële route en kapitaal aantrekken, met veel controle over IP-rechten en ontwikkelingstrajecten, plus mogelijkheden voor opschaling van productiecapaciteit en werving van personeel dat toegewijd is aan productontwikkeling.

Bij samenwerking met private partijen zijn contractuele afspraken en de verdeling van IP-rechten oorzaken geweest van vertraging en stagnerende ontwikkelingstrajecten. Bij het licentiëren van IP-rechten waarbij alle rechten verkocht worden ligt de innovatie in handen van de private partij, wat ertoe kan leiden dat niche-innovaties niet doorontwikkeld worden door bijvoorbeeld overnames. Daarnaast geven respondenten aan dat langdurige juridische trajecten nodig zijn om tot redelijke clausules voor aansprakelijkheid te komen.

Regelgeving

Translationeel onderzoek

Om de stap vanuit preklinisch onderzoek naar een fase I klinische studie te maken, moeten onderzoekers toestemming vragen aan de CCMO. De CCMO beoordeelt alle onderzoeksdossiers voor klinische studies met cel- en genterapie centraal, in plaats van de ethische commissies in de ziekenhuizen. De meest belangrijke stukken van het onderzoeksdossier zijn de Investigator Brochure en het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Deze bevatten alle informatie uit de preklinische en klinische studies met het product, en informatie over de kwaliteit, productie en controle van het product voor onderzoek^a.

Het veld van cel- en genterapie is relatief nieuw en omvat veel verschillende producten, wat leidt tot specifieke vereisten per product. Deze verschillen zijn niet vastgelegd in richtlijnen of regelgeving. Daarnaast zijn vereisten voor traditionele geneesmiddelen niet altijd te vertalen naar cel- en genterapie. Echter, cel- en genterapieën vallen onder de Europese verordening voor Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) en worden gereguleerd als geneesmiddelen. De consequentie is dat ontwikkelaars tegen een scala van knelpunten aanlopen om een goed IMPD op te bouwen. Er wordt bijvoorbeeld op toegezien dat de studieopzet en modellen geschikt zijn om de veiligheid en effectiviteit te onderbouwen en dat het productieproces en het product zelf voldoen aan GMP en kwaliteitseisen. GMP-productie gaat gepaard met het aanvragen van vergunningen en een solide administratie.

Voor ieder experimenteel geneesmiddel, inclusief cel- en genterapieën, is een apart onderzoeksdossier vereist. Dit geldt ook voor celtherapieën die enkel qua specifieke antigeen-receptorcombinatie verschillen van bestaande producten die al zijn goedgekeurd. Bijvoorbeeld een dendritisch celproduct dat al getest is in klinische studies, maar een nieuw antigeen presenteert, of een CAR-T-celproduct dat al getest is in klinische studies, maar een andere CAR tot expressie brengt. Meestal betreft het productaanpassingen om een anti-tumorrespons teweeg te brengen tegen een andere kankersoort in vergelijking met het oude product. Enkele respondenten geven aan dat het opstellen van nieuwe dossiers past bij het zogeheten uitrollen van een product naar andere kankersoorten of onderliggende moleculaire mechanismes. De nieuwe antigeenspecificiteit heeft immers consequenties voor de veiligheid en effectiviteit. Andere respondenten ervaren het opnieuw opstellen van dossiers en andere regulatorische vereisten als knelpunt voor de ontwikkeling van cel- en genterapie.

Behalve wetgeving voor geneesmiddelen kan additionele wetgeving van toepassing zijn op cel- en genterapie, zoals de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) of wetgeving voor Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO) in het geval van genterapie. Beide zijn genoemd als vertragende factoren voor ontwikkelingstrajecten vanwege de benodigde aanvragen en processen voor vergunningen en/of

goedkeuringen. Daarnaast vormen verschillen in nationale wetgeving een knelpunt om klinische studies op te zetten in meerdere Europese landen.

Respondenten ervaren de beoordeling van IMPD's door de CCMO als streng. In een baten-risicoafweging wordt de vaak slechte prognoses van patiënten niet meegenomen. Het proces om goedkeuring te krijgen om een klinische studie te starten is vaak een intensief traject, waarin veel interactie nodig is tussen beoordelaar en ontwikkelaar om vragen te beantwoorden. Het vraagproces zelf is beschreven als een knelpunt om kleine onduidelijkheden op te helderen. Veelgenoemde inhoudelijke knelpunten zijn afwegingen voor het design van de klinische studie en wetenschappelijke valkuilen om preklinische veiligheid en effectiviteit aan te tonen, zoals de onzekerheid die gepaard gaat met onderzoeksresultaten vanwege de noviteit en beperkte beschikbaarheid van geschikte diermodellen. Er kan ook sprake zijn van een zogeheten 'regulatory lag', wat betekent dat regulatoire kennis over nieuwe producten en technologieën achterloopt vanwege de snelheid waarmee wetenschappelijke kennis zich ontwikkelt. Ook zijn door de tijd heen wijzigingen doorgevoerd voor GMP-vereisten voor ATMP's, waardoor de productiekosten van producten voor nieuwe indicatiegebieden (andere kankersoorten) zijn gestegen.

Klinische doorontwikkeling naar de praktijk

Traditioneel komen nieuwe geneesmiddelen beschikbaar in de klinische praktijk door marktautorisatie en vergoeding. Cel- en genterapieën worden beoordeeld als ATMP via de centrale registratieprocedure van de European Medicines Agency (EMA) voor marktautorisatie die geldig is in alle lidstaten. De EMA baseert besluitvorming voor marktautorisatie op een baten-risicoanalyse. Voor vergoeding door zorgverzekeraars worden Health Technology Assessments (HTA) uitgevoerd door het Zorginstituut Nederland (ZIN), op basis van een kosten-effectiviteitanalyse. Daarnaast faciliteert een regulatoire route toegang tot experimentele (d.w.z. niet-geregistreerde) ATMP's in de klinische praktijk in bepaalde uitzonderingssituaties, de zogeheten Hospital Exemption (HE).

Het is niet eenvoudig om te voldoen aan de regulatoire vereisten voor klinische studies, registratie en vergoeding, maar de

betrokken autoriteiten bieden mogelijkheden voor wetenschappelijk advies over vereisten en studiedesign. Publieke ontwikkelaars kunnen bij zowel het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) als ZIN terecht om vereisten en routes naar de klinische praktijk te bespreken. Ook geven respondenten aan dat beoordelingen van de CCMO soepeler gaan naarmate er meer ervaring is opgebouwd met regulatoire procedures en documentatie. Ook is er substantiële verbetering van de vergunningsprocedure voor klinisch onderzoek met medische GGO-toepassingen door het in werking treden van het Besluit GGO. Hierdoor is de vergunningprocedure aanzienlijk versneld naar een maximum van 56 dagen, waardoor klinische studies met genterapieën minder vertraging oplopen. Daarnaast biedt de HE mogelijkheden om patiënten te behandelen met cel- en genterapie buiten de regulatoire kaders van klinische studies en marktautorisatie om. Dat betreft bijvoorbeeld patiënten die niet in aanmerking komen voor klinische studies, of ter overbrugging van de periode tussen exploratieve en klinische vervolgstudies. Respondenten geven daarnaast aan dat ze de HE aanwenden om een therapie beschikbaar te maken in de klinische praktijk na afronding van klinisch onderzoek. De vereisten voor de HE zijn namelijk minder strikt dan die voor centrale marktautorisatie.

Echter, de huidige regulatoire kaders bieden onvoldoende ruimte om cel- en genterapieën die niet commercieel interessant zijn via een Academische route naar de klinische praktijk te brengen. De HE is bedoeld voor uitzonderingssituaties en niet voor het nationaal beschikbaar maken van een ongeregistreerde ATMP in de klinische praktijk door ziekenhuizen. Er zijn restricties verbonden aan de HE zoals het aantal patiënten dat behandeld kan worden (initieel 10 per jaar, bij vervolgvergunningen maximaal 50 per jaar). Ook worden HE-vergunningen niet afgegeven als er een geregistreerd alternatief geneesmiddel is waarvoor de patiënt in aanmerking komt.

Registratie van academische innovaties zou een duurzamer alternatief zijn om de klinische praktijk te bereiken, maar respondenten geven aan dat het voor academici momenteel onhaalbaar is om centrale marktautorisatie via EMA na te streven. De strikte vereisten voor marktautorisatie brengen hoge

kosten met zich mee. Ook zijn regulatorische procedures zelf erg kostbaar. Daarnaast zijn er onduidelijkheden over de verplichtingen van een licentiehouder en twijfels of universitair medische centra geschikt zijn als licentiehouder.

Met name de vereisten voor productkwaliteit zijn een barrière voor centrale marktautorisatie via EMA. Om geneesmiddelen vrij te kunnen geven voor humane toediening, moet iedere batch voldoen aan bepaalde specificaties tijdens en na productie. Omdat cel- en gentherapieën nieuw zijn, moeten echter ook de testen en productiecontroles voor het bepalen van de specificaties van een eindproduct vaak nog ontwikkeld en gevalideerd worden. Deze testen voor batchvrijgave, testen voor biologische potentie, controles tijdens productie en verschillen tussen studieproduct en geregistreerd product leveren veel bezwaren op voor marktautorisatie van ATMP's.¹¹ Respondenten hebben testen voor potentie en verschillen tussen batches van verschillende productiefaciliteiten genoemd als specifieke knelpunten voor respectievelijk doorontwikkeling en opschaling onder ATMP-regelgeving. Wijzigingen in regelgeving zorgen voor problemen met productieprocessen en kwaliteitstesten van bestaande producten voor de kliniek. Bij protocolaanpassingen voor productie en kwaliteit is het mogelijk dat de verzamelde klinische data vervallen omdat het product als nieuw wordt gezien. Zodoende vormen productiewijzigingen knelpunten voor cel- en gentherapieën die in een laat stadium van klinische ontwikkeling zijn.

Om regulatorische bezwaren te voorkomen kunnen ontwikkelaars wetenschappelijk advies aanvragen bij instanties zoals het CBG en EMA. Echter, enkele onderzoekers ervaren een drempel om wetenschappelijk advies in te winnen, bijvoorbeeld vanwege inmenging op beoogd onderzoek. Daarnaast leiden onvoldoende expertise voor het toewerken naar een Target Product Profile bij onderzoekers, een regulatory lag bij overheidsinstanties en suboptimale regulatorische processen tot knelpunten en vertragingen, net zoals bij translationeel onderzoek. De Wvkl en GGO-wetgeving vormen knelpunten bij opschaling of uitbreiding naar meerdere klinische sites.

Behalve voor projecten die gefinancierd worden via de voorwaardelijke toelating tot de basiszorgverzekering /

subsidiereregeling Veelbelovende zorg, hebben respondenten geen ervaringen beschreven met HTA of procedures voor advies over de balans tussen kosten en effectiviteit. Publieke ontwikkelaars zijn zich er wel van bewust dat vergoeding door zorgverzekeraars nodig is voor brede toegankelijkheid, maar richten zich meer op het verzamelen van medische data dan kosten-effectiviteitsdata.

Financiering

Translationeel onderzoek

KWF financiert een aanzienlijk deel van het preklinische onderzoek met cel- en gentherapie. Financiering voor wetenschappelijk onderzoek en exploratieve klinische studies is ook beschikbaar bij andere fondsen zoals ZonMw. Daarnaast hebben publieke instituten het opzetten van GMP-productiefaciliteiten voor cel- en gentherapie gesteund, zodat deze therapieën op kleine schaal geproduceerd kunnen worden.

Toch wordt financiering voor proces- en productontwikkeling vaak gezien als knelpunt. Proces- en productontwikkeling is erg duur vanwege de hoge kosten van GMP-productiefaciliteiten en materialen, plus nodige tijdsbesteding van hoogopgeleid personeel. Deze kosten gaan verder omhoog als de validatie van proces- en productontwikkeling conform GMP inefficiënt verloopt, met vertraging of stagnatie tot gevolg, nog voor de start van klinisch onderzoek. Projectfinancieringen en subsidies zijn vaak ontoereikend om de kosten volledig te dekken, instituten vangen dit vooralsnog zelf op waar mogelijk. Ook is de proces- en productontwikkeling conform GMP een meer technische dan wetenschappelijke stap in translationeel onderzoek, waardoor financiers niet altijd openstaan voor het vergoeden van deze stap. Respondenten geven ook aan dat bij de beoordeling van financieringsaanvragen veel focus ligt op de mate van innovatie van een aanvraag, in plaats van op productontwikkeling inclusief het uitrollen van producten naar andere kankersoorten. Voor productoptimalisatie is kennis uit immunomonitoringstudies nodig, maar onderzoeksfinanciers hebben aanvragen op dit gebied afgewezen in het verleden.

Om commerciële partijen te interesseren voor investeringen in en valorisatie van onderzoeksactiviteiten is IP in de vorm van patenten essentieel. Respondenten zijn in meer of mindere mate bewust van dit aspect, maar beschrijven hoge kosten voor patentaanvragen en publicatiedruk als knelpunten voor het patenteren van innovaties.

Klinische doorontwikkeling naar de praktijk

Er zijn meerdere financiële mogelijkheden om publiek ontwikkelde cel- en gentherapie naar de klinische praktijk te brengen. Publieke ontwikkelaars hebben geen winstoogmerk waardoor de prijs van producten vele malen lager is in vergelijking met commerciële producten. Productie op locatie, in een point-of-care setting, heeft ook als voordeel dat de productiekosten lager zijn dan die van een productieketen met een complexe distributielij. Een aantal respondenten heeft manieren gevonden om doorontwikkelingstrajecten te financieren. Het oprichten van spin-offs is een succesvolle strategie geweest om klinische doorontwikkeling via een commerciële route te financieren met behulp van investeerders, met veel controle over het ontwikkelingstraject en toename van capaciteit. Daarnaast biedt de subsidieregeling Veelbelovende zorg van het ZIN^p nieuwe mogelijkheden; dit is de beoogde strategie voor financiering van ontwikkelingstrajecten voor publieke cel- en gentherapieën. Het is makkelijker starten via deze subsidieregeling dan via eerder verleende financiering door middel van voorwaardelijke toelating tot de basiszorgverzekering. Daarnaast is buitenlandse financiering beschikbaar voor internationale consortia.

Echter, veel respondenten geven aan dat financiering voor klinische doorontwikkeling en registratie voor toegang tot de klinische praktijk niet of nauwelijks beschikbaar is voor publieke ontwikkelaars. Dit zorgt vooral voor financiële knelpunten om de Academische route te starten met producten zonder sterke commerciële waarde en verdienmodel. Mede door de hoge kosten voor productie zijn grote klinische studies kostbaar en is het moeilijk om publieke financiering te vinden. De productiekosten zijn hoog doordat GMP-productiefaciliteiten en benodigde materialen duur zijn, regulatoire vereisten steeds strenger worden en hoogopgeleid personeel langdurig bezig moet zijn met de productie van één of enkele batches. Voor

commerciële ontwikkelingstrajecten is het in vergelijking met de Verenigde Staten veel moeilijker om investeerders te vinden in Europa.

De hoge productiekosten en de belasting op het personeel vormen ook een knelpunt om cel- en gentherapieën beschikbaar te maken in de klinische praktijk, inclusief off-labelgebruik van geregistreerde cel- en gentherapieën. Voor een centrale registratieprocedure door EMA is geen financiering beschikbaar, behalve als wordt samengewerkt met commerciële partijen die over meer financiële middelen beschikken. De kosten van een EMA-procedure voor marktautorisatie zijn aanzienlijk en onhaalbaar voor een universitair medisch centrum.

2.2 Oplossingen voor stagnerende ontwikkelingstrajecten

KWF en respondenten zien oplossingen om de doorstroom van experimentele cel- en gentherapieën naar exploratief klinisch onderzoek te vergroten. Voor eventuele doorontwikkeling van succesvolle producten vanuit exploratief onderzoek is het essentieel dat vanaf het begin van translationeel onderzoek producten zo zijn ontworpen dat ze geschikt zijn voor opschaling en valorisatie, aansluiten op de behoefte vanuit de klinische praktijk en dat studies voldoen aan regulatoire en HTA-vereisten (Figuur 1). Dat vereist een multidisciplinaire aanpak met structurele kennisdeling en samenwerking, en voldoende financiële middelen en ondersteuning voor regulatoire/HTA-vereisten en valorisatie.

Na succesvol exploratief klinisch onderzoek ziet KWF twee routes om innovatieve cel- en gentherapieën naar de klinische praktijk te brengen:

1) de Academische route voor niet-commercieel interessante producten waarin ontwikkeling en toepassing plaatsvinden binnen de academie, en

2) de Commerciële route voor commercieel interessante producten waarin onderzoeksresultaten worden gevaloriseerd door middel van het oprichten van spin-offs, het uitgeven van licenties en/of samenwerkingsverbanden met biotechnologische en farmaceutische bedrijven.

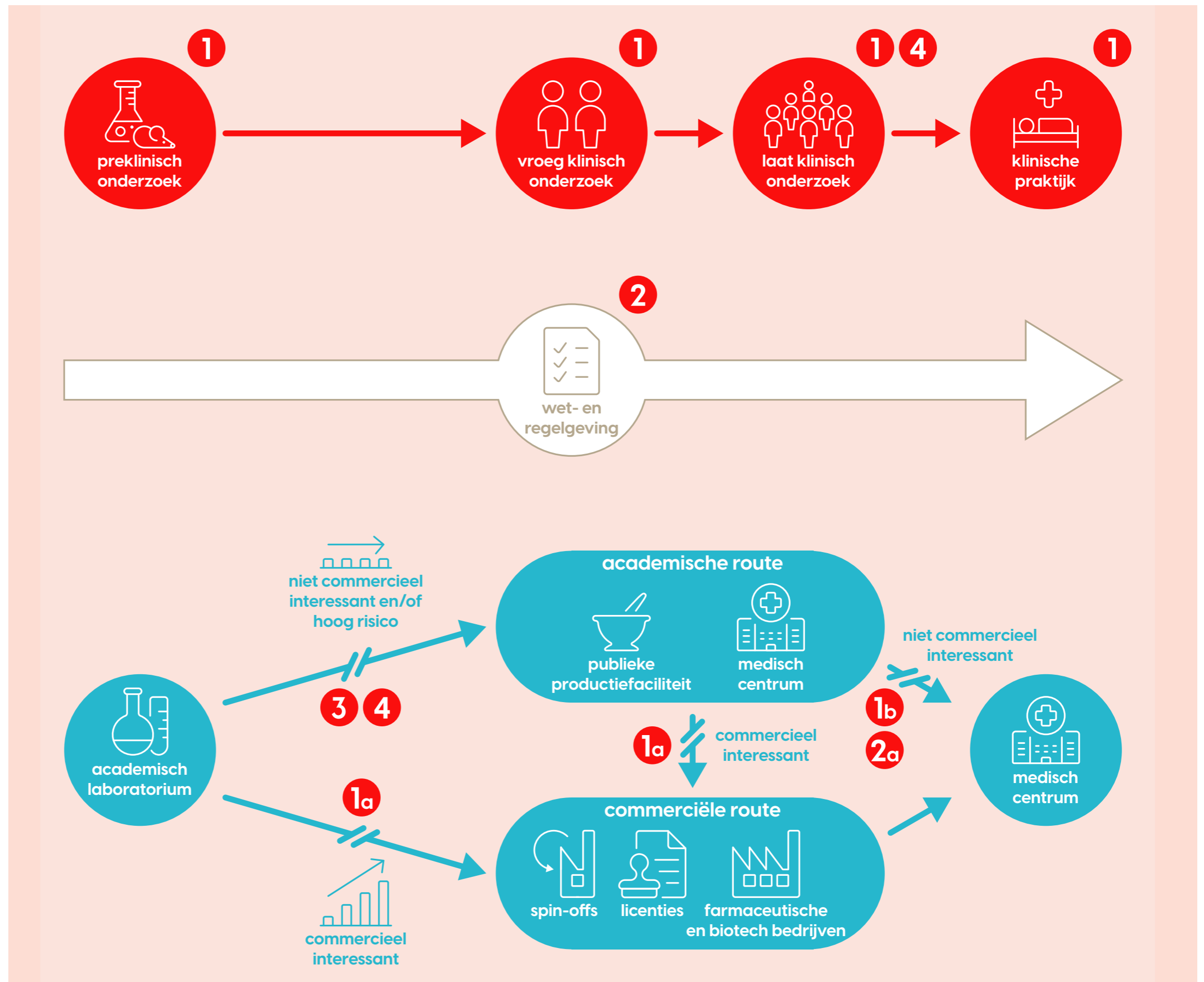
Figuur 1: Knelpunten en oplossingen voor doorontwikkeling naar klinische praktijk

Rood: representatie van het ontwikkelingstraject van academische innovaties vanuit preklinische onderzoek naar de klinische praktijk.

Wit: representatie van afwegingen, gerelateerd aan het preklinisch dossier, GMP-productie en productkwaliteit, klinische behoefte, studie-ontwerp, veiligheid en effectiviteit, en kost-effectiviteit en vergoeding, die gedurende het hele traject in acht genomen moeten worden om te voldoen aan wet- en regelgeving en om de klinische praktijk te bereiken.

Blauw: representatie van het ontwikkelingstraject van academische innovaties, uitgesplitst over publieke (academische route) en private partijen (commerciële route).

1-4: oplossingen voor meer doorontwikkeling van klinisch relevante cel- en gentherapie.



Oplossing 1: Verbinding en ondersteuning gedurende ontwikkelingstrajecten door een centrale, coördinerende partij middels:

- verbinding tussen academici, beroepsgroepen en patiëntvertegenwoordigers in binnen- en buitenland voor coördinatie tijdens en na klinische studies.
- verbinding tussen academici en private partijen voor doorontwikkeling van commercieel interessante producten.
- ondersteuning voor valorisatie, zoals het vastleggen van Intellectual Property (IP)-rechten en contractuele afspraken voor consortia en andere publieke samenwerkingsverbanden, en ook bij het oprichten van spin-offs, publiek-private samenwerkingen en licentiëring (oplossing 1a).
- ondersteuning voor het voldoen aan regulatoire vereisten voor markttoelating en aan vereisten voor vergoeding (HTA) (oplossing 1b).

Oplossing 2: Heldere, passende regelgeving en vergoedingsstructuren door:

- meer interactie tussen academici en overheidsinstanties voor kennisdeling en training, inachtneming van vereisten vanaf een vroeg stadium, plus verbetering van processen en vereisten door standaardisatie.
- meer interactie tussen overheidsinstanties voor de inachtneming van verschillende regulatoire en HTA-vereisten tijdens het ontwikkelen van een productdossier.
- het opstellen van regulatoire kaders voor het beschikbaar maken van niet-commerciële, academische CGT in de klinische praktijk (oplossing 2a).

Oplossing 3: Structurele publieke kennisdeling en bundeling van productiecapaciteit middels een platform dat:

- een nationale kennisbasis vormt voor GMP-productie, productiekosten en regulatoire vereisten. Dit faciliteert het opstellen van kwalitatief hoogwaardige Investigational Medicinal Product Dossiers en Target Product Profiles. Dit vergemakkelijkt opschaling en doorontwikkeling in grotere klinische studies.
- samenwerking tussen productiefaciliteiten vergemakkelijkt, en daarmee de voor opschaling van productie ten behoeve van grote klinische studies of de klinische praktijk.

Oplossing 4: Financiële middelen ter ondersteuning van:

- CGT-productontwikkeling conform GMP in academische productiefaciliteiten, plus de benodigde infrastructuur.
- productoptimalisatie en doorontwikkeling in exploratief onderzoek, mogelijk voor nieuwe kankersoorten met aandacht voor de potentiële klinische meerwaarde.
- academische fase II-III-multicentertrials voor de doorontwikkeling van niet-commercieel interessante CGT. Vanwege de hoge kosten is samenwerking tussen publieke financiers nodig.
- een centrale, verbindende partij met services voor regelgeving en valorisatie tijdens ontwikkeling.

3. Stakeholders

In dit hoofdstuk worden academische perspectieven op de beoogde toekomst beschreven. Deze omvatten de academische ambitie voor de toekomst van cel- en genterapie, academische perspectieven op meer publieke kennisdeling en samenwerking als een mogelijke stap richting een beter innovatieklimaat, en academische perspectieven op de beoogde rollen voor de academie en industrie in het veld van cel- en genterapie. Deze perspectieven zijn geheel afkomstig uit de interviews met respondenten, maar ze zijn niet noodzakelijkwijs gekoppeld aan feitelijke gebeurtenissen rondom ontwikkelingstrajecten die besproken zijn in het vorige hoofdstuk. Daarna volgen aanbevelingen voor de academie maar ook voor andere stakeholders, inclusief KWF, om cel- en genterapieën beschikbaar te maken in de klinische praktijk. Deze sluiten aan op de oplossingen voor stagnerende ontwikkelingstrajecten uit sectie 2.2 en zijn mogelijke actiepunten voor stakeholders uit het cel- en genterapieveld.

3.1 Academische perspectieven

Academische ambitie

De belofte van cel- en genterapie om de klinische praktijk en behandeling voor kankerpatiënten te verbeteren is groot. Respondenten hebben verschillende innovaties genoemd die vanuit academisch onderzoek ontwikkeld worden en de potentie hebben om de behandeling van kankerpatiënten te gaan verbeteren in de toekomst.

Deze visie omvat een scala aan cel- en genterapieën, waaronder allogene, off-the-shelf NK-celtherapie en CAR-T-celtherapie in een point-of-care setting voor hematologische tumoren. Voor TCR-T-celtherapie zijn er vele mogelijkheden; het opzetten van bibliotheken van TCR-T-celtherapie inclusief combinatie TCR's (mutatiesignatuur en algemeen antigeen) en TCR's zonder HLA-restricties. TCR-T-celtherapie kan uitgebreid worden naar solide tumoren. Daarnaast hebben academici de ambitie om eerste/tweedegeneratie TIL-therapie en dendritische celtherapieën te implementeren in de klinische praktijk, of eerste/tweedegeneratie producten te optimaliseren en uit te breiden naar meerdere kankersoorten. De ontwikkeling

van deze cel- en genterapieën voor kanker behoren tot de speerpunten van diverse academische medische centra en publieke instituten.

Er zijn twee technologische ontwikkelingen genoemd die translationeel onderzoek van verschillende soorten cel- en genterapieën in een stroomversnelling kunnen brengen. Ten eerste, het gebruik van stamcellen voor verschillende toepassingen om weefsel of cellen te regenereren. Voor de behandeling van kanker liggen er ook kansen om stamcellen als startmateriaal te gebruiken voor het maken van gerichte cel- en genterapie. Deze stamcellen kunnen tot bepaalde immuuncellen gedifferentieerd worden, met de mogelijkheid tot genetische modificatie zodat activatie plaatsvindt via een bepaalde receptor-ligandcombinatie en/of de cytotoxiciteit verbetert door expressie van bepaalde factoren. Ten tweede, nieuwe technologieën voor gene editing zoals CRISPR-Cas. Deze worden gezien als mogelijke oplossingen voor huidige knelpunten voor genetische modificatie met behulp van virale vectoren.

Er zijn naast cel- en genterapieën ook andere innovaties waarvan wordt verwacht dat ze de behandeling van kanker direct of indirect gaan verbeteren, zoals organoïden, 3D-printen en bispecifieke antilichamen. Bispecifieke antilichamen en andere immunotherapieën zoals checkpointremmers vormen weliswaar competitie met cel- en genterapie, maar combinatietherapie van biologische geneesmiddelen en cel- en genterapie biedt kansen voor langdurigere remissies en overleving. Daarnaast voorzien artsen meer optimalisatie van producten en/of behandelingschema's voor goed gebruik van geneesmiddelen.

Academische perspectieven op publieke kennisdeling en samenwerking

Onder de respondenten is veel draagvlak voor een netwerk voor publieke kennisdeling en samenwerking. Onderzoekers, apothekers en artsen geven aan dat het niet mogelijk is om cel- en genterapie door te ontwikkelen binnen een individueel universitair medisch centrum of ander publiek instituut. Samenwerking tussen centra wordt als essentieel beschouwd om nieuwe cel- en genterapieën te ontwikkelen. Veel publieke

ontwikkelaars hebben een open houding om kennis te delen en samen te werken met andere publieke ontwikkelaars, mits de wetenschap vooropstaat en er geen commerciële belangen zoals patenten meespelen.

Er zijn andere netwerken genoemd die ook kennisdeling en samenwerking faciliteren. Deze zijn veelal gericht op het ontwikkelen van ATMP's (ATMP-werkgroep van Nederlandse en Belgische academische medische centra) of het produceren van humane weefsels en cellen (JACIE-netwerk, transplantatienetwerk), of gericht op ontwikkelingen in relevante therapeutische gebieden zoals HOVON op hematologie. In andere therapeutische gebieden dan de oncologie is een consortium opgericht van publieke en private partijen, in samenwerking met technische universiteiten, om de ontwikkeling van regeneratieve geneesmiddelen te stimuleren. De genoemde netwerken kunnen ondersteuning bieden voor initiatieven en activiteiten rondom de ontwikkeling van cel- en genterapie voor de behandeling van kanker.

Daarnaast zijn er al organisaties die kansen bieden voor valorisatie van ontwikkelingen binnen de oncologie (Oncode Institute) en financiering van publiek-private samenwerkingen (Topsector Life Sciences & Health). Het breed opzetten van initiatieven met economische, ethische en regulatoire ondersteuning, en ruimte voor training wordt als faciliterend gezien. Coördinerende en ondersteunende instituten in het buitenland zoals de UK Catapult worden gezien als een voorbeeld voor hoe het innovatieklimaat in Nederland verbeterd kan worden. Nieuwe initiatieven voor cel- en genterapie zijn van toegevoegde waarde als ze aansluiten op bestaande activiteiten en netwerken.

Echter, respondenten plaatsen wel kanttekeningen bij een netwerk van publieke ontwikkelaars in Nederland. Zo zou een netwerk huidige ontwikkelingen niet in de weg moeten staan. Respondenten geven aan dat publieke ontwikkelaars sceptisch kunnen zijn om de controle uit handen te geven wanneer gezamenlijke besluitvorming plaatsvindt voor translationeel onderzoek en klinische doorontwikkeling. Daarom zal het balanceren van belangen belangrijk zijn voor het slagen van een publiek netwerk. Daarnaast zijn respondenten van mening dat het voor alle betrokkenen ook voordelen moet opleveren,

ook voor academici die relatief veel ervaring hebben. Voorkomen moet worden dat consultancyachtige rollen ontstaan die het gelijkwaardigheidsprincipe binnen het netwerk ondermijnen en disproportionele voor- en nadelen creëren.

Academisch onderzoek is competitief omdat fondsen voor onderzoek gelimiteerd zijn. Het garanderen van fondsen is sterk afhankelijk van output in de vorm van wetenschappelijke publicaties. Publicaties spelen dan ook een belangrijke rol in het academische veld. Dit staat echter kennisdeling en samenwerking tussen groepen of in een netwerk in de weg, tenzij er passende afspraken gemaakt kunnen worden. In mindere mate wordt onderzoek gedreven door patentaanvragen die nodig zijn voor samenwerking voor productontwikkeling. Een patentaanvraag krijgt in de praktijk daarom niet vaak voorrang boven een publicatie, behalve als het Technology Transfer Office (TTO) van het instituut de kosten van een patentaanvraag gerechtvaardigd vindt ten opzichte van de innovatiemogelijkheden en kansen voor productontwikkeling. Commerciële belangen kunnen kennisdeling en samenwerking daarentegen ook in de weg staan. Het algemeen perspectief op IP-rechten is dat deze limiterend zijn voor kennisdeling en samenwerking, patenten en contracten hinderen openheid tussen partijen. De fase van ontwikkeling bepaalt grotendeels of patenten samenwerking faciliteren of tegenwerken.

Beoogde rol voor de academie

Translationele onderzoekers hebben voornamelijk de ambitie om nieuwe innovaties te ontdekken en deze te testen in exploratief klinisch onderzoek. Klinische doorontwikkeling van producten binnen de academie wordt soms als te risicovol beschouwd. Daarentegen streven onderzoekers, apothekers en artsen die betrokken zijn bij klinisch onderzoek met name naar klinische doorontwikkeling van succesvolle producten via een academische of commerciële route.

Veel van deze publieke ontwikkelaars geven de voorkeur aan doorontwikkeling via de Academische route met het oog op betaalbaarheid van de innovaties. Deze academische innovaties zouden in een point-of-care setting geproduceerd worden. Er is dan geen distributie nodig, waardoor het productieproces

relatief kort is en producten mogelijk effectiever zijn omdat ze niet gecryopreserveerd hoeven te worden. Hierdoor zijn ze ook geschikt om patiënten te behandelen met een korte levensverwachting. Academici beogen vooral het beschikbaar maken van niche-cel- en genterapieën die aangepast worden aan de genetische mutaties en antigeenprofielen van één of enkele patiënten, door middel van het plaatsen van andere antigenen op een gestandaardiseerde cel (plug-and-playmodel). Dit betreft personalized medicine en cel- en genterapieën voor zeldzame tumoren. Een andere groep van cel- en genterapieën die geschikt geacht worden voor een point-of-care model zijn producten met een langdurig, complex productieproces zonder veel mogelijkheden tot IP-rechten. Een lage academische prijs biedt kansen voor vergoeding, doordat producten kosteneffectiever zijn dan dure commerciële producten. Er ligt een rol voor de overheid om keuzes te maken welke producten breed beschikbaar zouden moeten komen.

Echter, voor de academische route om de klinische praktijk te bereiken is er momenteel geen structuur voor kennisdeling en samenwerking tussen publieke ontwikkelaars, gelimiteerde financieringsmogelijkheden voor producten zonder verdienmodel en onvoldoende infrastructuur voor productie op een schaal die voldoende is voor de klinische praktijk. Zelfs als academici deze knelpunten kunnen overbruggen ontbreken passende regulatoire kaders voor de academische route. De HE zou een tijdelijke regulatoire oplossing kunnen bieden voor productie op kleine schaal, maar registratie via EMA is onhaalbaar en geen doel voor academici. Daardoor dreigen cel- en genterapieën tussen wal en schip te vallen en te verdwijnen uit de klinische praktijk, terwijl ze juist zo veelbelovend zijn voor kankerpatiënten met weinig behandelopties en/of beperkte vooruitzichten.

Een enkele publieke ontwikkelaar geeft de voorkeur aan een commerciële route voor doorontwikkeling. Voor cel- en genterapieën met een commerciële waarde zijn er mogelijkheden voor academici om zeer nauw betrokken te blijven bij doorontwikkeling door middel van spin-offs. Deze overbrugging naar een commercieel model biedt kansen voor het aantrekken van kapitaal voor het traject naar registratie en de klinische praktijk.

Beoogde rol voor de industrie

Voor commercieel interessante producten, met name universeel toepasbare producten die voor relatief grote patiëntenpopulaties ontwikkeld worden, zien veel publieke ontwikkelaars een rol voor de industrie om deze naar de klinische praktijk te brengen. Dit soort cel- en genterapieën past beter in het traditionele model van geneesmiddelontwikkeling, ondersteund door veel infrastructuur voor productie en regulatoire capaciteit voor registratie van de biotechnologische of farmaceutische industrie. Voorbeelden van universeel toepasbare producten zijn off-the-shelf, allogene celproducten, zoals bepaalde CAR-T-cel of NK-celproducten. Andere commercieel interessante producten zijn genetisch gemodificeerde celproducten. De vectoren voor genetische modificatie bieden meer mogelijkheden om de innovatie te beschermen met IP-rechten dan celproducten die niet genetisch gemodificeerd worden.

Sommige private partijen hebben een point-of-care businessmodel. Dit heeft een verdienmodel dat is gebaseerd op het productieproces en verkoop van apparatuur en materialen, in plaats van op het eindproduct. Het point-of-care businessmodel biedt kansen om cel- en genterapieën beschikbaar te maken binnen publiek-private samenwerkingen. Een aantal respondenten ziet samenwerking met private partijen als een kans om succesvolle producten door te ontwikkelen, door het afgeven van licenties waarbij IP-rechten worden verkocht of het aangaan van publiek-private samenwerkingsverbanden waarin beide partijen een rol vervullen en contractuele afspraken worden gemaakt over bijvoorbeeld de rechten op resultaten, productieproces, product en/of technologie die voortvloeit uit het onderzoek. Samenwerking voor doorontwikkeling met een private partij heeft als voordeel dat de doelen met zekerheid hetzelfde zijn: productontwikkeling voor behandeling in de klinische praktijk, in plaats van academische belangen die kunnen voorkomen bij samenwerking met andere publieke partijen. Investeringsrisico's voor de private partij kunnen weggevangen worden door translationeel onderzoek te financieren uit publieke fondsen, waarna de private partij kan investeren in de klinische doorontwikkeling naar de praktijk. Het is ook mogelijk dat producten vanuit de academische route worden overgezet

naar de commerciële route na verloop van tijd, door middel van licenties of samenwerkingsverbanden. Wanneer de benodigde schaal van productie de academische capaciteit overstijgt vanwege een steeds bredere inzet van het product tot aan standaardbehandeling, is samenwerking met private partijen een mogelijke oplossing voor opschaling en brede beschikbaarheid mits er goede voorwaarden worden overeengekomen.

Echter, brede beschikbaarheid hangt sterk af van besluitvorming over vergoeding uit de basisverzekering, die sterk afhankelijk is van de prijs van het geneesmiddel ten opzichte van de baten voor de patiënt. Respondenten wijzen op een machtspositie van de farmaceutische industrie en andere private partijen die knelpunten vormen voor beschikbaarheid. Deze machtspositie komt tot uiting in verschillende aspecten; de hoge prijzen van cel- en gentherapieën die op de markt worden gebracht zonder transparantie over hoe deze prijzen tot stand komen, monopoliesituaties, geen beschikbaarheid van geregistreerde cel- en gentherapieën en een bepalende rol in het opstellen van voorwaarden voor samenwerkingen. Patenten op vectoren die in handen zijn van de industrie belemmeren academisch onderzoek naar bijvoorbeeld gecombineerd gebruik van nieuwe generaties cel- en gentherapieën. Overnames en fusies tussen private partijen vinden in toenemende mate plaats, met het risico dat ontwikkelingen van nicheproducten worden beëindigd. Het nicheproduct is vaak nog wel interessant voor kleinere biotechnologiebedrijven, maar voor grote farmaceutische producten kunnen ze te risicovol zijn. Overnames van academische innovaties of hele laboratoria door private partijen belemmeren academische vrijheid. Private partijen richten zich vooral op de ontwikkeling van innovatieve producten voor nieuwe indicaties, maar niet op het beschikbaar maken van behandelingen voor patiënten die buiten de indicatie vallen waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd. Voor producten of doorontwikkeling zonder verdienmodel is er logischerwijze geen commerciële interesse. Deze knelpunten leveren terughoudendheid op bij academici om samen te werken met private partijen. Een enkeling ziet helemaal geen rol voor commerciële partijen in de ontwikkeling van cel- en gentherapieën, met name wanneer deze van cellen van de patiënt worden gemaakt.

Publieke versus private rol

De beoogde rollen voor de academie en industrie laten zien dat academische en commerciële belangen en interesses verschillen (vanuit academisch perspectief). In de praktijk overheerst bij academische ontwikkelaars een gevoel van competitie en terughoudendheid voor samenwerking. Theoretisch gezien zouden academische en private ontwikkelingen complementair kunnen zijn, aan de hand van de commerciële waarde van een product of het ontbreken daarvan. Echter, de meningen kunnen verschillen over welke cel- en gentherapieën commercieel interessant zijn en welke niet, zowel tussen publieke ontwikkelaars als tussen publieke ontwikkelaars en private partijen in Europa.

Daarnaast vormen private partijen uit niet-Europese landen, zoals de Verenigde Staten en China waar veel meer onderzoek plaatsvindt en de commerciële waarde van cel- en gentherapie anders ligt vanwege andere innovatieklimaten, een bedreiging voor de ontwikkeling van cel- en gentherapie in Nederland en Europa. Als cel- en gentherapie zonder Europese commerciële waarde via de Academische route en onder de Hospital Exemption beschikbaar wordt gemaakt (zonder het behalen of beogen van centrale registratie) hebben soortgelijke Amerikaanse producten een competitief voordeel als deze geregistreerd worden door EMA. Hospital Exemption-vergunningen worden in Nederland niet meer afgegeven voor geregistreerde producten. Het is aannemelijk dat commerciële producten vele malen duurder zijn dan academische producten, gezien de prijzen van commerciële CAR-T-celtherapieën. Ook zou de productieduur kunnen toenemen door productie in gecentraliseerde fabrieken, waardoor behandelingen wellicht te laat beschikbaar komen na afname van startmateriaal van patiënten met een korte levensverwachting. In het geval dat een bedrijf het product niet in Nederland op de markt brengt zal het helemaal niet meer beschikbaar zijn. Voor commercieel interessante producten die wel ontwikkeld worden voor centrale registratie zijn de vele ontwikkelingen uit andere continenten ook een bedreiging, met name voor cel- en gentherapieën met weesgeneesmiddelstatus vanwege langere marktexclusiviteit.

Dit illustreert de noodzaak voor publiek-private samenwerking in Nederland en Europa om ontwikkelingen te versnellen. Zowel publieke als private ontwikkelaars moeten daarvoor een stap richting elkaar zetten. Academische ontwikkelaars zouden transparanter kunnen zijn over experimentele cel- en gentherapieën, inclusief die beschikbaar worden gemaakt onder de Hospital Exemption. De industrie zou transparanter kunnen zijn over prijsstelling en andere besluitvorming rondom marketing. Juridische ondersteuning voor onderhandeling voor veelbelovende, commercieel interessante producten is essentieel om de brug te slaan voor meer publiek-private samenwerking.

3.2 Aanbevelingen per stakeholdergroep

KWF heeft de volgende aanbevelingen opgesteld om de doorontwikkeling van cel- en gentherapie te stimuleren. De aanbevelingen hebben betrekking op kennisdeling en samenwerking, infrastructuur voor productie, verbetering van regulatoire kaders en financiering. Ze zijn uitgesplitst per stakeholdergroep:

Academie - publieke ontwikkelaars

- Integreer translationele ontwikkelingstrajecten binnen een interdisciplinair productteam met onderzoekers, apothekers, artsen en patiëntvertegenwoordigers, van binnen en buiten het eigen instituut. Dit vergroot de kans op succesvolle ontwikkeling van een product met een Target Product Profile worden toegewerkt, dat geschikt is voor de klinische praktijk.
- Deel preklinische uitkomsten en kennis over productie en kwaliteit als katalysator voor translationeel onderzoek. Publieke samenwerking met contractuele afspraken kunnen belemmering van valorisatie voorkomen.
- Deel klinische uitkomsten, inclusief negatieve resultaten, aanbevelingen uit wetenschappelijk advies en informatie over kosten van productie- en ontwikkelingstrajecten met andere publieke ontwikkelaars, als katalysator voor klinische doorontwikkeling.
- Ga samenwerking aan met andere publieke ontwikkelaars voor het opzetten en uitvoeren van grote klinische studies voor de doorontwikkeling van niet-commercieel interessante cel- en gentherapieën, inclusief de benodigde opschaling van productie.
- Ga samenwerking aan met private partijen voor doorontwikkeling van commercieel interessante cel- en gentherapieën, of initieer eigen commerciële ontwikkeling via het oprichten van een spin-off.
- Ga vroege interactie aan met regulerende instanties voor wetenschappelijk advies, inclusief advies over klinisch onderzoek (CBG) registratieplichten en -vereisten (EMA).
- Voer een open, pro-actieve dialoog met regulerende instanties om de regulatory lag rondom innovatieve producten en technologie te dichtten.

- Ga vroege interactie aan met betaler (ZIN, zorgverzekeraar) om duidelijkheid te krijgen over vereisten voor vergoeding, plus het bepalen van de juiste route naar de klinische praktijk (academisch vs. commercieel).

Academie - Instituut

- Train/specialiseer translationele onderzoekers en apothekers op het gebied van regulatoire vereisten en procedures die nodig zijn voor de ontwikkeling van cel- en gentherapie naar de kliniek. Deze onderzoekers en apothekers kunnen vervolgens een loketfunctie vervullen.
- Creëer carrières in de productontwikkeling van cel- en gentherapie, met beloningsstructuren gelinkt aan productontwikkeling ten behoeve van personeel en instituut.
- Bied financiële ondersteuning voor infrastructuur voor GMP-productie.

Private partijen en brancheverenigingen

- Versterk de coördinatie van samenwerkingsverbanden met publieke ontwikkelaars, mogelijk via een platform voor ATMP publiek-private samenwerkingsverbanden.
- Vergroot de transparantie van contractuele afspraken en voorwaarden gedurende ontwikkelingstrajecten en de post-marketingfase (inclusief prijsstelling, royalties, risicoverdeling).

Patiëntverenigingen

- Sluit aan bij beoordelingscommissies van onderzoeksfinanciers.
- Sluit aan bij commissies voor regulatoire besluitvorming.
- Interacteer met publieke ontwikkelaars voor belangenbehartiging van patiënten in ontwikkelingstrajecten.
- Beïnvloed beleid om toegang tot cel- en therapieën te garanderen (bijv. vergoeding).

Overheidsinstanties (CCMO, IGJ, CBG, VWS, EMA, EC)

Regulering

- Bied publieke ontwikkelaars gereduceerde regulatoire tarieven aan voor, o.a. wetenschappelijk advies en marktautorisatie (CBG, EMA, EC).
- Verbeter regulatoire kennisdeling en interactie met publieke ontwikkelaars. Integreer academische kennis in richtlijnen en standaardiseer IMPD-vereisten waar mogelijk, inclusief kwaliteitsaspecten, voor bepaalde producttypes en risicoprofielen (CCMO, CBG).
- Bied training aan over regulatoire vereisten voor academische ontwikkelaars (CCMO, CBG).
- Evalueer Nederlandse wet- en regelgeving, inclusief de geneesmiddelenwet, Hospital Exemption en Wvkl, om regelgeving en/of richtlijnen op te stellen voor nationaal gebruik van academische, niet-commercieel interessante cel- en gentherapieën die (nog) niet via EMA geregistreerd kunnen worden (IGJ, CBG, VWS).
- Evalueer Europese wet- en regelgeving voor een route naar de klinische praktijk voor cel- en gentherapieën die onder personalized medicine vallen (CBG, EMA, EC).
- Evalueer mogelijkheden voor EU-harmonisatie van weefsel-, cel- en GGO-wetgeving (CBG, EMA, EC).
- Prioriteer meer interactie en samenwerking tussen overheidsinstanties en betaler (CCMO, IGJ, CBG, VWS, EMA, ZIN, EC).

Financiering

- Investeer in het veld van cel- en gentherapie voor groei op lange termijn, door middel van een grote financiële injectie voor een nationaal coördinerend instituut zoals de UK Catapult (Nationaal Groeifonds):
 - Dit coördinerend instituut van publieke cel- en gentherapieontwikkelaars beoogt meer translatie naar exploratief klinisch onderzoek en klinische doorontwikkeling, door:
 - Nationale kennisdeling van translationeel en klinisch onderzoek tussen onderzoekers, apothekers, artsen en patiëntenverenigingen.

- Gezamenlijke inzet op translatie van nieuwe innovaties naar exploratieve klinische studies, doorontwikkeling van succesvolle producten en opzetten van fase-II/III-multicenterstudies.
- Een netwerk van gespecialiseerde productiefaciliteiten te vormen.
- Een link met internationale consortia/netwerken/commerciële partners zijn.

Betaler (ZIN, zorgverzekeraars)

- Interacteer vroeg met publieke ontwikkelaars om ondersteuning te bieden voor vereisten voor vergoeding.
- Bied training aan over HTA vereisten voor academische ontwikkelaars (ZIN).
- Stel richtlijnen op voor het beoordelen van de kost-effectiviteit en mogelijke vergoedingsstructuren voor nieuwe cel- en genterapieën.

KWF

Verbinden

- Organiseer bijeenkomsten zoals een congres om de verbinding tussen publieke ontwikkelaars en met overheidsinstanties te faciliteren.
- Faciliteer doorontwikkeling in samenwerkingsverbanden via Academische en Commerciële route door toegang tot ondersteuning voor valorisatie en doorontwikkeling van zowel commercieel als niet-commercieel interessante producten te bewerkstelligen. Dit kan eventueel in samenwerking met organisaties zoals Onco Institute. Hierbij valt te denken aan ondersteuning bij patenteren, contractuele afspraken, maatschappelijk verantwoord licentiëren, herinvestering in onderzoek (royalties) of het opzetten van spin-offs.

Lobby

- Beïnvloed beleid om standaardisatie van regulatoire vereisten en optimalisatie van regulatoire processen voor klinische studies mogelijk te maken (Nederland: CCMO, CBG).
- Beïnvloed beleid ten behoeve van een regulatoire route voor nationaal gebruik van academische, niet-commercieel interessante, cel- en genterapieën (Nederland: IGJ, CBG, VWS).
- Beïnvloed beleid ten behoeve van een regulatoire route voor registratie en/of gebruik van personalized cel- en genterapie (Nederland en EU: CBG, VWS, EMA, EC).
- Beïnvloed beleid ten behoeve van EU-harmonisatie van weefsel-, cel- en GGO-wetgeving en procedures (Nederland en EU: VWS, EC).

Financiering

- Stel financiering beschikbaar voor bevordering van academische infrastructuur voor productontwikkeling conform GMP (geïnitieerd door middel van Infrastructurale initiatieven Call 2021-2).
- Geef in de besluitvorming voor financiering meer prioriteit aan GMP-productontwikkeling, en productoptimalisatie en uitrol van producten naar andere kankersoorten.

KWF en andere financiers (Groeifonds, ZonMw, ZIN, LSH)

- Zet financieringsmogelijkheden op in samenwerking met partners voor doorontwikkeling van succesvolle, maar niet commercieel interessante, academische cel- en genterapieën (de Academische route).

4. Conclusie

Er liggen veel kansen om translationeel onderzoek binnen de academie te verbeteren zodat de doorstroom van potentiële cel- en genterapieën naar exploratief klinisch onderzoek wordt vergroot. Dit vereist een multidisciplinaire aanpak met structurele kennisdeling en samenwerking tussen academici, ondersteuning voor regulatoire en HTA-vereisten en valorisatie, en voldoende financiële middelen voor de benodigde infrastructuur en productontwikkeling. KWF ziet twee mogelijke routes om de klinische praktijk te bereiken vanuit exploratief klinisch onderzoek; een Academische en Commerciële route. Welke route meer geschikt is voor een product hangt af van de individuele product karakteristieken. Sommige therapieën zijn dermate patiëntspecifiek dat ze zich slecht lenen voor een marketingstrategie in binnen- en buitenland. Er ligt een rol voor academici en publieke instituten om niet-commercieel interessante therapieën beschikbaar te maken via de Academische route naar de klinische praktijk. Er zijn echter knelpunten die voortkomen uit een gebrekkig innovatiesysteem. De oplossing ligt grotendeels in meer coördinatie en samenwerking tussen academici en andere stakeholders. Een coördinerende partij kan publieke ontwikkelaars met elkaar verbinden en de juiste ondersteuning bieden om gezamenlijk multicenter klinische studies en productie op te zetten om toegang in de klinische praktijk te faciliteren. Passende regelgeving en financiële middelen zijn nodig om niet-commerciële, academische cel- en genterapie beschikbaar te maken in de klinische praktijk. Meer interactie tussen academici en regulerende instanties zal regulatoire bezwaren in latere stadia van ontwikkeling voorkomen. Daarnaast maken solide productdossiers het makkelijker om veelbelovende cel- en genterapie die commercieel interessant zijn door te ontwikkelen via de Commerciële route. Een coördinerende partij kan publieke ontwikkelaars met private partijen verbinden en ondersteuning bieden voor valorisatie en doorontwikkeling naar de markt, met inachtneming van beschikbaarheid voor patiënten en financiële of andere stimulansen voor academisch onderzoek. Een optimaal, complementair gebruik van beide routes is nodig zodat alle nieuwe cel- en genterapieën met klinische meerwaarde beschikbaar gemaakt worden in de klinische praktijk.

Referenties

1. Mullard A. Second anticancer CAR T therapy receives FDA approval. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):818. doi:10.1038/nrd.2017.249
2. Jacobson C, Emmert A, Rosenthal MB. CAR T-Cell Therapy: A Microcosm for the Challenges Ahead in Medicare. *JAMA*. 2019;322(10):923-924. doi:10.1001/jama.2019.10194
3. Met Ö, Jensen KM, Chamberlain CA, Donia M, Svane IM. Principles of adoptive T cell therapy in cancer. *Semin Immunopathol*. 2019;41(1):49-58. doi:10.1007/s00281-018-0703-z
4. Bol KF, Schreibelt G, Rabold K, et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):109. doi:10.1186/s40425-019-0580-6
5. Sivori S, Meazza R, Quintarelli C, et al. NK Cell-Based Immunotherapy for Hematological Malignancies. *J Clin Med*. 2019;8(10). doi:10.3390/jcm8101702
6. Boráň T, Menezes-Ferreira M, Reischl I, et al. Clinical Development and Commercialization of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in the EU: how are the product pipeline and regulatory framework evolving? *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(3):126-135. doi:10.1089/humc.2016.193
7. de Wilde S, Guchelaar H-J, Zandvliet ML, Meij P. Understanding clinical development of chimeric antigen receptor T cell therapies. *Cytotherapy*. 2017;19(6):703-709. doi:10.1016/j.jcyt.2017.03.070
8. de Wilde S, Guchelaar H-J, Herberts C, et al. Development of cell therapy medicinal products by academic institutes. *Drug Discov Today*. 2016;21(8):1206-1212. doi:10.1016/j.drudis.2016.04.016

9. Coppens DG, Gardarsdottir H, van den Bogert CA, De Bruin ML, Leufkens HG, Hoekman J. Publication rates and reported results in a cohort of gene- and cell-based therapy trials. *Regen Med.* 2020;15(1):1215-1227. doi:10.2217/rme-2019-0066
10. Meij P, Veltrop LA, de Wilde SP. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) naar reguliere klinische zorg. Knelpunten en Mogelijkheden. Published March 2016. Accessed April 12, 2016. https://www.lumc.nl/cen/att/80813053317221/1263833/Rapport_-_Advanced_Therapy_Medicinal_Products_naar_reguliere_klinische_zorg_2016.pdf
11. de Wilde S, Coppens DGM, Hoekman J, et al. EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study. *Drug Discov Today.* 2018;23(7):1328-1333. doi:10.1016/j.drudis.2018.03.008
12. Ten Ham RMT, Hövels AM, Hoekman J, et al. What does cell therapy manufacturing cost? A framework and methodology to facilitate academic and other small-scale cell therapy manufacturing costings. *Cytotherapy.* 2020;22(7):388-397. doi:10.1016/j.jcyt.2020.03.432
13. van den Bogert CA, Souverein PC, Brekelmans CTM, et al. Recruitment failure and futility were the most common reasons for discontinuation of clinical drug trials. Results of a nationwide inception cohort study in the Netherlands. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:140-147. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.05.001
14. Bekkers R, Bodas Freitas IM. Analysing knowledge transfer channels between universities and industry: To what degree do sectors also matter? *Res Policy.* 2008;37(10):1837-1853. doi:10.1016/j.respol.2008.07.007
15. Bogert CA van den, Souverein PC, Brekelmans CTM, et al. Non-Publication Is Common among Phase 1, Single-Center, Not Prospectively Registered, or Early Terminated Clinical Drug Trials. *PLOS ONE.* 2016;11(12):e0167709. doi:10.1371/journal.pone.0167709

Annex I: Methodes

Scope

Cel- en gentherapie

In dit rapport staan veelbelovende cel- en gentherapieën voor de behandeling van kanker centraal. Alle celtherapieën die gemaakt worden van T-cellen, NK-cellen of dendritische cellen zijn geïnccludeerd. Therapieën die uitgaan van genetische modificatie van dergelijk startmateriaal zijn eveneens geïnccludeerd, onafhankelijk van welke technologie daarvoor is gebruikt (hier gedefinieerd als gentherapie).

Fases van ontwikkeling

Geneesmiddelen worden in fases ontwikkeld, wat sterk wordt bepaald door wet- en regelgeving. Nieuwe innovaties worden eerst in dieren getest (preklinisch onderzoek), voordat ze in mensen worden getest (klinisch onderzoek). Voor het starten van klinisch onderzoek is het opbouwen van een dossier nodig dat voldoende voorspelling van veiligheid en effectiviteit biedt voor toediening aan mensen. De stap van preklinisch onderzoek naar klinisch onderzoek is hier gedefinieerd als translationeel onderzoek. Naast bewijs van veiligheid en effectiviteit is het ook nodig om producten die geschikt zijn voor een laboratoriumsetting te vertalen naar een product dat geproduceerd wordt conform Good Manufacturing Practice (GMP) en geschikt is voor de klinische toediening aan mensen. Klinisch onderzoek bestaat uit verschillende fases; I, II en III, of combinatiedesigns. Klinisch onderzoek begint in een kleine groep deelnemers en/of patiënten. Als resultaten van exploratieve studies (fase I/II) positief zijn, wordt er doorontwikkeld naar latere fases van klinisch onderzoek met registratie als geneesmiddel als doel.

Traditioneel worden geneesmiddelen toegelaten tot de markt via registratie op basis van resultaten uit fase-III-studies, waarin grote aantallen patiënten zijn geïnccludeerd. Registratie en vergoeding zijn traditioneel de route voor toegang tot een nieuw geneesmiddel in de klinische praktijk. Voor cel- en gentherapie zijn er twee regulatoire paden om de klinische praktijk te bereiken (buiten experimenteel klinisch onderzoek) in Nederland; centrale registratie via de European Medicines

Agency en besluit tot vergoeding door Zorginstituut Nederland, of nationale autorisatie voor productie en toediening onder de Hospital Exemption. In dit rapport betreft het bereiken van de klinische praktijk beide regulatoire paden. Chronologisch begint de analyse van dit rapport bij translationeel onderzoek, productie voor klinische studies, de verschillende fases van klinisch onderzoek, tot aan het bereiken van de klinische praktijk (buiten klinische studies).

Dataverzameling

Data over ontwikkelingsactiviteiten en perspectieven over doorontwikkeling van academische cel- en gentherapieën is verzameld door middel van publieke bronnen en interviews met publieke ontwikkelaars van cel- en gentherapie. Publieke ontwikkelaars betreffen onderzoekers en artsen die betrokken zijn bij translationeel onderzoek en klinische studies, maar ook apothekers die in de productiefaciliteiten van medische centra en andere publieke instituten een centrale rol hebben in de ontwikkeling van cel- en gentherapie binnen de academie.

Publieke bronnen zijn als startpunt gebruikt om relevante publieke instituten (academische medische centra, oncologische instituten en bloedbank), ontwikkelaars (onderzoekers, apothekers, artsen) en ontwikkelingsactiviteiten (translationele en klinische) te zoeken. Ten eerste is de database van EudraGMDP gebruikt om alle publieke productiefaciliteiten voor cel- en gentherapie met een GMP-vergunning te identificeren. Ten tweede zijn relevante klinische studies met cel- en gentherapie met behulp van het register van Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO; www.toetsingonline.nl) geselecteerd.

De informatie over welke publieke instituten beschikken over een GMP-productiefaciliteit is gebruikt voor de selectie van apothekers als respondent. Daarnaast is informatie over klinische studies gebruikt om onderzoekers en artsen te selecteren als respondent.

Klinische studies

Er is een actueel overzicht gemaakt van relevante klinische studies met cel- en gentherapieën die veelbelovend zijn om de behandeling van kanker te verbeteren aan de hand van de

volgende inclusiecriteria: 1) experimentele cel- en gentherapieën waarvoor T-cellen, NK-cellen of dendritische cellen als startmateriaal gebruikt zijn, 2) die in klinische ontwikkeling zijn, of zijn geweest, voor de behandeling van kanker in de afgelopen vijf jaar, en 3) die ontwikkeld worden in klinische studies die gesponsord worden door een Nederlands publiek instituut. De periode van analyse is gedefinieerd als goedkeuring of afkeuring door de CCMO in de periode januari 2015 t/m september 2020.

Uit de publieke CCMO-database is de volgende data geëxtraheerd en getabuleerd per studie: 1) sponsor, 2) type product (celtherapie, genetisch gemodificeerde celtherapie), 3) het type cel waarop het werkingsmechanisme is gebaseerd (CAR-T-cel, TCR-T-cel, TIL, dendritische cel, NK-cel), 4) technologie voor genetische modificatie (type vector, andere technologie, NA), 5) startmateriaal (autoloog/allogeen), 5) indicatie (kankersoort), 6) fase van klinische studie, en 7) of het een singlecenter of multicenterstudie is.

De informatie over de klinische studies is gebruikt als startpunt voor de interviews (Annex II – Vragenlijsten) en het toespitsen van vragen per interview om data te verzamelen over het verloop van de klinische studie, het historisch verloop, en het toekomstperspectief voor het product. De gevonden studies zijn allemaal besproken met respondenten.

Geselecteerde respondenten

Publieke ontwikkelaars (onderzoekers, apothekers, artsen) zijn uitgenodigd voor een interview. Per GMP-productiefaciliteit is één persoon (hoofd van cel- en gentherapieproductie; apotheker) geselecteerd voor een interview, met uitnodiging van ander personeel voor productie indien gewenst. Apothekers en andere productiemedewerkers zijn als eerste uitgenodigd om deel te nemen aan een interview (vs. onderzoekers/artsen).

De publieke informatie over klinische studies, met name de studietitel en sponsor, is gebruikt om naar informatie te zoeken over relevante onderzoeksgroepen en de betrokken onderzoekers/artsen bij zowel translationeel onderzoek als klinisch onderzoek. Daarnaast hebben de apothekers een 'gatekeeper'-functie gehad om andere relevante respondenten

binnen hun instituut te identificeren voor een interview. Op basis van deze methode is per instituut ten minste één onderzoeker en/of arts geselecteerd als respondent voor translationeel onderzoek en ten minste één onderzoeker en/of arts als respondent voor klinisch onderzoek. In totaal zijn 36 respondenten geselecteerd voor deelname.

Interviews

Geselecteerde respondenten (onderzoekers, apothekers en artsen) zijn uitgenodigd voor een interview van 30-45 minuten. Er zijn aparte semigestructureerde vragenlijsten opgesteld voor respondenten aan de hand van de onderzoeksactiviteit (Annex II; 1 voor Fabrikanten (productie; apothekers en translationele onderzoekers); 2 voor Translateurs (translationele onderzoekers en artsen) en 3 voor Clinici (klinisch onderzoekers en artsen). Afhankelijk van de respondent is één of een combinatie van vragenlijsten gebruikt.

Van ieder interview zijn gedetailleerde notulen gemaakt in transcriptiestijl, die vervolgens zijn gevalideerd door de deelnemers. In totaal hebben 34 respondenten verspreid over alle relevante kennisinstituten voor cel- en gentherapie in Nederland deelgenomen aan dit onderzoek. Sommige respondenten voor translationeel en klinische onderzoek zijn gezamenlijk uitgenodigd vanwege een gemeenschappelijk ontwikkelingstraject van één of meerdere producten. In totaal zijn 25 interviews uitgevoerd voor dataverzameling.

Data-analyse

De gevalideerde notulen zijn gebruikt om een kwalitatieve data-analyse uit te voeren. Kansen en knelpunten, oplossingen en academische perspectieven zijn gecodeerd met behulp van NVivo. Op basis van literatuur^{11,12,13,14,15} is een voorlopige coderingsboom opgesteld met twee takken om 1) feitelijke informatie over ontwikkelingstrajecten, kansen en knelpunten, en 2) academische perspectieven over de wetenschap en innovatieklimaat te coderen.

De feitelijke informatie over ontwikkelingstrajecten (Tak 1) is gecodeerd aan de hand de 1) ontwikkelingsfase (preklinisch onderzoek, translationeel onderzoek, productie in faciliteit, klinisch onderzoek en klinische praktijk), en 2) categorie

(vaardigheden/capaciteit, wetenschap/technisch/medisch, kennisdeling, samenwerking, regelgeving, financiering). Voor iedere combinatie van ontwikkelingsfase en categorie zijn codes opgesteld om feitelijke informatie te coderen. Daarnaast is in de code meegenomen of de feitelijke informatie ging over een kans / positieve activiteit, knelpunt / negatieve activiteit, of oplossing/behoefte.

Academische perspectieven (Tak 2) zijn gecodeerd aan de hand van categorieën (perspectief op publieke en private kennisdeling en samenwerking, professionele/institutionele interesse, rol voor academie, rol voor industrie, rol voor KWF, toekomst betreffende wetenschap en technologische doorbraak) en codes per categorie. Daarnaast is in de code meegenomen of het perspectief ging over een kans / positieve activiteit, knelpunt / negatieve activiteit, of oplossing/behoefte. Alle codes zijn op basis van deze methode gegroepeerd in de coderingsboom in NVivo, zonder te coderen van welk instituut of respondent de bevinding afkomstig is. Zodoende is de analyse geanonimiseerd. De voorlopige coderingsboom is uitgebreid tijdens het coderen. Gedurende de analyse is verzadiging van de codering bereikt.

De definitieve coderingsboom met codes is geëxtraheerd en dient als basis voor de bevindingen over ontwikkelingstrajecten, oplossingen en perspectieven die zijn aangedragen door de respondenten om translationeel onderzoek en klinische doorontwikkeling te bevorderen. De aanbevelingen per stakeholder zijn gebaseerd op de aangedragen oplossingen door academici, een eerder gepubliceerd rapport over academische ontwikkeling van ATMP's^C, en interne strategiesessies binnen KWF.

Annex II: Vragenlijsten

I: Vragenlijst voor producenten van cel- en gentherapie - Fabrikanten

Toelichting voor interview: De lijst met klinische studies in de afgelopen vijf jaar dient als basis voor het interview (voor 'Productie' en 'Kennisdeling en samenwerking tussen productiefaciliteiten'). Voor de productiefaciliteit richten de vragen zich op productieaspecten en mogelijkheden voor opschaling, plus kennisdeling en samenwerking die voort is gekomen uit productie. Verder worden er algemene vragen gesteld over perspectieven voor kennisdeling en samenwerking in Nederland, plus over de toekomst van het veld. De vragen met nummers zijn standaardvragen, de vragen met letters komen alleen aan bod als doorvragen op de genummerde vragen.

Kennismaking

Instructies voor interviewer: voorstellen en functie bij KWF toelichten. Toelichten wat het doel van het project is (academisch netwerk voor kennisdeling en samenwerking; doorontwikkeling).

- 1) Heeft u er bezwaar tegen als dit interview wordt opgenomen?
[Instructies voor interview: Eventueel toelichten dat quotes en specifieke gegevens over producten niet openbaar worden gemaakt, er notulen van het interview worden gemaakt die opgestuurd worden naar de deelnemer voor validatie]
- 2) Kunt u zich voorstellen en uw functie bij het [instituut] toelichten?

Productie

Instructies voor interview: De producten die zijn geproduceerd voor een of meerdere klinische studie worden kort besproken door interviewer met het hoofd van de productiefaciliteit, aan de hand van de gevonden informatie in het CCMO-register. Dit betreft beknopte informatie aan de hand van: 1) type product (celtherapie, genetisch gemodificeerde celtherapie, gentherapie), 2) het type cel waarop het werkingsmechanisme is gebaseerd (CAR-T-cel, TCR-T-cel, TIL, CAR-NK-cel, NK-cel, DC, vector), 3) technologie voor genetische modificatie (type vector, andere technologie, NA), 4) startmateriaal (autoloog/allogeen),

5) indicatie, 6) fase van ontwikkeling, en 7) single- of multicenterstudie. De vragen hieronder dienen uitgevraagd te worden voor deze producten.

- 3) Zijn deze producten zoals ze nu geproduceerd worden geschikt voor doorontwikkeling, vanuit een productieperspectief? Waarom wel/niet? [Note: kunnen product of kosten/infrastructuur gerelateerde aspecten zijn]
[Note: doorvragen op product aspecten als ze genoemd worden]
 - a) Wat maakt het mogelijk dat dit product op relatief grote schaal geproduceerd kan worden?
 - b) Zou productie opgeschaald kunnen worden voor deze producten?
 - c) Zou de kwaliteit nog geoptimaliseerd moeten worden?
 - d) Zijn deze producten geschikt voor distributie/productie op een andere locatie?
[Note: doorvragen op kosten/infrastructuur als dit genoemd wordt]
 - e) Wat is er nodig voor distributie van deze producten [qua infrastructuur]?
 - f) Uit welk budget wordt productie betaald [klinische afdeling, productiefaciliteit/ ziekenhuisapotheek, voorlopige vergoeding, fondsen/grants]?
 - g) Hoe is de verdeling van vaste kosten (materiaal en faciliteit) intern geregeld?
 - h) Zijn de productiekosten voor sommige producten veel hoger dan voor anderen? Waarom?
 - i) Hoe zouden productiekosten naar beneden gebracht kunnen worden?
- 4) [Als oplossing niet is besproken]; Wat is er nodig voor doorontwikkeling? [e.g. productie verhogen]
- 5) Is er een plan voor productontwikkeling? [e.g. target product profile, voor registratie]
- 6) Zijn er soortgelijke producten die (bijna) klaar zijn om de transitie te maken naar GMP-product vanuit preklinische ontwikkeling?
- 7) Met wie zouden we het beste kunnen praten om de details van translationeel onderzoek te bespreken? [Note: de 'Translator']
- 8) Met wie zouden we het beste kunnen praten om de

klinische ontwikkeling van cel- en gentherapie binnen het [instituut] te bespreken? [Note: de 'klinische ontwikkelaar', plus eventuele PIs]

Kennisdeling en samenwerking tussen productiefaciliteiten

Instructies voor interview: Deze vragen worden ook uitgevraagd aan de hand van de producten die zijn geproduceerd voor een of meerdere klinische studies. Het doel is om uit te vragen wat voor een acties wel of niet zijn genomen voor kennisdeling en samenwerking tussen productiefaciliteiten en waarom wel/niet.

- 9) Is er vanuit de productiefaciliteit kennis gedeeld over de GMP-producten, in het publieke domein of met andere instituten? Hierbij kunt u denken aan protocollen voor productie, materialen, methodes (assays) voor kwaliteitscontrole? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): publicaties, rapporten, conferenties, symposia, workshops, delen van personeel of faciliteit, informele sociale relaties, financiële relatie]
j) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP mogelijkheden]
- 10) Zijn er samenwerkingsverbanden voor de productie van deze producten? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): consortia, technology transfers, R&D partnerships, spin-off]
k) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP-mogelijkheden]
- 11) Zijn er andere cel- en gentherapieën die gemaakt worden in de productiefaciliteit voor klinische studies?
l) [zo ja vraag uit;] Wat voor product is dit; waar komt de innovatie vandaan; wat voor een samenwerkingsverband is dit [R&D partnership [met UMCs/spin-offs/industrie]/ meedoen als site?

Perspectieven

- 12) Wat heeft u nodig om vooruit te komen?
- 13) Wat vindt u van meer kennisdeling en samenwerking binnen de academie?
m) Wat is er nodig om kansen te realiseren?
n) Is er productiecapaciteit die op dit moment niet gebruikt wordt? [opschalen voor grotere klinische studies, automatisch/continue produceren in toekomst]
o) Wat zijn de grootste knelpunten? [Bijv. specialismes per instituut, kennis en IP delen gecompliceerd, geen incentives/verdienmodel]
p) Onder welke omstandigheden stopt u met kennisdeling en samenwerking met andere publieke instituten? En waarom? [Note: De grens tussen pre-competitief onderzoek en competitieve product ontwikkeling uitvragen]
- 14) Zou u willen deelnemen in een nationaal netwerk van publieke instituten om meer kennis te gaan delen en te gaan samenwerken? Waarom wel/niet?
q) Wie zou dat moeten coördineren?
- 15) Zijn er andere aspecten die belangrijk zijn om deze producten bij de patiënt te krijgen, vanuit de academie? [Bijv. vergoeding, distributie, samenwerking met bedrijven]
- 16) Wat is uw visie voor de toekomst van dit [cel- en gentherapie] veld?
r) Welke methodes, producten of technologieën zullen het meest succesvol zijn in uw optiek?
- 17) Wilt u nog iets toelichten wat nog niet is besproken?

Afsluiting

Instructies voor interview: Toelichten dat bevindingen in een rapport komen (geaggregeerd niveau). Publiceren rapport (website), bijeenkomst in planning (medio 2021). Hartelijk dank.

2: Vragenlijst voor translationele onderzoekers en/of artsen - Translateurs

Toelichting voor interview: De lijst met klinische studies dient als basis voor het interview (voor 'Translationeel onderzoek' en 'Kennisdeling en samenwerking tussen onderzoekers'). Voor Translateurs richten de vragen zich op de translatie van preklinische producten naar eerste klinische studie(s) en andere preklinische producten in ontwikkeling, plus kennisdeling en samenwerking die voort is gekomen uit translationeel onderzoek. Verder worden er algemene vragen gesteld over perspectieven voor kennisdeling en samenwerking in Nederland, plus over de toekomst van het veld.

Kennismaking

Instructies voor interviewer: voorstellen en functie bij KWF toelichten. Toelichten wat het doel van het project is (academisch netwerk voor kennisdeling en samenwerking; doorontwikkeling).

- 1) Heeft u er bezwaar tegen als dit interview wordt opgenomen?
[Instructies voor interview: Eventueel toelichten dat quotes en specifieke gegevens over producten niet openbaar worden gemaakt, er notulen van het interview worden gemaakt die opgestuurd worden naar de deelnemer voor validatie]
- 2) Kunt u zich voorstellen en uw functie bij het [instituut] toelichten?

Translationeel onderzoek

Instructies voor interview: Een of meerdere klinische studies worden voorgelegd aan translationele onderzoekers, aan de hand van de gevonden informatie in het CCMO-register. Beknopte informatie wordt eerst besproken door interviewer, aan de hand van: 1) type product (celtherapie, genetisch gemodificeerde celtherapie, gentherapie), 2) het type cel waarop het werkingsmechanisme is gebaseerd (CAR-T-cel, TCR-T-cel, TIL, CAR-NK-cel, NK-cel, DC, vector), 3) technologie voor genetische modificatie (type vector, andere technologie, NA), 4) startmateriaal (autoloog/allogeen), 5) indicatie, 6) fase van ontwikkeling, en 7) single- of multicenterstudie. onderzoek.

- 3) Hoe is de stap vanuit preklinisch onderzoek naar klinisch

onderzoek verlopen voor deze producten?

- a) Wat was er nodig om de stap naar GMP-productie te maken?
- b) Wat was er nodig voor de start van klinische studie(s)?

Instructie voor interview: Naast informatie over klinische studies wordt informatie over preklinisch onderzoek gezocht (hoofddlijn), d.m.v. informatie over de onderzoeker(s) op de website van het instituut en de cel- en gen portefeuille.

- 4) Zijn er producten die (bijna) klaar zijn om de transitie te maken naar GMP-productie voor klinische studies, vanuit preklinische ontwikkeling?
- 5) Is er een plan voor productontwikkeling? [e.g. target product profile, voor registratie]
- 6) Zijn er ook producten die niet doorontwikkeld zijn na succesvolle preklinisch onderzoek?
 - a) Waarom zijn deze producten niet doorontwikkeld?
 - b) Welke afwegingen worden er gemaakt om met bepaalde producten wel door te gaan, en met andere niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): regelgeving, klinische uitkomsten (veiligheid, effectiviteit), financiële middelen]
- 7) Wat was er nodig geweest om meer preklinische producten door te ontwikkelen in klinische studies, d.m.v. goedkeuring door de CCMO? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): regelgeving, klinische uitkomsten (veiligheid, effectiviteit), financiële middelen]

Kennisdeling en samenwerking voor translationeel onderzoek

Instructies voor interview: Deze vragen worden ook uitgevraagd aan de hand van de producten die zijn geproduceerd voor een of meerdere klinische studies. Het doel is om uit te vragen wat voor een acties wel of niet zijn genomen voor kennisdeling en samenwerking tussen productiefaciliteiten en waarom wel/niet.

- 8) Is er kennis gedeeld over dit translationeel onderzoek, in het publieke domein of met andere instituten? Hierbij kunt u denken aan studie protocollen, materialen, methodes (bijv. muismodellen, protocollen voor transductie)? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): publicaties, rapporten, conferenties, symposia, workshops, delen van personeel of faciliteit, informele sociale relaties, financiële relatie]

- a) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP-mogelijkheden]
- 9) Zijn er samenwerkingsverbanden voor translationeel onderzoek? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): consortia, technology transfers, R&D partnerships, spin-off]
- a) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP-mogelijkheden]

Perspectieven

- 10) Wat heeft u nodig om vooruit te komen?
- 11) Wat vindt u van meer kennisdeling en samenwerking binnen de academie?
- a) Wat is er nodig om kansen te realiseren?
- b) Is er productiecapaciteit die op dit moment niet gebruikt wordt? [opschalen voor grotere klinische studies, automatisch/continue produceren in toekomst]
- c) Wat zijn de grootste knelpunten? [Bijv. specialismes per instituut, kennis en IP delen gecompliceerd, geen incentives/verdienmodel]
- d) Onder welke omstandigheden stopt u met kennisdeling en samenwerking met andere publieke instituten? En waarom? [Note: De grens tussen pre-competitief onderzoek en competitieve productontwikkeling uitvragen]
- 12) Zou u willen deelnemen in een nationaal netwerk van publieke instituten om meer kennis te gaan delen en te gaan samenwerken? Waarom wel/niet?
- a) Wie zou dat moeten coördineren?
- 13) Zijn er andere aspecten die belangrijk zijn om deze producten bij de patiënt te krijgen, vanuit de academie? [Bijv. vergoeding, distributie, samenwerking met bedrijven]
- 14) Wat is uw visie voor de toekomst van dit [cel- en genetherapie] veld?
- a) Welke methodes, producten of technologieën zullen het meest succesvol zijn in uw optiek?
- 15) Wilt u nog iets toelichten wat nog niet is besproken?

Afsluiting

Instructies voor interview: Toelichten dat bevindingen in een rapport komen (geaggregeerd niveau). Publiceren rapport (website), bijeenkomst in planning (medio 2021). Hartelijk dank.

3: Vragenlijst voor klinische onderzoekers en/of artsen - Clinici

Toelichting voor interview: De lijst met klinische studies dient als basis voor het interview (voor 'Klinische studies' en 'Kennisdeling en samenwerking tussen onderzoekers'). Voor Clinici richten de vragen zich op het verloop van de studie(s) en mogelijkheden voor doorontwikkeling, plus kennisdeling en samenwerking die voort is gekomen uit het uitvoeren van de studie(s). Verder worden er algemene vragen gesteld over perspectieven voor kennisdeling en samenwerking in Nederland, plus over de toekomst van het veld.

Kennismaking

Instructies voor interviewer: voorstellen en functie bij KWF toelichten. Toelichten wat het doel van het project is (academisch netwerk voor kennisdeling en samenwerking; doorontwikkeling).

- 1) Heeft u er bezwaar tegen als dit interview wordt opgenomen?
[Instructies voor interview: Eventueel toelichten dat quotes en specifieke gegevens over producten niet openbaar worden gemaakt, er notulen van het interview worden gemaakt die opgestuurd worden naar de deelnemer voor validatie]
- 2) Kunt u zich voorstellen en uw functie bij het [instituut] toelichten?

Klinische studies

Instructies voor interview: Een of meerdere klinische studies worden eerst besproken met klinische onderzoekers, aan de hand van de gevonden informatie in het CCMO-register. Beknopte informatie wordt eerst besproken door interviewer, aan de hand van: 1) type product (celtherapie, genetisch gemodificeerde celtherapie, gentherapie), 2) het type cel waarop het werkingsmechanisme is gebaseerd (CAR-T-cel, TCR-T-cel, TIL, CAR-NK-cel, NK-cel, DC, vector), 3) technologie voor genetische modificatie (type vector, andere technologie, NA), 4) startmateriaal (autoloog/allogeen), 5) indicatie, 6) fase van ontwikkeling, en 7) single- of multicenterstudie.

- 3) Hoe zijn deze studies verlopen/verlopen deze studies?
 - a) [Bij onvoldoende toelichting:] Zijn er studies die

- gediscontinueerd zijn/lopen ze nog/of zijn ze afgerond?
- 4) [Voor niet goedgekeurde studies:] Waarom is deze studie negatief beoordeeld door de CCMO?
- 5) [Voor gedisccontinueerde studies:] Wat waren de redenen van discontinuatie? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): inclusie van patiënten, productie, regelgeving, klinische uitkomsten (veiligheid, effectiviteit), financiële middelen]
- 6) [Voor lopende en afgeronde studies:] Wat laten de resultaten (tot nu toe) zien?
- 7) [Voor lopende en afgeronde studies:] Is er vervolgonderzoek gepland voor dit product?
 - b) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): inclusie van patiënten, productie, regelgeving, klinische uitkomsten (veiligheid, effectiviteit), financiële middelen]
- 8) Zijn er mogelijkheden om een van deze producten door te ontwikkelen als geregistreerd geneesmiddel, d.m.v. goedkeuring door EMA?
 - a. Is er voldoende capaciteit binnen [instituut] om deze producten alleen richting registratie door te ontwikkelen? Waarom wel/niet/nodig?
- 9) Wat is er nodig om dit product te implementeren in de klinische praktijk?
- 10) Past het product binnen huidige regulatoire kaders?

Kennisdeling en samenwerking tussen onderzoekers

Instructies voor interview: Deze vragen worden uitgevraagd aan de hand van een of meerdere klinische studies. Het doel is om uit te vragen wat voor een acties wel of niet zijn genomen voor kennisdeling en samenwerking tussen klinische onderzoekers en waarom.

- 11) Is er kennis gedeeld over deze klinische studies, in het publieke domein of met andere instituten? Hierbij kunt u denken aan klinische uitkomsten? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): publicaties, rapporten, conferenties, symposia, workshops, delen van personeel of faciliteit, informele sociale relaties, financiële relatie]
- c) Waarom wel/niet? [Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP-mogelijkheden]

- 12) Zijn er officiële samenwerkingen geweest voor de ontwikkeling van deze producten? *[Bijv. (bij aarzeling of niet weten): consortia, technology transfers, R&D partnerships, spin-off]*
 d) Waarom wel/niet? *[Bijv. (bij aarzeling of niet weten): persoonlijke houding, strategische redenen voor productontwikkeling, strategische redenen voor fondsen/grants, andere prioriteiten, klinische uitkomsten, productie resultaten, commerciële waarde, IP-mogelijkheden]*
- 13) Zijn er andere cel- en gentherapieën die getest worden in klinische studies in het *[instituut]*?
 e) *[zo ja vraag uit;]* Wat voor een product is dit; waar komt de innovatie vandaan; wat voor een samenwerkingsverband is dit *[R&D partnership [met UMCs/spin-offs/industrie]/ meedoen als site?*

Perspectieven

- 14) Wat heeft u nodig om vooruit te komen?
- 15) Wat vindt u van meer kennisdeling en samenwerking binnen de academie?
 f) Wat is er nodig om kansen te realiseren?
 g) Is er productiecapaciteit die op dit moment niet gebruikt wordt? *[opschalen voor grotere klinische studies, automatisch/continue produceren in toekomst]*
 h) Wat zijn de grootste knelpunten? *[Bijv. specialismes per instituut, kennis en IP delen gecompliceerd, geen incentives/verdienmodel]*
 i) Onder welke omstandigheden stopt u met kennisdeling en samenwerking met andere publieke instituten? En waarom? *[Note: De grens tussen pre-competitief onderzoek en competitieve product ontwikkeling uitvragen]*
- 16) Zou u willen deelnemen in een nationaal netwerk van publieke instituten om meer kennis te gaan delen en te gaan samenwerken?
 j) Wie zou dat moeten coördineren?
- 17) Zijn er andere aspecten die belangrijk zijn om deze producten bij de patiënt te krijgen, vanuit de academie? *[Bijv. vergoeding, distributie, samenwerking met bedrijven]*
- 18) Wat is uw visie voor de toekomst van dit *[cel- en gentherapie]* veld?
 k) Welke methodes, producten of technologieën zullen het

meest succesvol zijn in uw optiek?

- 19) Wilt u nog iets toelichten wat nog niet is besproken?

Afsluiting

Instructies voor interview: Toelichten dat bevindingen in een rapport komen (geaggregeerd niveau). Publiceren rapport (website), bijeenkomst in planning (medio 2021). Hartelijk dank.