



Schaap(je) over de dam

Het allereerste genterapieproduct is in oktober toegelaten tot de Europese markt. Volgens drie experts zal dit de weg vrijmaken voor nieuwe **genmedicijnen**.

MARIËTTE BLIEKENDAAL

“De goedkeuring van Glybera is een wereldwijde doorbraak”, zegt Hidde Haisma, hoogleraar farmaceutische genmodulatie aan de Rijksuniversiteit Groningen. “Bedrijven zullen de documenten van dit product gebruiken als basis voor hun eigen dossier.” Er lopen fase 3 klinische trials met genterapie voor patiënten met bijvoorbeeld kanker (onder andere darmkanker, leukemie en huidkanker), hiv-infectie, of de ziekte van Duchenne.

Toen 10 jaar geleden kinderen met de ernstige immuunziekte SCID door genterapie leukemie kregen, stonden investeerders niet te springen om nieuwe klinische studies. Onder druk van de publieke opinie draaiden veel collectiebusfondsen de geldkraan dicht. Niet geheel ten onrechte, vindt de Groningse hoogleraar moleculaire epigenetica Marianne Rots. “Genterapie is te snel de kliniek in gebracht. Maar daarna kreeg het veld kreeg niet de kans om de problemen op te lossen.”

AANTREKKELIJK

Begin november keurde de Europese Commissie Glybera goed en daarmee is het eerste genterapieproduct op de westerse markt een feit. Genticine is het enige andere genterapieproduct dat ergens ter wereld op de markt is, namelijk in China, sinds 2004. Dit middel tegen hoofd- en nekanker bestaat uit een virale vector

met het tumorsuppressorgen p53 erin.

Glybera (alipogene tiparvovec) is, net als Genticine, een klassiek genterapieproduct: een gen verpakt in een virusdeeltje, meestal een adeno-associa-ted virus (zie kader). Glybera bevat het gen voor het vetafbrekende enzym lipoproteïne lipase (LPL). Dat enzym ontbreekt bij mensen met LPL-deficiëntie, een erfelijke ziekte die bij een op de miljoen mensen voorkomt. Hoewel de ziekte met een streng dieet redelijk onder controle te houden is, krijgen veel patiënten pancreatitis, doordat vetdeeltjes zich ophopen in de haarvaatjes van de alvleesklier.

‘Start-ups kunnen de grote productie niet aan’

Haisma vindt het opvallend dat het eerste genterapieproduct dat de Europese markt haalt er een is voor een zeldzame ziekte. “5 jaar geleden verwachtte ik dat een product voor hemofilie het eerste zou zijn. Dat is commercieel veel aantrekkelijker omdat je een grote patiëntenpopulatie hebt. Bovendien is de toedieningsvorm, injectie, geen probleem meer omdat de patiënten daar al ervaring mee hebben.”

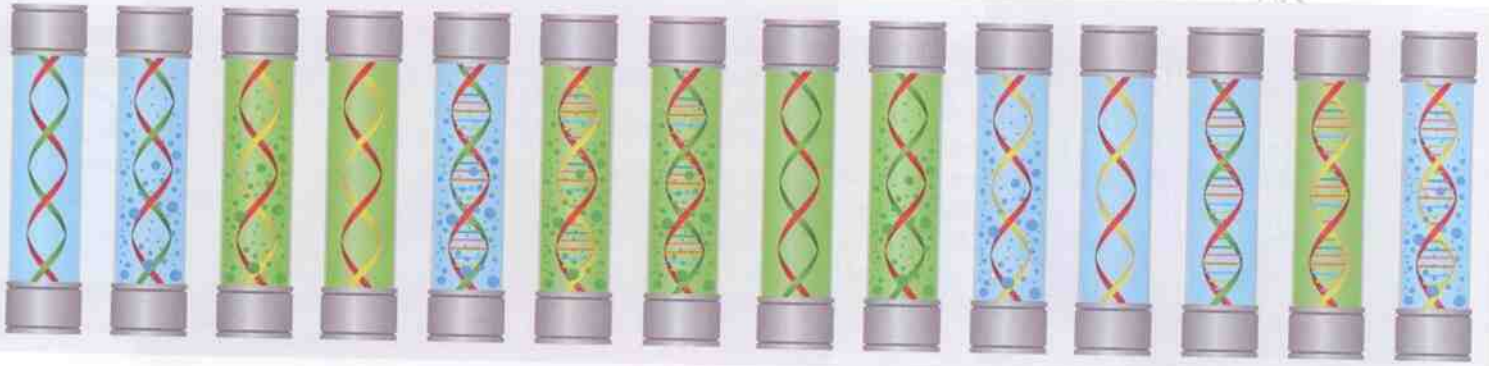
Rob Hoeben, hoogleraar genteransfer bij het Leids Universitair Medisch Centrum, vindt het juist logisch: “Het is voor bedrijven aantrekkelijk om hier

in te investeren, omdat je dan de wees-geneesmiddelenstatus krijgt. Daardoor hoef je minder patiënten te includeren in klinische trials en krijg je extra patentbescherming. Er is bovendien weinig product nodig. Start-ups kunnen de grote productie veelal niet aan.”

6 MILJOEN

Lange tijd leek het erop dat Glybera de markt niet zou halen. Amsterdamse producent AMT kreeg in juni 2011 te horen dat geneesmiddelenautoriteit EMA het middel afkeurde. Het aandeel kelderde, personeel werd ontslagen. AMT's beroep tegen de afkeuring werd afgewezen in oktober 2011.

“Omdat AMT tijdens de studie zijn vraagstelling veranderde, was de EMA niet happig op goedkeuring”, schetst Haisma. In een klinische trial met 27 patiënten verminderde Glybera het aantal vetdeeltjes in het bloed. Het verkleint echter ook die vetdruppeltjes, waardoor ze niet vastlopen in de haarvaten van de alvleesklier. Die deeltjesgrootte had het bedrijf echter niet vanaf het begin van de studie gemeten. Bovendien verschoof het halverwege de studie de focus van het aantal vetdeeltjes in het bloed naar het aantal pancreatitisgevallen. Hoeben: “De EMA wilde dat het bedrijf opnieuw een studie zou doen, met de vetdeeltjesgrootte vanaf het begin gemeten. Maar dat kan bijna niet, omdat het aantal patiënten zo klein is. En



de behandeling werkt lang, dus je kunt dezelfde patiëntengroep niet nogmaals behandelen.”

AMT werd uiteindelijk gered door investeerder Forbion, die 6 miljoen euro neertelde en Uniqure oprichtte om Glybera verder te ontwikkelen. Na analyse van de data binnen de subgroep patiënten met meerdere ernstige pancreatitis aanvallen, werd het product alsnog goedgekeurd.

Glybera is niet de enige genterapie die rood licht kreeg van de EMA. Eerder haalde een virustherapie van een adenovirus en het gen voor thymidine kinase de markt niet. Hoeben: “De patiënten met hersentumoren leefden 1 tot 2 maanden langer. Maar de *approval* is afgewezen omdat de patiëntenselectie ter discussie stond.”

PIJPLIJN

Welke genterapieproducten komen er nog aan? Uniqure zelf ontwikkelt nog een product voor hemofilie B, waarmee de eerste fase 1 klinische trial is afgerond. Haisma verwacht dit product binnen 5 jaar op de markt. Verder lopen er in Nederland nog klinische trials voor prostaatkanker- en huidkankergenterapie.

Het grootste probleem voor goedkeuring van genterapie ligt volgens Haisma in de wetenschappelijke hoek.

“Je moet aantonen dat genterapie werkt. In proefdieronderzoek werkten veel middelen wel, maar in patiënten vaak slechts tijdelijk. Het lichaam maakt het genterapieproduct na een paar weken tot maanden onschadelijk.”

Daarom verwacht de Groningse hoogleraar veel van genterapievac- cins. Die vaccins bevatten een gen dat codeert voor een antigen. Dit antigen wekt een afweerreactie op, waardoor de patiënt immuun wordt voor de ziekte. “Doordat het immuunsysteem onthoudt dat het lichaam in contact is geweest met het antigen, hoeft het vaccin maar 1 of 2 weken actief te zijn voor levenslange bescherming.” Voor

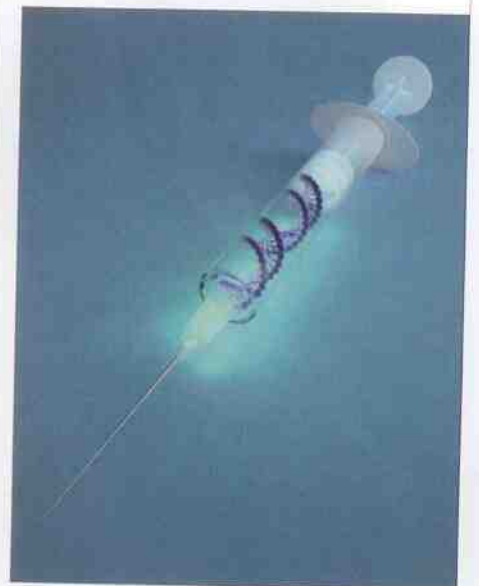
‘De deur staat nu open voor nieuwe veilige producten’

dieren zijn er al genterapievac- cins op de markt tegen het Westnijlvirus. Voor mensen verwacht Haisma als eerst een hiv-vaccin. “Dat is zakelijk aantrekkelijk: je hoeft niet te concurreren met goedkope andere vaccins.”

Hoeben ziet als belangrijke barrière dat veel universitair medische centra, die genterapie ontwikkelen in de pre- klinische fase, weinig geld hebben om

de therapieën naar de kliniek te brengen. “Umc’s kunnen een deel van dat geld wel opbrengen, maar de infra- structuur moet drastisch aangepast. Er moeten *clean rooms* komen, waar cellen genetisch gemodificeerd kunnen worden, en er moet speciaal personeel worden ingehuurd dat het product maakt voor een trial.”

Marianne Rots, die zelf vooral onder- zoek doet naar epigenetische therapieën: “De goedkeuring van Glybera toont aan dat het niet afgelopen is met gentera- pie, dat is duidelijk. De deur staat nu open voor nieuwe veilige producten.” |



HOE WERKT GENTERAPIE?

Genterapie is een techniek om fouten in DNA te herstellen. In lichaamscellen die een defect gen tot expressie brengen dat afwij- kingen veroorzaakt, wordt de goede versie van het gen inge- bracht. Hiervoor is een transportmiddel nodig. Deze transpor- teurs, vectoren genoemd, zijn meestal gebaseerd op virussen, omdat die van nature zeer efficiënt genen kunnen overdragen. Vaak gebruiken onderzoekers *adeno-associated* virussen (AAV's), die je specifiek kunt *targeten* op het gewenste weefsel. Die zijn veiliger dan de voorheen gebruikte retrovirussen. Zodra het virusdeeltje de cel bereikt, wordt het opgenomen. Het gen in het virusdeeltje wordt opgenomen in de celkern, waar het in het DNA

van de patiënt terecht komt. De patiënt gaat vervolgens het ingebrachte gen tot expressie brengen.

Ook zonder een gen in te brengen kun je het genetische materi- aal veranderen. Met kleine stukjes dubbelstrengs RNA (miRNA), bijvoorbeeld, die aan messengerRNA (mRNA) kunnen binden en daardoor voorkomen dat het bijbehorende gen wordt vertaald naar een eiwit. Een andere tactiek is *exon skipping*. Het bedrijf Prosensa heeft hierop een therapie tegen de ziekte van Duchenne geba- seerd. Duchennepatiënten hebben een mutatie, waardoor ze een niet-functionele vorm van het spiereiwit dystrofine maken. De the- rapie zorgt er met een enkelstrengs stukje RNA voor dat patiënten een korter, maar wel effectief dystrofine-eiwit aanmaken.