

Het te gelde maken van biomedische vindingen

Van wetenschap naar bedrijf

‘Valorisatie’ heet het in beleidstaal. Kennis moet waarde opleveren, dus worden bedrijven opgezet, producten ontwikkeld. Een kijkje in de keuken van een biomedische onderneming die net de ‘startup’ status achter zich laat en van het eerste Nederlandse bedrijf dat De Markt bereikt.

Pieter van Megchelen

Het lijkt eenvoudig: je hebt een wetenschappelijk onderbouwd idee en een paar mooie publicaties. Samen met de universiteit vind je bedrijfsruimte en investeerders. Je ontwikkelt je idee wat verder tot een product dat aan mensen toegediend mag worden en zorgt dat je het grootschalig kunt produceren. Je overtuigt de registratieautoriteiten van de veiligheid en effectiviteit van je product en je regelt een mooie prijs en een goede vergoeding. Als dan het grote geld binnenkomt, betaal je je investeerders terug en koop je een boot voor jezelf en je gezin. En als je het zat bent, verkoop je de hele handel aan een groot farmaceutisch bedrijf. Maar de praktijk is tegelijkertijd boeiender en gevaarlijker, zo blijkt uit gesprekken met dr. Pieter Gaillard, *chief scientific officer* van de veelbelovende *start up*

to-BBB en Sijmen de Vries, *chief executive officer* van Pharming, het eerste Nederlandse biotechnologiebedrijf met een product dat tot de Europese markt is toegelaten.

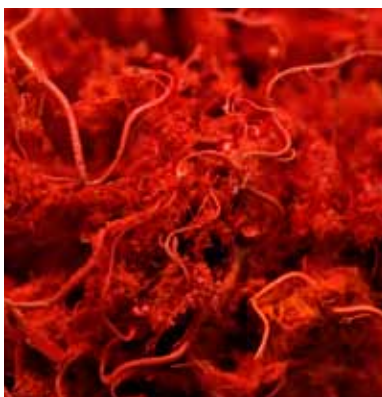
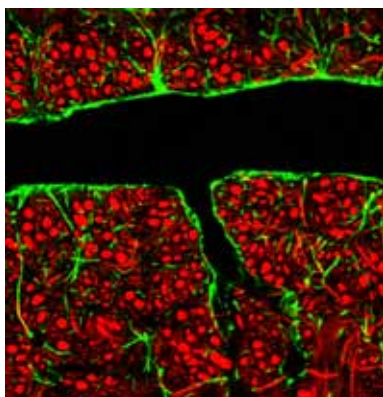
Patentleven

Bij to-BBB groeit men na vijf jaar uit de beschikbare ruimte. Het bedrijf is gevestigd in het Leidse Bio Science Park, tussen de gebouwen van de universiteit en farmaciebedrijf Janssen. Gaillard deelt sinds kort een kamer met twee andere directieleden. Aan de overkant van de gang zijn de laboratoria van to-BBB. Gaillard toont de apparaten waarmee kleine hoeveelheden gemaakt kunnen worden van het belangrijkste product: piepkleine vetbolletjes met geneesmiddelen, zoals het cytostaticum doxorubicine. Die vetbolletjes kunnen doordringen in de hersenen. En dat is de corebusiness van to-BBB: geneesmiddelen door de bloedschermbarrière (*Blood Brain Barrier*) helpen.

‘Aan het eind van het jaar verhuizen we naar nieuwbouw’, zegt hij half verontschuldigend als we een rustige conferentiekamer gevonden hebben. Het gaat dus goed met het bedrijf? ‘Ja, vooral dankzij Aescap, een grote investeerder die verstand heeft van deze sector, met onder andere Dinko Valerio, de man die Crucell indertijd groot gemaakt heeft. Met hen proberen we alles uit onze techniek te halen wat erin zit.’ In het gesprek valt regelmatig het woord ‘patentleven’. Gaillard: ‘Als de patenten zijn afgelopen, is de commercie over en daarmee ook de

De bloedschermbarrière (groen op de foto) doorbreken is de corebusiness van to-BBB.

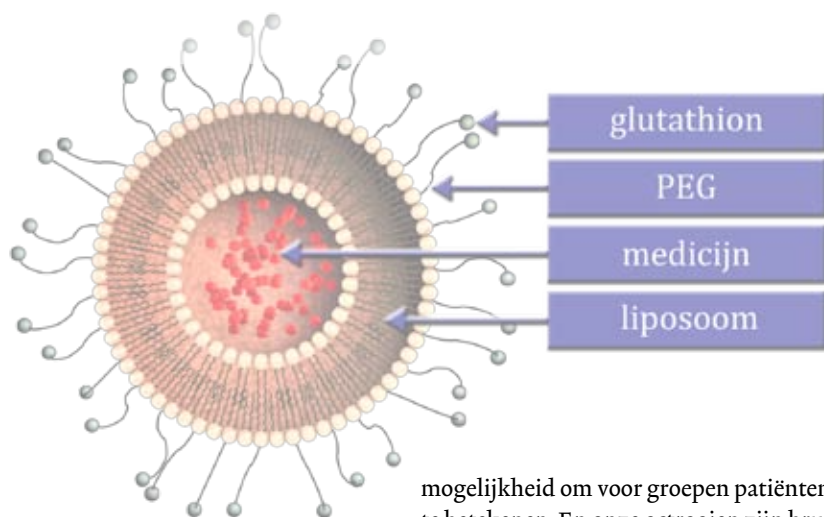
beeld: Science Photo Library



Pieter Gaillard: 'Ik schrijf nu mijn milestones wat slimmer op.'



to-bbb



mogelijkheid om voor groepen patiënten iets te betekenen. En onze octrooien zijn bruikbaar voor verschillende ernstige hersenaandoeningen, dus willen we snel handelen.'

Grote veranderingen

Gaillard studeerde medische biologie aan de universiteit van Utrecht en studeerde af in de neurowetenschappen. Zijn stage bij het toenmalige Organon genas hem van de ambitie om bij een farmaceutisch bedrijf te werken. 'Dus moest ik maar de wetenschap in. Mijn opa was hier in Leiden hoogleraar celbiologie; dat leek ook voor mij een reële optie.' Op zoek naar een onderwerp om te promoveren belandde hij min of meer toevallig in Leiden, waar hij bij farmacoloog prof. dr. Douwe Breimer een weefselkweek van steuncellen en endotheelcellen ontwikkelde dat als model kon dienen voor de bloedhersenbarrière. Dat modelsysteem werkt nog steeds en vormt een belangrijke basis voor to-BBB.

Een baan als postdoc beviel vervolgens minder goed. Tijdens een bespreking op de Leidse universiteit over de vermarkting van zijn model voor de bloedhersenbarrière zag hij ineens zijn roeping voor zich: hij zou ondernemer worden. 'Het kwartje viel. Het was een sprong in het duister. Ik had geen geld en ik had nog geen patent. Vanuit de groep van Breimer heb ik een aanvraag gedaan bij een subsidieregeling voor startende biotechnologische ondernemers.' Gaillard en zijn collega's ontwikkelden een

techniek om geneesmiddelen door de bloedhersenbarrière te helpen. Ze baseerden zich op de ontdekking dat een gespecialiseerde receptor in het endotheel misbruikt wordt door het difteri-toxine om door de bloedhersenbarrière heen te gaan. Een onschuldige variant van dat toxine bleek beschikbaar en was al goedgekeurd als ingrediënt van vaccins. Een veelbelovende drager dus om geneesmiddelen aan te koppelen en zo de hersenen in te loodsen. Maar tien maanden na de start ging de subsidiekraan plotseling dicht, want Gaillard c.s. hadden een afgesproken doel (*milestone*) niet gehaald: nog geen patent aangevraagd. 'We zagen het absoluut niet aankomen. Vol zelfvertrouwen gingen we de bespreking met de subsidieverstrekker in; een halfuur later leek het alsof we wel konden inpakken. Gelukkig kregen we nog een kans. We hebben snel alsnog patent aangevraagd op alle vindingen die we hadden, in totaal meer dan twintig, met verschillende toepassingen. Ik heb er veel van geleerd. Ik schrijf nu mijn *milestones* wat slimmer op.'

Nieuwe strategie

Het oorspronkelijke plan van Gaillard en zijn toenmalige businesspartner was om de technologie verder uit te werken en aan te bieden aan farmaceutische bedrijven. Iedereen die geïnteresseerd was in een techniek om stoffen door de bloedhersenbarrière heen te helpen, kon bij hen aankloppen. Deze aanpak bleek echter niet te werken. 'Bij de farmaceutische industrie is

men gewend om het probleem van de bloedhersenbarrière vooral chemisch op te lossen. Voor stoffen waarbij dat niet werkt, zou onze aanpak ideaal zijn. Maar blijkbaar was het voor bedrijven net een brug te ver. Als wetenschapper had ik het conservatisme van bedrijven onderschat.’ De investeerders van het eerste uur gingen akkoord met een nieuwe strategie, gericht op het zelf ontwikkelen van een compleet product. Gekozen werd voor een middel tegen virale encefalitis. to-BBB kon een virusremmer die onvoldoende doordringt in de hersenen, geschikt maken voor de behandeling van hersenontstekingen. ‘Patiënten met die encefalitis zijn na tien dagen overleden of genezen. Voor een *proof of concept* leek het middel ideaal.’ Het was rond die tijd dat Aescap als investeerder werd binnengehaald. Opnieuw een grote verandering in het bedrijf: volgens de investeerders zou Gaillards compagnon niet de ideale businesspartner zijn om de nieuwe strategie succesvol te maken. Vooraf gaven zij aan dat er met hun als nieuwe investeerder een andere directeur bij zou moeten komen. ‘We hadden jarenlang dag en nacht samengewerkt, zonder

verkopen dan een stof die men toch associeert met enge bacteriën, zoals het difterietoxine. En bovendien veel gemakkelijker te produceren. Ik had ervan gehoord en de eerste testen gedraaid in mijn modelsysteem, eigenlijk om te bewijzen dat het niet zou werken. Maar het werkte. En dat had ik, eigenlijk als een soort voetnoot, in een presentatie voor Aescap gezet. Onmiddellijk veerde Dinko Valerio op: en wat is dát? Een paar weken later zat ik in het vliegtuig naar Taipei en nog een paar maanden later werden de contracten getekend.’ Dankzij de Taiwanese licenties en vervolgens ook met Taiwanese producenten voor hun geneesmiddel draait nu de eerste verkennende klinische studie (fase 1/2) bij patiënten met hersenmetastasen van mammacarcinoom en glioblastoma. Als alles meezit, is het middel over vijf jaar op de markt. Tegelijkertijd werken Gaillard en zijn collega's aan andere producten. Hun ‘patentleven’ loopt in elk geval nog tot 2026.

Van koeien naar konijnen

De directiekamer van Pharming Group NV bevindt zich in in een kantoorpand meer voor

Sijmen de Vries: ‘Helaas is de Europese markt steeds minder interessant voor nieuwe producten’



PHARMING

er geld voor terug te zien. En zijn ook gewoon goede vrienden geworden. Dus dat was echt een moeilijke beslissing. Maar we zijn er goed uitgekomen, zakelijk en persoonlijk.’

Er zou nog een grote verandering nodig zijn om de eerste stap naar de markt te zetten. Toen Gaillard ging rekenen aan de kosten, bleek het onhaalbaar om een rendabele productielijn op te zetten. Intussen had hij, via zijn uittredende compagnon, contact gekregen met een onderzoeksgroep in Taiwan, die een andere route door de bloedhersenbarrière ontdekt had. ‘Zij gebruiken glutathion, een bekende lichaamseigen antioxidant. Dat was beter te

in het Leidse Bio Science Park. Zakelijk, stil, comfortabel zonder overbodige luxe. Siemen de Vries is joviaal en straalt optimisme uit. Met het lichte Engelse accent van de chronische expat: ‘Ik ben geen Nederlandse Nederlander.’ Sinds oktober 2008 is hij CEO van Pharming Group, na een solide carrière bij een aantal grote farmaciebedrijven. Bij zijn aantreden verkeerde het bedrijf in zeer zwaar weer, en niet voor het eerst. Het werd in 1988 opgericht als ‘Gene Pharming’ door de Leidse biochemicus prof. dr. Herman de Boer. Het bedrijf haalde de voorpagina's met de transgene stier Herman, drager van het humane gen voor lactoferrine.



Pharming haalde de voorpagina's met de transgene stier Herman. Maar zijn vrouwelijke nazaten produceerden weinig melk met lactoferrine.

beeld: Friso Keuris, HH/
iStockphoto



Aanvullende informatie over beide bedrijven en de onderwerpen waarmee zij zich bezighouden vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Als Herman een Hermien geweest was, had het eiwit uit haar melk gewonnen kunnen worden. Vanwege deze en andere tegenslagen stapte Pharming over op konijnen. De Vries: 'Die zijn veel sneller te fokken, hebben een glycosyleringspatroon dat erg dicht bij het humane ligt en hebben doorgaans hogere concentraties eiwit in de melk. En wist je dat een konijn 150 tot 200 milliliter melk per dag geeft? In die melk is tot 12 gram per liter van ons geneesmiddel aanwezig. Na zuivering komt het erop neer dat elk dier dagelijks een gram van het middel produceert. Dat is bijna genoeg voor anderhalve behandeling van een volwassene met erfelijk angio-oedeem.'


Het vlaggenschip van Pharming, het middel Ruconest, is heel anders dan waar De Boer in 1988 mee begon (het antibacteriële eiwit lactoferrine) en anders dan het middel waarmee Pharming in 1998 de beurs op ging (het enzym alfa-glucosidase, dat ontbreekt bij de ziekte van Pompe). Ruconest (Conestat alfa) is het recombinante analoog van de humane C1-esterase-remmer, een eiwit dat ontbreekt bij de ziekte 'erfelijk angio-oedeem'. Patiënten lijden aan aanvallen waarbij een deel van het lichaam een pijnlijke zwelling vertoont, vergelijkbaar met een overgevoelighedsreactie. Bij een aanval rond de keel kan de patiënt stikken. De Vries: 'Patiënten voelen een aanval aankomen. Met ons middel kun je voorkomen dat die doorzet. Dat is een enorme winst, zeker voor die patiënten die frequent aanvallen hebben.' Het eiwit is ook te bereiden uit het bloed van donoren. Bloedbankorganisatie Sanguin is daarmee de concurrent van Pharming. Volgens De Vries is het voordeel van zijn product dat er geen verontreinigingen uit menselijk bloed in zitten, waardoor het hoger gedoseerd kan worden. 'Daardoor ligt de effectiviteit aanzienlijk hoger, boven de 90 procent', aldus de CEO.

De European Medicines Agency heeft Ruconest inmiddels toegelaten. Het grote geld zit echter in de Verenigde Staten, waar een vele malen hogere prijs per behandeling te halen valt. Dat betekent afwachten. De Food and Drug Administration (FDA) wil eerst nog een aanvullende studie, waarvan de resultaten eind dit jaar bekend worden. Als de FDA de aanvraag in behandeling neemt, duurt het nog ongeveer tien maanden voordat de beslissing bekend is. Daarna denkt Pharming echt winst te kunnen gaan maken.

Heilige graal

Met de toelating tot de Europese markt, een goede samenwerkingspartner in de Verenigde

Staten en uitzicht op een Amerikaans 'go' heeft Pharming bereikt wat de heilige graal lijkt voor ieder startend biotechnologiebedrijf. Toch is De Vries nog voorzichtig – en zijn aandeelhouders ook, getuige de koers van slechts enkele centen. 'Het venijn zit in de staart. We zitten nu in een economische crisis. En helaas is de Europese markt steeds minder interessant voor nieuwe producten. Je moet hier met heel veel landen rond de tafel voor terugbetalingsafspraken. En daarna ook vaak nog met regio's en grote ziekenhuizen. De prijzen zijn doorgaans onvoldoende om de kosten van ontwikkeling te dekken. De Verenigde Staten financieren zo de wereldwijde innovatie op medisch gebied. Europa profiteert daar nu nog van, zolang als het duurt. Maar als we echt geloven in de kracht van innovatie, moeten we bereid zijn om ook een reële prijs voor geneesmiddelen te betalen.' En hoe zit het met die andere heilige graal: overname door een groot farmaceutisch bedrijf? De Vries, die sinds zijn artsexamen aan de Universiteit van Amsterdam in binnen- en buitenland voor de farmaceutische en biotech-industrie gewerkt heeft, ziet zeker mogelijkheden. 'Maar Pharming heeft ook de potentie om nog jarenlang zelfstandig te blijven, ook al omdat we nu begonnen zijn met het ontwikkelen van andere medicijnen op ons konijnenplatform, om te beginnen een recombinante versie van factor VIII voor de behandeling van hemofilie.'

Voor Gaillard is overname door een groot bedrijf zeker een optie. Hij verwacht dat men hem dan nog wel een tijd erbij wil hebben, om de continuïteit te garanderen. En dan? 'Dan begin ik weer een nieuw bedrijf. Ik heb nog ideeën genoeg.' 



In MCTV Uitgelicht vertelt Pieter Gaillard van to-BBB hoe zijn jonge bedrijf de resultaten van wetenschappelijk onderzoek probeert om te zetten in verhandelbare en winstgevende producten.



/video