

Twee artsen en apotheker vinden kankermedicijn tegen een fractie van de prijs



AMSTERDAM 15/05 - Twee onderzoekers en een apotheker van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis zijn farmaceut MSD te slim af geweest. Hun medicijn is zeventig keer goedkoper.

René Bernards en Jan Schellens vormen een duo dat al jaren samenwerkt: Bernards bestudeert in het lab de werking van kankercellen, oncoloog Schellens doet onderzoek bij patiënten in het Amsterdamse Antoni van Leeuwenhoek (AvL). Jos Beijnen, ziekenhuisapotheker bij het Antoni van Leeuwenhoek, stak een praktisch handje toe.

Bernards en Schellens publiceerden vorig jaar in Cell een kritisch stuk over de torenhoge prijs van nieuwe kankergeneesmiddelen en de 'catch 22' die zich voordoet bij de ontwikkeling van medicijnen. Veel van die geneesmiddelen worden ontwikkeld door academische wetenschappers, waarop een spin off wordt opgezet, die vervolgens de vondst doorverkoopt aan farmaceuten. Academici en universiteit worden daar beter van, maar de gemeenschap die met belastinggeld het onderzoek en de trials bekostigd heeft, krijgt niets. En daarmee verdwijnt ook elke zeggenschap over de ontdekking. Voor een medicijn kunnen farmaceuten vervolgens zowat vragen wat ze willen. Dat moet veranderen, vonden beide academici bij het Antoni van Leeuwenhoek: de kennis van wetenschappers moet worden verkocht aan een partij die er verantwoord mee omspringt. Als academische centra nu eens hun verantwoordelijkheid namen, schreven ze in Cell, en de verlokkingen weerstaan om hun ontdekkingen aan de hoogste bidder te verkopen?

Het verhaal begint een paar jaar geleden in het lab, waar Bernards vaststelt dat ook kankercellen voldoen aan de Cruijffiaanse wet dat elk nadeel een voordeel heb. Meer dan de helft van alle uitgezaaide melanomen heeft een mutatie in een gen (BRAF), dat verantwoordelijk is voor de groei van de kankercellen.

Patiënten krijgen medicijnen die de werking van dat gen afremmen, maar een deel van hen wordt resistent tegen die middelen. Er ontstaat een kloon met cellen die aan de geneesmiddelen ontsnapt, legt Bernards uit. Voor die ontsnapping is kracht nodig. Kankercellen raken erdoor uit hun evenwicht en ontwikkelen een zwakte. Daar kan de sleutel liggen om ze alsnog aan te pakken. René Bernards ontdekt in zijn lab dat in resistente melanoomcellen de concentratie zuurstofradicalen (die dna-schade veroorzaken) fors is verhoogd. Zou er een middel zijn, vraagt hij zich af, waarmee die concentratie zo kan worden opgehoogd dat de tumorcel zichzelf om zeep helpt? Samen met Jan Schellens gaat hij op zoek naar een medicijn dat het aantal zuurstofradicalen in cellen fors doet toenemen. Zo komen ze uit bij Vorinostat.

Dat medicijn is in Europa niet geregistreerd, maar in de Verenigde Staten al jaren op de markt. Vorinostat (rINN)[3], ook bekend als suberanilohydroxaminezuur (suberoyl+anilide+hydroxaminezuur afgekort als SAHA) maakt deel uit van een grotere klasse verbindingen die histonale deacetylasen (HDAC) remmen. Histone-deacetylaseremmers (HDI) hebben een breed spectrum van epigenetische activiteiten.

Vorinostat wordt onder de naam Zolanza door Merck op de markt gebracht voor de behandeling van patiënten met cutaan T-cellymfoom (CTCL). De molecule werd in 2006 ontwikkeld door Ronald Breslow van Columbia University en Memorial Sloan-Kettering, en onderzoeker Paul Marks. Probleem: farmaceut Merck heeft het alleenrecht op gebruik van dat medicijn bij lymfeklierkanker en vraagt daarvoor een hoofdprijs, omgerekend zo'n 100 duizend euro per patiënt per jaar.

Schellens en Bernards ontdekken samen met ziekenhuisapotheker Jos Beijnen iets opmerkelijks: de farmaceut mag dan nog steeds het exclusieve recht hebben op het gebruik, het patent op de werkzame

stof in het kankermedicijn is in 2015 verlopen. Daardoor is namaken toegestaan, mits ze het middel gebruiken voor andere vormen van kanker. De gebruiksaanwijzing is voor handen: de chemische samenstelling van het medicijn staat in het openbare dossier van de farmaceut.

Vorinostat kost in de Verenigde Staten tussen de 100 en 125 dollar per capsule. Patiënten gebruiken meestal vier capsules per dag. Dat komt dus neer op 400 tot 500 dollar per patiënt per dag. Voor een klinische trial is het toegestaan zelf geneesmiddelen te bereiden. Apotheker Beijnen laat een kilo van de grondstof kunstmatig bereiden bij een Gronings chemiebedrijf. 'Het molecuul zelf is niet zo ingewikkeld om na te maken', licht Schellens toe. De apotheker maakt vervolgens zelf de capsules. Kosten: 1.500 euro per patiënt per jaar, waar farmaceut Merck bijna 70 keer zoveel verlangt.

Ziekenhuisapotheker Jos Beijnen van het Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis gaat dat ook doen. "Onze vorinostat-capsules kosten 2,50 per stuk", zegt Beijnen. "Dat is tien euro per patiënt per dag. Dit onderzoek dat volledig wordt uitgevoerd in het Antoni van Leeuwenhoek, is dus alleen mogelijk omdat we zelf de vorinostat-capsules bereiden en daarmee de medicijnkosten beheersbaar houden."

Het zelf bereiden van het medicijn levert niet alleen financiële winst op, maar ook veel tijdswinst. Er hoeft niet onderhandeld te worden met de farmaceut die het middel maakt over het beschikbaar stellen van het middel voor de trial.

Qameleon Therapeutics, een bedrijf van het ziekenhuis, vraagt bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor de nieuwe toepassing exclusiviteit aan. De Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit kent aan het medicijn, in combinatie met de nieuwe vorm van kanker, officieel de status van weesgeneesmiddel toe. Dat betekent dat ze in alle rust verder onderzoek kunnen doen én dat de farmaceut er niet met hun vinding vandoor kan gaan.

René Bernards ontdekt in zijn lab dat in resistente melanoomcellen de concentratie zuurstofradicalen (die dna-schade veroorzaken) fors is verhoogd. Zou er een middel zijn, vraagt hij zich af, waarmee die concentratie zo kan worden opgehoogd dat de tumorcel zichzelf om zeep helpt? Samen met Jan Schellens gaat hij op zoek naar een medicijn dat het aantal zuurstofradicalen in cellen fors doet toenemen. Zo komen ze uit bij Vorinostat. Schellens geeft het zelfgemaakte medicijn aan vijf patiënten met een resistente vorm van melanoom. De verwachtingen uit het lab blijken uit te komen. De resistente cellen blazen zichzelf op. Die gunstige resultaten zijn donderdag gepubliceerd in Cell.

De komende tijd moet worden aangetoond dat patiënten er ook langer door leven, zegt Schellens. Voor dat onderzoek is geld beschikbaar gesteld door het Onco Instituut, een samenwerkingsverband van Nederlandse kankeronderzoekers. 'Hadden we ons onderzoeksvoorstel aan een farmaceut voorgelegd, dan hadden we op z'n vroegst in 2019 kunnen beginnen, als we al toestemming hadden gekregen', zegt Bernards. 'Nu we het zelf doen, gaat het sneller en houden we het betaalbaar.'

Als de resultaten van het vervolgonderzoek gunstig zijn, volgt een stap die voor onderzoekers hoogst ongebruikelijk is: zelf het middel als medicijn laten registreren, voor patiënten met een resistente vorm van melanoom. Daarvoor is een laatste onderzoek nodig, bij zo'n 150 patiënten en dat kost 5- tot 10 miljoen euro, kosten die normaal gesproken voor een onderzoeksinstelling niet zijn op te brengen. Qameleon Therapeutics zoekt daarom nu, met hulp van de ING Bank, een groep ethische investeerders, die geld beleggen in sociaal verantwoorde projecten. Het ziekenhuis kan het medicijn straks niet helemaal zelfstandig op de markt brengen, benadrukt Schellens.

Kwaliteitscontrole, marketing en distributie vergen te veel tijd en kennis. Daarom moet worden samengewerkt met een bedrijf dat generieke medicijnen maakt, middelen die al van het patent af zijn. Vorig jaar heeft zich bij Bernards al een bedrijf gemeld. Het medicijn zou in Nederland voor enkele honderden patiënten per jaar van nut kunnen zijn, in Europa gaat het om 7- à 10 duizend patiënten.

Bij het AvL staan ze nu klaar om een tweede medicijn na te maken: een Japans kankermiddel dat wegens tegenvallende resultaten niet eens een naam heeft gekregen en waarvan het patent ook is verlopen: E7070. Bernards heeft een Europese subsidie van 2,5 miljoen euro gekregen om te onderzoeken of deze aanpak ook werkt bij andere kankersoorten.

Externe deskundigen zijn vol lof. 'Ik hoop dat dit navolging krijgt', zegt Ellen 't Hoen, internationaal adviseur voor geneesmiddelenbeleid. 'Erg interessant dat het die kant opgaat', reageert de Rotterdamse hoogleraar Carin Uyl-de Groot.

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)30505-1](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)30505-1)

Versturen Afdrukken