

Reconstructie lutetium-octreotaat

Lucien Hordijk

Het privévliegtuig van Steve Jobs, geparkeerd op het vliegveld van Rotterdam; het is september 2008 als lokale verslaggevers getipt worden over de komst van de Apple-topman naar Nederland. Wat komt de miljardair hier doen? Pas in 2015 verklaart burgemeester Aboutaleb het geheim: Jobs is in het Erasmus MC behandeld voor een zeldzame neuro-endocriene tumor.

Jobs blijkt niet de enige te zijn geweest. Sinds 2000 heeft het ziekenhuis meer dan 1500 patiënten uit het binnen- en buitenland met neuro-endocriene tumoren behandeld met lutetium-octreotaat. Dit unieke medicijn bleek zo succesvol dat ook het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam en het UMC Utrecht de behandeling tegenwoordig aanbieden.

Mogelijk moeten de drie ziekenhuizen hun patiënten binnenkort echter zelf ook naar het buitenland verwijzen voor deze behandeling. Het farmaceutische bedrijf Novartis kocht het medicijn op, registreerde het bij het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) als behandeling tegen een zeldzame ziekte en vervijfvoudigde de prijs. Zorgverzekeraars willen het kant-en-klare medicijn voor de nieuwe prijs niet vergoeden. De ziekenhuizen maakten de behandeling voorheen zelf, voor ongeveer 4000 euro per infuus. Het bedrijf vraagt nu zo'n 23.000 euro per infuus. Een kuur bestaat uit 4 infusen.

Ernst Kuipers, bestuursvoorzitter van het Erasmus MC, begrijpt de weerstand bij de zorgverzekeraars. 'Dit is volledig te wijten aan een fabrikant die zich niets aantrekt van de maatschappelijke discussie over dure geneesmiddelen', zegt hij. Marcel Stokkel, nucleair oncoloog van het Antoni van Leeuwenhoek zegt hierover: 'Ik kan aan niemand uitleggen waarom dit medicijn opeens bijna een ton moet kosten.'

De kwestie speelt al maanden, maar een oplossing is nog steeds niet gevonden. Ziekenhuizen en verzekeraars willen dat het middel in de ziekenhuizen gemaakt blijft worden. Het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) onderzocht of dat nog wel mogelijk is. Hoe kan een behandeling waarmee het Rotterdamse ziekenhuis wereldberoemd werd na 18 jaar het ziekenhuis dreigen te ontglijpen?

Pionieren in het Dijkzigt-ziekenhuis

Halverwege de jaren 80 van de vorige eeuw wordt in het toen nog Rotterdamse Dijkzigt-ziekenhuis de basis gelegd voor een precisiebehandeling van neuro-endocriene tumoren (NET's). Deze tumoren kunnen op meerdere plaatsen in het lichaam opduiken, bijvoorbeeld in de maag, lever of alvleesklier. Omdat ze langzaam groeien is genezing vaak al niet meer mogelijk als de diagnose gesteld wordt. Chemotherapie biedt zelden uitkomst.

Eric Krenning, die in 1985 wordt aangesteld als afdelingshoofd van de nucleaire afdeling, komt met een briljante oplossing – een 'brainwave' of 'eyeopener', noemt hij het zelf in een geschreven reactie op dit artikel. Op de buitenkant van de NET-cel blijken veel dezelfde receptoren te zitten. Zodra je het eiwit dat aan deze receptor bindt aan een radioactief deeltje koppelt en inspuit in de bloedbaan, bedenkt Krenning, zal de receptor op de tumor automatisch ook het radioactieve deeltje binden. De tumoren zijn op deze manier te markeren en op te sporen met een speciale scanner, zo bewijzen de onderzoekers uit Rotterdam begin jaren negentig. Krenning voorspelt dat met het juiste radioactieve eiwit de tumoren ook te bestrijden moeten zijn.

In 1992 behandelt hij in het Dijkzigt voor het eerst een NET-patiënt met zo'n eiwit, hoewel de eerste generaties van het medicijn in de jaren daarna sneuvelen. Het is zoeken naar de optimale verhouding tussen effectiviteit en bijwerkingen.

In 1999 komen collega-onderzoekers van een farmaceutisch bedrijf met het zogeheten lutetium-octreotaat op de proppen. Die stofcombinatie laat in proefdieronderzoek veelbelovende resultaten zien, maar of het bij mensen aanslaat moet worden onderzocht. Krenning start een jaar later in Rotterdam het eerste menselijk onderzoek met lutetium-octreotaat.

In 2001 beginnen de nucleaire onderzoekers van het bedrijf met een aantal artsen van het Rotterdamse ziekenhuis hun eigen farmaceutische start-up: Biosynthema. Krenning gelooft heilig in zijn behandelwijze, hij ziet 'vanaf het eerste moment wonderbaarlijke effecten bij patiënten', schrijft hij terugblikkend.

Krenning en zes andere artsen van het Rotterdamse ziekenhuis verwerven een belang in het nieuwe bedrijf. Het ziekenhuis niet, zo blijkt uit Amerikaanse beursdocumenten. Logisch, stelt Krenning, want de derde versie van het medicijn is 'buiten de muren' van het Erasmus MC uitgevonden. Eenvoudiger geformuleerd: hijzelf is strikt genomen niet de uitvinder van deze stofcombinatie, waardoor het ziekenhuis geen eigendomsrecht kan claimen. Opvallend is wel dat Krenning 23,39% van de aandelen in Biosynthema verwerft. Bestuursvoorzitter Kuipers wil alleen kwijt dat het ziekenhuis dit nu waarschijnlijk anders zou hebben aangepakt. Het Erasmus MC heeft nu belangen in zo'n dertig dochterbedrijven, hoofdzakelijk startups met een beloftevolle medische toepassing. Een speciaal

valorisatiekantoor ziet erop toe dat 80 procent van eventuele opbrengsten uit wetenschappelijke vernieuwingen terugvloeien naar het ziekenhuis.

Medicijntoerisme

Na de millenniumwisseling wordt het ziekenhuis wereldberoemd met het medicijn. De nucleaire afdeling – ‘the lutetiumgroep’ – trekt patiënten van over de hele wereld: Brazilië, Australië, Pakistan, de Verenigde Staten. Een van hen is dus Steve Jobs. Het is overigens onduidelijk hoe hij op de behandeling gereageerd heeft.

In de periode 2000-2015 wordt in het Erasmus MC het merendeel van het onderzoek naar lutetium-octreotaat uitgevoerd. In totaal worden er 1214 patiënten met NET behandeld en onderzocht, blijkt uit publicaties in vaktijdschriften. De tumoren blijken in bijna de helft van de gevallen te krimpen en de meeste NET-patiënten leven na behandeling 4-6 jaar langer.

In 2010 lukt het Krenning en consorten Biosynthema te verkopen aan een groter farmaceutisch bedrijf, dat het laatste onderzoek financiert dat nodig is om het middel in de handel te brengen. Het Franse Advanced Accelerator Applications (AAA) betaalt in termijnen 10,7 miljoen euro voor Biosynthema, hoofdzakelijk in aandelen. Het bedrijf noemt het kandidaatmedicijn ‘Lutathera’. Een kleine farmaceut wordt vroeg of laat vrijwel altijd opgeslokt door een grotere. Geneesmiddelenautoriteiten eisen namelijk twee klinische experimenten met een controlegroep voordat ze een medicijn op de markt laten. Per studie zijn de kosten soms wel meer dan 100 miljoen euro; soms doen er duizenden patiënten mee.

AAA komt er een stuk goedkoper vanaf. Mede door de zorgvuldig gedocumenteerde onderzoeksresultaten uit het Erasmus MC zijn de toezichthouders tevreden met één zo’n onderzoek. Dat loopt vanaf 2012 op verschillende plekken in de wereld. Er doen 229 patiënten aan mee.

In september 2015 liggen de belangrijkste resultaten op tafel. Het medicijn ‘bestrijdt kanker minstens vijf keer effectiever’, zo kopt het Erasmus MC die maand in een persbericht. Het is een bevestiging van wat eigenlijk al bekend was, zo stelt de inmiddels gepensioneerde Krenning in hetzelfde bulletin. ‘Wij volgen in Rotterdam onze Nederlandse patiënten langdurig, wat ons als enige in de wereld uitgebreide informatie geeft over het verloop van de ziekte na de behandeling.’

Farmaceutisch bedrijf AAA plukt daar de vruchten van. Het heeft nu een medicijn in handen waar geen alternatief voor bestaat. De octrooien mogen dan bijna verlopen zijn, omdat het medicijn geschikt is voor een hele kleine groep patiënten hebben de registratieautoriteiten in Amerika en de EU een zogeheten ‘weesstatus’ toegekend. Die toewijzing geeft het bedrijf een gegarandeerde monopoliepositie van 7 (VS) en 10 (EU) jaar.

Dit gebeurt allemaal met een voor deze industrie minimale investering in wetenschap, want in de periode 2012-2015 geeft AAA zo’n 40 miljoen euro uit aan onderzoek en ontwikkeling, blijkt uit de jaarverslagen. Ruim 15 miljoen euro stroomt in dezelfde periode weer terug in de vorm van een Franse subsidie voor medicijnonderzoek.

De goudmijn

In het najaar van 2017 wordt de parel uit het Erasmus MC door de Europese medicijntoezichthouder officieel op de markt toegelaten. En dan gaat het opeens snel.

In het voorjaar van 2018 legt de Zwitserse farmagigant Novartis 3,3 miljard euro neer voor alle aandelen van AAA. Een beschermd weesmedicijn zonder alternatief, daar kan straks alles voor worden gevraagd. Vier dagen na de overname keurt ook de Amerikaanse toezichthouder het medicijn goed.

Professor Krenning, die in de periode 1985-2011 in loondienst was als afdelingshoofd van het Erasmus MC, heeft dan recht op een aandelenportefeuille die circa 12 miljoen euro waard is. Krenning wil zijn precieze verdiensten niet prijsgeven, maar stelt wel dat hij in een vroeg stadium extra aandelen van AAA heeft bijgekocht ‘om te bewijzen dat ik in de behandelwijze geloofde en financieel risico durfde te nemen’. Om hoeveel extra aandelen het gaat is onbekend.

Daarnaast heeft Krenning de komende tien jaar recht op een royalty van Lutathera, zo blijkt uit een overeenkomst met de naam ‘Krenning License’. Een claim die, afhankelijk van de omzet, tientallen miljoenen kan opleveren. Welk deel van dit bedrag moet worden afgedragen aan derden, is onduidelijk. Krenning wil vanwege de ‘contractuele vertrouwelijkheid’ niets kwijt over de deal. ‘Als wetenschapper en arts heb ik mij sinds 1985 tot op heden, dag en nacht ingezet voor patiënten met endocriene tumoren’, stelt hij wel. ‘Ik heb de kar getrokken, van begin tot registratie’.

Het Erasmus MC heeft ook recht op een royalty: maximaal 2 miljoen euro. Daarnaast is Novartis verplicht het Erasmus MC de laagste prijs in Europa te garanderen als het Lutathera zou inkopen. Het ziekenhuis onthoudt zich van commentaar op haar eigen royalty’s en die van Krenning.

Ruziën om de prijs

Afgelopen zomer wordt duidelijk dat het kant-en-klare middel ruim 20.000 euro per infuus gaat kosten. De nieuwe eigenaar, Novartis, bepaalt immers de prijs. Daar bovenop komen nog kosten voor het speciale transport van 2500 euro, zo weten bronnen die bekend zijn met de prijsopgaven.

‘We hebben sterk het gevoel dat er misbruik is gemaakt van de mogelijkheden om de prijs op te drijven’, aldus een woordvoerder van CZ. De verzekeraars willen dat ziekenhuizen het medicijn gewoon in de apotheek blijven bereiden, het officiële medicijn wordt door niemand vergoed. Zo zou fabrikant Novartis het nakijken hebben, althans voorlopig.

De vraag is namelijk hoe lang lutetium-octreotaat nog door ziekenhuizen kan worden gemaakt, en tegen welke prijs. De Inspectie van Gezondheidszorg en Jeugd oordeelde vorige week dat een duur medicijn zelf maken alleen mag als er met erkende grondstoffen wordt gewerkt.

En daar lijkt de farmaceut de ziekenhuizen de pas te hebben afgesneden. In januari 2016 blijkt AAA voor 29,9 miljoen euro het Nederlandse bedrijf IDB Group te hebben overgenomen.

Volgens haar eigen website is IDB Group de enige lutetium-leverancier ter wereld die volledig volgens zogenoemde ‘good manufacturing practice’-voorschriften werkt. Dat zou betekenen dat het de enige plek is waar ziekenhuizen lutetium mogen inkopen. Het familiebedrijf is niet bereikbaar voor commentaar. Novartis, dat AAA en dus IDB Group overnam, wil ook geen vragen beantwoorden en mailt alleen dat IDB Group de grondstof los zal blijven leveren aan de ziekenhuisapotheken. Tegen welke prijs en voor hoe lang wil het bedrijf niet zeggen. Voorheen werd de grondstof voor ongeveer 2500 euro per dosering aan ziekenhuizen geleverd.

Mondiale strategie

Het is ongebruikelijk voor farmaceutische bedrijven complete grondstofleveranciers in te lijven. Afgelopen oktober wordt duidelijk wat hier speelt. De behandelwijze van Krenning staat op het punt nieuwe medische toepassingen te krijgen voor andere kankersoorten. En Novartis heeft zich naar de eerste rij gekocht.

Op 18 oktober neemt Novartis voor 1,8 miljard euro het biotechbedrijf Endocyte over. Dat bedrijf werkt aan het medicijn lutetium-PSMA, voor patiënten met uitgezaaide prostaatcancer. De werking is vergelijkbaar met Lutathera.

Als dat medicijn de markt haalt, zal de internationale vraag naar het radioactieve lutetium exploderen. Alleen al in Nederland zouden duizenden patiënten per jaar in aanmerking kunnen komen voor deze behandeling. Professor Krenning is opgetogen over de nieuwe toepassing van zijn ‘brainwave’ uit 1985. ‘De geschiedenis van de therapie [...] herhaalt zich hier, maar dan met andere eiwitten. Echt hoopvol voor deze patiënten!’

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D3744
- Lucien Hordijk schrijft als freelance-journalist voor het NTvG.
- Pieter van Eijnsden deed de begeleiding vanuit de redactie van het NTvG.
- Contact: redactie@ntvg.nl
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 20 december 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;163:D3744

REACTIE

Novartis

Novartis wilde alleen schriftelijk reageren. In 2017 investeerde het bedrijf in Nederland 12,4 miljoen euro in onderzoeksprojecten van ziekenhuizen. Het bedrijf laat weten dat het de in dit artikel genoemde bedragen als commercieel vertrouwelijk beschouwt. Daarnaast vindt de firma het ‘ongepast’ om inzage te geven in de verdiensten van een ‘specifieke onderzoeker’. Novartis erkent dat dochterbedrijf AAA nauwelijks geïnvesteerd heeft in het Rotterdam uitgevoerde onderzoek. Het voordeel van de kant-en-klare variant van lutetium-octreotaat – boven varianten die in een ziekenhuisapothek bereid zijn – is volgens Novartis dat er wereldwijd veiligheidsgegevens worden verzameld en geanalyseerd. Daarnaast voldoet Novartis aan de strenge veiligheidseisen van productie. Bij apotheekbereiding is de controle minder strikt.

INFO

Het Amsterdam UMC probeerde in april dit jaar een prijsverhogende farmaceut te omzeilen, door in de eigen apotheek een oud middel tegen een zeldzame spierziekte te maken. Die poging strandde vroegtijdig nadat de toezichthouder ‘onzuiverheden’ aantroef in dat medicijn, waarna het ziekenhuis het middel terug moest roepen.