

BIJLAGE 1



Top Institute Pharma

International Scientific Review Committee

Report on the second meeting, October 19 and 20, 2006 in Leiden, the Netherlands

First version November 7, 2006

Second version November 20, 2006 – approved by all ISRC members

Report of the second meeting of the International Scientific Review Committee (ISRC) on October 19 and 20, 2006, in Leiden

Summary

The ISRC, in her meeting of October 19 and 20, 2006, concludes that TI Pharma will be running a high quality, coherent and balanced Strategic Research Program based on the accepted projects after the first and second call. The objectives set in the Priority Medicines report are adequately addressed, especially when taking into account the ongoing work on shaping projects in Theme 4, Infectious Diseases.

The Committee is impressed by the progress made since her meeting in April, especially with regards to reaching an agreement on ground rules for intellectual property rights. In this second report the committee formulates recommendations for TI Pharma to help in shaping a strong Institute.

Introduction

On Thursday October 19 and Friday October 20 the ISRC convened for the second time with the TI Pharma Management Team.

Members of the ISRC are:

- Prof. dr. E.J. Ruitenbergh (chair, Professor of International Public Health, Free University Amsterdam, ex RIVM and Sanquin)
- Prof. dr. A.T. Florence (former Dean of the London School of Pharmacy, unable to attend the second meeting)
- Prof. dr. P. Krogsgard Larsen (President of the Carlsberg Foundation and professor at the Danish University of Pharmaceutical Sciences)
- Dr. R. Laing (WHO Geneva, author of the Priority Medicines report)
- Prof. dr. L. Lesko (Food and Drug Administration, USA, unable to attend the second meeting for private reasons)
- Prof. dr. R. Metternich (ex Head of Research, Schering AG, Berlin)
- Prof. dr. T.M. Jones, CBE (ex Wellcome Foundation, ex ABPI)

The committee met with the TI Pharma staff and discussed the challenges and the approach to startup TI Pharma. Two main questions were addressed with respect to Strategic Research Program, based on the result of the first and second call:

- 1) Does the program fit with the mission and objectives?
- 2) Does the program adequately address the objectives set in the Priority Medicines report?

This report summarizes the findings and recommendations of the second meeting. First, the observations and suggestions with respect to the operational start are reported, mainly based on a meeting with TI Pharma staff. Secondly, comments on the strategic research program are discussed. The report ends with recommendations of the ISRC to the Executive Board and Management Team of TI Pharma.

Agenda & Methodology

The committee convened for an afternoon session and a full day to discuss the current status of TI Pharma and her Strategic Research Program. The Thursday afternoon was devoted to discussion with the office staff to discuss the operational start. An informal dinner with staff, Management Team and Executive Board was held on Thursday evening. On the Friday morning the strategic research program was presented and discussed. On Friday afternoon 3 Principal Investigators presented their projects, both from a content as well as from an organizational point of view. General remarks with respect to these projects, based on discussion with the PI's, are included in this report.

To prepare for the meeting the members of the ISRC were provided with the following information:

- The full project proposals of all projects accepted in the first and second call
- The full project proposals of projects still under discussion in the second call
- The TI Pharma preliminary strategic research program

Operational start

Different aspects of the operational start were discussed. Comments made per subject are discussed below.

Intellectual Property

The IP ground rules established is a defensible compromise for an issue which has no easy answers. It is signed by the Minister. The committee congratulated TI Pharma for achieving this. The purpose of TI Pharma is not to establish a revolving fund by IP protection but to build highly educated research capacity and a high quality research infrastructure for pharmaceutical research in the Netherlands. The 10% ownership is the 'oil in the machine'. The committee advises TI Pharma to prepare IP related Questions & Answers to have the answers ready when questions arise, from whatever direction.

Program Management

The ideas of the program managers with respect to monitoring of the program and creating synergy were discussed. Good progress has been made with starting up the different projects. A status update is included as an appendix to this report. Defining milestones is important and possible for the first two years but will become a challenge for the longer term.

To create synergy, top down meetings, organized by TI Pharma for all researchers within a Theme or Discipline are a good idea.

The bottom up meetings of peer groups without interference from senior researchers need to be catalyzed by TI Pharma program management. Clear objectives should be defined for these meetings. Take notice that PhD students and post-docs have different priorities. The bottom up meetings certainly help in strengthening translational aspects. There is a clear link here with education and training and it will be an initiative that will pay off in the long run: creating networks which last 10 to 20 years.

The ISRC would like to advise to hire one or two additional program managers. They can be very valuable for the total program. For the big projects dedicated project leaders should be recruited within the project budget to help the PI in running the project, also from a content perspective (which is explicitly not the task of TI Pharma program management). It will also help to create absorption capacity for the numerous PhD and post-doc positions.

Monitoring of the quality and progress of the total program will be discussed in the next ISRC meeting. Review of the program via presentations of Principal Investigators to the ISRC should be more than sufficient. TI Pharma is not only about obtaining scientific results, it is also about educating a workforce of more than 300 high quality researchers.

Communication

The ideas presented on different lines of communication to different stakeholder groups and means to be used for it sound very good. In its communications strategy TI Pharma should make sure to devote sufficient attention to the international aspects, especially the European Union. With respect to the different stakeholder groups, make sure to involve patient groups at the right moment. TI Pharma research output will not provide short term solutions. It is a good idea that the umbrella patient groups organization is represented in the Board of Trustees.

Human Resources

Recruiting top quality researchers to execute the strategic research program is a big challenge. The setup of employment at the different partners paid by TI Pharma budget is a good idea. A good term should be found for PhDs and post-docs paid through TI Pharma, be it fellows, scholars, or something else. These are not TI Pharma employees!

Co-branding in advertisements should be used to make sure TI Pharma is marketed. A lot of value can be added when the facilitating role is executed professionally. A SWOT analysis should be made to identify the areas where TI Pharma can add value in recruitment for her academic and industrial partners. This SWOT analysis will also be very useful for other initiatives. Experiences at different other initiatives which recruit internationally may be build upon (Tropical Institute, Commonwealth fellowships, ...).

Make sure TI Pharma funded researchers will feel a TI Pharma identity. The suggested awards for research related results certainly help, as long as it is an award and not a standard that you'll get it. Rewards can be token awards or materialized, for example scarves, ties, etc.

Building the research capacity is one thing, for a later moment working out a strategy to keep the capacity in the Netherlands, or Europe, is a next thing.

Education and training

TI Pharma Education and Training builds upon the range of existing courses. The idea of the Education and Training working group to start developing new courses in two areas with a specific need is very good. Next to the business skills area, especially the course to provide an overview of the entire drug design and development process is highly relevant. It is good that the regulator is on board, which is crucial to make this course a success. Although the ISRC is aware of the fact that efforts should be focused now, it may be a good idea to develop a course with the regulatory process as the core as well. There is too much lack of understanding of for example GMP and GLP. Also, a new world is developing with the possible introduction of conditional approval. A Master class, instead of a course, may be another way to address this topic.

Master classes are an excellent idea. The Pharmaceutical Sciences World Congress in April provides an excellent starting point for a first (set of) Master class(es). The ISRC will support TI Pharma in getting top people, including R&D directors, to teach in these Master classes. Master classes also contribute to the international positioning of TI Pharma. A master class should typically host a maximum of 30 researchers and have a strong interactive character.

International positioning

TI Pharma is an excellent, best in class example for the current Innovative Medicines Initiative within the EU 7th framework program. Experiences from TI Pharma, in building and managing the consortium, setting up IP, etc. should be shared with and communicated to Brussels. There is clearly work to be done on the marketing side. ISRC members will help in approaching the different bodies, like EFPIA.

For future positioning TI Pharma has to build upon her key asset: the consortia formed by large and small industry and academia.

Overall the committee is impressed by the progress TI Pharma has made in starting up its activities since the meeting in April.

Research program and Priority Medicines

TI Pharma has a strong Strategic Research Program, which closely links to the framework anticipated by the European Union Innovative Medicines Initiative. Within the different Disciplines, Lead optimization can be found implicit in Discipline 2 and 3.

Before judging individual proposals the quality of the TI Pharma research program is reflected in the fact that only one third of the submitted projects proposals is accepted. This ensured that a rigorous selection on quality was possible.

Theme 1 – (Auto-)Immune diseases

This Theme contained the large and strong COPD consortium in which three Dutch centers of excellence are linked. It is good that the scope within this Theme is extended to osteoarthritis and specific novel treatments.

Theme 2 – Cardiovascular diseases

This Theme focuses on novel treatments on the one hand, and some side effects on the other. No new quality proposals on stroke were received in the second call, but overall the portfolio shows a healthy mix of projects covering a.o. both wet and dry stroke. Fixed Dose Combinations are dealt with both in Discipline 6 as well as in Discipline 2, PK/PD modeling. Especially the regulatory approval philosophy will need attention. Johnson & Johnson is pulling out in one project on CV side effects, the responsible PI, with help of the Management Team, is seeking new partners.

Theme 3 – Neoplastic diseases

The ISRC is really satisfied with the scope of the consortia within this Theme, especially taking into account the work to be performed within the Center for Translational Molecular Medicine. In the next ISRC meeting a PI of a project within this Theme will be invited to the meeting.

Theme 4 – Infectious diseases

The MRSA project (which is still under discussion) is high risk but very suitable to be included in the TI Pharma strategic research program. The final proposal will be sent to the ISRC as soon as it is received by TI Pharma. The project to develop sensitizers to current antibiotics for antibiotic-resistant bacteria looks very interesting. The committee appreciates the dedicated efforts TI Pharma senior staff have made to strengthen this Theme and address Priority Medicines objectives. Overall this Theme is now well balanced.

Theme 5 – CNS diseases

Brain diseases are now properly addressed. The RNA interference technology is interesting. Delivery and design may form an issue here. Especially the delivery issue could be a topic for a third call, once relevant.

Theme 6 – Efficiency analysis

With two strong projects and sufficient budget allocated to them, Theme 6 is well equipped to contribute to the mission of TI Pharma. A dedicated project manager for the Mondriaan project may prove to be very valuable (such a position would be a useful instrument for other large projects as well, as discussed above). In Australia an example of how the regulator can be involved is present; contacts will be provided. The Mondriaan project was discussed extensively in the Friday afternoon session.

Discipline 1 - Therapeutic Target Finding, Validation and Animal Models

The Toll Like Receptor project is a promising project dealing with a rather new receptor family. The Discipline was not enlarged in the second call. The TLR project was discussed extensively in the Friday afternoon session.

Discipline 2 - Lead Selection, In-Silico and PK/PD Modeling

The PK/PD modeling project is world class and at the forefront in this field. It is good to see that this project is extended. The PK/PD project was discussed extensively in the Friday afternoon session, especially the project organization was praised.

Discipline 3 - Predictive Drug Disposition and Toxicology

This Discipline is now properly addressed with a strong translational project which also has a strong synergy with the epidemiological databases within Theme 6. The biomarker finding character of the project ensures a close link with Discipline 4.

Discipline 4 – Biomarkers and Bio-sensing

Although this Discipline has only one project itself, biomarkers are an important topic which is addressed in different Theme projects. It may be wise to combine Discipline 3 and 4.

Discipline 5 - Drug Formulation, Delivery and Targeting

The project on alternatives for conventional multiple-injection vaccines is relevant a.o. for Neoplastic and Infectious diseases.

Discipline 6 – Pharmaceutical Production Technologies

It is good to see that this Discipline hosts two highly relevant projects. The thermal stability project should, in view of Priority Medicines, focus on two protein formulations: oxytocin and insulin. The project on generic fixed dose combinations should tie in closely with the workshop on neglected diseases.

General research program related comments

The ISRC appreciates the fact that, for a number of projects, industrial partners dare to invest in high risk proposals. Furthermore, the TI Pharma approach to try to solve current problems while developing a large research work force is very good.

Workshop on Neglected Diseases

The workshop on Neglected Diseases, discussed in the first ISRC meeting, is under way and will be held in January 2007. The DNDI (Drugs for Neglected Diseases Initiative) will contribute to this workshop as well as different product development organizations, including ones focused on diagnostics. The morning should be devoted to short talks to *inform each other of capabilities and needs*. In the afternoon different break-out groups can discuss possible matches between parties.

Organizations that should be involved are MMV (Medicines for Malaria Venture) and EMVI (European Malaria Vaccine Initiative), GATB (Global Alliance for Tuberculosis drug development), FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) and DNDI. Via the association for tropical medicine an overview can be obtained of activities in the Netherlands in this area. The workshop should not only focus on treatment strategies for tropical diseases per se but also consider formulation issues, for example for pediatric and the elderly.

Recommendations

The ISRC is impressed by the breadth and quality of the response in both the first and second call in each of the different Therapeutic Areas. This has enabled TI Pharma to establish a high quality Strategic Research Program. The balance in subjects as well as in budget terms reflects an adequate balance in view of the needs. The overall program is well designed. Some projects are in really difficult areas and it is good to see that industrial partners are willing to invest in these areas. The committee concludes that the Strategic Research Program fits with the mission, and adequately addresses the objectives of Priority Medicines.

The committee has been informed on the collaboration and synergies with the two other large initiatives: the recently established Center for Translational Molecular Medicine and the detailed plans to start a program on BioMedical Materials. The committee is highly excited about the opportunities for the Netherlands to really make a difference in healthcare innovations. Further discussions between the three institutes, especially on Theme 2, Cardiovascular disease and Theme 3, Neoplastic disease, are encouraged.

The committee sees building the human resource force as a main challenge. An analysis should be made to identify the expertise needed to facilitate dedicated recruiting. Once recruited, education and training is a clear task for TI Pharma, not only via courses and master classes but moreover 'at the bench' itself. Creating links between scientists and clinicians is part of this. As discussed in the education and training paragraph, post-docs and PhD students should be involved in the discussions on the education and training programs to be set up.

The committee is pleased to see that the regulatory agency is on board in the education and training program as well as a participant in some projects. Illustrative of their involvement is the fact that TI Pharma is asked to give presentations to them. With the Board of Trustees (BoT) meeting underway, the ISRC recommends that this board gives its view on how the regulatory agency should be involved. Patient groups should be involved at the highest level (umbrella organization). Disease specific patient groups could advise on the program in general terms, relevant remarks are welcome; but are of a purely advisory nature.

The committee is pleased with the performance of the staff recruited for the TI Pharma office so far and impressed by the progress made during the last half year. The agreement reached on IP rights is a good job being the result of substantial efforts in a complex arena to get a general agreement which is acceptable by all parties. The 10% ownership is not meant to make TI Pharma a self-sustaining organization, but reflects the wish of TI Pharma to be a stakeholder. The agreement reached should be used in other public private partnerships as well as in European initiatives.

Overall, the committee is of the opinion that TI Pharma has made excellent progress in her startup phase. Dozens of new ideas emerged during the meeting, but first TI Pharma will have to show that it is able to deliver before imposing TI Pharma with new tasks and objectives. The committee is confident that TI Pharma will be a success. In April 2007 the ISRC will meet again to discuss, amongst others, monitoring the output of the total program.

Appendix

Progress in starting up the TI Pharma project portfolio (status October 20, 2006)

Nr	Title	Status				
			First meeting	Detailed budget and project plan received	Second meeting to discuss budget and plan	Budget and plan reviewed and approved
First call:						
D1-101	Exploitation of Toll-like receptors in Drug Discovery	Accepted				
D1-105	The GPCR Forum. Novel concepts and tools for established target	Accepted				
D2-101	An integrated strategy for in silico prediction and clinical evaluation	Accepted				
D2-102	Metabolic stability assessment as new tool in the Hit-to-Lead selection	Accepted				
D2-103	New approaches for Ligand-Gated Ion Channel (LGIC) drug discovery	Accepted				
D2-104	Mechanism-based PK/PD modeling platform	Accepted				
D4-102	The CSF proteome / metabolome as primary biomarker compartment	Accepted				
D5-106	VACCINE DELIVERY: ALTERNATIVES FOR CONVENTIONAL METHODS	Accepted				
T1-103	CXC chemokine receptors: potential targets for chronic inflammation	Accepted				
T1-108	Glucocorticoid-induced insulin-resistance	Accepted				
T1-108	Acute and chronic inflammatory responses	Accepted				
T2-110	Nuclear receptors as targets for anti-atherosclerotic therapies	Accepted				
T2-111	Recombinant factor XI and IX variants as the basis for the development	Accepted				
T2-105	Investigation of drug induced weight alterations to identify novel targets	Accepted				
T2-108	Metalloproteases and Novel Targets in Endothelial Dysfunction	Accepted				
T3-112	TNF ligands in cancer	Accepted				
T3-103	Identification of novel kinases involved in cancer-relevant processes	Accepted				
T3-105	Kinases in cancer	Accepted				
T3-106	Novel cancer drugs based on signal transduction pathways	Accepted				
T3-107	Nuclear receptors in targeted cancer therapy: improved methods and	Accepted				
T3-108	Predicting drug responses in breast cancer	Accepted				
T4-101	Antibodies against Klebsiella pneumoniae as an alternative	Accepted				
T4-102	Design of Predictive Models, Drug Delivery, and Live-virus Malaria	Accepted				
T4-103	Establishment of validated animal models for human influenza and	Discuss				
T5-105	Nanoscience as a tool for improving bioavailability and Blood Brain	Accepted				
T5-107	The neurophysiological role of the endocannabinoid system in sleep	Accepted				
T5-108	Validation of the use of fMRI as an objective measure in clinical practice	Accepted				
T6-101	The Mondriaan Project : The Dutch health care landscape as a 'pilot	Accepted				
Second call:						
D3-201	Towards novel translational safety biomarkers for adverse drug reactions	Accepted				
D6-202	Hot medicines": breaking the cold chain requirement for polypeptide	Accepted				
D6-203	DESIGN QUALITY INTO PRODUCTS	Accepted				
T1-201	Transition of systemic inflammation into multiorgan pathology	Accepted				
T1-213	Osteo-arthritis: models, mechanisms and markers for patient stratification	Accepted				
T1-214	Immune modulation and tolerance induction, prevention and inhibition	Accepted				
T1-215	Neuromodulation of innate immune responses	Accepted				
T4-209	New antibiotics to fight antimicrobial resistance	Accepted				
T5-203	A translational pharmacogenomics approach to improve drug development	Accepted				
T5-207	Parkinson and Alzheimer disease: from dysregulated human brain	Accepted				
T5-209	Novel susceptibility pathways and drug targets for psychosis	Accepted				
T5-210	Rapid in vivo CNS drug target validation and therapeutic potential	Accepted				
T6-202	The Escher Project: Science driven drug regulation and innovative	Accepted				
D2-201	Mechanism-based PK/PD modeling platform	Discuss				
D5-203	New nano-sized formulation technology for hydrophobic drugs	Discuss				
T4-211	Efficient Eradication of (Multi)drug Resistant Bacteria	Discuss				
T4-212	A multidisciplinary approach to monitor and select effective therapies	Discuss				
T4-213	Protective human antibodies against multi-drug resistant Staphylococcus	Discuss				
T5-211	Novel inroads towards biomarkers and therapies for neurodegeneration	Discuss				
			extension on D2-104			
			integrated with T5-207			

BIJLAGE 2



Strategisch onderzoeksprogramma - samenvatting

Het onderzoeksprogramma van het Top Instituut Pharma (TI Pharma) is gebaseerd op een raamwerk van ziektegebieden en technologieën (Figuur 1). De ziektegebieden zijn gebaseerd op de bevindingen die zijn vastgesteld in het rapport "Priority Medicines for Europe and the World", opgesteld door de World Health Organization (WHO). De zes technologieën dekken de gehele keten af die doorlopen wordt bij de ontwikkeling van een geneesmiddel.

Ziektegebieden / Technologieën	T1: (Auto-) Immuun ziekten	T2: Hart- en vaatziekten	T3: Kanker	T4: Infectie ziekten	T5: CZS* aandoeningen
D1: Nieuwe therapeutische aangrijpingspunten en de validatie van diermodellen					
D2: Selectie van actieve stoffen en het ontwerp van computer modellen					
D3: Het voorspellen van de ophoping en gevaren van geneesmiddelen					
D4: Biomarkers en waarneming					
D5: Het ontwerpen en de toediening van geneesmiddelen					
D6: Productie technologieën voor geneesmiddelen					

T6: Speciaal onderzoeksplatform:
 Efficiëntieanalyse van de ontdekking, de ontwikkeling en het gebruik van geneesmiddelen

*) Centraal Zenuwstelsel

Figuur 1: Onderzoeksmatrix van ziektegebieden en technologieën.

Binnen dit raamwerk wordt onderzoek gedaan in ruim 40 projecten. Deze projecten, waarin ruim 300 onderzoekers actief zullen zijn, worden op dit moment (winter 2006-2007) opgestart. Een zeer groot deel van de projecten is rechtstreeks gebaseerd op de prioriteiten die genoemd worden in het "Priority Medicines" rapport. Daarnaast zijn er projecten die hieraan indirect bijdragen.

Parallel aan het strategisch onderzoeksprogramma wordt een uniek trainings- en opleidingsprogramma opgezet. Met name een interactieve cursus die het overzicht geeft op het totale traject van geneesmiddelontdekking en –ontwikkeling, en een cursus die ingaat op ondernemerschap en ondernemingszin zullen een aanvulling vormen op het reeds bestaande cursusaanbod. Binnen het 7^{de} kaderprogramma van de EU is onderwijs een belangrijk onderwerp en onder andere via dit trainings- en opleidingsprogramma wordt dan ook direct invulling gegeven aan de Europese ambities van TI Pharma.

Per ziektegebied (Thema's, T) en technologie (Discipline, D) worden de belangrijkste onderzoeksonderwerpen in deze samenvatting beschreven. Een uitgebreide beschrijving is te lezen in het vervolg van dit document. Hierin wordt ook verder

CONCEPT – VERSIE 240107

ingegaan op de relatie met het "Priority Medicines" rapport, hoe projecten bijdragen aan de ontdekking en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, en de innovatieve aspecten van het onderzoeksprogramma.

Ziektegebied 1: (Auto-) Immun ziekten

Binnen dit ziektegebied wordt onderzoek gedaan naar chronisch longziekte (COPD, onder andere specifiek de relatie met roken) en bot- en gewrichtsontstekingen (osteo-arthritis). Daarnaast wordt gezocht naar nieuwe aangrijpingspunten (targets) voor het ontwikkelen van medicijnen voor aandoeningen waarbij het afweersysteem betrokken is.

Ziektegebied 2: Hart- en vaatziekten

Onderzoek in dit gebied richt zich op het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor hart- en vaatziekten, waaronder aderverkalking en aandoeningen waarbij bloedstolling een rol speelt. Ook het technologieproject dat zich richt op het ontwikkelen van combinatietherapieën (Fixed Dose Combinations) is van toepassing op dit ziektegebied. Een combinatietherapie wordt gevormd door meerdere geneesmiddelen in één toedieningsvorm, die samen het gewenste effect moeten verzorgen. Verder wordt onderzocht waarom bijvoorbeeld medicijnen waarmee psychische aandoeningen worden behandeld, grote veranderingen in de stofwisseling teweegbrengen met kwalijke gevolgen voor hart en de bloedvaten.

Ziektegebied 3: Kanker

Binnen dit ziektegebied richten verschillende projecten zich op onderzoek naar zogenaamde "kinasen", een categorie enzymen, en andere eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van tumoren. Het beïnvloeden van de werking van deze enzymen biedt een unieke mogelijkheid voor de ontwikkeling van nieuwe, meer specifieke, geneesmiddelen tegen kanker. Verder wordt onderzoek gedaan naar hormoongevoelige tumoren, dit is met name van belang voor prostaat- en borstkanker.

Ziektegebied 4: Infectieziekten

Hier richten projecten zich onder andere op het vinden van aangrijpingspunten en/of vaccins tegen probleembacteriën en -virussen, zoals de bekende MRSA bacterie, de moeilijk te bestrijden bron van veel ziekenhuisinfecties. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar een effectiever malariavaccin en naar een methode om resistente bacteriën weer gevoelig te maken voor gangbare antibiotica.

Ziektegebied 5: Aandoeningen aan het Centrale Zenuwstelsel

Onderzoek in dit ziektegebied richt zich onder andere op ziekten die veroorzaakt worden door degeneratie van het zenuwstelsel, zoals Parkinson en Alzheimer. Pijn en de werking van pijnbestrijdende middelen is een ander onderwerp dat uitgebreid aandacht krijgt. Verder wordt er onderzocht in hoeverre stoffen die in hersenvocht voorkomen gebruikt kunnen worden voor betere diagnose van hersenaandoeningen en de basis kunnen vormen van geheel nieuwe behandelmethoden.

Speciaal onderzoeksplatform: efficiëntieanalyse van de ontdekking, de ontwikkeling en het gebruik van geneesmiddelen

Dit speciale Thema omvat twee hoofdlijnen:

CONCEPT – VERSIE 240107

- Het gebruik van epidemiologische databanken (databanken met gegevens over het vóórkomen van bepaalde ziekten in relatie tot verschillende factoren, o.a. geneesmiddelengebruik) om efficiëntere klinische studies te ontwerpen.
- Het in een vroeg stadium betrekken van de regelgevende instantie bij geneesmiddelontwikkeling. Op deze manier kan het ontwikkelingsproces versneld worden. Het betrekken gebeurt rechtstreeks in verschillende projecten, maar ook via het trainings- en opleidingsprogramma voor TI Pharma onderzoekers.

Technologieën

Ongeveer 75% van het onderzoeksbudget wordt besteed aan projecten binnen de verschillende ziektegebieden, en 25% aan projecten die als doel hebben breed inzetbare technologie te ontwikkelen, ondergebracht in de verschillende Disciplines.

Binnen Discipline 1, het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, wordt onder andere in een groot project gewerkt aan het ontwikkelen van kennis over zogenaamde Toll-like receptoren. Dit zijn zeer recent ontdekte "voelsprietten" van ons afweersysteem en daardoor interessant als (nieuw) aangrijpingspunt voor medicijnen tegen verschillende ziekten.

Binnen Discipline 2 worden computermodellen ontworpen die kunnen voorspellen hoe nieuwe geneesmiddelen door het lichaam worden "verwerkt" en wat de hoofd- en bijwerkingen zullen zijn. Dit helpt bij het efficiënter toedienen van medicijnen en het verminderen van bijwerkingen.

Methoden om in een vroeg stadium van ontwikkeling de mogelijke gevaren van geneesmiddelen als gevolg van ophoping of giftige (bij-) werking te kunnen voorspellen worden bestudeerd in een project in Discipline 3.

Het vinden van 'markers' die signaleren dat bepaalde processen in het lichaam gaan afwijken als gevolg van het ontstaan van een bepaalde ziekte, is het brede domein van Discipline 4, "biomarkers en waarneming". Onderzoek naar deze markers vindt plaats via een toegespitst technologieproject binnen Discipline 4 en via verschillende projecten in de ziektegebieden.

Het toedienen van geneesmiddelen en het op de juiste plaats krijgen van de werkzame stof wordt onderzocht in Discipline 5, ondermeer via een project dat zoekt naar alternatieven voor vaccins waar nu meerdere injecties voor nodig zijn. Dit met als doel om de belasting van het toedienen voor de patiënt te verminderen. Daarnaast biedt het de mogelijkheid vaccins toe te dienen in ontwikkelingslanden waar om logistieke redenen herhaalde toediening problematisch is.

Binnen Discipline 6 wordt onderzoek gedaan naar verbeterde productietechnologie. Twee projecten vallen onder deze Discipline. Het eerste project doet onderzoek naar de verbeterde houdbaarheid in warme streken van medicijnen op eiwitbasis. Deze medicijnen moeten nu gekoeld bewaard worden, hetgeen met name voor gebruik in ontwikkelingslanden vaak lastig is. Het tweede project doet onderzoek naar combinatietherapieën, oftewel het samenvoegen van meerdere werkzame stoffen in één geneesmiddel om de therapeutische werkzaamheid daarvan te verbeteren. Dit is met name van belang voor cardiovasculaire en HIV gerelateerde aandoeningen.

Strategisch onderzoeksprogramma TI Pharma

Introductie

Het onderzoeksprogramma van het Top Instituut Pharma (TI Pharma) is gebaseerd op een raamwerk van ziektegebieden en technologieën (Figuur 1). De ziektegebieden zijn gebaseerd op het rapport "Priority Medicines for Europe and the World", opgesteld door de World Health Organization (WHO). De technologieën zijn van belang voor onderzoek binnen alle ziektegebieden.

Ziektegebieden / Technologieën	T1: (Auto-) Immuun ziekten	T2: Hart- en vaatziekten	T3: Kanker	T4: Infectie ziekten	T5: CZS* aan- doeningen
D1: Nieuwe therapeutische aangrijpingspunten en de validatie van diermodellen					
D2: Selectie van actieve stoffen en het ontwerp van computer modellen					
D3: Het voorspellen van de ophoping en gevaren van geneesmiddelen					
D4: Biomarkers en waarneming					
D5: Het ontwerpen en de toediening van geneesmiddelen					
D6: Productie technologieën voor geneesmiddelen					

T6: Speciaal onderzoeksplatform:
Efficiëntieanalyse van de ontdekking, de ontwikkeling en het gebruik van geneesmiddelen

*) Centraal Zenuwstelsel

Figuur 2: Onderzoeksmatrix van ziektegebieden en technologieën.

TI Pharma is officieel opgericht op 11 juni 2006. Gedurende de opstartfase zijn er twee rondes geweest waarin er projectaanvragen konden worden ingediend om het onderzoeksprogramma in te vullen. Bij de selectie van projecten is met name gekeken naar de kwaliteit en het innovatieve karakter van projecten, en of projecten adequaat de prioriteiten gesteld in het "Priority Medicines" rapport adresseren.

Uiteindelijk zijn ruim 40 projecten geselecteerd die binnen het raamwerk van ziektegebieden en technologieën invulling gaan geven aan het strategische onderzoeksprogramma van TI Pharma. Deze projecten, waarin ruim 300 onderzoekers actief zullen zijn, worden op dit moment (winter 2006-2007) opgestart.

In dit document wordt de invulling van het Strategisch Onderzoeksprogramma uitgebreid toegelicht aan de hand van de goedgekeurde projecten per ziektegebied (Thema's) en per technologie (Disciplines). Er wordt daarnaast ingegaan hoe het onderzoeksprogramma de verschillende aandachtsgebieden van het "Priority Medicines" rapport invult, en aan welke innovaties gewerkt wordt.

Het totale strategisch onderzoeksprogramma staat onder constante controle van een 'International Scientific Review Committee' (ISRC). In het rapport over de bijeenkomst in oktober 2006 concludeert het ISRC:

"The ISRC, in her meeting of October 19 and 20, 2006, concludes that TI Pharma will

CONCEPT – VERSIE 240107

be running a high quality, coherent and balanced Strategic Research Program based on the accepted projects after the first and second call. The objectives set in the Priority Medicines report are adequately addressed, especially when taking into account the ongoing work on shaping projects in Theme 4, Infectious Diseases." De volledige rapporten van de ISRC zijn via de website www.tipharma.com na te lezen.

Dit stuk is een *voorlopige* beschrijving, de definitieve versie van het strategisch onderzoeksprogramma zal geschreven worden zodra alle projecten daadwerkelijk van start zijn gegaan. Deze definitieve versie zal deel uitmaken van het TI Pharma Jaarverslag en wordt naar verwachting in de eerste helft van 2007 gepubliceerd.

Inhoud van het programma

Het onderstaande geeft een overzicht van de geselecteerde projecten en hoe deze projecten invulling geven aan het strategisch onderzoeksprogramma van TI Pharma. Een lijst met volledige projecttitels en de bijbehorende codes is opgenomen als bijlage.

Ziektegebied 1: (Auto-) Immune Ziekten

Projecten binnen Thema 1 gaan in op specifieke aandoeningen en op nieuwe manieren om het immuunsysteem te beïnvloeden.

Specifieke aandoeningen zijn bijvoorbeeld chronische obstructieve longziekte (COPD) en bot- en gewrichtsontstekingen. De projecten T1-108 en T1-201 richten zich op COPD. In deze projecten wordt de relatie tussen onder andere roken en de ontwikkeling van COPD bestudeerd. Hierbij wordt bijvoorbeeld gekeken naar het ziektebeeld van de patiënt, de genetische aanleg en mogelijke nieuwe methodes voor diagnostiek en behandeling. In het osteo-arthritis project (project T1-201) wordt vooral aandacht besteed aan een verbeterde diagnostiek en een behandeling toegespitst op het ziektebeeld van de individuele patiënt.

In de projecten T1-103, T1-214 en T1-215 wordt ingegaan op het immuunsysteem en wordt er gezocht naar nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen. In project T1-106 wordt juist gekeken naar bestaande geneesmiddelen en de mogelijkheden om deze middelen efficiënter te maken en bijwerkingen zoveel mogelijk te voorkomen. Het technologiegeoriënteerde project over Toll-like receptoren (de "voelspriet" van ons afweersysteem, project D1-101) is van belang voor alle aandoeningen met een immunologische achtergrond en voor COPD in het bijzonder.

Ziektegebied 2: Hart- en Vaatziekten

Projecten binnen Thema 2 richten zich op twee hoofdgebieden: het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor hart- en vaatziekten, en het bestuderen van bijwerkingen van geneesmiddelen die niet direct gericht zijn op hart- en vaatziekten, maar wel een negatief effect hebben op het functioneren van hart en bloedvaten. Binnen het eerstgenoemde stuk vallen twee projecten gericht op het vinden van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten voor de behandeling van aderverkalking (projecten T2-108 en T2-110) en één project gericht op een gebalanceerde behandeling van beroertes veroorzaakt door bloedingen, en beroertes veroorzaakt door verstoppingen van bloedvaten (project T2-111). Dit laatste project is ook van belang bij het onderzoek naar het ontstaan van hevige bloedingen (meer dan één liter bloedverlies) tijdens en na de bevalling (postpartum hemorrhagie). Ook het (technologie-)project D6-202 staat hiermee in verband. In dit project wordt onderzoek

CONCEPT – VERSIE 240107

gedaan naar het maken van stabielere vormen van geneesmiddelen op basis van eiwitten (bijvoorbeeld het geneesmiddel Oxitocine). Verder hangt project D6-203 nauw samen met het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor hart- en vaatziekten. Dit project heeft als doel het ontwikkelen van nieuwe farmacologische technieken om gestructureerd onderzoek te doen naar mogelijke combinatie-therapieën (Fixed Dose Combinations). Een combinatietherapie wordt gevormd door meerdere geneesmiddelen in één toedieningsvorm, die samen het gewenste effect moeten verzorgen.

In het tweede gebied, cardiovasculaire bijwerkingen, is er één project (T2-105) dat zich richt op grote veranderingen in de stofwisseling (obesitas, suikerziekte en hart en vaatziekten) als gevolg van afbraakproducten van bijvoorbeeld psychotherapeutica. Het doel van dit project is tegengaan van dergelijke bijwerkingen en het ontwikkelen van nieuwe therapieën tegen afwijkingen in de stofwisseling. Een ander (technologie-)project, D2-101, richt zich op het gevaar van hartfalen als gevolg van bepaalde geneesmiddelen. Door het toepassen van translationele onderzoeksmethoden wordt getracht om de geneesmiddelen die mogelijk hartfalen als gevolg hebben, zo vroeg mogelijk in het ontwikkelingsproces te identificeren.

Ziektegebied 3: Kanker

De drie projecten T3-103, T3-105 en T3-106 gaan voornamelijk over diverse soorten kinasen en eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van tumoren. Op dit moment worden kinasen gezien als zeer veelbelovende aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen tegen kanker. Twee andere projecten richten zich vooral op tumoren die gevoelig zijn voor hormonen, te weten, prostaat- en borsttumoren. Het ene project, T3-107, richt zich voornamelijk op bepaalde receptoren die betrokken zijn bij de expressie van genen (nuclear receptors) en onderzoekt de mogelijke therapeutische toepassingen van deze receptoren. Het andere project richt zich vooral op de aanwezigheid en identificatie van bepaalde stoffen die specifiek zijn voor een ziektebeeld (biomarkers) en veranderingen in expressiepatronen in tumoren. Dit kan gebruikt worden bij het stellen van een meer gedetailleerde diagnose en het samenstellen van een therapie die geheel is toegespitst op de individuele patiënt. Een laatste project richt zich vooral op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die te maken hebben met de zogenaamde Tumour Necrosis Factor (TNF). TNF is een lichaamseigen stof die normaal betrokken is bij het tegengaan van het ontstaan van kanker.

Het (technologie-)project D1-101 dat zich richt op de Toll-like receptor heeft vanuit een geheel ander perspectief raakvlakken met Thema 3 en kan van belang zijn bij de ontwikkeling van vaccins tegen kanker.

Ziektegebied 4: Infectieziekten

In het merendeel van de projecten rondom infectieziekten wordt onderzoek gedaan naar resistente micro-organismen. De projecten T4-101 en T4-213 gaan voornamelijk over antilichamen en/of vaccins tegen probleem-bacteriën als *Klebsiella pneumoniae* en *Staphylococcus aureus*, deze laatste is beter bekend als MRSA.

In het project T4-102 wordt onderzoek gedaan naar een vaccin tegen chemotherapie resistente malaria. Het project T4-209 gaat over het vinden van nieuwe antibiotica en het project T4-211 gaat juist over hulpstoffen die bestaande antibiotica effectiever maken (sensibilisatoren). Beide projecten zijn gericht op de behandeling van malaria.

CONCEPT – VERSIE 240107

Twee projecten hebben een geheel ander karakter. De projecten T4-103 en T4-212 gaan over de verbetering van modellen, ontwikkelingsprocessen en evaluatie van de werkzaamheid van respectievelijk griepvaccins en HIV-behandelingen. Een aantal andere projecten staan hiermee in direct verband: het Toll-like receptor project (D1-101), het project over combinatietherapieën (D6-203, in dit geval specifiek tegen HIV), het project over vaccintoediening en het zoveel mogelijk terugdringen van het aantal nodige injecties (D5-106), en het project over het terugdringen van de noodzaak om eiwitbevattende vaccins en geneesmiddelen gekoeld te bewaren en vervoeren (cold chain requirements, D6-202).

Op nadrukkelijk verzoek van TI Pharma wordt er op het moment vorm gegeven aan een werkgroep die voorstellen formuleert voor een meer algemene aanpak van de ontwikkeling en evaluatie van virale vaccins.

Ziektegebied 5: Aandoeningen aan het Centrale Zenuwstelsel

Op het gebied van het centraal zenuwstelsel zijn er twee projecten (T5-207 en T5-209) die zich bezighouden met neuro-degeneratieve aandoeningen zoals Alzheimer, Parkinson en schizofrenie. Binnen het technologieproject D2-103 zal er worden gewerkt aan een nieuwe behandeling van Alzheimer. Wellicht heeft dit project ook toepassingen bij het stoppen met roken en indirect de behandeling van COPD. In dit gebied is ook het project T5-107 van belang. Dit project gaat over de verbanden tussen het endo-cannabinoïde systeem in de hersenen en nicotine-afhankelijkheid, eetstoornissen, bewustzijn en de perceptie van pijn.

Hoewel de bestrijding van pijn tot het ziektegebied 'centraal zenuwstelsel' wordt gerekend, is het ook van zeer groot belang bij andere Thema's zoals kanker en bot- en gewrichtsontstekingen. In project T5-108 wordt voornamelijk translationeel onderzoek gedaan naar stoffen die specifiek voorkomen bij de werking en bijwerkingen van pijnstillende middelen. Dit maakt het mogelijk om effectievere pijnbestrijdende middelen op een efficiëntere manier te ontwikkelen.

In drie projecten wordt er gewerkt aan de ontwikkeling van algemene toepassingen op het gebied van geneesmiddelen tegen hersenaandoeningen. In het project T5-105 wordt er gewerkt aan nieuwe technologieën om geneesmiddelen door de bloed-hersen-barrière in de hersenen te kunnen krijgen. Het project T5-210 is gericht op een snellere validatie van diermodellen voor aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde aandoeningen. Binnen project T5-203 wordt onderzoek gedaan naar manieren om geneesmiddelen voor de psychiatrie te ontwikkelen, het ontwikkelingsproces efficiënter te maken en de behandeling toe te spitsen op de individuele patiënt. Door rekening te houden met de genetische achtergrond van de patiënt kan een persoonlijke behandeling worden samengesteld, dit leidt tot een hogere effectiviteit.

Aansluitend aan laatstgenoemd project houdt technologieproject D4-102 zich bezig met de hersenvloeistof (liquor cerebrospinalis) als een rijke bron van biomarkers (zie Discipline 4 op pagina 9) voor tal van neurologische en psychiatrische hersenaandoeningen. Om de samenwerking tussen de projecten die te maken hebben met het centraal zenuwstelsel (T5-105, T5-203, T5-210 en D4-102) zo veel mogelijk te stimuleren zullen de resultaten van deze projecten regelmatig worden uitgewisseld.

Speciaal onderzoeksplatform (Thema 6): efficiëntieanalyse van de ontdekking, de ontwikkeling en het gebruik van geneesmiddelen

Naast de vijf ziektegebieden richt dit speciale onderzoeksplatform zich op de algemene aspecten van geneesmiddelenonderzoek.

Binnen het Thema vallen twee hoofdlijnen. Enerzijds speelt het gebruik van epidemiologische data bij het ontwerp van klinische studies voor nieuwe geneesmiddelen een belangrijke rol (projecten T6-101 en T6-202). Hierbij wordt vooral geprobeerd om het ontwikkelingsproces sneller en efficiënter te maken en de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen sneller in kaart te brengen. Verder heeft het technologie project D3-201 in meerdere opzichten raakvlakken met dit speciale onderzoeksplatform (Thema 6).

Daarnaast wordt geprobeerd om de toezichthoudende instantie in een zo vroeg mogelijk stadium in de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te betrekken. Dit gebeurt in alle projecten waarin dit direct relevant is of kan zijn.

Discipline 1: Het vinden van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten en de validatie van diermodellen

Hoewel het vinden van therapeutische aangrijpingspunten en validatie onderdeel is van vele projecten zijn hier ook twee projecten specifiek aan verbonden. Van deze projecten wordt verwacht dat de resultaten in een groot deel van de therapeutische vakgebieden toepasbaar zijn. Project D1-101 gaat over Toll-like receptoren, dit zijn zeer recent ontdekte "voelsprietten" van ons afweersysteem. In project D1-105 wordt gezocht naar nieuwe stoffen, voornamelijk eiwitten, kleine eiwitfragmenten, en lipiden die receptoren kunnen activeren van de zogeheten G-protein coupled receptor (GPCR) groep. Veertig tot vijftig procent van alle bestaande geneesmiddelen werken via receptoren van deze GPCR-groep. De verwachting is dat er ook in de toekomst nog vele nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld die via deze receptoren werkzaam zijn.

Discipline 2: Selectie van veelbelovende actieve stoffen en het ontwerp van computermodellen

De projecten in Discipline 1 gaan voornamelijk over het vinden van aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen. In Discipline 2 wordt er juist gewerkt aan methodes die voor het vinden en ontwikkelen van nieuwe actieve stoffen. Bij het opzetten van nieuwe ontwikkelingsmethoden ligt de nadruk op diverse belangrijke facetten. In project D2-101 wordt onderzoek gedaan naar methodes om bijwerkingen beter te kunnen voorspellen. In project D2-104 wordt onderzoek gedaan naar methodes om te bepalen waar het geneesmiddel in het lichaam actief wordt (de zogenaamde farmacokinetiek) en de relatie met de effectiviteit van het geneesmiddel. In project D2-102 wordt onderzoek gedaan naar het verval en de afbraak van geneesmiddelen in het lichaam (zogenaamde metabole stabiliteit). In project D2-103 wordt onderzoek gedaan naar het ontwerp van geneesmiddelen die werkzaam zijn via ligand-geactiveerde ionkanalen. Dit zijn kanalen die ionen doorlaten als er een ligand aan het kanaal bindt. Het doorlaten van ionen kan gewenst zijn voor de werking van een bepaald medicijn. Zoals al eerder aangegeven is dit laatste project ook van groot belang voor Thema 1 (het COPD project) en Thema 5 (de Alzheimer- en Parkinsonprojecten).

Het is van belang om te vermelden dat het platform voor modellering van farmacokinetiek en farmacodynamica (PK/PD modeling platform, project D2-104)

CONCEPT – VERSIE 240107

specifiek vrouwen, kinderen en ouderen opneemt in hun onderzoeksgroep. Dit kan ondermeer leiden tot de ontwikkeling van behandelingsmethoden voor specifiek deze groepen.

Discipline 3: Het voorspellen van de ophoping en gevaren van geneesmiddelen

Project D3-201 maakt deel uit van deze Discipline en is sterk gericht op het vinden van nieuwe biomarkers met een duidelijke toepassing. Het gaat hierbij vooral om het identificeren van biomarkers die een indicatie zijn van negatieve bijwerkingen en reacties op een geneesmiddel. Het gaat hierbij vooral om bijwerkingen die tijdens het ontwikkelingsproces niet aan het licht zijn gekomen maar, als het geneesmiddel eenmaal op de markt is, leiden tot terugtrekking van het geneesmiddel en veel onnodig lijden van de patiënt. Door de vele raakvlakken is er een versterkend effect tussen Discipline 3 en de epidemiologische studies in Thema 6 (projecten T6-101 en T6-202).

Discipline 4: Biomarkers en waarneming

Veel projecten uit de diverse ziektegebieden werken aan het identificeren van zogenaamde biomarkers. Dit zijn 'markers' die kunnen worden gebruikt bij de waarneming van processen in het lichaam. Dit is van groot belang binnen studies waarin het doel een directe toepassing heeft in de kliniek. Het project D4-102 dat ingaat op eiwitten en stofwisseling in relatie tot de aanwezigheid van biomarkers in de hersenvloeistof valt binnen deze Discipline, maar hangt nauw samen met het onderzoek aan het centraal zenuwstelsel zoals dat bij Thema 5 besproken is.

Discipline 5: Het ontwerpen, de toediening en het op de juiste plaats in het lichaam krijgen van geneesmiddelen

Het project D5-106, met als doel het ontwikkelen van alternatieven voor vaccins die nu door middel van meerdere injecties worden toegediend, valt onder deze Discipline. Uiteraard is dit project hoofdzakelijk van belang voor Thema 4, infectieziekten, en in mindere mate voor Thema 3, kanker.

Discipline 6, Productie technologieën voor geneesmiddelen

Op speciaal verzoek van het management van TI Pharma richten twee projecten zich specifiek op de productie technieken van geneesmiddelen met een duidelijke toepassing binnen het kader van het "Priority Medicines" rapport.

Project D6-202 heeft als doel om eiwit- of eiwitfragment-bevattende geneesmiddelen stabiel en minder temperatuurgevoelig te maken. Het is vooral voor ontwikkelingslanden van belang dat geneesmiddelen niet continue gekoeld bewaard hoeven te worden. Voorbeelden van geneesmiddelen waarbij dit van toepassing is zijn oxytocine (voor de behandeling van hevige bloedingen na de bevalling) en insuline (voor de behandeling van diabetes, zowel voor de bevolking van ontwikkelingslanden en reizigers). Het project D6-203 houdt zich onder andere bezig met het ontwerpen van combinatietherapieën voor bijvoorbeeld de behandeling van HIV en hart- en vaatziekten. Tevens zorgt een geïntegreerde combinatietherapie ervoor dat mensen meer therapietrouw zijn en dat de behandeling daardoor vaak effectiever is.

De relatie tussen het onderzoeksprogramma en "Priority Medicines"

Het onderzoeksprogramma van TI Pharma is met name gericht op de indicaties die uit het "Priority Medicines" rapport naar voren zijn gekomen. Figuur 2 laat het verband zien tussen de verschillende projecten en de indicaties uit het "Priority Medicines" rapport. Wanneer er een direct verband bestaat is het projectnummer vet gedrukt, en normaal als het verband minder direct is. In bijlage 1 is een overzicht met nummers en de titels van projecten te vinden.

Thema 1 (Auto-) Immuun- ziekten	Thema 2 Hart- en vaatziekten	Thema 3 Kanker	Thema 4 Infectieziekten	Thema 5 CZS aandoeningen
<u>Osteoarthritis</u> D1-101, D1-105, T1-213 D5-106, T1-103, T1-106, T5-108	<u>Cardiovasculair</u> D1-101, D1-105, T2- 105, T2-108, T2-110 T1-103, T1-106	<u>Longkanker</u> D1-101, D5-106, T3- 103 D1-103, D1-105	<u>Bacteriële weerstand</u> T4-101, T4-209, T4-211	<u>Alzheimer</u> D2-103, T5-207, T5-211, T5-107, T5-210
<u>COPD</u> D1-101, D1-105, T1- 103, D2-103 (nicotine) T1-105, T1-108, T5-107 (via nicotine) T1-201, T1-214	<u>Acute beroertes</u> T2-110, T2-111 D1-101, T2-108,	<u>Borstkanker</u> T3-105, T3-108	<u>Griep</u> D5-106, T4-103	<u>Depressies en ouderen</u> D1-105, D2-104, D4-102, T5-105 D2-103, T5-210
		<u>Darmkanker</u> T3-106, T3-107	<u>Tuberculose</u> D1-101, D5-106	
		<u>Overig</u> T3-112 T5-108	<u>HIV/Aids</u> D5-106, T4-212, D1-101, D1-103	
			<u>Malaria</u> D5-106, T4-102, D1-101	

Figuur 2: Het verband tussen de verschillende projecten en de indicaties uit het "Priority Medicines" rapport.

Aanvullend aan de vijf ziektegebieden komen er nog drie andere indicaties naar voren uit het "Priority Medicines" rapport. Deze indicaties hangen samen met de volgende projecten van TI Pharma:

- Alcohol-gerelateerde aandoeningen: D1-105, T5-107 en indirect D2-103
- Diabetes: T1-106, T2-105 en indirect D1-103, T2-110 en T5-108
- Bloedingen na de bevalling: D6-202 en indirect T2-110

De relevantie van het onderzoeksprogramma voor de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

Er is behoefte aan nieuwe geneesmiddelen om de volgende drie redenen:

1. Er is op dit moment geen behandeling voorhanden
2. De huidige geneesmiddelen hebben onvoldoende effect
3. De huidige geneesmiddelen zijn niet veilig genoeg

De projecten uit het onderzoeksprogramma van TI Pharma passen als volgt in de bovengenoemde categorieën:

Categorie 1: Er is op dit moment geen behandeling voorhanden

De projecten richten zich onder andere op het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen tegen osteo-athritis, COPD, Alzheimer, Griep en, indirect, tegen alcohol- en nicotinegerelateerde aandoeningen. De specifieke projecten in

CONCEPT – VERSIE 240107

deze categorie zijn: D1-101, D2-103, D4-102, T1-108, T4-103, T5-107, T1-201, T1-213, T1-214, T1-215, T5-207 en indirect, D1-105.

Categorie 2: De huidige geneesmiddelen hebben onvoldoende effect

In sommige gevallen gaan projecten verder dan het bestrijden van symptomen door te zoeken naar nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen. Voorbeelden van die projecten zijn: D1-101, D4-102, T2-110, T3-103, T3-105, T3-106, T4-102, T5-203 en T5-209. Of binnen projecten wordt gewerkt aan geheel nieuwe soorten geneesmiddelen zoals in de projecten: D1-105, D2-102 en T3-107. Andere projecten gaan over de verbetering van bestaande geneesmiddelen, de wijze van toediening, behandelingsmethode, enzovoorts. Dit heeft als doel dat mensen meer 'therapietrouw' worden en dat geneesmiddelen voor meer mensen beschikbaar zijn. Uiteindelijk zal daardoor de effectiviteit van de behandeling aanzienlijk verbeteren. Dergelijke projecten zijn:

- Ouderen: D2-104, D5-106 and T5-105.
- Het voorspellen van langetermijneffecten: D2-104, T1-108, T3-108 and T3-112.
- Het terugdringen van de noodzaak om geneesmiddelen gekoeld te bewaren: D6-202.
- Het ontwerpen van combinatietherapieën: D6-203.

Ten slotte gaan er vier projecten over de problematiek rondom het ontstaan van resistente ziekteverwekkers: T4-102 (malaria), T4-209, T4-211 en T4-212.

Categorie 3: De huidige geneesmiddelen zijn niet veilig genoeg

Projecten die gaan over de diverse bijwerkingen van geneesmiddelen zijn:

- Corticosteroïden, psychotherapeutica, therapeutische eiwitten: D2-101, D2-104 en T2-105.
- Nieuwe geneesmiddelen: voorspellen van de veiligheidsaspecten en biomarkers: D1-105, D2-102, T1-106, T2-111 en indirect T5-108.
- Biomarkers voor negatieve bijwerkingen en reacties op geneesmiddelen: D3-201.

CONCEPT – VERSIE 240107

Innovatieve aspecten van het onderzoeksprogramma

Het onderzoeksbelang legt nadruk op innovaties in zes verschillende gebieden die van belang zijn bij de ontwikkeling van geneesmiddelen:

- het vinden van nieuwe targets (aangrijpingspunten)
- het vinden van nieuwe biomarkers
- het ontwikkelen van nieuwe methodes, of efficiënter onderzoek
- het verbeteren van de veiligheid, en van nieuwe medicijnen in het bijzonder
- het vinden van nieuwe klassen van medicijnen
- het verbeteren van bestaande medicijnen

De verschillende projecten in het onderzoeksprogramma van TI Pharma passen daar als volgt in:

Onderwerp	Projecten	Focus
Nieuwe targets	T1-103, D1-105 T3-103,105,106 T2-110 T2-110 T3-112 T5-107, T5-209 D2-103	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Toll like) receptoren, nucleaire receptoren, GPCR, CXCR ▶ Intracellulaire proteïnen: kinasen, kinome identificatie ▶ Extracellulaire proteïnen: metalloproteasen ▶ TRAIL ▶ Endocannabinoïden ▶ Ligand-geactiveerde ionkanalen
Nieuwe biomarkers	T1-106, T3-103,106, D4-102, D3-201 T1-201, 213, 214, 215	<ul style="list-style-type: none"> ▶ CSF metaboloom ▶ Proteoom (validatie) ▶ Verschillende andere onderwerpen
Nieuwe methodes / efficiëntere R&D	Meerdere, waaronder T1-106, D4-102, T4-212, T5-203, T5-211, T1-213, T5-210, T6-202, D2-201	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Functionele testen ▶ Diagnostische testen om de therapeutische werking te verbeteren ▶ PK/PD modelleren
Veiligheid / nieuwe veilige medicijnen	D2-101 T2-105, D4-102 T1-106 T2-111 D3-201	<ul style="list-style-type: none"> ▶ QT prolongatie ▶ Gewichtstoename als gevolg van medicijngebruik / metabool syndroom ▶ Diabetes type II als gevolg van gebruik van corticosteroïde ▶ Trombose ▶ Biomarkers voor bijwerkingen
Nieuwe klassen van medicijnen	D2-102 T4-101, 102, (103), D1-101, D5-106 T4-209, 211	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Metabole stabiliteit ▶ Gericht op werkzame stoffen ▶ Vaccins
Verbeteren van bestaande medicijnen	D6-202, 203 D5-203	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verbeteren van de temperatuurgevoeligheid ▶ Ontwerp van combinatietherapieën (Fixed Dose Combinations) ▶ Bestaande medicijnen: verbeterde werkzaamheid en betaalbaarheid

Figuur 3: Focus binnen elk van de zes gebieden van innovatie.

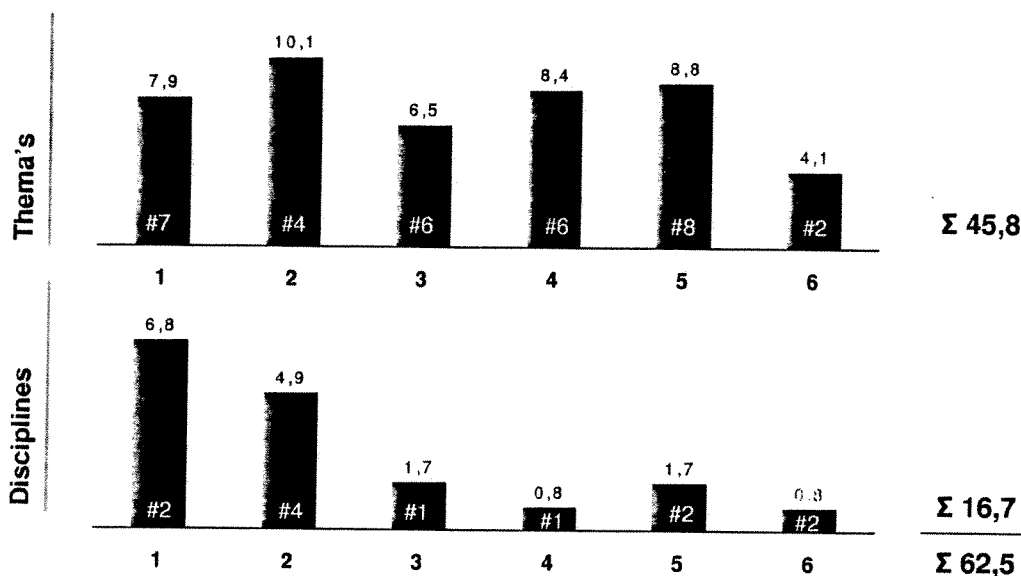
Verdeling van het budget over de ziektegebieden en technologieën

De spreiding van gelden over de diverse Thema's (ziektegebieden) en Disciplines (technologieën) worden weergegeven in figuur 4.

Het is duidelijk dat, zoals verwacht, ongeveer 75% van de gelden uitgaat naar onderzoek binnen de Thema's. De overige 25% worden besteed aan onderzoek binnen de Disciplines. Dit is een goede indicatie voor het feit dat het onderzoeksprogramma van TI Pharma vooral gericht is op ziekten en in mindere mate op technologie. Wanneer de projectgelden voor de Disciplines worden meegenomen bij de diverse Thema's is de verdeling van gelden tussen de vijf algemene indicaties ongeveer gelijk. Er kan dus worden geconcludeerd dat niet alleen wat betreft de inhoud, maar ook wat betreft de verdeling van middelen het onderzoeksprogramma van TI Pharma goed gebalanceerd is.

CONCEPT – VERSIE 240107

Het is belangrijk om op te merken dat de genoemde bedragen voor een groot deel zijn gebaseerd op voorlopige begrotingen en dat de uiteindelijke bedragen hier enigszins van af kunnen wijken als de projectonderhandelingen volledig zijn afgerond.



Figuur 4: Grootte van de investering en aantal projecten (van zowel de eerste als de tweede ronde) per Thema en Discipline.

Deelnemers aan het onderzoeksprogramma van TI Pharma

De Nederlandse universiteiten (inclusief de universitair medische centra) zijn bij vrijwel ieder ziektegebied betrokken (Figuur 5). De industriële partners (>30!) zijn meer verdeeld over de diverse vakgebieden. Dit is lijn met het feit dat de meeste bedrijven, vooral de kleinere bedrijven, zich gespecialiseerd hebben in slechts enkele ziektegebieden en technologieën. Alleen de middelgrote bedrijven zijn breder betrokken in het onderzoeksprogramma. Er zijn relatief weinig grote farmaceutische bedrijven actief binnen TI Pharma, aangezien die geen onderzoek- en ontwikkelingsactiviteiten in Nederland hebben. Met het oog op de missie van TI Pharma, om Nederland een belangrijke rol te laten spelen op het gebied van de ontwikkeling van geneesmiddelen, zullen ook grote bedrijven gestimuleerd worden een deel van hun onderzoek en ontwikkeling in Nederland uit te besteden en te participeren in het onderzoeksprogramma van TI Pharma. Dit is een zeer belangrijk aandachtspunt van het management van TI Pharma.

CONCEPT – VERSIE 240107

Partners & Participanten	Thema's						Disciplines					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Academisch:												
CHDR	■											
Erasmus Universiteit Rotterdam			■	■	■	■		■		■		
Hubrecht Laboratory			■	■								
NIN			■		■							
NKI			■									
Rijks Universiteit Groningen			■	■			■	■	■	■	■	■
RU Nijmegen	■		■	■			■	■	■	■	■	■
TNO			■	■				■	■		■	
Universiteit Leiden			■	■				■	■		■	
Universiteit Utrecht			■	■						■	■	■
Universiteit van Amsterdam			■	■			■	■	■	■	■	■
Universiteit van Maastricht			■	■			■	■	■	■	■	■
Vrije Universiteit Amsterdam			■	■			■	■	■	■	■	■
Industrieel:												
Agendia			■									
Altana	■							■				
AM Pharma				■								
Astra-Zeneca	■											
Bio-Detection Systems									■			
Centocor / J&J	■				■							
DNAge / Pharming					■							
Eli Lilly								■				
GSK	■					■						
HAL Allergy												
IQ Corporation	■				■							
ISA							■					
Kiadis			■									
Lundbeck					■							
Merck						■						
NOTOX												
Novartis									■			
Numico Research	■	■					■					
NVI											■	
Octopus				■							■	■
Organon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pamgene												
Pepscan Systems	■		■	■								
Pfizer, UK												
Pharma-Bio Research		■			■		■					
Prosensa												
PROXY Laboratories					■							
Pyxis Discovery					■							
Solvay Pharmaceuticals		■			■		■	■	■	■	■	■
WINAp						■						

Figuur 5: Participatie van de verschillende partners verdeeld over de Thema's en Disciplines. (De aan genoemde universiteiten gelieerde academische ziekenhuizen zijn eveneens partner)

CONCEPT – VERSIE 240107

Bijlage 1: lijst van projectvoorstellen

Eerste ronde:

NUMMER: TITEL:

D1-101	Exploitation of Toll-like receptors in Drug Discovery
D1-105	The GPCR Forum: Novel concepts and tools for established targets.
D2-101	An integrated strategy for in silico prediction and clinical evaluation of the cardiotoxicity of drug candidates
D2-102	Metabolic stability assessment as new tool in the Hit-to-Lead selection process and the generation of new lead compound libraries.
D2-103	New approaches for Ligand-Gated Ion Channel (LGIC) drug discovery
D2-104	Mechanism-based PK/PD modelling platform
D4-102	The CSF proteome / metabolome as primary biomarker compartment for CNS disorders
D5-106	Vaccine Delivery: alternatives for conventional multiple injection vaccines
T1-103	CXC chemokine receptors: potential targets for chronic inflammatory diseases
T1-106	Glucocorticoid-induced insulin-resistance
T1-108	Acute and chronic inflammatory responses induced by smoking in individuals being susceptible and non-susceptible for development of COPD: From specific disease phenotyping towards novel tailor-made therapy
T2-105	Investigation of drug induced weight alterations to identify novel therapeutic strategies for the treatment of obesity, dyslipidemia and diabetes
T2-108	Metalloproteases and Novel Targets in Endothelial Dysfunction
T2-110	Nuclear receptors as targets for anti-atherosclerotic therapies
T2-111	Recombinant factor XI and IX variants as the basis for the development of novel pro- and anticoagulant drugs
T3-103	Identification of novel kinases involved in cancer-relevant processes
T3-105	Kinases in cancer
T3-106	Novel cancer drugs based on signal transduction pathways
T3-107	Nuclear receptors in targeted cancer therapy: improved methods for candidate selection.
T3-108	Predicting drug responses in breast cancer
T3-112	TNF ligands in cancer
T4-101	Antibodies against <i>Klebsiella pneumoniae</i> as an alternative
T4-102	Design of Predictive Models, Drug Delivery, and Live-virus Malaria Vaccines for the Developing World
T5-105	Nanoscience as a tool for improving bioavailability and Blood Brain Barrier penetration of CNS drugs
T5-107	The neurophysiological role of the endocannabinoid system in support of smoking cessation, fighting addiction and treating cognitive decline
T5-108	Validation of the use of fMRI as an objective measure in clinical pain models
T6-101	The Mondriaan Project : The Dutch health care landscape as a 'population laboratory'

CONCEPT – VERSIE 240107

Tweede ronde:

NUMMER: TITEL:

D3-201	Towards novel translational safety biomarkers for adverse drug toxicity	
D6-202	Hot medicines: breaking the cold chain requirement for polypeptide-based priority medicines.	
D6-203	Design quality into products	
T1-201	Transition of systemic inflammation into multiorgan pathology	
T1-213	Osteoarthritis: models, mechanisms and markers for patient stratification	
T1-214	Immune modulation and tolerance induction, prevention and inhibition of inflammatory diseases	
T1-215	Neuromodulation of innate immune responses	
T4-209	New antibiotics to fight antimicrobial resistance	
T5-203	A translational pharmacogenomics approach to improve drug development strategies for psychiatric disorders	
T5-207	Parkinson and Alzheimer disease: from dysregulated human brain targets towards novel therapeutics	
T5-209	Novel susceptibility pathways and drug targets for psychosis	
T5-210	Rapid in vivo CNS drug target validation and therapeutic potential by RNA-interference'	
T6-202	The Escher Project: Science driven drug regulation and innovative research throughout phased drug development	
T4-211	Efficient Eradication of (Multidrug) Resistant Bacteria	Onder discussie
T4-212	A multidisciplinary approach to monitor and select effective therapy in HIV infection	Onder discussie
T4-213	Protective human antibodies against multi-drug resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (AntiStaph)	Onder discussie
T4-214	Development & application of novel strategies to induce & monitor humoral and cellular immunity to protect hosts from infection by respiratory viruses	Onder discussie

De projecten die nu 'onder discussie' zijn zullen officieel worden toegevoegd zodra deze geheel goedgekeurd zijn.