

Thieu Vaessen

2 uur



BIOTECHNOLOGIE

# Hoe Galapagos' aanval op het bestverkochte medicijn ter wereld mislukte

**Biotechbedrijf Galapagos dacht goud in handen te hebben met zijn reumamedicijn filgotinib. Maar op het allerlaatste moment bleek dat het middel toch nog niet de Amerikaanse markt op mag. Een zware tegenvaller, die de koers van Galapagos hard heeft geraakt. Hoe kon het zo misgaan?**

 Bewaren

Begin 2020 steeg de beurswaarde van Galapagos tot €15 mrd. Na het 'not yet' van de Amerikaanse toezichthouder kelderde de koers. Illustratie: Istock/FD Studio

## In het kort

Biotechbedrijf Galapagos leek hoge ogen te gooien met zijn reumamedicijn filgotinib.

Grote tegenvaller was dat de Amerikaanse toezichthouder FDA het middel voorlopig niet goedkeurde.

Een belangrijk bezwaar lijkt dat de hoge dosering filgotinib meer bijwerkingen geeft.

---

**J**arenlang was het Nederlands-Belgische biotechbedrijf Galapagos bezig met een huzarenstuk. De onderneming ontwikkelde een nieuw medicijn tegen reuma dat beter leek te presteren dan de middelen van de concurrentie. Een omzet van miljarden euro's per jaar lag in het verschiet. Vorig jaar volgde een voorlopige bekroning, toen farmabedrijf Gilead zich inkocht en Galapagos €4,5 mrd betaalde. Vervolgens steeg de beurswaarde van het biotechbedrijf begin dit jaar tot €15 mrd.

En toen ging het opeens mis. De Amerikaanse toezichthouder FDA bleek deze zomer nog niet overtuigd van de kwaliteiten van het nieuwe medicijn. De Amerikanen vrezen voor bijwerkingen. Terwijl Galapagos juist op dat punt dacht een sterk product te hebben. De teleurstelling was groot. Een terugblik in zes bedrijven.

## 25 september 2015: De handschoenen gaan uit

Voor aardigheid is geen plaats in de strijd om de miljardenmarkt voor reumamedicijnen. Dat wordt het Nederlands-Belgische biotechbedrijf Galapagos op 25 september 2015 hardhandig duidelijk gemaakt. Jarenlang was de ontwikkeling van een nieuw reumamedicijn van Galapagos gefinancierd door AbbVie. Maar het Amerikaanse concern laat Galapagos onverwacht vallen. AbbVie kiest voor een alternatief uit eigen stal.

Galapagos wordt overrompeld door het persbericht dat AbbVie halverwege de middag uit doet gaan. Topman Onno van de Stolpe van Galapagos stelt in allerijl een eigen persbericht op waarin Galapagos meldt alle vertrouwen te houden in zijn eigen medicijn. Dat middel heeft de stofnaam filgotinib.

De inspanningen van Van de Stolpe kunnen niet verhinderen dat de koers van Galapagos in twee dagen tijd zo'n 40% daalt. AbbVies keuze heeft twijfel gezaaid over het potentieel van filgotinib. Is dit reumamedicijn wel echt zo veelbelovend als steeds is beweerd?

Er staan enorme belangen op het spel. Reumamedicijnen zijn voor farmaceutische bedrijven uiterst aantrekkelijk, omdat patiënten die middelen meestal jarenlang gebruiken. En het gaat om grote aantallen patiënten. Want ontstekingsremmers tegen reuma zijn vaak ook geschikt voor het bestrijden van andere kwalen, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, twee chronische

darmaandoeningen. Zeker AbbVie heeft een positie te verdedigen. Het is eigenaar van het reumamedicijn Humira, het bestverkochte geneesmiddel ter wereld.

Duidelijk is dat Humira op termijn plaats moet maken voor een nieuwe generatie reumamedicijnen, de zogenoemde JAK-remmers. Belangrijk voordeel: de nieuwe middelen bestaan uit pillen, terwijl Humira wordt toegediend met injecties.

Er zijn vier JAK-remmers in de race, en AbbVie heeft twee ijzers in het vuur. De onderneming werkt aan een eigen JAK-remmer en had een optie gekocht op filgotinib, de JAK-remmer van Galapagos. Maar deze vrijdag laat AbbVie weten de optie niet uit te oefenen. Van het ene op het andere moment zijn AbbVie en Galapagos geen partners meer, maar concurrenten.

Het Amerikaanse bedrijf geeft in eerste instantie geen toelichting, maar zegt later gealarmeerd te zijn geweest door dierproeven die wijzen op een opvallende bijwerking van filgotinib: verminderde spermaproductie. Dat zou vervolgonderzoek in de weg kunnen staan.

Het besluit van AbbVie zet Galapagos op achterstand. Galapagos denkt zelf met filgotinib een beter product te hebben met minder bijwerkingen, maar nu de geldschieter wegvalt loopt het ontwikkelingsprogramma van filgotinib vertraging op. Dat is ernstig, want AbbVie maakt snel vorderingen met zijn eigen JAK-remmer. Hoe eerder AbbVie in staat is zijn eigen alternatief voor Humira te lanceren, hoe lastiger het wordt om met filgotinib een substantieel marktaandeel te veroveren.

## 17 december 2015: Galapagos slaat terug

Galapagos en zijn topman Van de Stolpe laten zich niet uit het veld slaan. Ze verkondigen vol zelfvertrouwen dat filgotinib waarschijnlijk een superieur product is. Farmabedrijven zouden in de rij staan om de plaats van AbbVie te mogen innemen.

Het zelfvertrouwen grenst aan grootspraak. Maar Galapagos overtreft de verwachtingen met een bijzondere deal: het Amerikaanse farmaconcern Gilead gaat Galapagos helpen. Gilead investeert direct \$725 mln in de samenwerking.

Dat Gilead zoveel geld op tafel legt, betekent dat het concern - een toptienspeler - gelooft in een glansrijke toekomst voor filgotinib.

Belangrijk voor Galapagos is dat er al na drie maanden een nieuwe financier is gevonden. Daardoor loopt het vervolgonderzoek, waaraan duizenden patiënten moeten meewerken, slechts beperkte vertraging op.

## 28 maart 2019: Goed nieuws - met een addertje onder het gras

Ruim drie jaar nadat Galapagos en Gilead zijn gaan samenwerken, komen de twee bedrijven met prachtig nieuws. Twee grote onderzoeken met filgotinib hebben positieve resultaten opgeleverd. Samenvattend: filgotinib werkt net zo goed als Humira, maar heeft minder bijwerkingen.

Dat laatste is een belangrijk pluspunt. Bijwerkingen bij reumamedicijnen zijn gevreesd, juist omdat patiënten deze middelen vaak langdurig gebruiken. Trombose (bloedstolsels) en ernstige infecties zijn zulke bijwerkingen.

Op basis van de positieve uitkomsten gaan Galapagos en Gilead goedkeuring aanvragen voor verkoop van filgotinib in Europa en Japan - circa vijftien jaar nadat met de ontwikkeling van het medicijn is begonnen. Op de effectenbeurs opent Galapagos deze vrijdagochtend met 14% koerswinst.

Maar het is niet alleen rozengeur en maneschijn. Want Gilead en Galapagos vragen nog geen goedkeuring aan voor filgotinib in de Verenigde Staten. Het is nog niet duidelijk of de Amerikaanse toezichthouder FDA wil wachten op onderzoek naar het effect van filgotinib op de mannelijke vruchtbaarheid. Op dat punt zijn de Amerikanen strenger in de leer dan de Europese en de Japanse toezichthouders.

Ook blijkt uit het onderzoek dat filgotinib op een wezenlijk punt niet of nauwelijks effectiever is dan Humira. Daardoor kan Galapagos geen superioriteit claimen. Dat is teleurstellend. Het betekent dat patiënten die weinig last hebben van bijwerkingen genoeg hebben aan het goedkopere Humira.

## 2 juli 2019: Alle lichten op groen

Galapagos krijgt de wind vol in de zeilen: Gilead maakt bekend toch dit jaar al goedkeuring aan te vragen voor filgotinib in de Verenigde Staten. De FDA blijkt bij nader inzien minder zwaar te tillen aan de mogelijke negatieve effecten van het medicijn op de spermaproductie.

De tijdswinst is erg welkom, want de eerste twee JAK-remmers - van Pfizer en Eli Lilly - zijn al op de markt, en ook AbbVie zal nog in 2019 beginnen met de verkoop van zijn JAK-remmer. Filgotinib wordt dus sowieso het vierde middel in de rij. Het is zaak de achterstand zo beperkt mogelijk te houden, want dan zijn er nog kansen, zeker omdat de drie andere middelen in de VS alleen in hun lage dosering verkrijgbaar zijn. De hoge doseringen zouden te veel bijwerkingen veroorzaken. Het Galapagos-middel moet wél in een hoge dosering op de markt komen.

Nog geen twee weken later breiden Galapagos en Gilead hun samenwerking sterk uit: Gilead betaalt \$4,5 mrd aan Galapagos. Het is het grootste samenwerkingsverband uit de geschiedenis van de biotech. Van de Stolpe voorziet dat Galapagos groter kan gaan worden dan Philips.

In december 2019 volgt een nieuw teken van vertrouwen: Gilead zet bij de Amerikaanse toezichthouder FDA zijn *priority review voucher* in. Het is een soort joker, die Gilead voor naar verluidt \$80 mln heeft gekocht. De voucher verplicht de FDA om de beoordeling van filgotinib te versnellen. In de ontwikkeling van het reumamedicijn is inmiddels zo'n \$2 mrd geïnvesteerd.

## 18-19 augustus 2020: De deceptie

Om half twee 's nachts Nederlandse tijd versturen Galapagos en Gilead een persbericht met een onthutsende boodschap: de FDA keurt filgotinib voorlopig niet goed. De afwijzing komt volkomen onverwacht. Ceo Van de Stolpe spreekt van de grootste tegenslag in de geschiedenis van Galapagos.

De topman en oprichter van het biotechbedrijf heeft het slechte nieuws zelf dinsdagavond 18 augustus gehoord, om een uur of zes, net als hij zich meldt voor een etentje bij vrienden. Het opstellen van een persbericht heeft nogal wat voeten in de aarde, waardoor dat pas uren na het sluiten van de Amerikaanse effectenbeurs uitgaat.

De voorlopige afwijzing van de FDA is tweeledig. De toezichthouder wil toch wachten op het onderzoek naar het effect van filgotinib op de spermaproductie. Ook blijkt de FDA aarzelingen te hebben bij de hoge dosering van filgotinib, vanwege mogelijke bijwerkingen als trombose en infecties. Het oordeel is pijnlijk. Galapagos is juist van mening dat filgotinib zich van de concurrentie onderscheidt door minder bijwerkingen.

De schade van de afwijzing is enorm. Gilead en Galapagos lopen minimaal een jaar omzet mis op de aantrekkelijke Amerikaanse markt. Die is niet alleen groot, JAK-remmers kosten in de VS ook meer dan \$30.000 per patiënt per jaar, tegen €12.000 tot €14.000 in Europa. Erger is waarschijnlijk nog dat AbbVie nu alle tijd heeft om een gevestigde marktpositie op te bouwen.

Hoe kan de FDA plotseling zo streng zijn? Is er soms iets misgegaan tijdens de gesprekken met de FDA, waarvoor Gilead verantwoordelijk is? Van de Stolpe kan het zich niet voorstellen, zegt hij in een gesprek voor dit artikel. Hij wijst erop dat Gilead veel ervaring heeft met het Amerikaanse goedkeuringstraject. Gilead was veel gelegen aan het verkrijgen van groen licht.

Van de Stolpe vertelt het FD ook - en dat is nieuw - dat Gilead afgelopen zomer al een brief van de FDA heeft gekregen met kritische vragen over filgotinib. De reumaspecialisten van Gilead hadden vervolgens een bijeenkomst bij de FDA, die in een ijzige sfeer verliep. Dat was al een veeg teken. Van de FDA mochten Gilead en Galapagos er op dat moment nog niets over naar buiten brengen.

Sommige kleine aandeelhouders vermoeden dat de Amerikaanse toezichthouder is ingefluisterd door AbbVie. Het is een suggestie waar Van de Stolpe weinig van moet hebben. Volgens hem is de FDA kennelijk ergens na juli 2019 van mening veranderd. Dat kan gebeuren, onder invloed van nieuwe inzichten of van nieuwe mensen in de reumacommissie. Van de Stolpe: 'Het mag.'

## Oktober 2020: Een schrale troost

De kater bij Galapagos is enorm. Komt het nog goed? Enkele grote beleggers die voor dit artikel zijn geraadpleegd, zeggen zich weinig zorgen te maken over het onderzoek naar de spermaproductie. Zorgen zijn er veel meer over de vraag of de FDA de hoge dosering van 200 milligram filgotinib wel zal goedkeuren. En in de concurrentieslag op de Amerikaanse markt is juist de hoge dosering van groot belang, om niet te zeggen cruciaal.

Wat is dan precies het bezwaar van de FDA tegen de hoge dosering van filgotinib? Bart van den Bemt heeft wel een vermoeden. Van den Bemt is hoogleraar aan het RadboudUMC en apotheker bij de Maartenskliniek, het grootste reumaziekenhuis van Nederland. Hij volgt het onderzoek naar nieuwe reumamedicijnen op de voet. Van den Bemt wijst op de uitkomsten van enkele belangrijke patiëntenonderzoeken naar filgotinib, waarbij de hoge dosering niet veel beter scoort dan de lage dosering. Het verschil in effectiviteit is steeds een paar procent en dat is 'niet indrukwekkend', zegt hij. Maar de hoge dosering filgotinib lijkt volgens hem wel meer bijwerkingen te geven, vooral infecties.

Van de Stolpe is het niet met Van den Bemt eens. De hogere dosis geeft volgens de Galapagos-topman wel een duidelijk beter resultaat. Maar Van den Bemt blijft bij zijn oordeel - ook nadat hij de data opnieuw heeft bekeken - dat het verschil in effectiviteit voor patiënten beperkt is.

Lastig is dat er geen wetenschappelijk verantwoorde vergelijking valt te maken tussen de vier JAK-remmers; daar zijn geen goede data voor. Een vergelijking tussen de twee doseringen van filgotinib is wel mogelijk. En dan kan een wetenschapper of toezichthouder concluderen dat de meerwaarde van de hoge dosering te beperkt is om het grotere risico op bijwerkingen te rechtvaardigen. De conclusie: als vervolgonderzoek hetzelfde beeld geeft, is het goed denkbaar dat de FDA volgend jaar alleen de lage dosering van filgotinib goedkeurt.

Alleen groen licht voor de lage dosering is een zwart scenario, bevestigt Van de Stolpe. In dat geval zal Gilead waarschijnlijk besluiten om filgotinib helemaal niet in de VS te introduceren. Lancering van een nieuw reumamedicijn op de Amerikaanse markt kost honderden miljoenen dollars aan reclame en

vertegenwoordigers. Zo'n uitgave heeft alleen zin als filgotinib zich met een hoge dosering kan onderscheiden van de drie JAK-remmers die al op de markt zijn.

Een andere afweging dan de FDA heeft gemaakt was goed mogelijk geweest. Dat blijkt wel uit het feit dat de toezichthouders in Europa en Japan filgotinib inmiddels hebben goedgekeurd. Ook in de hoge dosering.

Het is een zeer schrale troost.



**Thieu Vaessen**

