

# › INNOVATIE VOOR MEDICIJN- ONTWIKKELING VAN MORGEN

## STRUCTURELE OPLOSSINGEN VOOR EEN SYSTEEM ONDER DRUK

**TNO** innovation  
for life

Auteurs:

Ivana Bobeldijk

Peter van Dijken

Sarah van Drumpt

Han van de Sandt

Wouter Vaes

Oktober 2020



Een groeiend begrip van ziekteprocessen maakt de ontwikkeling van geneesmiddelen mogelijk, die ‘op maat’ zijn gemaakt voor een specifieke patiënt of groep van patiënten, en daardoor veel effectiever zijn. De ontwikkeling van deze ‘medicijnen van morgen’ is echter zorgwekkend duur, tijdrovend en risicovol. Nieuwe samenwerkingen en technologische ontwikkelingen voor procesversnelling zijn van cruciaal belang én mogelijk om deze kosten te verminderen en de ontwikkeling van deze medicijnen te stimuleren, zodat deze sneller beschikbaar zijn voor de patiënt.

## HET PROBLEEM IN CIJFERS

De reis van een potentieel medicijn, van laboratorium tot patiënt, duurt vandaag de dag ca. dertien jaar. De kans dat het faalt tijdens kostbare klinische studies, ligt rond 90 procent<sup>1</sup>. Oorzaken zijn een gebrek aan werkzaamheid (60 procent) en veiligheidsredenen, dat wil zeggen dat het kandidaat geneesmiddel voor mensen schadelijke bijwerkingen heeft (40 procent). De kosten voor een nieuw geneesmiddel worden inmiddels tussen de 1,3<sup>2</sup> tot 2,5<sup>3</sup> miljard euro geschat. De hoge faalkans en de kosten maken de risico's voor de industrie zeer groot, waardoor de prijzen van medicijnen oplopen en de druk op zorguitgaven simpelweg te groot wordt.

## STRUCTURELE OPLOSSINGEN

TNO zet zich in voor innovaties om de medicijnen van morgen kosteneffectief te ontwikkelen. Het antwoord ligt in technologie die gericht is op procesversnelling, want versnelling van medicijnontwikkeling bespaart kosten en leidt tot snellere beschikbaarheid van medicijnen. Maar dat niet alleen. Technologie stelt ons ook in staat om in de preklinische fase steeds meer onderzoek te doen met menselijk weefsel en organen of zelfs onderdelen van het preklinisch onderzoek over te slaan en direct onderzoek in mensen uit te voeren. Hierdoor kan het onderzoek worden versneld en hoeven minder proefdieren te worden gebruikt.

In dit stuk schetsen wij een aantal technologische ontwikkelingen op het gebied van medicijnontwikkeling, waarna we een voorbeeld geven van een technologie die aantoonbaar bewezen heeft het proces van medicijnontwikkeling te versnellen. Ten slotte doen we een oproep aan publieke en private partijen om gecoördineerd efficiënte innovaties te verwezenlijken.

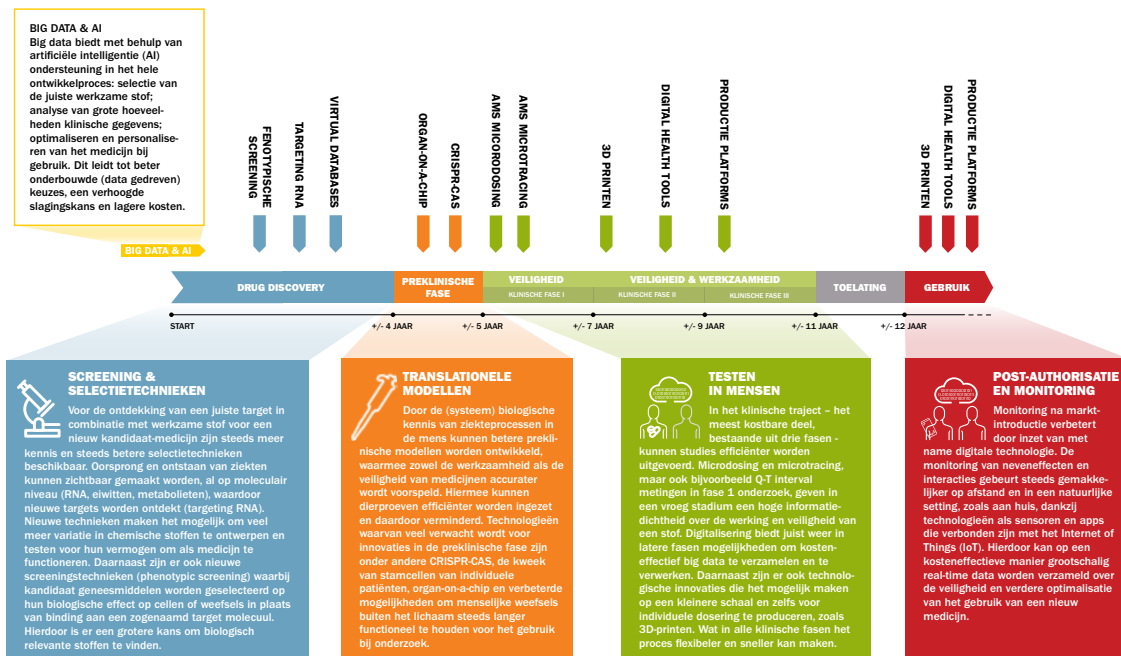
1 De ArgumentenFabriek 'Zó werkt de geneesmiddelenzorg' (Nov 2019)

2 De Tijd: 'Kostprijs nieuw medicijn lager dan gedacht' (Maart 2020)

3 Gupta Strategists rapport 'The cost of opportunity A study on pharmaceutical R&D costs. 2019'

# TRENDS IN MEDICIJNONDERZOEK

Er worden veel technologieën ontwikkeld die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling of de productie van de medicijnen van morgen. In het onderstaande figuur is een selectie gemaakt van een aantal van deze veelbelovende technologische ontwikkelingen.



## VISUALISATIE

Voorbeelden van technologische trends gericht op procesversnelling van medicijnontwikkeling  
Kijk voor een uitvergroting van de visualisatie op pagina 19

Veel van deze technologieën zijn gericht op het vergaren van meer informatie over de biologische eigenschappen van een kandidaat-medicijn in een zo vroeg mogelijk stadium van het ontwikkelproces (frontloading). Daarmee wordt het risico op mislukking in een later stadium verkleind (early derisking). Daarbij wordt er uitgegaan van het fail-fast principe: als de faalkans van een medicijn groot is, dan is het beter hier snel achter te komen en het ontwikkelproces te stoppen voordat er overbodig veel tijd en geld is besteed.

## COHESIE IN ONTWIKKELING

Kenmerkend voor veel van deze ontwikkelingen is dat ze zeer gefragmenteerd zijn. Op dit moment werken partijen veelal aan deeloplossingen zonder dat het geïntegreerd wordt ingezet voor systematische procesversnelling van medicijnontwikkeling. Daarnaast gaat het grootste deel van de budgetten voor onderzoek naar het vinden en ontwikkelen van nieuwe en betere kandidaat-medicijnen. Dat is belangrijk, maar draagt niet wezenlijk bij aan het generiek versnellen van de ontwikkeling van medicijnen. De complexiteit van nieuwe kandidaat-medicijnen maakt de ontwikkelingsopgave vaak juist veel groter. Des te belangrijker is het om naast het ontwikkelen van een nieuw kandidaat-medicijn vooral de focus te leggen op technologieën die het ontwikkelproces versnellen. Dit biedt namelijk enerzijds direct financieel voordeel en anderzijds een besparingspotentieel. Wanneer een medicijn eerder op de markt is, zal het eerder beschikbaar komen voor de patiënt. Bovendien stelt een langer resterende patentduur de fabrikant in staat om de investeringen terug te verdienen. In 2018 was de gemiddelde jaaromzet van de top 10 medicijnen meer dan 7 miljard euro. Eén of twee jaar eerder of later op de markt kan zich dus vertalen in een omzetverschil van miljoenen, soms zelfs miljarden euro's. Het gaat hierbij dus om heel grote financiële voordelen, die zich kunnen doorvertalen in voordelen voor zowel de industrie, als overheid en patiënt.

---

Op dit moment werken partijen veelal aan deeloplossingen zonder dat het geïntegreerd wordt ingezet voor systematische procesversnelling van medicijnontwikkeling.

## › MICROTRACING; EEN VOORBEELD VAN AANTOONBARE PROCESVERSNELLING

Nieuwe kandidaat-medicijnen moeten worden onderzocht op werkzaamheid en veiligheid. Om de veiligheid te kunnen garanderen wordt er door de regulatoire autoriteiten geëist dat er onderzoek wordt gedaan om te bepalen of het medicijn in de mens omgezet wordt naar (mogelijk giftige) afbraakstoffen, de zogenaamde metabolieten. Dit onderzoek gebeurt door eerst een radioactieve vorm van het medicijn, een tracer, aan verschillende soorten proefdieren te geven om daarmee (onbekende) metabolieten op te sporen. Daarna wordt diezelfde tracer van het medicijn bij gezonde vrijwilligers toegediend. Vervolgens wordt onderzocht of de metabolieten die ontstaan bij de mens ook worden gezien bij het proefdieronderzoek. Als dat niet het geval is, kan niet worden uitgesloten dat een unieke humane metaboliet giftig zal blijken bij gebruik in de mens. Vanwege de hoge radioactieve dosis die nodig is voor dit type onderzoek, is dit onderzoek in gezonde vrijwilligers uitsluitend ethisch acceptabel mits is aangetoond dat het geneesmiddel ook echt effectief is. Dit onderzoek vindt daarom plaats tijdens de latere fases van het klinisch onderzoek, gedeeltelijk gedurende de laatste en duurste van de drie klinische fases van medicijnontwikkeling.

TNO heeft een unieke technologie voor procesversnelling ontwikkeld; microtracing in combinatie met de Accelerator Mass Spectrometry (AMS), inclusief volledig geautomatiseerde monstervoorbereiding en analyses. Microtracers zijn vormen van het medicijn met een extreem lage dosering van het radioactief materiaal. Vanwege de zeer lage radioactieve belasting worden de ethische bezwaren weggenomen en is het mogelijk om dit onderzoek al in de eerste klinische fase te kunnen uitvoeren in plaats van de laatste en duurste fase van klinisch onderzoek. Het leidt niet tot vertragingen<sup>4</sup>. In tegendeel, onderzoek met AMS kan concreet ca. twee jaar vertraging voorkomen in het ontwikkelingsproces van nieuwe medicijnen (early derisking).

---

**Uniek TNO onderzoek met AMS kan concreet ca. twee jaar vertraging voorkomen in het ontwikkelingsproces van nieuwe medicijnen**

<sup>4</sup> Drug Discov Today. 2016 Jun;21(6):873-9. doi: 10.1016/j.drudis.2016.03.012. Epub 2016 Mar 29. The impact of early human data on clinical development: there is time to win.

Indien met microtracing studies de aanwezigheid van grote hoeveelheden gevaarlijke metabolieten worden aangetoond, kan dit leiden tot het stoppen van de verdere ontwikkeling van die geneesmiddelen. Aangezien microtracing studies al in een vroeg klinisch stadium kunnen worden uitgevoerd, worden dure klinische studies voorkomen (fail fast). Bovendien kan vroegtijdige informatie over het metabolisme van een medicijn in de mens worden gebruikt om dierstudies efficiënter te maken en te verminderen. Immers, nu met deze aanpak het metabolisme bij de mens eerder bekend is, zijn er geen radioactieve metabolisme studies in dieren meer nodig. Het aantal proefdieren dat normaliter wordt gebruikt voor dit type onderzoek naar metabolieten kan daarmee werkelijk tot 0 worden gereduceerd. Door het zelf ontwikkelen van de volledig geautomatiseerde monstervoorbereiding, is TNO de enige partij in de wereld die deze AMS technologie routinematig kan inzetten voor medicijnontwikkeling. De toepasbaarheid en validatie van deze methodiek is meerdere malen bewezen in samenwerking met farmaceutische partners. Graag benadrukken we hierbij dat TNO deze technologie heeft kunnen ontwikkelen met behulp van financiering vanuit de Nederlandse overheid.

## HOE WERKT AMS?

De technische werking van AMS is als volgt: het medicijn wordt gelabeld met C14 atomen en vervolgens in extreem lage hoeveelheid toegediend bij patiënten en/of vrijwilligers in de klinische fase van medicijnontwikkeling. Op verschillende tijdstippen worden bloed-, plasma-, urine- of feces-monsters afgenomen bij deze personen. Deze monsters worden opgedeeld naar verschillende moleculen met behulp van Ultra-Performance Liquid Chromatography en vervolgens met de Elemental Analyser verbrand, waarbij o.a. CO<sub>2</sub> ontstaat. Vervolgens wordt het aantal C-atomen gemeten. In de AMS opstelling worden de C-atomen geïoniseerd. Dit gebeurt door de CO<sub>2</sub> moleculen met het alkalimetaal Cesium te beschieten, waardoor het molecuul uit elkaar valt in atomen. Tegelijkertijd krijgen hierdoor de C-atomen een negatieve lading. De mix van geladen C-atomen wordt gescheiden met een magneet en versneld. Hierdoor kunnen de C14 ionen worden gescheiden van de andere C-ionen. Elk C14 isotoop wordt geteld en de ratio C14 / C12 wordt berekend. Vanuit de ratio en de totale hoeveelheid koolstof kan worden berekend hoeveel materiaal van het medicijn zich er in elke specifieke fractie van het monster bevindt. Met deze informatie kan worden bepaald in hoeverre specifieke metabolieten van het kandidaat-medicijn in het menselijk lichaam worden gevormd. Het resultaat is dat de farmacokinetische eigenschappen (hoe het medicijn zich verdeelt over het lichaam) en de metabolietprofielgegevens van kandidaat-medicijnen beschikbaar zijn voordat grootschalige, preklinische en klinische studies zijn begonnen.

# › OPROEP VOOR GECOÖRDINEERDE AANPAK

De wereld van medicijnontwikkeling is er één van tegengestelde belangen, emoties en marktwerking. De patiënt zou centraal moeten staan, maar dit is niet altijd het geval. Het is zowel een publieke als private uitdaging om ook op lange termijn ontwikkeling van innovatieve, toegankelijke en betaalbare medicijnen te waarborgen. Ontwikkeling en toepassing van technologie speelt hierin een cruciale rol en een dialoog tussen belanghebbende partijen is van maatschappelijk belang.

## **BOTTLENECKS EN INVESTERINGEN**

Er wordt door zowel publieke als private partijen geïnvesteerd in innovatieve technologie. Maar deze partijen stemmen hun investeringen en ontwikkeling nog onvoldoende op elkaar af. Om helder te krijgen waar investeringen en innovaties nodig zijn, is er een open dialoog nodig tussen publieke en private partijen. Er moet inzicht komen in waar nu precies in het proces de bottlenecks zitten die leiden tot hogere kosten en waar de kansen liggen voor versnelling. Zowel de industrie, als de overheid kunnen hier profijt van hebben. De overheid wordt zo in staat gesteld om gericht te investeren in relevante procesinnovaties. Dankzij deze procesinnovaties, die deels gefinancierd worden uit publieke middelen, kan het grote risico van fabrikanten (soms sterk) worden verminderd, zoals bijvoorbeeld de inzet van AMS bewijst. Publiek geld dient te worden ingezet op verbeteringen in processen die vervolgens ook regulatorisch worden geaccepteerd. Meer betrokkenheid van de overheid in dit proces zal de benodigde aanpassingen in regelgeving agenderen en daarmee bespoedigen. Het ministerie van VWS zou ervoor kunnen kiezen om in gesprek met farmaceutische bedrijven deze investering mee te nemen in discussies over de prijs van medicijnen. Hiermee komen lagere ontwikkelingskosten niet alleen ten goede aan aandeelhouders van de farmaceutische bedrijven, maar ook aan de gewone burger.

## **VOORUITGANG DOOR KRACHTENBUNDELING**

Nu de komst van de European Medicines Agency (EMA)<sup>5</sup> naar Nederland een enorme impuls geeft aan het Nederlandse Life Sciences & Health (LSH) ecosysteem is het een goed moment om alle zeilen bij te zetten. Meerdere organisaties en initiatieven vanuit de verschillende belanghebbende partijen starten al mogelijkheden tot een open dialoog. De organisatie Fair Medicine<sup>6</sup> heeft een nieuwe samenwerkingsvorm ontwikkeld om toegang tot veilige, effectieve en betaalbare medicijnen voor iedereen mogelijk te maken. De overheid is het Actieprogramma 'Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health' gestart dat zich richt op nationale coördinatie, strategische acquisitie en betaalbare nieuwe behandelingen. Onderdeel daarvan is het FAST (Future Affordable and Sustainable Therapy)<sup>7</sup> programma, dat als nationaal platform kan dienen.

5 <https://www.ema.europa.eu/en>

6 <https://www.fairmedicine.eu/en/our-approach/how-does-fair-medicine-work/>

7 <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/translationeel-onderzoek/future-affordable-and-sustainable-therapies/programma-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/>

Deze programma's en initiatieven geven belanghebbende partijen de kans hun krachten te bundelen en belangen te uiten. TNO steunt deze initiatieven en stelt haar kennis van technologie en innovatieprocessen, haar faciliteiten en haar organisatiekracht beschikbaar om toepasbare procesinnovaties te ontwikkelen en te implementeren waar deze betrokken partijen baat bij hebben. Maar het is van groot belang dat ook de grote bedrijven die zelf medicijnen ontwikkelen en vermarkten hierbij betrokken worden. En dan met name die delen van die bedrijven die betrokken zijn bij onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Want zij zijn de eersten die innovatieve technologieën in hun interne ontwikkelingsstrategie zullen incorporeren.

---

Samen zijn we in staat om medicijnen te ontwikkelen die beter zijn afgestemd op de behoefte van de patiënt, die sneller beschikbaar zijn en waarbij ontwikkelkosten worden gedrukt.

## › INNOVATIES VOOR DE MEDICIJNEN VAN MORGEN

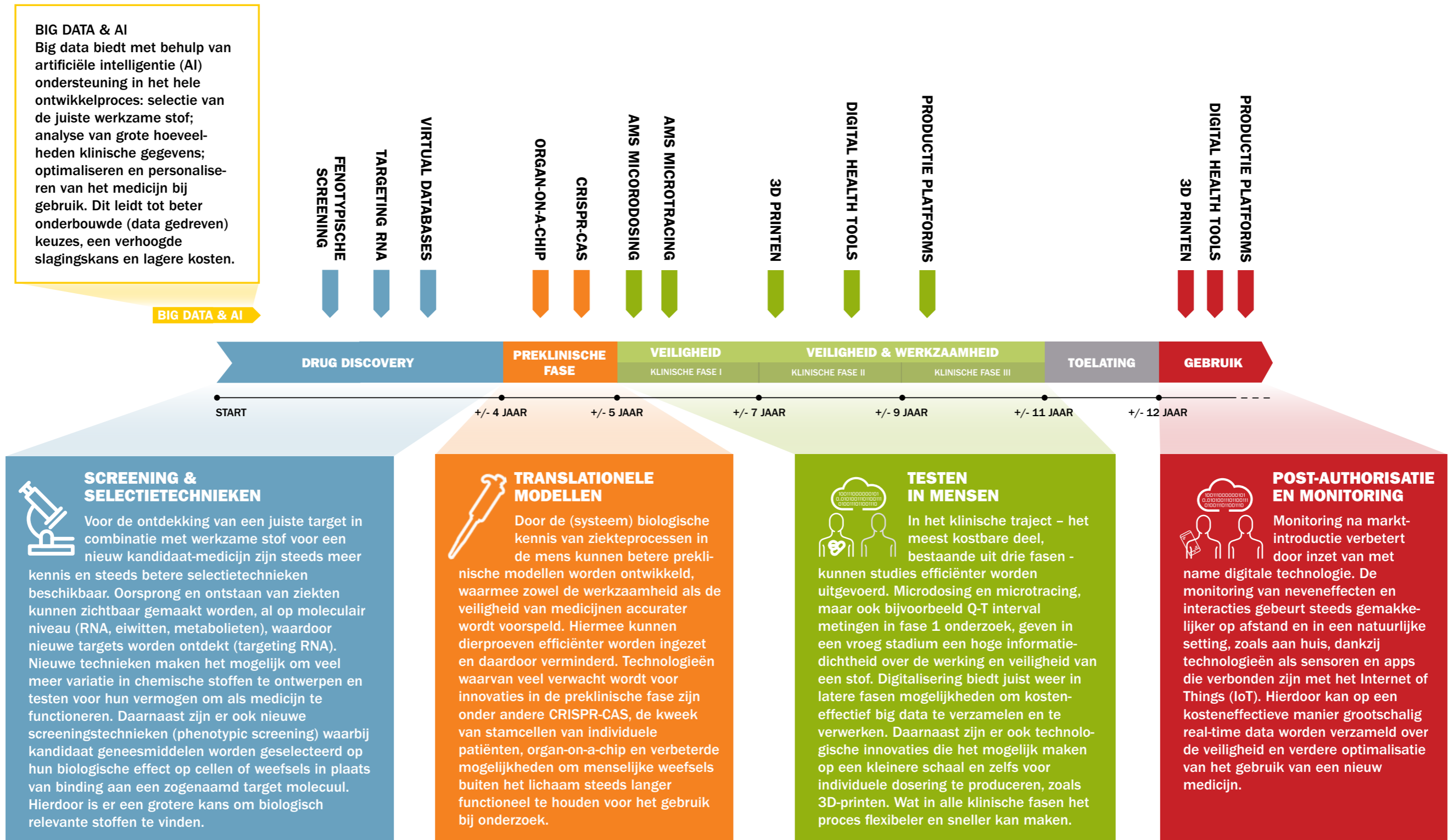
Dit document is een oproep voor een gecoördineerde aanpak. De al bestaande initiatieven zijn daarin een belangrijke eerste stap, maar deze zijn tot nu toe nog gefragmenteerd. Het vereist een initiatief waarin alle belanghebbende partijen zijn vertegenwoordigd. Want overheden en grote en kleine bedrijven zullen gezamenlijk moeten investeren in het ontwikkelingsproces van de medicijnen voor morgen.

De ontwikkeling van de AMS technologie heeft bewezen dat er een brug geslagen kan worden en dat door overheidsinvesteringen procesversnelling bij bedrijven mogelijk is. TNO is gewend om projectmatig met kleine en grote farmaceutische bedrijven te werken en heeft vernieuwende technologische concepten geïmplementeerd door haar contacten bij (inter)nationale bedrijven en overheden. TNO is deels publiek gefinancierd, maar onafhankelijk in haar onderzoek. Kortom, TNO spreekt de taal van de bedrijven en de overheid en werkt altijd in het belang van de maatschappij.

Die eigenschappen maken TNO de ideale partij om concreet te helpen een brug te slaan tussen de publieke en private partijen. Om zo technologieën te ontwikkelen die deze versnelling mogelijk maken, de regulatoire deuren te laten openen voor deze innovatie en de industrie deze technologie direct toe te laten passen in het ontwikkelingsproces.

TNO zet haar ervaring graag in bij een brede, gecoördineerde aanpak, zodat de technologische mogelijkheden optimaal worden gebruikt voor een verdere verbetering van het proces van medicijnontwikkeling. Op die manier kunnen we de uitdagingen aan die de 'medicijnen van morgen' met zich mee brengen, in het belang van de patiënt.





**VISUALISATIE**

Voorbeelden van technologische trends gericht op procesversnelling van medicijnontwikkeling

CONTACT

TNO  
Utrechtseweg 48  
Postbus 360  
3700 AJ Zeist  
088 866 6000

**Ivana Bobeldijk**

✉ [ivana.bobeldijk@tno.nl](mailto:ivana.bobeldijk@tno.nl)

**Steven Erpelinck**

✉ [steven.erpelinck@tno.nl](mailto:steven.erpelinck@tno.nl)