

“De positieve signalen uit de studies hielden het vuurtje steeds brandend”

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST

Tijdens zijn promotieonderzoek stuit medisch bioloog dr. Ypke van Oosterhout (Nijmegen) halverwege de jaren negentig van de vorige eeuw op een middel dat mogelijk succesvol kan zijn als behandeling van acute graft-versus-hostziekte. Twee bedrijven en 25 jaar later komt de registratie van het middel (eindelijk) in zicht.

Het was, achteraf gezien, een ietwat onbezonnen idee van overenthousiaste onderzoekers, blijkt Ypke van Oosterhout terug. “We hadden in het laboratorium een middel ontwikkeld dat in vitro effectief de immuuncellen vernietigt die betrokken zijn bij graft-versus-hostziekte (GVHD), een ernstige complicatie die kan optreden na allogene stamceltransplantatie. In ons enthousiasme wilden we zo snel mogelijk patiënten met dat middel gaan behandelen. We werden er toen door de apotheker van het Radboudumc, Nijmegen, vriendelijk op gewezen dat dat niet zomaar kon. We moesten toch echt eerst aantonen dat ons middel voldeed aan allerlei eisen ten aanzien van de veiligheid en effectiviteit.”

Pilotonderzoek

‘We’ waren in dit geval Van Oosterhout en zijn collega’s van het hematologie-laboratorium van het Radboudumc, en ‘het middel’ was een mengsel van twee antilichamen, gericht tegen respectievelijk CD3 en CD7, met daaraan gekoppeld het cytotoxische molecuul ricine A. CD3 en CD7 zijn T-cel-specifieke eiwitten die tot expressie komen op T- en NK-cellen die de GVHD veroorzaken. Ricine A is een toxine dat de werking van de ribosomen blokkeert, waardoor de productie van nieuwe eiwitten in de cel tot stilstand komt. “Tijdens mijn promotieonderzoek in de jaren negentig deed ik onderzoek naar wat toen immunotoxines of *magic bullets* werden genoemd. Middelen die werken volgens de welbekende paardvan-Trojetruc. Een antilichaam bindt aan een specifiek eiwit, dringt die cel binnen en geeft intracellulair een cytotoxisch middel af. Tegenwoordig noemen we dergelijke moleculen meestal *antibody-drug conjugates*.”

Wat volgde waren enkele jaren van onderzoek naar de specificiteit van het middel, de veiligheid, van proefdier-tests, enzovoort, daarbij enthousiast gesteund en geadviseerd door vertegenwoordigers van diverse afdelingen

binnen het Radboudumc. Eind jaren negentig waren Van Oosterhout en zijn collega’s zover dat zij een pilot-onderzoek mochten uitvoeren met het middel bij zeven mensen met ernstige GVHD die al zonder succes twee verschillende behandelingen hadden ondergaan. “We zagen dat de ziekte bij alle patiënten tot staan kon worden gebracht, ofschoon zes van hen korte tijd later toch overleden als gevolg van de schade die de GVHD al had aangericht. Hieruit trokken we de conclusie dat het middel eerder in het ziekteproces moest worden toegediend.”

Eigen bedrijf

Aangezien het Radboudumc zichzelf niet de aangewezen instantie vond om het verdere onderzoek naar het middel te bekostigen, richtte Van Oosterhout in 2001 met behulp van een NWO/STIGON-beurs hiervoor een eigen bedrijf op. “Onze inzet daarbij was het financieren van een fase 1/2-studie met ons middel bij mensen met steroïderesistente GVHD. Bij die beurs hoorden ook diverse cursussen die wetenschappers leren wat er zoal bij

komt kijken als je een succesvol bedrijf wilt opzetten. Denk daarbij aan zaken als patentbescherming en andere juridische zaken en natuurlijk het verwerven van financiering.” Dat was echter geen garantie voor snel

succes. Het bleek heel lastig voldoende financiering te verwerven - “GVHD komt niet heel veel voor en het middel is technisch lastig te maken” - en Van Oosterhout zag zich enkele jaren later genoodzaakt zijn bedrijf te laten samengaan met het Belgische bedrijf Henogen. “Zij hadden de kennis en techniek in huis om het middel volgens alle GMP-regels te produceren.” Helaas leidde ook dit niet tot de gehoopte versnelling van de ontwikkeling van het product en het benodigde aanvullende klinisch onderzoek. “Rond die tijd kende een onderzoek van een

Duits bedrijf met een middel dat ook gericht was tegen immuuncellen een rampzalige afloop: diverse gezonde controlepersonen werden ernstig ziek en liepen blijvende gezondheidsschade op. Dat maakte de registratieautoriteiten zeer huiverig voor dergelijke medicijnen, waardoor wij opnieuw naar het dieronderzoek werden gestuurd. Toen we dat met succes hadden gedaan, werd Henogen in 2009 overgenomen door de firma Novasep die in de verdere ontwikkeling van ons middel geen brood zag. Ik had destijds afge-

naar nieuwe financiers. Die vond Van Oosterhout uiteindelijk in 2012 in Sanquin Bloedbank en ontwikkelingsmaatschappij Oost NL. “Hierdoor konden we het project weer opstarten en - eindelijk - de door ons zo gewenste fase 1/2-studie bij patiënten opzetten en uitvoeren.”

Vanaf dat moment kreeg Van Oosterhout de wind wat meer in de rug. “De fase 1/2-studie, uitgevoerd bij twintig patiënten uit Nijmegen en Münster, had een heel gunstige uitkomst die hoofddonderzoeker dr. Walter van der Velden tijdens de ASH Annual Meeting in 2017 heeft mogen presenteren. Op basis van de resultaten van die studie oordeelde de FDA vervolgens dat voor registratie van ons product slechts een kleine aanvullende fase 3-studie nodig was. Deze positieve houding van de FDA maakte dat we korte tijd later in staat waren twee grote investeerders aan te trekken die bereid waren samen dertig miljoen dollar te investeren om ons middel, dat inmiddels de naam T-Guard draagt, naar de markt te brengen. Afgelopen december is de eerste patiënt in het kader van de fase 3-studie behandeld.”

Moeilijk te verteren

Mede gedwongen door de omstandigheden heeft Van Oosterhout er op een gegeven moment voor gekozen zelf het wetenschappelijk onderzoek geheel vaarwel te zeggen en zich volledig te richten op het runnen van zijn bedrijf. “Die bedrijfsmatige kant is ook heel leuk, hoor. Ik kan ook hieruit veel voldoening halen. Want het is uiteindelijk toch de bedoeling dat we mensen met GVHD een beter perspectief kunnen bieden door ons middel op de markt te brengen. Ik heb van dichtbij kunnen zien hoe ernstig deze ziekte is en wat de potentie van ons middel is. Ondanks alle tegenslagen zijn we het geloof in ons middel nooit verloren. De positieve resultaten uit onze studies hebben het vuurtje al die jaren brandend gehouden. De gedachte dat het middel niet op de markt zou komen alleen doordat er geen financiering gevonden kon worden, vond ik moeilijk te verteren. Het binnenhalen van de grote financiers in 2018 voelde daarom als een grote bevrijding. Maar we zijn er nog niet. We moeten nog een positieve fase 3-studie afleveren.”

“Het is uiteindelijk toch de bedoeling dat we mensen met GVHD een beter perspectief kunnen bieden door ons middel op de markt te brengen”

sproken dat de rechten terug zouden gaan naar de uitvinder als Henogen zou stoppen met de verdere ontwikkeling ervan. Ik heb die rechten inderdaad teruggekregen, al was daar uiteindelijk wel een rechtszaak voor nodig.”

Nieuwe financiers

Nog steeds overtuigd van de potentie van zijn vinding, besloot Van Oosterhout opnieuw een eigen bedrijf op te richten, ditmaal onder de naam Xenikos. De eerste jaren beperkte de activiteit daarvan zich tot het zoeken

Ypke van Oosterhout (foto: © Bart Kouwenberg)

