

De potentie van hematologische celtherapie in de kinderoncologie en daarbuiten



Dr Caroline Lindemans
Kinderarts-immunoloog Stenciltransplantatie



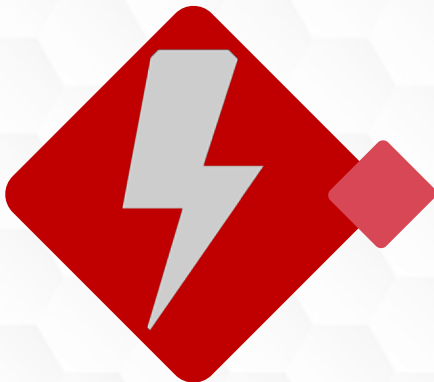
01 Overzicht van Hematopoïetische Celtherapie



Definitie

Hematopoëtische stamceltherapie is een medische behandeling waarbij stamcellen worden geïnfundeerd om het bloed- en immuunsysteem van een patiënt te vervangen.

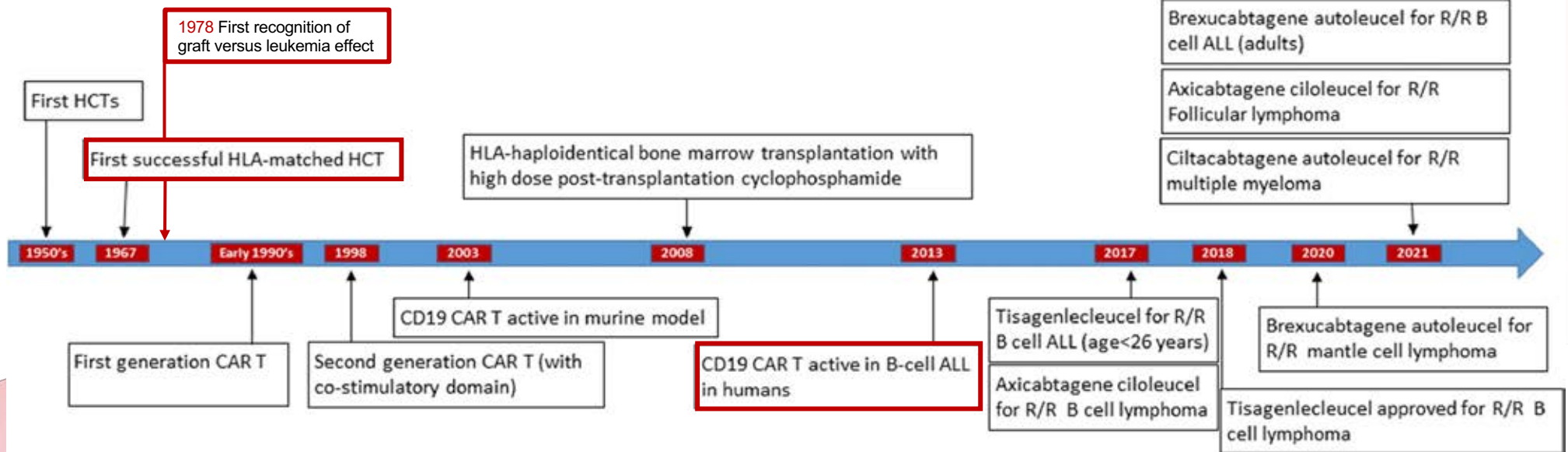
Hematopoïetisch celtherapie omvat alle celtherapie met bloedcellen.



Geschiedenis en Ontwikkeling

- Oorsprong in beenmergtransplantaties in de jaren 50. (3/203 overleefden (60s) Brotin et al.)
- Verbeterde overlevingskansen door kennis over tolerantie, conditionering en ondersteunende zorg.
- Tegenwoordig: 10% transplantatie-gerelateerde sterfte

Tijdslijn hematopoietische celtherapie



Belang voor de kindergeneeskunde

01

Verscheidenheid aan indicaties op de kinderleeftijd



- Leukemie / lymfoom
- Beenmergfalen
- Inborn errors: met bloed origine : immuundeficientie
- Inborn errors zonder bloedorigine: metabole ziekten
- Autoimmuunziekten

02

Specifiek voor de kinderleeftijd



- Levenslange oplossing nodig
- Kosten-baten analyse anders
- Meer donor-opties
- Toxiciteit winst balans is anders

02

Hematologische Celtransplantatie in de Huidige praktijk



Bronnen van Hematopoïetische Stamcellen



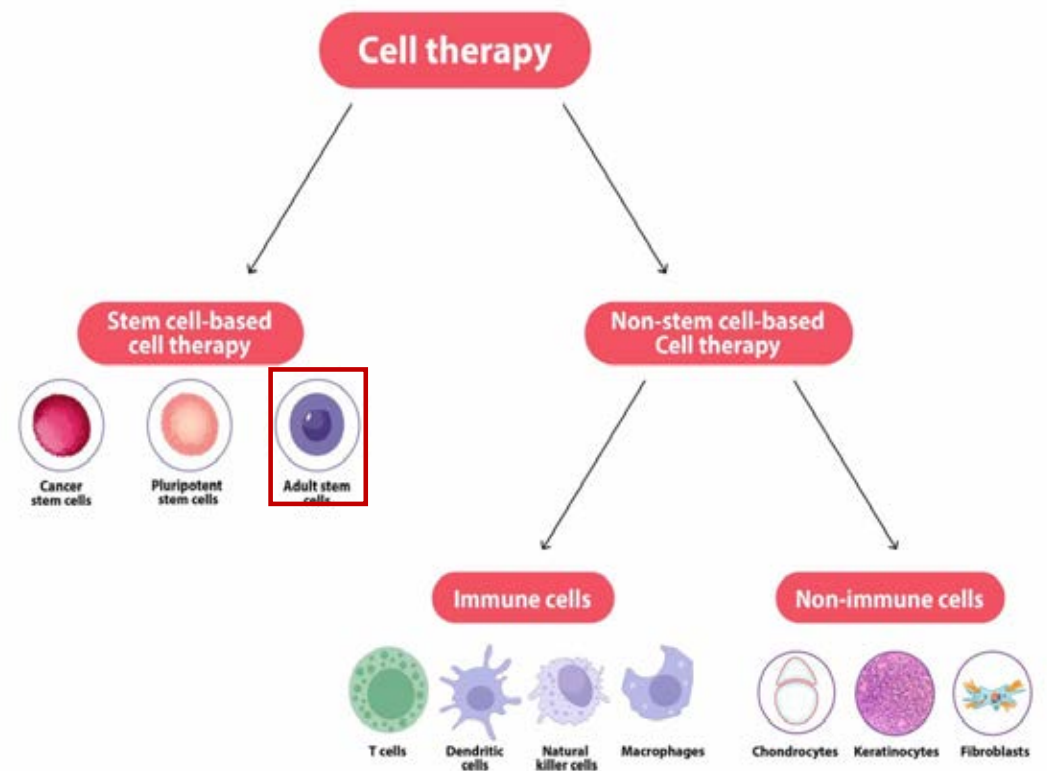
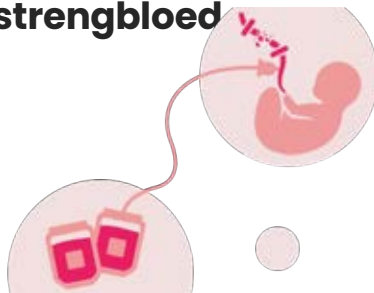
Beenmerg



Perifeer bloed



Navelstrengbloed



Allogeen versus autoloog

Autoloog (Eigen Stamcellen van de Patiënt):

Voordelen:

- Geen risico op graft-versus-host-ziekte (GVHD).
- Geen noodzaak tot een donor.
- Lager risico op immunologische afstoting (rejectie).

Uitdagingen:

- **Kwaliteit en Kwantiteit:**
 - Cellen moeten per patiënt worden geoogst en zijn niet altijd van goede kwaliteit door de ziekte
- **Ziekte-inherentie:**
 - Stamcellen kunnen dezelfde genetische of epigenetische defecten hebben als de patiënt.

Allogeen (Stamcellen van een Donor):

Voordelen:

- Grotere beschikbaarheid via donoren, navelstrengbloedbanken en haplo-identieke bronnen.
- "off the shelf" bij acute aandoeningen.

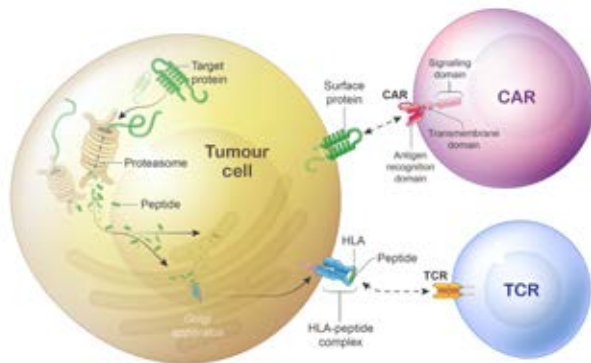
Uitdagingen:

- **Immunologische Complicaties:**
 - Hoog risico op GVHD/CRS. (noodzaak matching of KO TCR)
 - Noodzaak van immunosuppressie
- **Ethische en Logistieke Barrières:**
 - Behoeft aan donorwerving en toestemming.
 - Beschikbaarheid van navelstrengbloed kan beperkt zijn.

Manipulatie van Bloedcellen met Getherapie



Targets, cell types, constructs T: TIL, CAR or TCT?



Viral vector transduction, CRISPR and Other Techniques

CRISPR en andere genetische technieken maken (nauwkeurige) wijzigingen van DNA mogelijk, waardoor het potentieel ontstaat om genetische aandoeningen te genezen.

Manipulatie van Bloedcellen met Getherapie

- ❑ Correctie van een genetische ziekte In bloedstamcellen:
Immuundeficienties
- ❑ Bloedstamcellen een eiwit hoog to expressie laten brengen wat in heel het lichaam nodig is:
MPS1
- ❑ Immuncellen die bepaalde Tumortargets killen en onberpekt “AAN” staan:
CART of CAR NK, TCR- T

Goedgekeurde verzekerde Producten

Kymriah (CD19-CART voor B-ALL)

Libmeldy (CD34 getherapie voor MLD)

Strimvelis, ADA-scid

Studies/ Hospital exemption

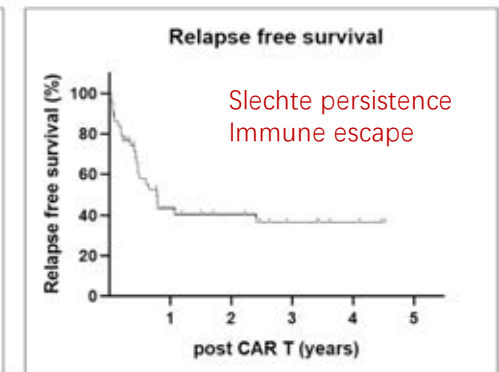
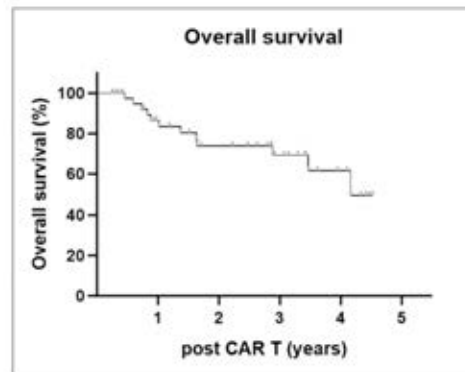
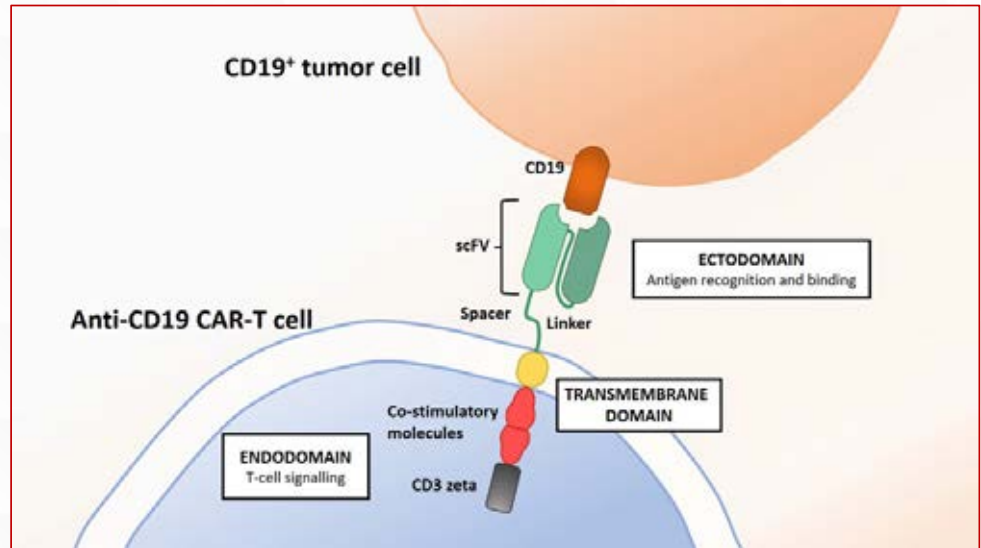
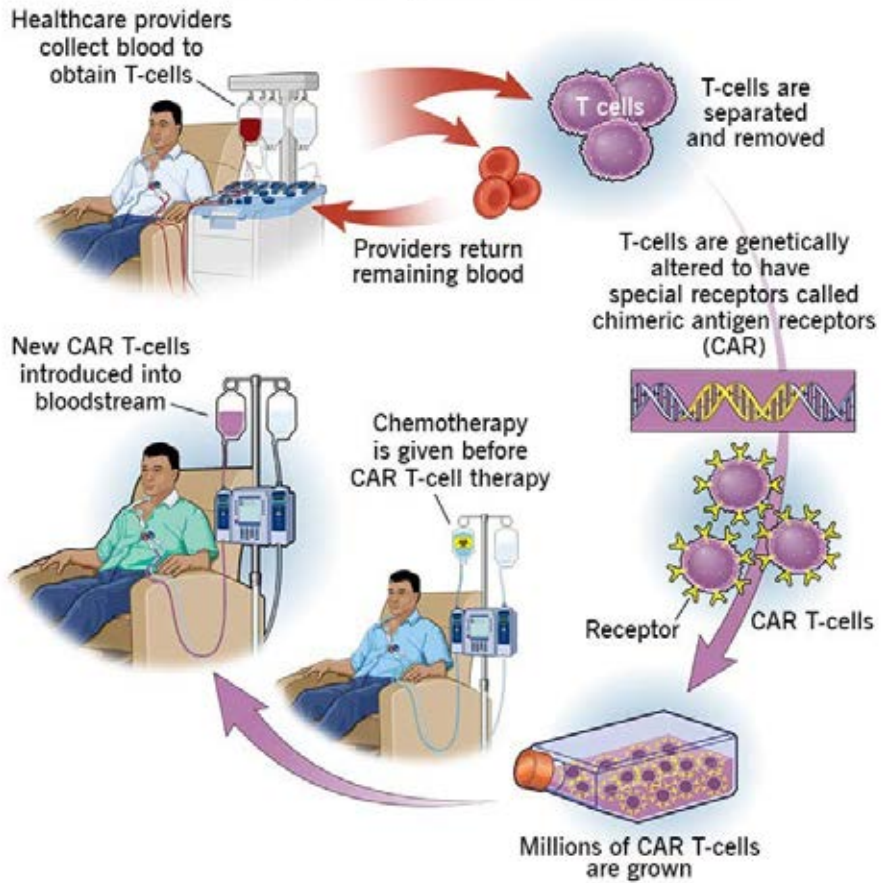
OTL autologe CD34+ GT voor MPS1
stofwisselingsziekten

UDANCE: cord blood-derived WT1 directed DC
vaccination trial AML

MSC: asfyxie, sepsis , GVHD kraakbeenregeneratie

CD19 CART voor recidief B-cel leukemie

How CAR T-cell therapy is used to treat cancer

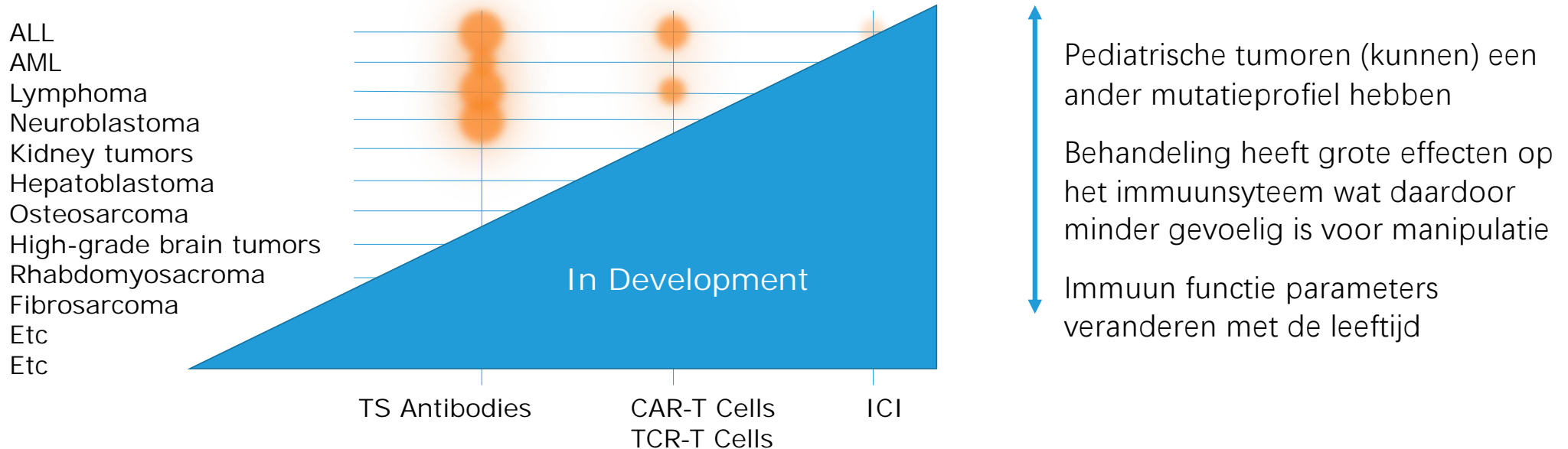


03

Toekomstig Potentieel



Toepassing van celtherapie bij andere kindertumoren



1. Ontwikkeling immuun (cel) therapie voor de tumoren van pediatrische patienten
2. Inzicht in immuun functie van kinderen met tumoren onder therapie en over leeftijden
3. Beter begrip van wie (en waarom) op immuuntherapie gaan reageren en wie niet

Gentherapie voor niet maligne aandoeningen



Monogenetische ziekten

Stofwisselingsziekten
Immuundeficienties
Hemoglobinopathiën
Erythrocyten enzymdefecten
angio-oedeem



Autoimmuunziekten

Door in te zetten op targets
van immuondysregulerende
cellen of Immuunregulerende
cellen toe te voegen



Overig

Congenitale hartziekten
Leveraandoeningen
Infectieziekten

04

Uitdagingen



Veiligheids overwegingen

01.

Immunogeniciteit

Gemanipuleerde hematopoietische cellen kunnen immunoreacties uitlokken, wat mogelijk kan leiden tot verminderd persisteren, afstoting of tot andere nadelige effecten die de therapeutische werkzaamheid in gevaar brengen

02.

Off-target en andere ongewenste effecten

Het minimaliseren van off-target effecten is essentieel om de veiligheid van genetisch gemodificeerde hematopoietische cellen te garanderen, waardoor onbedoelde genetische modificaties worden verminderd die tot toxiciteit of maligniteiten (Skysona) of andere complicaties kunnen leiden.

03.

Zorgvuldige selectie van patienten

Goede lange termijn follow-up kan leiden tot een beter inzicht in welke populatie goed op de therapie reageert. Gebruik binnen label optimaliseert uitkomsten en maakt vergoeding meer waarschijnlijk.

04.

Long-term Monitoring

Langetermijn-monitoring van patiënten die kunstmatige hematopoietische celtherapieën krijgen, is essentieel om de voortdurende veiligheid, werkzaamheid en eventuele laat optredende bijwerkingen of complicaties te beoordelen.



Ethical and Legal Issues

1

Informed Consent

Vanaf welke leeftijd mag je kinderen in studies includeren
Wat als het niet zinvol is om de celtherapie in
volwassenen te testen omdat de ziekten daar niet
voorkomen? .

2

Regulatoire Instanties

Regelgevingskaders sturen de goedkeuring, veiligheid en
effectiviteit van behandelingen, waarbij zorgverleners en
onderzoekers verplicht zijn strikt te voldoen aan wettelijke
voorschriften.

Steds weer neiwue technieken maken het ook voor
regelgevers lasting om de veiligheid in te schatten.

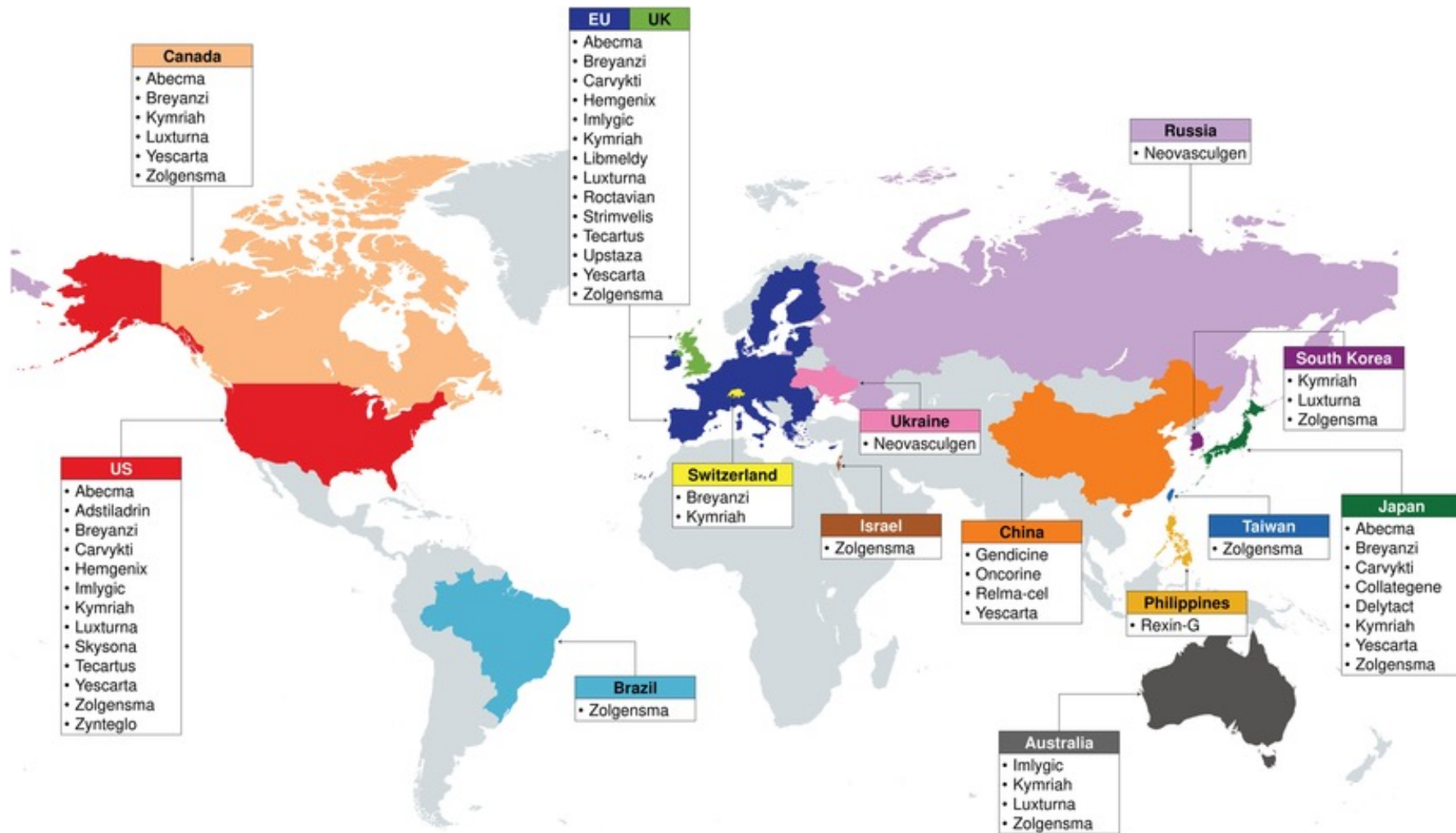
3

Marktoelating

Complexe en tijdrovende goedkeuringsprocedures van
regelgevende instanties kunnen de introductie van nieuwe
behandelingen op de markt vertragen.



Gentherapie beschikbaarheid in de wereld



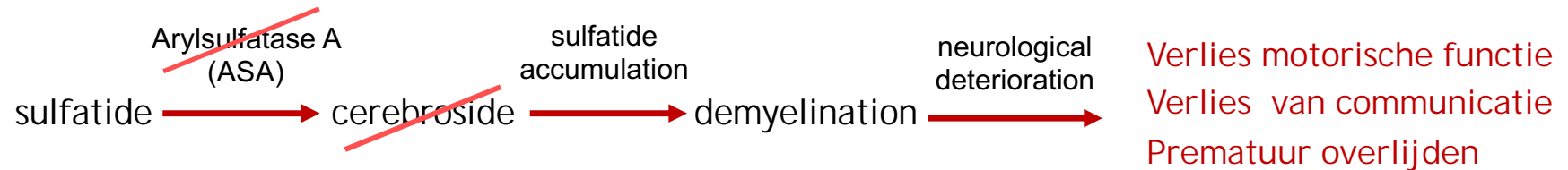
05

Voorbeelden uit de praktijk



Voorbeeld 1 Libmeldy (arsa-cel)

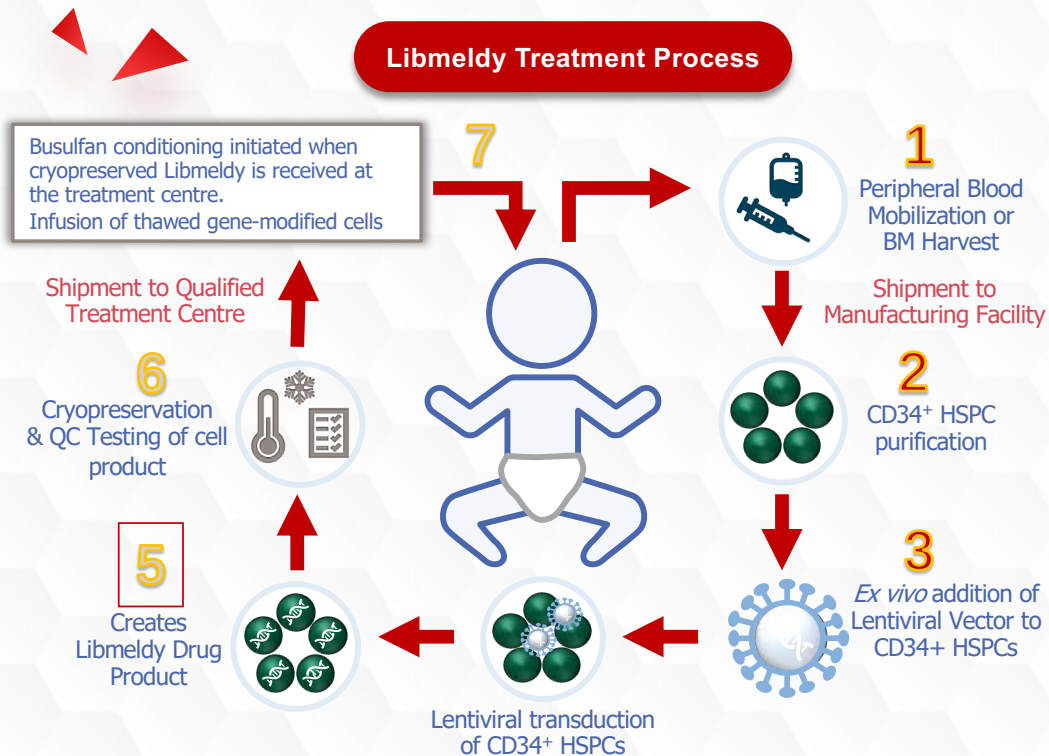
Metachromatische leukodystrophie (MLD) is een zeldzame (autosomaal recessief overervende metabole aandoening



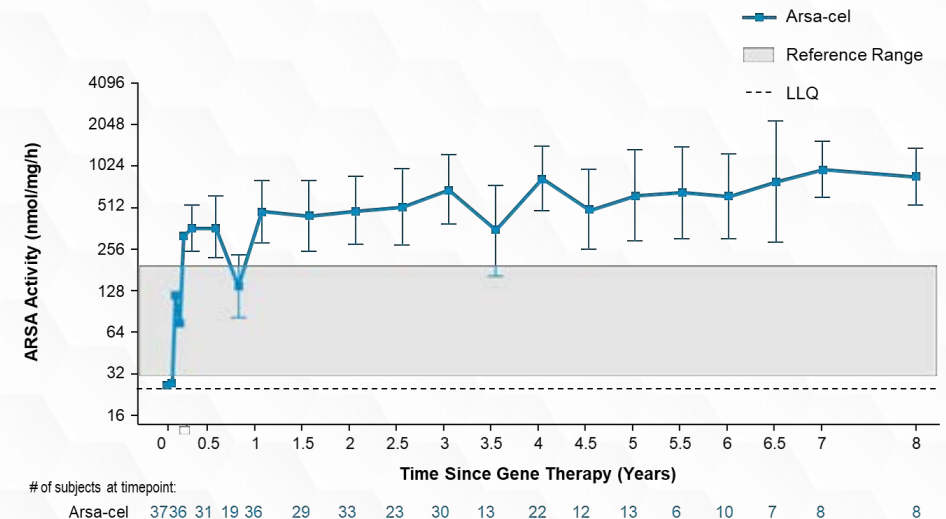
Voorbeeld 1 Libmeldy (arsa-cel)

MLD GT: Manufactured for each individual patient from their own cells which differentiate into multiple cells types that provides supraphysiological ARSA levels in multiple

First published by Biffi et al in Science 2013 with short FU.



Treated patients maintain supraphysiological levels of the ARSA enzyme over time



1. Libmeldy Summary of Product Characteristics, Dec 2020

Het proces naar vergoeding

VERTROUW OP DE DATA

01

In oktober 2022 adviseerde het Zorginstituut Nederland om Libmeldy® onder voorwaarden te vergoeden.

MAAR DAN..

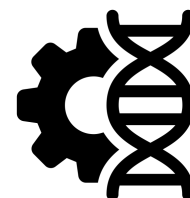
02

In april 2023 besloot de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om Libmeldy® niet op te nemen in het verzekerde pakket vanwege onzekerheden over de effectiviteit en de hoge kosten.

WAT OVERTUIGT DAN WEL?

03

Tussen November 2023 en begin Januari 2024 is de minister verzocht opnieuw naar de data te kijken. Op de dag dat de minister aftrad werd bekend dat de vergoeding voor Libmeldy goedgekeurd was. Dit was daags voor de infusie van het product.



Created by Adrien Coquet
from Noun Project



→ Een echte baby!!!!



Amsterdam UMC

Orchard
therapeutics™



UMC Utrecht



prinses
máxima
centrum
kinderoncologie



THANKS

