

# Toekomstplannen Support Casper



*“Het moet en kan anders”*

Stichting overleven met Alvleesklierkanker  
Postbus 837  
3500 AV Utrecht  
Telefoon: 030-2306003  
E-mail: [contact@supportcasper.nl](mailto:contact@supportcasper.nl) of [sjoerd@supportcasper.nl](mailto:sjoerd@supportcasper.nl)  
Bank: NL82INGB0000042000  
KvK nummer: 64583325  
ANBI nummer: 855730109

## Contents

Voorwoord .....	2
1. Inleiding .....	3
2. Oncolytische viro-immunotherapie .....	4
3. Ons doel.....	5
4. Gefinancierde projecten in 2016 en 2017 .....	6
5. Het onderzoeksteam .....	<b>Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</b>
6. De nog te financieren onderzoeksplannen .....	11
PREKLINISCH ONDERZOEK.....	13
TRANSLATIONEEL ONDERZOEK .....	18
KLINISCH ONDERZOEK.....	23

## Voorwoord

Zoals vaker met goeie ideeën: op vrijwel hetzelfde moment bedachten twee mensen onafhankelijk van elkaar dat het tijd werd om geld in te gaan zamelen voor innovatief onderzoek naar nieuwe behandelmethoden van alveesklierkanker. Eén van hen was Carien de Jonge; zij kreeg op 45-jarige leeftijd de diagnose alveesklierkanker en kwam in 2013 terecht bij Casper van Eijck in het Erasmus MC. Robert den Brave leerde Casper kennen omdat zijn vrouw, Désirée Schaeapman, alveesklierkanker kreeg. De vooruitzichten leken voor haar goed; in tegenstelling tot de meeste patiënten was bij Désirée een operatie nog mogelijk.

Carien raakte tijdens haar ziekte steeds enthousiaster over de plannen van haar specialist om op een hele andere manier de kanker aan te pakken. Zij kreeg het idee voor Support Casper maar was zelf steeds minder in staat om de drijvende kracht te zijn: de alveesklierkanker vroeg veel van haar energie en uiteindelijk is Carien op 22 mei 2015 gestorven. Désirée overleed, ondanks de goede vooruitzichten een paar maanden eerder, in december 2014. Een grote klap voor Robert, zijn 3 zoons en zijn dochter.

Ter nagedachtenis aan Désirée richtte Robert de Stichting IOU op met de gedachte iets te doen aan het onbevredigende feit dat er helemaal geen effectieve behandeling is voor alveesklierkanker. In het bestuur vroeg hij zakenmensen en mensen uit zijn eigen omgeving die Désirée gekend hadden.

Dankzij de onvermoeibare inzet van Carien en haar geloof in Casper voelden veel vrienden en kennissen uit haar omgeving de noodzaak om na haar dood het idee van Support Casper ook echt uit te gaan voeren. Carien kende veel mensen uit de journalistieke, creatieve en IT-industrie in en rond Rotterdam. Zij sloegen de handen inéén en zorgden gezamenlijk voor de start van de campagne met de lancering van een website op 6 november 2015. Het ontwerp, de bouw, het zorgen voor teksten, foto's en filmpjes, het bedenken van de campagnestrategie en het beheer van de daaraan gekoppelde social media, alles werd in eigen beheer en vrijwillig gedaan. Daarin werden zij op hun beurt weer gesteund door andere vrienden en bekenden; mensen die in hun eigen omgeving hebben ondervonden hoe het is om familieleden te moeten missen vanwege alveesklierkanker.

Niet lang daarna zocht Robert contact met de vrienden van Carien en de gesprekken leidden al snel tot een 'fusie' één Stichting met daaronder de website en de Support Casper campagne. De naam van de Stichting werd aangepast in 'Overleven met Alvleesklierkanker'. Met deze stap is zeker gesteld dat vernieuwend onderzoek naar alveesklierkanker blijvend wordt gesteund. De kring van vrijwilligers om de wens van Carien en Robert uit te voeren wordt nog iedere dag groter. Op heel veel plaatsen in het land worden acties gevoerd en helpen vrijwilligers om van de Support Casper campagne een succes te maken. Inmiddels heeft de Stichting de ANBI-status en de CBF-erkenning voor goede doelen.

## 1. Inleiding

*“Als er iedere dag 8 mensen sterven aan een ziekte, is het tijd om buiten de gebaande paden te zoeken”,* zegt Prof. dr. Casper van Eijck. Een arts die zijn patiënten zo goed mogelijk begeleidt naar hun einde. Want de kans om te herstellen van alvleesklierkanker is uitzonderlijk klein. Slechts 7% van de gediagnosticeerde patiënten blijft langdurig leven. De meeste patiënten sterven binnen een half jaar na de diagnose.

Oncologisch chirurg Casper van Eijck zag in de voorbijgaande jaren geen substantieel ander onderzoek en geen verbetering voor de patiënten. Het werd tijd, zoals Casper dat zelf zegt “om buiten de gebaande paden te gaan”. Casper vormde een multidisciplinair team met onder andere virologen, moleculair biologen en neurochirurgen vanuit het Erasmus MC, het Leids Universitaire Medisch Centrum en het UMC Utrecht. Dit team werkt aan methoden, waarin niet langer de ziekte centraal wordt gesteld, maar de kracht van de patiënt en zijn vermogen om het eigen lichaam in te zetten tegen de kwaadaardige tumor.

Casper van Eijck kwam op het idee voor deze oncolytische viro-immunotherapie door een tweetal patiënten. Een dierenarts met uitgezaaide alvleesklierkanker en een varkensboer. De dierenarts onderging chemotherapie en een jaar later zag Casper hem, tegen alle verwachtingen in, in prima conditie terug. Wat bleek was dat hij zichzelf inentte met een vogelgriepvaccin. Dit leidde tot het onderzoek naar het effect van virussen op tumorcellen. Inmiddels is duidelijk geworden dat virussen in staat zijn om tumorcellen aan te vallen.

Voordat de oncolytische viro-immunotherapie echt als behandeling kan worden ingezet, is uitgebreid onderzoek en dus geld nodig. Aangezien virussen gevaarlijk kunnen zijn voor zowel het milieu als de omgeving van de patiënt, wordt er gewerkt aan veilige virussen. Voor het optimale resultaat is het belangrijk dat we het onderzoek in eigen hand houden. Niet alleen om de richting van het onderzoek zelf te kunnen bepalen, maar ook om de oncolytische viro-immunotherapie betaalbaar te maken.

## 2. Oncolytische viro-immunotherapie

In de laatste decennia is er grote vooruitgang geboekt in de behandeling van kanker. Ondanks deze voortuitgang zijn de behandelmethoden voor agressieve vormen van kanker zoals alveeslierkanker, gevorderde prostaatkanker en glioblastoom nog steeds ineffectief. De prognose voor deze patiënten is slecht, zoals blijkt uit de overlevingskansen na 5 jaar van respectievelijk 7%, 20% en <5%. Er is binnen deze patiëntengroepen een dringende behoefte aan nieuwe behandelmethoden.

Viro-immunotherapie is een van die nieuwe behandelmethoden. Hierbij worden oncolytische virussen (OVs) gebruikt voor de bestrijding van tumoren. In de laatste jaren is er enorme vooruitgang geboekt met het in kaart brengen van de interacties tussen tumoren en het immuunsysteem. Naast het direct doden van cellen, activeren OV's ook het immuunsysteem zodanig dat tumorcellen worden opgeruimd. Het versterken van deze immuun activatie door OV's, bijvoorbeeld middels het inbouwen van immuun stimulerende genen, kan daarom leiden tot een effectievere anti-tumor respons en dus een hogere kans op overleving van patiënten.

Vele OV's zijn al getest in klinische onderzoeken met veelbelovende resultaten. Echter, virotherapie werkt niet bij alle patiënten en tumoren even effectief. De variatie in de gevoeligheid van verschillende tumoren en patiënten voor OV's maakt het noodzakelijk in te zetten op de ontwikkeling van meerdere virussen voor therapie.

Voor dit onderzoek hebben wij experts bijeengebracht uit de virologie (reovirus, NDV, adenovirus), immunologie, medische oncologie en kliniek, om te komen tot klinische trials met OV's voor behandeling van patiënten met agressieve vormen van kanker. Doordat ieder van deze virussen zich in een andere ontwikkelingsfase richting klinische trials bevindt, kan er optimaal gebruikgemaakt worden van de ervaringen en expertise die is opgedaan bij de verschillende virussen. Dit zal ervoor zorgen dat de ontwikkeling van viro-immunotherapie tot klinische toepassing sneller verloopt.

### 3. Ons doel

Support Casper maakt onderzoek mogelijk naar de behandeling van alvleesklierkanker met oncolytische viro-immunotherapie. Een innovatieve aanpak waarbij de kracht van de patiënt en zijn vermogen om het eigen lichaam in te zetten tegen de kwaadaardige tumor wordt ingezet. De verwachting is dat deze behandeling straks ook toepasbaar is op andere, moeilijk te behandelen vormen van kanker, zoals prostaatkanker, blaaskanker en glioblastoma.

#### 3.1 Behandeling van alvleesklierkanker tot nu toe

Opereren is de standaardbehandeling voor patiënten met alvleesklierkanker die met een operatie verwijderd kan worden. Echter komt hier maar een klein deel ( $\pm 15\%$ ) van de patiënten voor in aanmerking omdat de tumor vaak pas in een laat stadium wordt ontdekt. De standaardbehandeling na deze operatie is aanvullende chemotherapie om de onzichtbare uitzaaiingen te behandelen. Helaas is de helft van de patiënten onvoldoende fit na de operatie om deze behandeling met chemotherapie te ondergaan. Gemiddeld leven patiënten die geopereerd zijn nog een jaar.

Patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide alvleesklierkanker komen niet in aanmerking voor een operatie. De standaardbehandeling voor hen is op dit moment FOLFIRINOX chemotherapie. Echter, deze behandeling slaat bij slechts 30% van alle patiënten aan, terwijl de meerderheid ( $\pm 60\%$ ) ernstige bijwerkingen van de chemotherapie ondervindt.

Bovenstaande cijfers laten zien dat het van groot belang is dat er onderzoek gedaan wordt naar nieuwe behandelmethoden voor alvleesklierkanker.

#### 3.2 Hoe bereiken we ons doel?

Door samen te werken met de beste onderzoekers, chirurgen, wetenschappers en analisten op dit specifieke onderzoeksgebied kunnen de beste resultaten behaald worden. En vooral door samen buiten de gebaande paden te denken. Daarbij is samenwerking tussen alle partners van groot belang. Drie academische ziekenhuizen (Erasmus MC, LUMC en AMC) en twee onderzoeksinstituten (Universiteit Utrecht en Sanquin) hebben elkaar hierin gevonden. Samen werken ze aan de ontwikkeling van een nieuwe behandelmethode die ervoor zorgt dat mensen langer in leven kunnen blijven en zich minder ziek voelen.

Deze samenwerking vindt plaats binnen het Oncolytisch Viro-ImmunoTherapie (OVIT) consortium ([www.erasmusmc.nl/OVIT](http://www.erasmusmc.nl/OVIT)). Dit consortium is in december 2014 opgericht om de uitwisseling van 'tools, expertise, en technieken' te faciliteren en komt ieder kwartaal bijeen. De benodigde complementaire disciplines zijn verspreid over verschillende onderzoeksgroepen binnen het Erasmus MC en LUMC. Doordat de onderzoekers samenwerken binnen al deze onderzoeksgroepen kunnen zij de aanwezige kennis optimaal benutten.

Naast deze onderzoeksgroepen die binnen het OVIT consortium werken aan oncolytische viro-immunotherapie wordt er ook samengewerkt met onderzoekers en klinici in aangrenzende onderzoeksgebieden. Binnen het AMC wordt er onderzoek verricht naar het gebruik van organoïden voor onderzoek naar biomarkers en het voorspellen van het aanslaan van een behandeling. Samen met Sanquin wordt er onderzoek gedaan naar de functie van bepaalde immuuncellen in de ontwikkeling en groei van kanker.

#### 4. Gefinancierde projecten in 2016 en 2017

Tot eind 2017 zijn er 13 projecten met bijbehorende aanstellingen gefinancierd vanuit de opbrengsten van de Support Casper campagne. Hieronder vindt u een samenvatting van de begunstigden, het totale bedrag wat toegekend is voor de gehele looptijd van het project (dit verschilt per project) en het aangestelde personeel.

Tabel 1: overzicht van gefinancierde projecten 2016-2017

Begunstigde	Organisatie	Totale Toekenning	Gefinancierde aanstelling
(1) Prof. dr. H. Metselaar	MDL research bureau Erasmus MC	€100.000	Research verpleegkundige Miranda Moskie
(2) Prof. dr. C. van Eijck	Heelkunde Erasmus MC	€130.000	Arts onderzoeker Diba Latifi
(3) Dr. R. Debets	Medische Oncologie Erasmus MC	€200.000	Analist Astrid Oostvogels
(4) Dr. B. van den Hoogen	Viroscience Erasmus MC	€150.000	Promovendus Frederique de Graaf
(5) Dr. M. Lamfers	Neurochirurgie Erasmus MC	€325.000	Post-doc <i>Vacature</i>
(6) Prof. dr. R. Hoeben	Moleculaire biologie LUMC	€110.000	Promovendus Selas Bots
(7) Prof. dr. C. van Eijck	Heelkunde Erasmus MC	€130.000	Arts-onderzoeker Amber Blaauboer
(8) Prof. dr. S. van der Burg Dr. T. van Hall	Klinische Oncologie LUMC	€165.000	Analist Priscilla Kinderman
(9) Dr. H. Wilmink Prof. dr. H. van Laarhoven	Medische Oncologie AMC	€150.000	Promovendus Madelaine van Mackelenbergh
(10) Prof. dr. C. van Eijck Prof. dr. J. Aerts	Heelkunde Erasmus MC	€150.000	Arts onderzoeker Sai ping Lau
(11) Prof. dr. C. van Eijck	Heelkunde Erasmus MC	€150.000	Arts onderzoeker Jesse Fest
(12) Prof. dr. C. van Eijck	Heelkunde Erasmus MC	€45.000	Postdoc Kostas Sideras
(13) Prof. dr. C. van Eijck	Heelkunde Erasmus MC	€50.000	Postdoc Dana Mustafa

Bovenstaande onderzoekers hebben door de bijdrage van de Stichting Overleven met Alvleesklierkanker al een hoop vorderingen kunnen maken binnen hun onderzoekslijnen.

(1) Voor patiënten is het meest zichtbare resultaat de geopende kliniek voor alvleesklierkankerpatiënten. Een speciale **dagbehandeling en polikliniek** waar patiënten mee kunnen doen aan klinische studies met onder andere immunotherapie. Ze worden begeleid door een speciaal daarvoor aangetrokken research verpleegkundige van het Clinical Research Bureau van Prof. Herold Metselaar.

(2) en (3) Het **immuun monitoring project** is in eerste instantie van groot belang om te kunnen onderzoeken hoe het immuunsysteem van patiënten met alvleesklierkanker functioneert. Drs. Diba Latifi is als arts-onderzoeker aangesteld bij Prof. van Eijck. Diba begeleidt de patiënten die deelnemen aan de studie voor de immuun monitoring en zorgt ervoor dat bloedmonsters tijdig worden

afgenomen en vervolgens verwerkt kunnen worden op het laboratorium van Dr. Reno Debets. Verder zal zij in de toekomst nieuwe studieprotocollen opstellen voor andere nieuwe vormen van behandeling. Voor de analyse van de afgenomen bloedmonsters is Astrid Oostvogels aangenomen als gespecialiseerd analiste die het bloed na ontvangst verwerkt en vervolgens in het laboratorium de benodigde tests zal uitvoeren. Ook de kosten van antilichamen en reagentia worden bekostigd uit de bijdrage van de Stichting Overleven met Alvleesklierkanker.

(4) In de laboratoria worden ook diverse onderzoeken uitgevoerd. Binnen het Erasmus MC wordt er door Dr. Bernadette van den Hoogen gekeken naar het verbeteren van het oncolytische **Newcastle Disease Virus**. Zij heeft hiervoor Frederique de Graaf aangenomen als promovendus. Samen zullen zij kijken welke aanpassingen zij kunnen aanbrengen in de virussen om de werkzaamheid en activiteit van het NDV virus te verbeteren.

(5) Een ander virus wat bestudeert wordt binnen het Erasmus MC is het **Adenovirus**. Dr. Martine Lamfers werkt al een aantal jaren aan dit virus en gaat medio 2018 een post-doctoraal onderzoeker aannemen die haar zal gaan ondersteunen bij zowel het verbeteren van het virus als het personaliseren van oncolytische virustherapie.

(6) Binnen het LUMC onderzoekt Drs. Selas Bots hoe het **Reovirus** ingezet kan worden als oncolytisch virus. Zij voert dit onderzoek uit binnen de onderzoeksgroep van Prof. Rob Hoeben. Er zal gekeken worden naar productiemogelijkheden en werking van het virus.

(7) Ook wordt in het Erasmus MC gekeken naar het effect van **Interferon- $\beta$**  op alvleesklierkanker. Prof. Casper van Eijck heeft hiervoor Drs. Amber Blaauboer aangenomen als promovendus. Zij zal gaan onderzoeken hoe Interferon- $\beta$  ervoor kan zorgen dat kankercellen gedood worden.

(8) Al deze laboratoriumonderzoeken vinden plaats in nauwe samenwerking met de onderzoeksgroep van Prof. Sjoerd van den Burg en Dr. Thorbald van Hall binnen het LUMC. Zij zijn gespecialiseerd in diverse **in vitro en in vivo modellen** welke gebruikt worden om de werkzaamheid en veiligheid van zowel virussen als immunotherapie te testen. Voor het uitvoeren van de verschillende experimenten hebben zij Priscilla Kinderman aangenomen als analiste.

(9) Sinds januari 2016 werkt het team van Casper ook samen met het AMC. Binnen de onderzoeksgroep van Dr. Hanneke Wilmlink van het AMC is Drs. Madelaine van Mackelenbergh als onderzoeker aangesteld om de bloedsamples voor de **immuun monitoring van patiënten binnen het AMC** te coördineren. Naast het verzamelen van deze bloedmonsters zal Madelaine ook subgroepen van patiënten in kaart brengen op basis van een nieuw genexpressie systeem in **organoïde en organotypische tumorkweken**. Deze modellen worden gezien als veelbelovende driedimensionale kweektechnieken die gebruikt kunnen gaan worden bij onderzoek naar gepersonaliseerde behandelingen.

(10) Naar verwachting zal er medio 2018 in het Erasmus MC een klinische studie gaan lopen naar de **haalbaarheid en veiligheid van dendritische celtherapie** als behandeling voor alvleesklierkankerpatiënten. Prof. van Eijck zal voor dit onderzoek nauw samenwerken met prof. Joachim Aerts. Drs. Sai ping Lau is als arts-onderzoeker aangesteld op dit project en zal zorg dragen voor het opzetten en uitvoeren van het onderzoek.



(11) Patiënten met alvleesklierkanker hebben een zeer slechte overleving. Het is bekend dat de aanwezigheid van alvleesklierkanker de functionaliteit van het immuunsysteem beïnvloedt. Naast de reeds bekende algemene factoren, zijn er ook individuele verschillen in immuun factoren tussen die de prognose kunnen beïnvloeden. De meeste tumoren hebben een ontstekingscomponent die kankergroei tot gevolg kan hebben, de zogenaamde "kanker gerelateerde ontsteking", of de progressie van kanker kan remmen, de zogenaamde "kanker immuun surveillance". De **systemic inflammation immune index (SIII)** is een weergave voor de systemische ontstekingsreacties en kan gebruikt worden om de ontsteking en immuun status van geopereerde alvleesklierkanker patiënten vast te stellen. Drs. Jesse Fest onderzoekt, onder begeleiding van Prof. van Eijck, de rol van het immuunsysteem bij het verloop van alvleesklierkanker.

(12) Voor het ondersteunen van alle nieuw op te zetten klinische studies voor alvleesklierkanker patiënten is Dr. Kostas Sideras aangenomen. Hij zal als klinisch oncoloog **advies en ondersteuning** bieden bij het opstellen van de diverse studieprotocollen, hierdoor wordt de kwaliteit van de onderzoeken gegarandeerd.

(13) Het gebruik van de nieuwste technologieën voor onderzoek naar de behandeling van kanker is erg belangrijk. Sinds kort heeft het Erasmus MC, dankzij de Stichting Overleven met Alvleesklierkanker, de beschikking over de zogenaamde **NanoString technologie** waarmee DNA, RNA en eiwitprofielen van ziekteprocessen, zoals kanker, geïdentificeerd kunnen worden zodat een optimale therapie kan worden ingezet. Het gebruik van transcriptoom technieken is momenteel erg in de belangstelling. Het biedt een mogelijkheid voor gepersonaliseerde therapie aan de hand van een betere classificatie van ziekten. Dr Dana Mustafa is door Prof. Casper van Eijck aangenomen als coördinerend onderzoeker van dit project.

## 5. Het onderzoeksteam

Hieronder vindt u drie fotodiagrammen van de onderzoekers welke momenteel werkzaam zijn op projecten welke gefinancierd worden door Stichting Overleven met Alvleesklierkanker. De projectnummers verwijzen naar de nummers in de tabel op pagina 6.



**Casper van Eijck**  
Hoofdonderzoeker  
Project 2, 7, 11, 12 en 13

**Judith Verhagen**  
Wetenschappelijk  
coördinator

**Dana Mustafa**  
Post-doc

**Kostas Sideras**  
Post-Doc



**Jesse Fest**  
Arts-onderzoeker

**Diba Latifi**  
Arts-onderzoeker

**Amber Blaauboer**  
Arts-onderzoeker

**Harold Metselaar**  
Hoofdonderzoeker  
Project 1



**Reno Debets**  
Hoofdonderzoeker  
Project 3



**Bernadette v/d  
Hoogen**  
Hoofdonderzoeker



**Martine Lamfers**  
Hoofdonderzoeker  
Project 5



**Joachim Arts**  
Hoofdonderzoeker  
Project 10



**Miranda Moskie**  
Research  
verpleegkundige

**Astrid Oostvogels**  
Analist

**Frédérique de  
Graaf**  
Promovendus

**Vacature**  
Post-doc

**Sai ping Lau**  
Arts-onderzoeker

**Rob Hoeben**  
Hoofdonderzoeker  
Project 6



**Selena Bots**  
Promovendus

**Sjoerd van den  
Burg**  
Hoofdonderzoeker



**Priscilla  
Kinderman**  
Analist

**Hanneke Wilmink**  
Hoofdonderzoeker  
Project 9



**Madelaine van  
Mackelenbergh**  
Promovendus

## 6. De nog te financieren onderzoeksplannen

Het totale onderzoeksplan bestaat uit 3 delen: een preklinisch onderzoekstraject, een translationeel onderzoekstraject en een klinisch traject. Deze zullen in de paragrafen hieronder beschreven worden.

Voordat translationele en klinische onderzoeken van start kunnen gaan, stellen de artsen en onderzoekers een protocol op waar precies in staat waar het in het onderzoek om draait en hoe het uitgevoerd zal worden. Dit protocol moet worden goedgekeurd door een officieel orgaan: de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). Deze commissie toetst of het plan van aanpak voldoet aan de regelgeving met betrekking tot patiëntgebonden onderzoek. Pas na deze goedkeuring kan het onderzoek van start gaan.

Naast het preklinisch en translationele onderzoek naar een innovatieve behandeling van alvleesklierkanker vinden wij het belangrijk dat we ook op dit moment iets kunnen betekenen voor patiënten met deze ziekte. Daarom zullen we ook alvast kleinere klinische projecten gaan opstarten. Verder willen we op zowel korte als langere termijn toewerken naar klinische studies binnen onze patiëntengroep met zowel oncolytische virustherapie als immunotherapie.

### 6.1 Preklinisch onderzoek

Elke klinische studie verloopt volgens strenge regels en richtlijnen. Voordat nieuwe behandelmethoden bij patiënten gebruikt mogen worden dient deze uitvoerig getest te zijn op werkzaamheid en veiligheid. Een medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt daarom eerst plaats in laboratoria, dit wordt het preklinisch onderzoek genoemd. Het is wettelijk verplicht om nieuwe behandelingen te testen op levende tumorcellen en soms bij proefdieren. Naast *in vitro* studies, waarbij effecten worden gemeten met celkweektechnieken, zijn *in vivo* studies met proefdieren noodzakelijk om zoveel mogelijk informatie over de werking en de veiligheid van geneesmiddelen te verzamelen, voordat deze worden getest op mensen. Als de resultaten hiervan veelbelovend en positief zijn dan kan er klinisch vervolgonderzoek plaatsvinden in patiënten.

Ons totale preklinische onderzoekstraject bestaat uit de volgende stappen:

1. Genereren van virussen met verhoogd anti-tumor potentieel d.m.v. genetische modificatie en/of bioselectie.
2. Evalueren van virus effectiviteit en veiligheid.
3. Bestuderen van de interactie van geselecteerde virussen met het immuunsysteem.
4. Genetisch in kaart brengen van de tumor voor het personaliseren van de behandeling met virussen.
5. Ontwikkelen van schaalbare productiemethoden voor geselecteerde virussen.
6. Verkrijgen van goedkeuringen bij toezichthoudende autoriteiten en algemeen onderzoek management.

Voor alle stappen worden specifieke deelprojecten uitgevoerd binnen het onderzoeksteam. Gemiddeld zal het hele preklinische onderzoekstraject zo'n 5 jaar duren. Het onderzoek is al deels in gang gezet waardoor we nu verder willen met het financieren van projecten die binnen de overige nog te maken stappen vallen. Vanaf pagina 13 vindt u meer informatie over deze specifieke preklinische projecten.

## 6.2 Translatieel onderzoek

Voordat veelbelovende ontdekkingen daadwerkelijk als (standaard)behandeling bij patiënten toegepast kunnen worden, is een aantal stappen nodig. Allereerst is het noodzakelijk om bij een kleine groep patiënten aan te tonen dat de nieuwe interventie, die veelbelovend is in het preklinisch onderzoek, ook daadwerkelijk effect heeft en veilig is bij patiënten. Dit translationele onderzoek zorgt voor de overdracht en vertaling van zowel kennis als vernieuwende technologie naar diagnoses en behandelingen, ten voordele van de patiënt. Multidisciplinaire teams werken samen aan deze ontwikkelingen. De projecten die binnen ons translationeel onderzoek vallen kunt u vinden vanaf pagina 18.

## 6.3 Klinisch onderzoek

In klinische studies wordt onderzoek gedaan naar de effectiviteit van nieuwe medicijnen, een nieuwe behandeling of een nieuwe toepassing van bestaande medicijnen of behandelingen. Bij klinisch onderzoek wordt gezocht naar het vergroten van de kans op genezing, naar verlenging van het leven of naar verbetering van de kwaliteit van leven. Er worden steeds hogere eisen gesteld aan de veiligheid en effectiviteit van een nieuwe behandeling, zoals een groter aantal deelnemers per studie en het soort medische procedures per patiënt. Dit heeft niet alleen invloed op de kosten, maar ook op de duur van het onderzoek. Het kunnen uitvoeren van dergelijke klinische onderzoeken is daarom een kostbaar en tijdrovend proces. Onze voorstellen voor toekomstige klinische onderzoeken kunt u vinden vanaf pagina 23.

## 6.4 Totstandkoming budgetten

Salarissen worden berekend aan de hand van de salarisbedragen CAO-Nederlandse Federatie UMC's per 1-08-2017. Deze worden ieder jaar aangepast i.v.m. indexering waardoor het daadwerkelijke bedrag een paar procent hoger uit kan vallen.

Tabel 2. Cumulatieve personeelskosten per jaar per 1 fte aanstelling.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
Promovendus	€46.010	€101.096	€159.448	€221.740
Arts-onderzoeker	€64.671	€130.317	€196.952	€264.591
Postdoctoraal onderzoeker	€77.483	€156.134	€235.972	€317.012
Analist (HBO niveau)	€64.671	€130.317	€196.952	€264.591
Academisch geschoold wetenschappelijk ondersteunend personeel	€77.483	€156.134	€235.972	€317.012

Voor iedere onderzoeker wordt per jaar een bedrag van €5.000 aan benchfee begroot. Deze fee wordt gebruikt voor het bekostigen van de promotie en deelname aan (internationale) congressen en wetenschappelijke meetings.

Materiele kosten worden begroot door de onderzoeker. Hierbij valt te denken aan materialen voor bijvoorbeeld celweek, weefselweek en onderhoud van proefdieren.

# PREKLINISCH ONDERZOEK

## Nieuwe adenovirus- en reovirusvarianten voor oncolytische virustherapie

### Achtergrond

Hoewel sommige patiënten goed reageren op de behandeling met oncolytische adenovirussen zijn de resultaten erg wisselend. Deze variatie kan veroorzaakt worden door verschillen in virusgevoeligheid van de tumorcellen bij verschillende patiënten. Echter, de verschillen kunnen ook veroorzaakt worden door eerdere blootstelling van de patiënten aan de gebruikte virussen en de daarmee gepaard gaande aanwezigheid van antistoffen in het lichaam. Deze kunnen immers het virus inactiveren. Wanneer we dit probleem kunnen omzeilen, kan mogelijk zowel de effectiviteit van oncolytische virustherapie als de reproduceerbaarheid binnen een studie worden vergroot. Wij hopen beide doelstellingen te kunnen verwezenlijken door gebruik te maken van zogenaamde apen adenovirussen en menselijke reovirussen zoals het *jin* reovirus.

### Doelstelling

Het ontwikkelen en verbeteren van nieuwe oncolytische virussen met behulp van Adenovirussen geïsoleerd uit apen uitwerpselen en zogenaamde *jin* reovirussen. Hiernaast willen we onderzoeken of we deze virussen verder kunnen verbeteren voor het doden van pancreastumorcellen.

### Budget

Promovendus (2 jaar, 1fte)	€ 101.096
Benchfee (2 jaar)	€ 10.000
Gebruiksgoederen voor 2 jaar	€ 15.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 126.096</b>

## Oncolytische viro-immunotherapie voor urologische tumoren

### Achtergrond

Prostaat- en blaaskanker zijn agressieve vormen van kanker met een hoge kans op terugkeer na behandeling van de ziekte. Klinische onderzoeken hebben laten zien dat reovirussen veilig zijn voor gebruik bij patiënten en dat ze werkzaam zijn, zowel alleen als in combinatie met chemotherapie. Bioselectie en genetische modificatie van reovirussen kan hun werkzaamheid verbeteren. Het zogenoemde *jin* reovirus is een van deze verbeterde type reovirussen. Er is echter nog weinig bekend over de impact van oncolytische viro-immunotherapie voor urologische tumoren.

### Doelstelling

Het meest geschikte reovirus selecteren voor de toekomstige behandeling van agressieve tumoren zoals alvleesklierkanker, prostaat- en blaastumoren. Om deze selectie uit te kunnen voeren zullen de oncolytische eigenschappen van geselecteerde reovirussen onderzocht en onderling vergeleken worden, op zowel directe als indirecte OV effecten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van zowel tumorcellen als muismodellen.

### Budget

Bijdrage voor analist (2 jaar, 0.5 fte, overige 2 jaar, 0.5 fte wordt door onderzoeker zelf gefinancierd)	€ 65.159
Benchfee (2 jaar)	€ 10.000
Celkweek (2D en 3D)	€ 15.000
<i>In vivo</i> studies	€ 20.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 110.159</b>



## Adenosomen: Een methode om de afgifte van oncolytisch adenovirus te verbeteren door het verpakken in natuurlijke exosome blaasjes van cellen

### Achtergrond

Een nieuw concept voor de behandeling van kanker zijn oncolytische virussen (OVs): virussen die gezonde cellen met rust laten, maar tumorcellen doden. Van oudsher is het adenovirus een van de meest onderzochte virussen voor OV therapie. Inmiddels is een groot aantal klinische studies gedaan met oncolytisch Adenovirus (oAdV). Deze zijn veilig gebleken en in een deel van de patiënten zijn anti-tumor effecten waargenomen. De afgifte van oAdV via de bloedbaan behoeft echter nog verbetering. Dit zou mogelijk bereikt kunnen worden door het verpakken van oAdv in exosomen: kleine blaasjes) die in staat zijn om hun inhoud (o.a. eiwitten, DNA, RNA uit de cel) af te geven aan andere cellen.

### Doelstelling

Onderzoeken of het verpakken van oAdv in exosomen ("Adenosomen") de afgifte van oAdv verbeterd en of deze Adenosomen vervolgens in staat zijn om tumorcellen te infecteren.

### Budget

Promovendus (4 jaar, 1fte)	€ 221.740
Benchfee (4 jaar)	€ 20.000
Celkweek (2D en 3D)	€ 10.000
Adenosome productie/isolatie/multi-omics	€ 20.000
<i>In vivo</i> studies	€ 20.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 310.000</b>

## Ontwikkelen van een optimale combinatie van DC vaccinatie met oncolytische virustherapie voor patiënten met alvleesklierkanker

### **Achtergrond**

Dendritische Cel (DC) vaccinatie is een vorm van immunotherapie en heeft als doel het activeren van lichaamseigen killer T cellen. Dit zijn immuuncellen die een belangrijke rol spelen bij het opruimen van de tumorcellen. Dendritische cellen (DC) spelen een sleutelrol bij het activeren van killer T cellen. Bij DC vaccinatie worden DCs van de patiënt buiten het lichaam vermeerderd, optimaal geactiveerd en beladen met tumor lysaat alvorens ze terug te geven aan de patiënt. In het lichaam van de patiënt zullen de DCs zogenaamde shared tumor antigens uit het tumor lysaat presenteren waardoor ze de tumor-specifieke killer T cellen activeren.

Oncolytische virotherapie is een nieuwe behandeling voor kanker. Oncolytische virussen hebben de unieke eigenschap dat ze tumoren in het lichaam infecteren en doden, zonder schade toe te brengen aan het gezonde weefsel. Behandeling met oncolytische virussen is dan ook veilig. Oncolytische virussen hebben bovendien een immuun-stimulerend effect en kunnen daardoor het effect van immunotherapie versterken.

### **Doelstelling**

We willen de eigenschappen van oncolytische virussen benutten zodat de killer T cellen beter de tumor kunnen bereiken en hun werk kunnen doen. We verwachten dat de combinatie van OV therapie en DC vaccinatie de sleutel is tot een betere effectiviteit van beide. Voordat we de combinatie van OV therapie en DC vaccinatie kunnen toepassen bij patiënten, zullen we eerst de effectiviteit voor alvleesklierkanker testen in preklinische muismodellen. Waarbij we ook bestuderen hoe deze nieuwe behandelingen samenwerken met behandelingen die nu in de kliniek gebruikt worden, zoals radiotherapie en chemotherapie.

### **Budget**

Research analist (3 jaar, 1fte)	€ 196.952
Senior onderzoeker (3 jaar, 0.2 fte)	€ 47.195
Benchfee (3 jaar, 2 personen)	€ 30.000
<i>In vivo</i> studies	€ 45.000
Reagentia	€ 45.000
Vergunningen/gebruik apparatuur	€ 10.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 374.147</b>

# TRANSLATIONEEL ONDERZOEK

## Immuun profilering bij pancreas tumoren

### Achtergrond

Aan alle patiënten met de diagnose alvleesklierkanker die op de polikliniek Heelkunde van het Erasmus MC worden gezien, wordt gevraagd om bloed af te staan. Door inzicht te krijgen in de immuun profielen hopen we de verstoorde immuniteit op te sporen. Door het volgen van de veranderingen in de immuun profielen van de patiënt zullen wij kunnen vaststellen waar afwijkingen in de immuunreactie tijdens de behandeling plaatsvindt. Daarnaast kunnen wij patiënten, waar mogelijk, in de toekomst behandelen met ofwel oncolytische virussen of immunotherapie. Wellicht is dit ook mogelijk door het bijstellen of aanvullen van de standaardbehandeling. Om de standaard immuun monitoring technieken uit te breiden willen wij graag de state-of-the-art NanoString apparatuur aanschaffen.

### Doelstelling

Wij willen de innovatieve NanoString techniek gebruiken voor het onderzoek, zodat snel en accuraat immunologische profielanalyses kunnen plaatsvinden op een minimale hoeveelheid bloed en/of weefsel van kankerpatiënten. Deze technologie kan DNA, RNA en eiwitprofielen van ziekteprocessen, zoals kanker, identificeren zodat een optimale therapie kan worden ingezet. Het gebruik van transcriptoom technieken is momenteel erg in de belangstelling, aangezien het een mogelijkheid biedt voor gepersonaliseerde therapie aan de hand van een betere classificatie van ziekten.

### Budget

Promovendus (4 jaar, 1 fte)	€ 221.740
Analist (2 jaar, 1 fte)	€ 130.317
Post-doctoraal onderzoeker (2 jaar, 0.1 fte)	€ 23.598
Benchfee (3 personen)	€ 40.000
Bepalingskosten immuun monitoring in het bloed Vectra en FACS	€ 222.500
NanoString nCounter Flex instrument	€ 257.500
NanoString Digital Spatial Profiling technology	€ 300.000
Annual service (2 jaar)	€ 50.600
Installatie kits	€ 6.100
RNA extractie kits (€ 600 / 50 samples)	€ 6.000
Immune profiling kits (€ 3.030/12 samples)	€ 126.250
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 1.384.605</b>

## Metten en visualiseren van immuuncellen in alvleesklierkanker: “state-of-the-art” techniek om therapiekeuze te verbeteren

### **Achtergrond**

Recente doorbraken in onderzoek hebben ons geleerd dat de ontwikkeling en groei van alvleesklierkanker gecontroleerd wordt door cellen van het afweersysteem, zogenaamde immuuncellen. Alvleesklierkanker wordt echter gekarakteriseerd door een laag aantal immuuncellen (zogenaamde CD8+ T cellen). Ook is er bij deze vorm van kanker een verhoogde aanwezigheid van steun- en bindweefsel (zogenaamde desmoplasie), dit beperkt de beweegruimte van immuuncellen. En een verhoogd aantal suppressieve (onderdrukkende) cellen, die een normale werking van CD8+ T cellen onderdrukken. Het onderzoeksteam verwacht dat de behandeling van alvleesklierkanker, in tegenstelling tot andere tumoren, vereist dat therapieën worden gecombineerd: de 1ste therapie dient te zorgen voor toename van CD8+ T cellen in tumorweefsel, de 2de therapie dient te zorgen voor activatie van deze T cellen zodat de tumor wordt herkend en opgeruimd.

### **Doelstelling**

We zullen het tumorweefsel van alvleesklierkanker op accurate wijze in kaart brengen met geavanceerde ‘multi-parameter’ kleuringen. Deze zogenaamde immuun profielen worden voorafgaand en na afloop van de standaard, chemo- en/of bestralings-, therapie bepaald. Hierdoor wordt het voor de eerste keer mogelijk om subgroepen te identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor vervolgstappen met immuuntherapie.

Dit project is nauw verwant aan het eerder beschreven project immuun profilering in pancreas tumoren. In dit project maken we gebruik van VECTRA technologie waarmee met een enkele handeling meerdere immunologische bepalingen kunnen worden uitgevoerd op zowel vers als gefixeerd tumormateriaal.

### **Budget**

Reagentia voor analyseren van tumor weefsel door middel van de Vectra gedurende 2 jaar	€ 94.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 94.000</b>

## Identificeren van specifieke T cel populaties in epitheel tumoren met behulp van het NanoString platform

### **Achtergrond**

Naast het aantal tumor antigeen specifieke T cellen is ook hun functionaliteit binnen het specifieke tumorweefsel van belang bij het bestrijden van de tumor. Er zijn bijvoorbeeld grote verschillen tussen de hoeveelheid beschikbare zuurstof en voedingsstoffen in verschillende soorten tumorweefsel. Ook is er onlangs bekend geworden dat er verschillen zijn tussen het soort geheugen T cellen welke verblijven in verschillende weefsels. Er is nog weinig bekend over deze verschillende geheugen T cellen maar onderzoek wijst erop dat deze cellen bijdragen aan een betere prognose.

### **Doelstelling**

Het identificeren van de herkomst van T cel infiltraten in alvleeskliertumoren en longtumoren door middel van genexpressie analyses op individuele T cellen uit het bloed en (tumor)weefsel van patiënten. Deze kennis kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe en/of verbeterde kanker vaccins en op T cel gebaseerde therapieën.

### **Budget**

Post-doctoraal onderzoeker (2 jaar, 0.5 fte)	€ 78.067
Benchfee	€ 10.000
Opwerkingskosten weefsels	€ 20.000
Single cel RNA sequencing	€ 46.000
Bepalingskosten FACS	€ 40.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 194.067</b>

## Ontwikkeling van hulpmiddelen om OV-effectiviteit en ontwerpstrategieën te voorspellen voor het personaliseren van oncolytische virustherapie

### **Achtergrond**

Voor verschillende kwaadaardige kankers verbeteren de huidige therapeutische opties de levensverwachting voor patiënten met dergelijke tumoren nauwelijks. Bij glioblastoma resulteert multimodale behandeling, bestaande uit chirurgie, chemotherapie en bestraling, in een mediane algehele overleving van ongeveer één jaar; bij alvleesklierkanker is deze verwachting niet langer dan een half jaar.

Oncolytische virussen (OVs) bieden een veelbelovende nieuwe therapeutische optie bij de behandeling van kanker. Wereldwijd worden meerdere OV's onderzocht en lopen verschillende klinische onderzoeken met deze middelen, waaronder het adenovirus, New Castle Disease-virus (NDV), herpes simplex-virus (HSV) en reovirus. Het werkingsmechanisme van OV's is tweeledig; na infectie van de tumorcel kunnen virussen de tumorcel lyseren (kapot maken) en vervolgens kan de virale infectie een sterke anti-tumor immuunrespons in de gastheer opwekken.

### **Doelstelling**

Het verder onderzoeken van onze verschillende OV's met betrekking tot het vermogen om een tumorcel te infecteren, deze cel te doden, immuun stimulerende chemokinen en cytokinen vrij te maken, om tumorantigenen te presenteren en om een systemische antitumorrespons in de gastheer op te wekken, evenals de interacties tussen deze processen te analyseren met als doel om een persoonlijke therapie op maat te ontwerpen.

### **Budget**

Postdoctoraal onderzoeker (2,5 jaar)	€ 196.053
Promovendus (2 jaar, 1 fte)	€ 101.096
Benchfee (2 personen, 2 jaar)	€ 20.000
Materialen (2jaar)	€ 50.000
RNA profiling	€ 25.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 392.149</b>

# KLINISCH ONDERZOEK



## Het effect van Ampligen (TLR-3 agonist) op het immuunsysteem van alvleesklierkanker patiënten

### **Achtergrond**

Binnen een named-patiënt programma ontvangen patiënten op de immunopoli van het Erasmus MC het middel Ampligen. Ampligen is een zogenaamd immuun-modulator, een middel dat de werking van het immuunsysteem stimuleert door activatie van zogenaamde dendritische cellen, die op hun beurt een belangrijke rol spelen in de activiteit van de witte bloedcellen. Door het volgen van de veranderingen in de immuun profielen van de patiënt gedurende het Ampligen behandeltraject kunnen wij vaststellen welke rol deze immuun-modulator speelt bij de immunotherapie behandeling van alvleesklierkankerpatiënten.

### **Doelstelling**

In totaal zullen we 20 patiënten behandelen met Ampligen gedurende een periode van maximaal 18 weken. Van deze patiënten zal het immuun profiel in detail geanalyseerd worden.

### **Budget**

Medicatie (Ampligen)	€ 435.600
Bepalingskosten immuun monitoring	€ 33.720
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 469.320</b>

## Het effect van RFASE (TLR-4 agonist) op het immuunsysteem van alvleesklierkanker patiënten

### **Achtergrond**

Binnenkort zal er ook een andere immunotherapie beschikbaar komen via een named patiënt programma, genaamd RFASE. Dit is net als Ampligen een zogenaamde immuun-modulator. Ook dit middel activeert de dendritische cellen, stimuleert de vorming van antilichamen en voorkomt de activiteit van bepaalde witte bloedcellen die een goed functioneren van het immuunsysteem hindert. Door het volgen van de veranderingen in de immuun profielen gedurende het behandeltraject van de patiënt kunnen wij vaststellen waar problemen in de immuunreactie plaatsvinden en waar mogelijk, deze problemen in de toekomst aanpakken door het bijstellen of aanvullen van de standaardbehandeling.

### **Doelstelling**

Wij willen 45 patiënten (15 patiënten met een hoge dosering en 30 patiënten met een lage dosering) behandelen met RFASE gedurende een periode van maximaal 12 weken. Van deze patiënten zal het immuun profiel in detail geanalyseerd worden.

### **Budget**

Medicatie (RFASE)	€ 90.000
Bepalingskosten immuun monitoring	€ 66.750
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 156.750</b>

## Immunomodulatie na radiofrequente ablatie bij lokaal gevorderde alvleesklierkanker

### **Achtergrond**

Het lokaal niet operabel pancreascarcinoom (LAPC) kent een slechte prognose. In de afgelopen jaren is relatief weinig resultaat geboekt in het verbeteren van de behandelstrategie. Methoden zoals radiofrequente ablatie (RFA), stereotactische radiotherapie en onomkeerbare elektroporatie worden op het moment onderzocht als potentiële nieuwe behandelingen. Behoudens directe schade ten tijde van de ablatie, wordt ook een post-ablatie antitumor respons van het immuunsysteem gesuggereerd. Bij andere maligniteiten heeft immunotherapie in de laatste jaren veelbelovende resultaten laten zien. Wanneer een immuun modulerend effect van RFA bij LAPC kan worden aangetoond biedt dit een belangrijk aangrijpingspunt voor het verder ontwikkelen van immunotherapie voor het pancreascarcinoom.

### **Doelstelling**

Wij zullen de immunologische respons onderzoeken bij patiënten na radiofrequente ablatie van het lokaal niet operabel pancreascarcinoom. Er zullen 60 patiënten aan deze studie meedoen. Daarnaast doet een groep patiënten mee die enkel bypass chirurgie hebben ondergaan. Die groep wordt de controlegroep. Voor dit onderzoek zullen de immunologische profielen in kaart worden gebracht en worden vergeleken de resultaten van de controlegroep.

### **Budget**

Arts onderzoeker (4 jaar, 1 fte)	€ 264.591
Benchfee (4 jaar)	€ 20.000
Weefsel analyse	€ 94.000
Bepalingskosten immuun monitoring	€ 101.160
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 479.751</b>

## Dendritische celtherapie voor alveeskliekkanker patiënten (fase 1 studie)

### **Achtergrond**

Dendritisch celtherapie is een vorm van immunotherapie, waarbij de afweercellen van het lichaam gestimuleerd worden om afweerstoffen te maken tegen bepaalde kankercellen. Deze therapie lijkt een beetje op het principe van een reguliere inenting met het verschil dat het activeren van de dendritische cellen gebeurt buiten het lichaam. Als de dendritische cellen eenmaal geactiveerd zijn, dan activeren zij op hun beurt bepaalde witte bloedcellen (lymfocyten). Dit zijn de cellen die kankercellen kunnen aanvallen en doden. Na het afnemen van het bloed worden de cellen buiten het lichaam gekweekt en “opgeleid”. Daarna worden zij weer in het lichaam gebracht zodat ze de tumor kunnen aanvallen.

### **Doelstelling**

Wij willen in eerste instantie 10 patiënten, welke de standaardbehandeling hebben doorlopen, beoordelen op de haalbaarheid en veiligheid van dendritische celtherapie. Daarnaast zullen we het effect van de therapie op het immuunsysteem in het bloed van de individuele patiënt bekijken. De resultaten van deze studie leiden tot een grotere klinische studie welke kijkt naar de werkzaamheid van DC therapie bij alveeskliekkankerpatiënten.

### **Budget**

Arts onderzoeker (4 jaar, 1 fte)	€ 264.591
Dendritische cel kweek	€ 300.000
Bepalingskosten immuun monitoring	€ 160.000
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 724.591</b>

## Virusproductie voor klinisch onderzoek

### Achtergrond

De virussen die zijn gegenereerd en getest op activiteit en werking, zullen voordat ze bij patiënten gebruikt kunnen worden, eerst in grotere hoeveelheden geproduceerd moeten worden.

Aan het produceren van virussen voor gebruik bij mensen zijn strenge eisen verbonden. Binnen het Erasmus MC is besloten om een productiefaciliteit te bouwen waarin onder andere virussen geproduceerd worden. Hierdoor worden de kosten gedrukt en blijft de productieketen controleerbaar.

### Doelstelling

Voor de productie moeten nog een aantal voorbereidingen worden getroffen. Hierbij kan gedacht worden aan:

- Protocol opstellen voor de productie van de virussen.
- Aanvragen vergunning gentherapie bij de overheid.
- Behandelprogramma opstellen en locaties bepalen waar het onderzoek uitgevoerd wordt.
- Infrastructuur voor de uitgifte van het medicijn opzetten.
- Bepalen en opstellen van regels voor inperking/isolatie/quarantaine voor zowel de virussen als de patiënten. Dit deel van het onderzoek wordt momenteel uitgevoerd met financiële ondersteuning van NWO-domein Toegepaste en Technische Wetenschappen (TTW, voorheen Technologiestichting STW).

### Budget

Omdat we nog niet toe zijn aan het produceren van virussen is het lastig om hier een exact kostenplaatje voor op te stellen. We kunnen momenteel enkel een geschatte begroting opvoeren, deze kan afwijken wanneer er een daadwerkelijke offerte wordt aangevraagd. Onderstaand budget is een schatting voor de kosten per virus, het doel is om uiteindelijk minimaal 3 virussen te gaan produceren.

Bijdrage aan bouw productiefaciliteit Erasmus MC	€ 750.000
Productie van een klinische batch virus voor 3 virussen (€650.000 per virus)	€ 1.950.000
Aanvragen gentherapie vergunning en opstellen IMPD (€100.000 per virus)	€ 300.000
Personele ondersteuning voor alle voorbereidingen en aanvragen (projectmanager 1 jaar, 1fte)	€ 77.483
<b>TOTAAL</b>	<b>€ 3.077.483</b>

## Oncolytische virustherapie voor alveeslierkanker patiënten (fase 1/2 studie)

### **Achtergrond**

Zodra aan alle voorwaarden is voldaan die in voorgaande hoofdstukken zijn beschreven kunnen de eerste patiënten behandeld worden.

Verskillende factoren binnen het ontwerp zijn van zeer grote invloed op het budget, onder andere:

- Het aantal patiënten dat behandeld zal worden;
- Het aantal visites dat de patiënten zullen afleggen;
- De looptijd van de studie;
- De risicoclassificatie van de studie, een hoger risico leidt tot meer veiligheidsmaatregelen waardoor onder andere het aantal polikliniekcontroles van de patiënten verhoogd zal moeten worden;
- De vast te leggen data, hoe meer data er vastgelegd moet worden hoe omvangrijker (en duurder) de database zal worden en hoe vaker de ingevoerde data gecontroleerd moet worden op correctheid (monitoring);
- Het aantal en de soort bepalingen welke gedaan worden welke niet in het kader van reguliere zorg vallen, denk hierbij aan extra bloedafnames en of CT-scans.

In het algemeen kan ervan uit worden gegaan dat een gemiddelde klinische studie tussen de 2 en 3 miljoen euro per te gebruiken virus kost. De kosten bestaan onder ander uit projectmanagement, virusuitgifte, behandelingskosten, bloedafnames en verwerking, analyses, rapportages en het publiceren van papers.

## Oncolytische virus productiefaciliteit voor therapie in fase 3 studie

### **Achtergrond**

Indien de fase 1/2 studie het meest geschikte virus voor behandeling van verschillende maligniteiten heeft aangetoond zal moeten worden overgegaan tot een grote productie van dit effectieve virus. Hiervoor zal uiteindelijk een grotere ATMP-productiefaciliteit noodzakelijk zijn.

In overleg met het Programma Integrale Bouw (PIB) worden deze kosten geraamd tussen de 5 en 10 miljoen Euro. Uiteindelijk moet dit leiden tot een nieuwe behandeling van vele typen agressieve tumoren, waaronder alveesklierkanker, die effectief, betaalbaar en veilig is.