

TNO-rapport

TNO 2014 R10290

**Thema 4: Thema Life Sciences & Health
VP Biomedische Innovaties
VP Functioneringsgerichte preventie****Gezond Leven**
Utrechtseweg 48
3704 HE Zeist
Postbus 360
3700 AJ Zeist

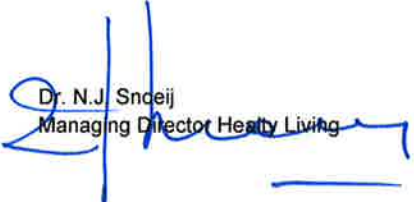
www.tno.nl

T +31 88 866 60 00
F +31 88 866 87 28
infodesk@tno.nl

Datum 7 maart 2014

Auteur(s) Dr. C.A.M. Krul
Dr. P. van Dijken
Prof. Dr. N.U.L. van Meeteren

Exemplaarnummer 1
Oplage 1
Aantal pagina's 22 (excl. bijlagen)
Aantal bijlagen 2
Opdrachtgever Ministerie van Economische Zaken

Autorisatie Dr. N.J. Smeij
Functie Managing Director Healthy Living
Handtekening 

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belang-hebbenden is toegestaan.

Inhoudsopgave

1	Inleiding VP Biomedische Innovaties	3
2	Propositie Preventie en Therapie op Maat (OpMaat).....	5
2.1	Enkele highlights uit 2013	5
	Niet-Invasieve Glucosemetingen	5
2.2	Korte inleiding op Propositie OpMaat.....	8
2.3	Uitvoering in 2013	9
2.4	Resultaten	10
3	Propositie Verfijning, Vermindering en Vervanging van dierproeven (3V)	12
3.2	Korte inleiding op Propositie 3V	15
3.3	Uitvoering in 2013	15
3.4	Uitvoering Projecten	16
3.5	Output en kennisoverdracht	18
4	Functioneringsgerichte Preventie	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
4.1	Enkele highlights uit 2013	20
	E-Partner (that care).....	20
4.2	Korte inleiding op VP Functioneringsgerichte preventie	21
4.3	Uitvoering in 2013	21
4.4	Resultaten	21
5	Ondertekening	22

Bijlagen

Bijlage 1: Rapport R 11418 "Meerjaren programma 2013-2014, Thema 4 – Life Science & Health VP Biomedische Innovaties"

Bijlage 2: "Toestemmingsbrief Regiegroep Life Sciences & Health"

1 Inleiding VP Biomedische Innovaties

Kwaliteit van leven wordt steeds belangrijker in de westerse samenleving. Ouderdoms- en welvaartziekten leiden tot een toenemende behoefte aan gezondheidszorg. Om de kwaliteit van leven kosteneffectief te handhaven of te verbeteren, zijn nieuwe concepten in de aanpak van ouderdoms- en welvaartziektes nodig. Met maatwerk in medicijngebruik en voedselconsumptie kunnen doeltreffend patiënten worden behandeld en kan het ontstaan van ziekte worden voorkomen. Tegelijk geeft de maatschappij aan, dat het verbeteren van de kwaliteit van leven gepaard dient te gaan met minder dierproeven.

Proposities

De maatschappelijke impact van de innovaties die TNO wil bereiken in biotechnologie en Life Sciences zijn gebundeld in het Innovatiegebied "Biomedische Innovaties" met de proposities 3V en OpMaat. Deze twee proposities behelzen innovatieve concepten in:

- Beter voorspelling van de effecten van voeding, geneesmiddelen en chemicaliën in de mens, samen met minder of verbeterd proefdiergebruik: *Verfijning, vermindering en vervanging van dierproeven (3Vs)*
- Innovatieve benaderingen voor Preventie en behandeling van ouderdoms- en welvaartziekten, met nadruk op diabetes type 2: *Preventie en Therapie op Maat (OpMaat)*

Naast de maatschappelijke impact die deze proposities willen bereiken hebben ze als nadrukkelijke doelen ook het helpen stimuleren van de bedrijvigheid en het bijdragen aan de beheersing van de kosten van de gezondheidszorg.

Sinds mid 2012 vielen ook de programma's 'functioneringsgerichte preventie' en 'Beter in Noord' onder het VP Biomedische Innovaties. In 2013 zijn deze programma's een eigen VP geworden. Het VP "Beter Samen in Noord" wordt apart gerapporteerd. Het VP 'functioneringsgericht preventie' wordt in deze verslaglegging meegenomen.

Verankering Onderwerpen bij Nationale en Europese overheid

De keuze voor de scope en invulling van de onderwerpen 3V en OpMaat sluiten goed aan bij behoeften van patiënten en maatschappij en de keuzes die gemaakt zijn door de nationale overheid, EU en WHO, zoals onder andere beschreven in de rapporten:

- Langer Gezond Leven (2003)
- Priority Medicines for Europe and the World (2004)
- Kiezen voor gezond leven (2007)
- Medische producten: nieuw en nodig (2011)
- Naar de Top, bedrijvenbeleid in actie(s) (2011)
- Actieplan Alternatieven voor dierproeven (2011)

Ambitie 2025

De veiligheid van de meeste geneesmiddelen en chemicaliën kan worden gegarandeerd met minimaal gebruik van (en ongerief voor) proefdieren, het liefst zelfs zonder gebruik van proefdieren. De effectiviteit van geneesmiddelen kan worden getest met een zeer spaarzaam en doeltreffend gebruik van proefdieren. TNO is een wereldleider in de ontwikkeling van alternatieve testmethoden en strategieën op dit gebied.

Een meer individuele benadering van preventie en therapie van ouderdoms- en welvaartziekten in Nederland met toepassing van gepersonaliseerde diagnose, gebaseerd op een systeembioologische benadering van gezondheid. Dit leidt tot kosteneffectieve op-maat-gesneden preventie en therapie, met minimale bijwerkingen.

Onderlinge afstemming en samenwerking

De proposities 3V en OpMaat zijn in 2013 zeer goed op elkaar afgestemd. Beide proposities hebben een (deels) gezamenlijk gedragen technologische basis. Daarnaast zijn beide proposities in aanpalende delen van de waardeketen van biofarmaceutische markten actief, met een onderscheiden maatschappelijke insteek. De afstemming met het VP 'Functioneringsgerichte preventie' wordt nadrukkelijker gezocht gedurende de komende jaren.

2 Propositie Preventie en Therapie op Maat (OpMaat)

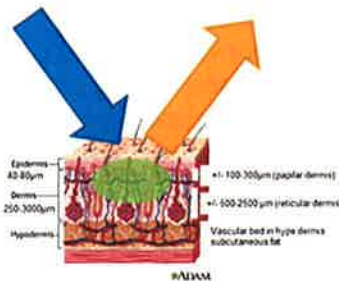
2.1 Enkele highlights uit 2013

Niet-Invasieve Glucosemetingen

Probleem: glucosemeting bij Diabetes patiënten. Om een optimale behandeling van diabetes mogelijk te maken zou het glucose niveau bij voorkeur continu, niet-invasief en kosteneffectief gemeten moeten worden.

Oplossing: In samenwerking met de firma Kadex wordt gewerkt aan een glucosemeter die op basis van Ramanspectroscopie via de huid glucoseconcentraties kan meten zonder dat er bloed geprikt hoeft te worden. In dit project wordt samengewerkt tussen verschillende disciplines:

Sensor technology-



Optical design - Delft

Statistical models - Zeist

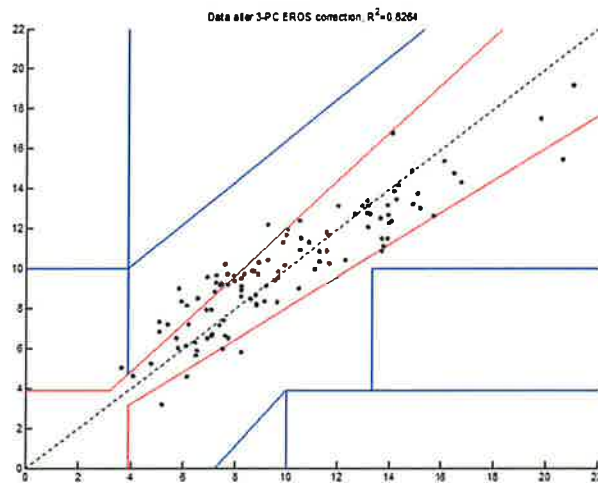


Optical probe

non-invasive glucose detection

miniaturised spectrometer

Impact: Er is een speciaal voor dit doel ontworpen optische probe ontwikkeld en een eerste ontwerp voor een low-cost, geminiaturiseerde monolitische spectrometer. Tevens is een multivariaat data-analyse model ontwikkeld waarmee in modelsystemen met redelijke accuratesse glucoseniveaus kunnen worden bepaald. Op zowel de monolitische spectrometer als op de probe in combinatie met de specifieke data-analyse zijn patenten aangevraagd. De optische probe in combinatie met een standaard Raman spectrometer is al ingezet in een eerste klinische studie met 111 patiënten, waarbij de voorspelde glucose data zijn vergeleken met de bloed glucosewaarden. Deze resultaten zijn uitgezet in een Clarke error grid, waarbij 110 van de 111 gemeten waarden in gebied A of B vielen. Dat wil zeggen dat 110 van de 111 waarden voldoende juist voorspeld worden.



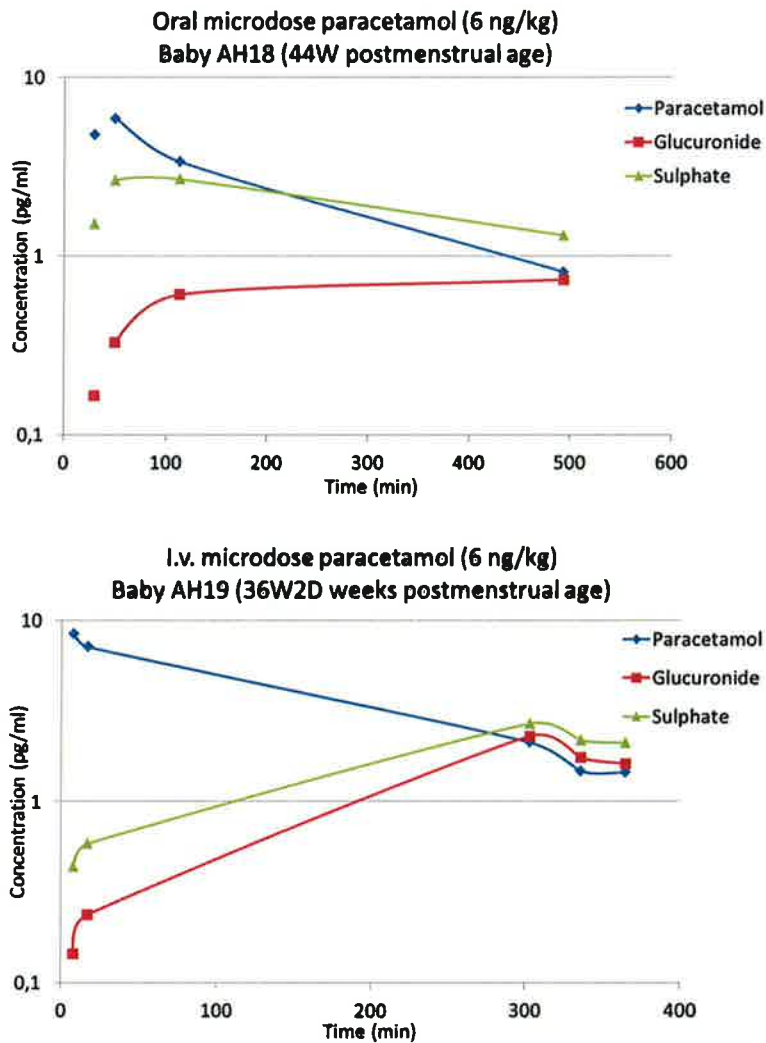
Resultaten klinische studie

De komende tijd gaan we verder met de verfijning van het data-analyse model, met als belangrijkste doel om persoon-tot-persoon variaties mee te kunnen modelleren. Hiermee zal het mogelijk worden om glucoseniveaus volcontinu te laten meten mensen zelf. Tevens zal het hierdoor mogelijk worden om deze niveaus veel nauwkeuriger te reguleren waardoor het ontstaan van complicaties zoals vaat- en oogschade voorkomen kan worden.

Microdosing

Probleem: Voor (kleine) kinderen die behandeld moeten worden met een medicijn is vaak niet bekend welke dosering ze moeten hebben voor een optimale en veilige behandeling. Hierdoor krijgen kinderen vaak een te hoge of juist lage dosering waardoor er of gevaarlijke bijwerkingen kunnen ontstaan of de behandeling niet effectief is.

Oplossing: In 2013 hebben we grote vooruitgang geboekt om microdosing in kinderen mogelijk te maken. In microdosing studies worden zeer kleine hoeveelheden van een (radioactief) koolstof-14 gelabeld medicijn bij kinderen gedoseerd waarna met zeer gevoelige apparatuur wordt gekeken wat er met het medicijn in het lichaam van een kind gebeurt. In 2013 zijn 57 kinderen gedoseerd in de UK en in Estland in de leeftijdscategorie 0-2 jaar. De monsters van slechts 10 μ L zijn met behulp van de AMS van TNO geanalyseerd. Zie onderstaande figuur waarin data opgenomen van een orale en intraveneuze microdose van slechts 6 ng/kg. Uit deze studie, waarvan de eerste publicatie in 2014 zal worden aangeboden aan een peer reviewed journal, blijkt dat er eigenlijk noch technische noch ethische problemen zijn voor de toepassing van microdosing binnen dit veld.



Aanvullend is in 2013 eveneens toestemming verkregen voor de eerste microdosing studie in kinderen in Nederland. Dit betreft een samenwerking tussen TNO en het Sophia kinderziekenhuis.

Aanvullend is er een start gemaakt op dit type onderzoek ook binnen de keroncologie meerwaarde te bieden. Bij keroncologie is het vaak lastig om voldoende kinderen te includeren voor studies omdat weinig kinderen met kanker worden gediagnostiseerd. Door microdosing studies zouden potentieel kinderen met bijvoorbeeld een solide tumor kunnen worden geïncludeerd voor een onderzoek naar een nieuw middel tegen Acute Myeloide Leukemie. We verwachten begin 2014 een subsidie aanvraag in te dienen bij KIKA. KIKA heeft grote interesse getoond voor de technologie en TNO gestimuleerd om een grant aanvraag in te dienen.

Impact: Als we deze methode als routine kunnen inbouwen in het geneesmiddelenontwikkelingsproces zullen bedrijven, autoriteiten en kinderartsen in staat zijn om gefundeerd goede doseringen voor kinderen vast te stellen. Hierdoor zal de behandeling van kinderen een stuk veiliger en effectiever kunnen worden. Eveneens zal voor middelen die

met conventionele technologie niet of nauwelijks in kinderen kunnen worden onderzocht, toch data kunnen worden verkregen waardoor meer medicijnen beschikbaar komen voor kinderen.

Illustratie:



2.2 Korte inleiding op Propositie OpMaat

De komende 20 jaar neemt de behoefte aan gezondheidszorg sterk toe door vergrijzing en onze Westerse leefstijl (met name metabole ziekten als diabetes en hart- en vaatziekten). Overgewicht en diabetes type 2 nemen snel toe in de Nederlandse/Westerse samenleving. Het is een erkend en groeiend maatschappelijk probleem. Zo zijn gewichtsbeheersing en diabetes twee (van de vijf) speerpunten van de preventienota 'Langer gezond leven' (VWS 2006).

Deze chronische ziekten hebben een complex en multifactorieel verloop. Zo spelen bij het metabool syndroom minstens acht verschillende processen een rol, ieder met eigen ziektebeeld. Deze processen zijn per individu in verschillende mate van belang en zijn dus gediend bij een behandeling op maat. Genetische, biomedische en (deels) systeem biologische doorbraken maken dit maatwerk steeds meer mogelijk en wereldwijd is 'personalized medicine' in opkomst. Het is dus niet verwonderlijk dat bij de huidige generieke aanpak de meeste geneesmiddelen slechts bij 30-50 procent van de patiënten optimaal werken, terwijl 15 procent van de behandelingen niet effectief is, maar wel serieuze bijwerkingen heeft.

Naast de innovaties in de biomedische wetenschap mag zelfs helaas van bewezen effectieve innovaties niet zondermeer verwacht worden dat deze in de praktijk een succes worden. Immers, succesvolle implementatie van innovaties in de praktijk vereist een verandering in o.a. houding en gedrag van (externe) stakeholders die niet eenvoudig te bewerkstelligen is.

Personalized medicine heeft een paradigmaverschuiving in de gezondheidszorg in gang gezet, met twee grote gevolgen. In de eerste plaats verschuiven we van een 'one cure fits all'

benadering naar een nauwkeurige diagnose van alle processen, mechanismen en factoren, gevolgd door een persoonlijke, op maat gesneden preventie en therapie (personalized health). In de tweede plaats is er de vervanging van 'single target therapie' door een combinatietherapie vanuit een systeembenadering. Combinaties van geneesmiddel(en), voeding en leefstijl beïnvloeden meerdere mechanismen op synergistische wijze, en zorgen zo voor maximaal effect en minimale bijwerking. De introductie van personalized medicine heeft nu het niveau van "doelgroep therapie" bereikt, waarbij met name bij extreem dure geneesmiddelen (biologicals) of levensbedreigende ziekten (kanker) genomics-gebaseerde diagnose al vooraf gaat aan de therapie.

2.3 Uitvoering in 2013

In 2012 zijn de volgende vier programmalijnen opgezet binnen OpMaat die in 2013 krachtig zijn doorgezet:

1 Systems Health: In deze programmalijn wordt met partners gekeken hoe op individueel niveau het ontstaan en de progressie van T2D kan worden gemeten en welke biologische processen hierbij een rol spelen. Dit programma heeft aan de ene kant een enigszins fundamenteel karakter op het gebied van het begrijpen van Diabetes. De kennis die hier ontwikkeld wordt zal in een proeftuinsetting getoetst moeten worden op bruikbaarheid. Aan de andere kant werkt dit programma veel samen met de biofarmaceutische industrie om de werking hun kandidaat geneesmiddelen te evalueren op preklinische effectiviteit.

2 Biomarker Validatie: In dit programma wordt, samen met de industrie, de validatie van Biomarkers ter hand genomen. In de literatuur en binnen TNO zijn vele biomarkers bekend die mogelijk voorspellend zijn voor het ontstaan en het verloop van ziekteprocessen en de werkzaamheid van medicijnen. De grote bottleneck voor de biomarkers is de klinische validatie. Kandidaat biomarkers gevonden in een onderzoekssetting moeten zich bewijzen in de dagelijkse praktijk alvorens ze waardevol ingezet kunnen worden in de gezondheidszorg.

3 Diabetes proeftuin: In dit programma wordt ingezet op het in de praktijk uitproberen van nieuwe systeembioïologische preventie- en interventie strategieën. In 2013 is aansluiting gezocht bij een huisartsgroep in Hillegom die bereid is deze nieuwe interventies in de praktijk uit te testen. De voorbereidingen zijn getroffen om in 2014 daadwerkelijk van start te kunnen gaan.

4 Doelgroepen: De medicamenteuze behandeling van kinderen is op dit moment tamelijk primitief. De dosering van medicijnen wordt veelal gedaan op het gewicht van het kind, zonder rekening te houden met de specifieke fysiologie van een kind. Ook bij comediatie wordt maar zeer beperkt rekening gehouden met de interactie van de medicijnen. In dit programma worden technologieën ontwikkeld die het mogelijk maken om voor bestaande en nieuwe medicijnen de effectieve dosering in kinderen vast te stellen. Daarnaast wordt er gewerkt aan applicaties die het voor zorgverleners mogelijk maakt om rationele doseringen voor kinderen te bepalen.

De projecten die binnen deze programmalijnen zijn uitgevoerd en gefinancierd behelzen zowel Kennisinvesteringsprojecten (KIP), Cofinancieringsprojecten met bedrijven en EU FP7 projecten met grote academische en commerciële consortia en standalone werk binnen TNO. Deze projecten zijn hieronder opgenoemd. Voor elk project is een afzonderlijke

verslaglegging beschikbaar. Naast deze projecten zijn er vele projecten met industriële partners uitgevoerd die niet gefinancierd zijn vanuit het VP Biomedische Innovaties.

KIP titel	TNO SAP Nummer
Systems Health	060.01178
Biomarkers	051.03054
Doelgroepen	051.03058
Proeftuin	051.03061
Management	060.07929

Cofinancierings Projecten

Titel	TNO SAP nummer
NTC WP5	031.14259 en 031.14260
NMC coördinatie	031.14426
Philips: interindividuele response op huidprikkel	051.02474
Pediatische microdosering (ZOnMw)	051.02898
Mead Johnson: Predictive Biomarkers	051.03081
Kadex: non-invasieve glucosemeter	060.06777

EU FP7 projecten

Titel	TNO SAP nummer
Food4Me	051.01555
Cartardis	060.01375
D-Board	060.01383
Qualify	060.03998
ESNATS	031.13589
Mission2D	060.02542

2.4 Resultaten

Uitvoering Projecten

Gedetailleerde informatie over elk individueel bovengenoemd project is beschikbaar in een uitgebreide projectrapportage. Er kan worden geconcludeerd dat de projecten volgens plan en binnen de financiële kaders zijn uitgevoerd. De highlights van enkele behaalde resultaten zijn weergegeven aan het begin van dit hoofdstuk.

Verloop van het overleg in de kennisarena en met stakeholders

De afstemming van het programma heeft het afgelopen jaar plaatsgevonden in overleg met vertegenwoordigers van de ministeries van VWS, EL&I en de Topsector LSH. In het najaar van 2013 is het programma als integraal onderdeel van het VP Biomedische Innovaties goedgekeurd door de Topsector LSH en de ministeries EL&I en VWS.

Participatie in (inter)nationale netwerken

Gedurende 2013 zijn er weer grote inspanningen geleverd om OpMaat te laten aansluiten bij grote internationale consortia. Dit heeft onder meer geleid tot deelname in de EU programma's Qualify en Infact. Daarnaast is TNO trekker van het grote EU consortium Cartardis, een project gericht op het identificeren van nieuwe drug targets voor cardiovasculaire ziekten.

Ook heeft OpMaat in 2013 veel aandacht besteed aan het onderhouden van goede contacten met de brancheverenigingen in Nederland. Te noemen valt een geregeld overleg met NIABA en BioFarmind (nu gefuseerd tot HollandBio). Daarnaast zijn er ook contacten geweest met NEFARMA.

Op internationaal gebied is er overleg geweest met de Europese koepelorganisatie van de Biotech industrie EuropaBio en met de Europese koepel van farmaceutische ondernemingen, EFPIA. Ook met deze organisaties is het programma afgestemd. Dit heeft geleid tot deelname in twee werkgroepen van EuropaBio: personalized medicine en Biosimilars.

Afstemming met andere TNO programma's

OpMaat heeft een grote inhoudelijke verbondenheid met de propositie 3V. Gedurende 2013 is er bewust voor gekozen om de proposities inhoudelijk en strategisch goed met elkaar af te stemmen. Dit heeft geleid tot een goed gecoördineerd programma voor 2012. In de praktijk dekken OpMaat en 3V verschillende delen van de waardeketen van de biomedische sector.

Naast 3V zijn er inhoudelijke raakvlakken met andere programma's binnen te TNO. Dit zijn: 'Gezonde Voeding' en 'Levenslang Gezond'. Met de eerste zijn in 2013 concreet gezamenlijke projecten gedaan (o.a. EU project Qualify) In deze programma's wordt gekeken naar de gezondheid bevorderende effecten van Voeding en Gedrag, respectievelijk. Het is evident dat dit twee aspecten zijn die nauw verweven zijn met biomedische preventie en interventie. De activiteiten met deze programma's wordt goed afgestemd. In de toekomst wordt gestreefd naar het initiëren van gezamenlijk gedragen projecten. Ook zijn er raakvlakken met het Thema Industriële Innovaties. Met name de ontwikkeling van diagnostische devices is een ambitie van beide programma's en de uitvoering hiervan wordt in goed overleg gedaan.

Organisatie

Het programma wordt getrokken door een zogenaamde Business Line Manager (BLM). Deze persoon is verantwoordelijk voor de financiële en inhoudelijke sturing van het programma. De dagelijkse uitvoering van de programmalijnen gebeurt in zogenaamde Impactteams. In deze teams werken inhoudsdeskundigen en marktdeskundigen samen om de acquisitie, uitvoering en rapportage van de projecten zo optimaal mogelijk te laten verlopen.

3 Propositie Verfijning, Vermindering en Vervanging van dierproeven (3V)

3.1 Enkele highlights uit 2013

- A. Farmacokinetiek van biologicals – microdosing voor het bepalen van de farmacokinetiek van een humaan recombinant eiwit.

Probleem:

De farmaceutische industrie is op zoek naar mogelijkheden om in een zo vroeg mogelijk stadium in de ontwikkeling van een geneesmiddel op snelle en veilige wijze een inschatting te kunnen maken over hoe geneesmiddelen zich in de mens zullen gedragen (de "farmacokinetiek"). Met name voor zogenaamde biotech producten ("biologicals", bijvoorbeeld humaan recombinante eiwitten) is het vrijwel onmogelijk om een goede voorspelling van de farmacokinetiek in de mens te bepalen d.m.v. dierstudies. Om dit soort producten op een veilige manier in de mens te kunnen bestuderen, is het nodig om een zeer lage dosering van het middel te kunnen toedienen. Dit is niet mogelijk zonder een zeer gevoelige meetmethode om deze eiwitten in bloed van proefpersonen te detecteren.

Oplossing:

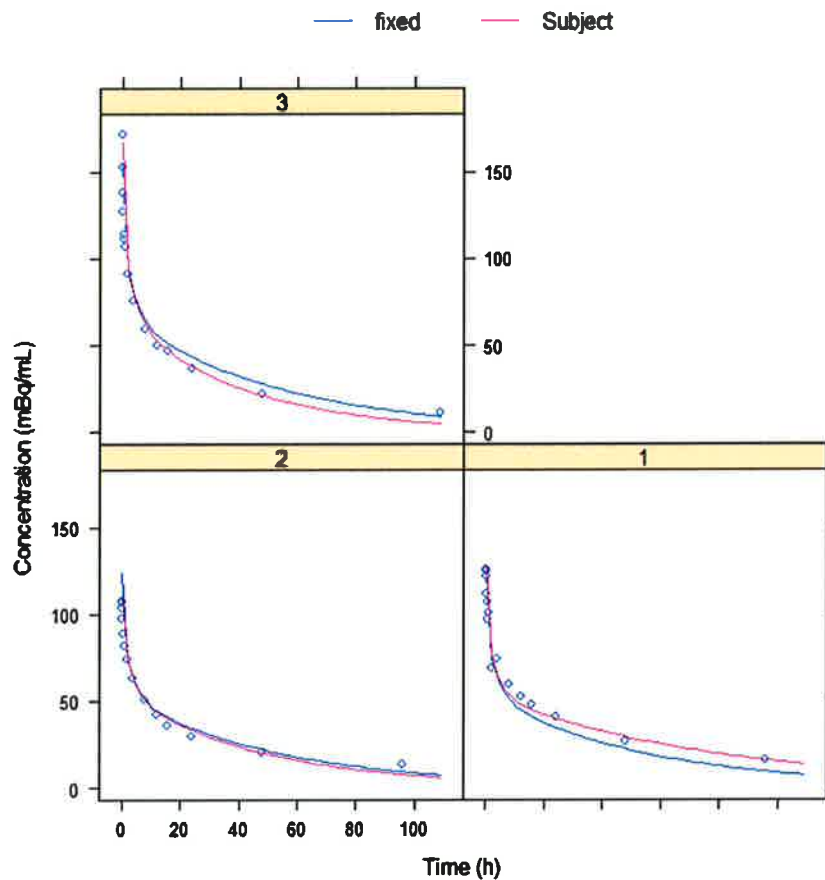
Bij TNO is een AMS (Accelerator Mass Spectrometer) geïnstalleerd, een apparaat waarmee zeer gevoelig de concentratie van een geneesmiddel in het bloed kan worden gemeten. Door een zeer lage concentratie (een zogenaamde microdosing) van een humaan recombinant eiwit (bv. Alkalische Phosphatase, ALP) aan gezonde vrijwilligers toe te dienen en met AMS te analyseren, konden we een veilige startdosering gebruiken voor de eerste toediening aan mensen (First-In-Man studie). Met een minimum aan dierstudies kon daardoor al zeer vroeg in het ontwikkeltraject van het geneesmiddel de farmacokinetiek in de mens bepaald worden. Vervolgens is het geneesmiddel in steeds hogere concentraties gedoseerd aan de mens (tot therapeutisch relevante doseringen) en hebben we bewezen dat de microdosing een goede voorspelling gaf voor de kinetiek op het niveau van de therapeutische dosering. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het gebruik van microdosing/AMS ook voor therapeutische eiwitten (biologicals) een bruikbare methode is om de farmacokinetiek op een veilige manier in de mens te bestuderen. Dit onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met het biotech bedrijf Alloksys B.V, het CHDR (Center for Human Drug Research) en het VUmc.



AMS faciliteit bij TNO, Zeist.

Impact:

Dit type onderzoek kan bijdragen aan het verminderen van het proefdiergebruik bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, waaronder ook biologicals, waarvoor geen andere goede methoden beschikbaar zijn. Naast vermindering van (onnodige) proefdierstudies, kan dit werk ook leiden tot een versnelling van geneesmiddelen ontwikkeltraject (eerder direct in de mens) en daarmee de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen goedkoper maken.



ALP plasma concentratie (mBq/mL) versus tijd (h) curves van 3 vrijwilligers aan wie een microdose is toegediend. De punten in de grafiek geven de individuele metingen in bloed weer, cyaan en magenta geven respectievelijk het populatie-gemiddelde en de individuele concentratie-tijd curves weer.

B. Translatie modellen om nieuwe medicijnen voor leverziekten te screenen

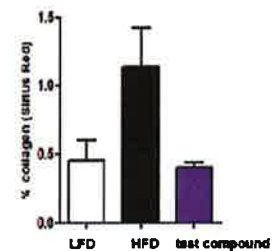
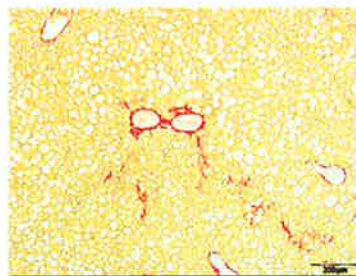
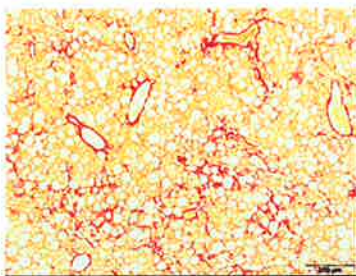
Probleem:

Niet-alcoholische leverontsteking (NASH) is een complicatie diabetes type 2 en is een toenemend probleem voor de gezondheidszorg. De ontwikkeling van nieuwe medicijnen is een langdurig traject waarbij er veelvuldig gebruik wordt van proefdiermodellen. Tot nog toe waren er geen modellen die het proces van NASH goed beschreven en pathologisch gezien lijken op de situatie in de mens. Dat verkleint de kans aanzienlijk om medicijnen te vinden die ook bij de mens goed zullen werken.

Oplossing:

We hebben een muismodel ontwikkeld dat na gebruik van een hoog-vet dieet diabetes ontwikkelde, met de bijkomende complicaties zoals NASH (leververvetting en leverontsteking). Werd dit hoog-vet dieet nog langer gegeven, dan trad er zelfs fibrose op. Dit is één van de redenen waardoor een orgaan minder functioneel wordt, en het moment dat patiënten naar een arts toe gaan. Dit is bij ons weten het eerste model waarbij diabetes en fibrose optreedt op dezelfde manier als bij mensen, namelijk geïnduceerd door een vetrijk dieet.

Dit model is getest met een medicijn waarvan verwacht werd dat het leveraandoening kan verminderen. Dat bleek ook het geval te zijn, wat aangeeft dat het model goed gebruikt kan worden voor het testen van nieuwe medicijnen.



Fibrose in lever met hoog vet dieet

Vermindering van vetophoping met test compound

Impact:

Proefdieren moeten alleen toegepast worden als het waardevolle en vertaalbare informatie levert voor de mens. Door het ontwikkelen van dit translationeel model, dat wat betreft ziekteontwikkeling erg lijkt op de situatie bij patiënten, kan gericht en sneller nieuwe medicijnen tegen NASH ontwikkeld worden, met een mindere kans op falen (niet werkzaam zijn in de mens), en in totaal met minder proefdiergebruik.

3.2 Korte inleiding op Propositie 3V

De maatschappij stelt steeds hogere eisen aan de veiligheid en effectiviteit van producten, of het nu gaat om geneesmiddelen, voedsel, verzorgingsproducten of onze leef- en werkomgeving. Tegelijkertijd willen consumenten steeds minder dierproeven. Dit blijkt ook uit de kamervragen die zijn gesteld naar aanleiding van de implementatie van de Europese Directive 2010/63 en de daar uit voortkomende nieuwe Nederlandse Wet op de Dierproeven. Met de verhuizing van het dossier Dierproeven en Alternatieven van het ministerie van VWS naar EZ, is het onderwerp dichter bij de innovatie agenda gekomen en heeft aansluiting gevonden bij het topsectorenbeleid (met name bij Topsector LSH). Vraagsturing vanuit het bedrijfsleven blijft belangrijk om in te kunnen zetten op nieuwe technologieën die daadwerkelijk toegepast kunnen worden in geneesmiddelen ontwikkeling. Daarnaast willen bedrijven maatschappelijk verantwoord ondernemen, en hebben transparantie, duurzaamheid, diervriendelijke productontwikkeling als leidraad voor hun handelen.

Hoewel dierproeven (deels) via de wet verankerd zijn, zijn ze kostbaar en is de voorspellende waarde van de huidige diermodellen in relatie tot de mens niet goed genoeg. Er is daarom grote behoefte aan methoden, die beter voorspellend zijn voor de mens.

Het bedrijfsleven heeft behoefte aan betrouwbaarder methoden om de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen te voorspellen en om het percentage geneesmiddelen dat later in de ontwikkeling uitvalt te verlagen, om bijwerkingen van geneesmiddelen te voorkomen en om de totale geneesmiddelontwikkeling te versnellen. Hiervoor zijn verbeterde translationele in vivo, in vitro en in silico modellen vereist. En zal de internationale acceptatie en implementatie van deze 3V methoden verbeterd moeten worden.

De propositie 3V 2011-2014 heeft tot doel: Betere voorspelling van de werkzaamheid, kinetiek en veiligheid van geneesmiddelen in de mens, die leidt tot lasten verminderen (kosten en resources) en tegelijkertijd het aantal dierproeven verminderd, zodat geneesmiddelen sneller beschikbaar komen voor patiënten.

Onze ambitie is de afname in het aantal dierproeven te helpen versnellen. Door nieuwe modellen te ontwikkelen, bestaande modellen te valideren en stakeholders (kennisinstellingen, bedrijfsleven, overheid en regulators) bij elkaar te brengen.

Om (inter)nationaal maatschappelijk impact te realiseren is een brede toepassing buiten TNO essentieel, daarom zal actief de acceptatie en implementatie van alternatieve modellen bij bedrijfsleven, maatschappij en regelgevende autoriteiten gestimuleerd worden door actieve samenwerking te zoeken met de relevante partijen (o.a. in het zogenaamde SLIM project).

3.3 Uitvoering in 2013

De propositie 3V is opgedeeld in drie business lines:

1. *Werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen*
 - a. Betere voorspelbaarheid in vivo efficacy
 - b. Betere voorspelling efficacy in vitro modellen
 - c. Optimalisatie dierexperimenten
2. *Farmacokinetiek (PK)*
 - a. Voorspellen van de PK van geneesmiddelen op basis van *in vitro* en *in silico* methoden

- b. Vervroegen van PK studies in de mens in het traject van geneesmiddelen ontwikkeling (microdosing/AMS)
- 3. *Veiligheid van stoffen*
 - a. Reproductie Toxiciteit (Zebraavis)
 - b. Immunogenicity
 - c. Computational en systeem toxicologie

Het programma voor 2013 is uitgevoerd langs de bovenstaande drie programmalijnen die onderverdeeld waren in 4 Kennis Investerings Projecten (KIP). Daarnaast waren er een aantal projecten binnen de ETSB (Enabling Technology Systems Biology) die integraal onderdeel uitmaken van de 3V propositie.

In onderstaande tabellen wordt het overzicht van de KIP projecten, en TNO Kennisontwikkeling met Rijksbijdrage (cofin) projecten weergegeven.

Programmalijn (cluster)	KIP titel	TNO SAP nummer
Werkzaamheid	Werkzaamheid van geneesmiddelen	051.03069
Farmacokinetiek	PK-Farmacokinetiek	051.03050
Veiligheid	Geneesmiddelen Toxicologie	13-203-2.3
	Acceptatie en Implementatie	060.01114

EZ_co Projecten

Titel	TNO SAP nummer
Lung fibrosis: how to obtain more chronic and better translational models	060.04594
Novel biomarkers which allow early prediction lung fibrosis	051.01000
Microdosing of protein therapeutics for first in men studies	051.01899
Kinetics in zebrafish embryos: understanding the complexity	051.02680
Imaging the Pharmacokinetics of RNA-based Therapeutics	051.02049

3.4 Uitvoering Projecten

In bijlage 4 is een overzicht gegeven van de kennisinvesteringsprojecten die binnen 3V in 2013 zijn uitgevoerd. Gedetailleerde informatie over elk individueel project is beschikbaar in een uitgebreide projectrapportages. De projecten zijn volgens plan en binnen de financiële kaders uitgevoerd. De highlights van de behaalde resultaten zijn weergegeven aan het begin van dit hoofdstuk.

Verloop van het overleg in de kennisarena en met stakeholders

De afstemming van het programma heeft het afgelopen jaar plaatsgevonden in overleg met vertegenwoordigers van de ministeries van VWS, EZ en de Topsector LSH. In het najaar van 2013 is het 3V programma als integraal onderdeel van het VP Biomedische Innovaties goedgekeurd door de Topsector LSH en de ministeries EZ en VWS.

Participatie in (inter)nationale netwerken

Gedurende 2013 zijn er ruime inspanningen geleverd om consortia te vormen en 3V te laten aansluiten bij nationale programma's en initiatieven. Dit heeft onder meer geleid tot indiening van 3 projecten binnen het ZonMw programma Meer Kennis met Minder Dieren, waarvan er twee zijn gehonoreerd:

- Early analysis of efficacy of novel drug compounds against multiple diabetic complications. Dr. R. Hanemaaijer cs. 40-42600-98-13004
- Systems Toxicology supported data infrastructure for human risk assessment. Dr. R. Stierum cs0-42600-98-100

Verder neem TNO deel aan het CRACK-it project (NC3Rs-UK) over reproductie toxicologie. In 2013 zijn er geen nieuwe EU calls geweest. Wel zijn er voorbereiding getroffen voor deelname aan nieuwe programma's binnen Horizon2020 (deadline calls 2014 en 2015).

Op internationaal gebied is er overleg geweest met de Europese koepelorganisatie van de Biotech industrie EuropaBio en met de Europese koepel van farmaceutische ondernemingen, EFPIA. Ook met deze organisaties is het programma afgestemd. Dit heeft geleid tot deelname in twee werkgroepen van EuropaBio: personalized medicine en Biosimilars.

In 2013 is TNO benoemd tot een van de nationale referentie laboratoria van EU-NETVAL, European Union Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods. Daarnaast nemen medewerkers van TNO aan internationale werkgroepen, zoals European Food Safety Authority (EFSA), en de Organisation for Economic Co-operation and development (OECD). TNO samen met Europese instituten, zoals European Medicine Agency (EMA), en de U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Samenwerking NL

Een belangrijk doel voor 2013 was het intensiveren van de externe samenwerkingen. Naar buiten toe heeft TNO de bestaande samenwerkingsverbanden geïntensiveerd, zoals met de Universiteit Leiden en het LUMC, Wageningen en Utrecht en Hogeschool Utrecht. Dit onder meer door aanwezigheid van de TNO hoogleraren Havekens, Woutersen en lector Krul. Daarnaast participeert TNO in Open innovatienetwerken: Netherlands Genomics Initiative (NGI), Netherlands Toxicogenomics Center (NTC), Biomedische materialen Programma (BMM) en Centre for Translational Molecular Medicine (CTMM). Daarnaast is er regelmatig contact met de coördinator Alternatieven voor Dierproeven van het RIVM.

Initiatieven zijn gestart voor meer structurele samenwerking met de Universitair Medische Centra: Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) in relatie tot het metabool vasculaire onderzoeksprogramma en het Utrecht Universitair Medisch Centrum (UMCU) in relatie tot humane biomarkers, De laatste neemt ook deel aan met MKMD programma en met het LUMC wordt in 2014 plannen uitgewerkt voor vergaande samenwerking in de toekomst.

Ook heeft 3V in 2013 veel aandacht besteed aan het onderhouden van goede contacten met de brancheverenigingen in Nederland. Te noemen valt een geregeld overleg met HollandBIO (samenvoeging van NIABA en BioFarMind). Daarnaast zijn er ook regelmatig contacten geweest met NEFARMA en hebben de brancheorganisaties ook deelgenomen aan workshops die georganiseerd werden in het kader van 3V projecten.

Afstemming met andere TNO programma's

3V heeft een grote inhoudelijke verbondenheid met de propositie OpMaat. Gedurende 2013 is er bewust voor gekozen om de proposities inhoudelijke en strategisch goed met elkaar af te stemmen. Daarnaast zijn er inhoudelijke raakvlakken met andere programma's binnen te TNO. Dit zijn: 'Gezonde Voeding', 'Veilige voeding en Veilig werken'. In deze programma's wordt gekeken naar de gezondheid bevorderende effecten van Voeding, Veilig eten en Werken, respectievelijk. Het is evident dat deze twee aspecten van veiligheid nauw zijn verweven met veiligheidsaspecten binnen het biomedische 3V onderzoek. De activiteiten met deze programma's worden goed afgestemd (bv op gebied van 3D humane darmweefsel modellen en computational chemistry). Ook zijn er raakvlakken met het Thema Industriële Innovaties. Met name de ontwikkeling op het gebied van 'human-on-a-chip' (bv 3D printing en microfluids) is een nieuw kennisveld. Het is de ambitie om in 2014 gezamenlijk met de propositie OpMaat een nieuw programma te ontwikkelen voor de nieuwe strategie periode 2014-2018. Daarnaast zijn er duidelijk raakvlakken binnen het ETSB programma. De uitvoering van projecten met betrekking tot computermodelling, bio informatica en systeem toxicologie worden in goed overleg uitgevoerd en inhoudelijk afgestemd binnen de propositie.

Organisatie

Het programma wordt getrokken door een zogenaamde Business Line Manager (BLM). Deze persoon is verantwoordelijk voor de financiële en inhoudelijke sturing van het programma. De dagelijkse uitvoering van de programmalijnen gebeurt in nauwe samenwerking met de portfoliomanager, in het Impactteam en de business developers. In deze teams werken inhoudsdeskundigen en marktdeskundigen samen om de acquisitie, uitvoering en rapportage van de projecten zo optimaal mogelijk te laten verlopen.

3.5 Output en kennisoverdracht

De wetenschappelijk inhoudelijke artikelen en voordrachten staan vermeld onder de verslagen van de betreffende KIP verslagen.

De resultaten van kennis opgedaan in de propositie zijn o.a. gebruikt voor het bereiken van bedrijfsleven en naast de maatschappelijke impact ook bij te dragen aan de innovatie kracht van het (inter)nationale bedrijfsleven.

Samenvatting:

Bouwsteen	Beschrijving indicator
Interactie en samenwerking met bedrijfsleven en kennisinstellingen	- Aantal participaties in (inter)nationale onderzoeksprogramma's/netwerken: 7
Kennisdisseminatie	- Publicaties, position papers: +/- 32 - Rapporten (GR/EFSA): 11 - Posters/abstracts: +/-18 - Lezingen: +/- 17 - Proefschrift: 2 - Interviews: 3
Klanttevredenheid Cofinanciering	Wordt apart gerapporteerd binnen TNO, deze was gemiddeld 4,2 (op schaal van 1 : 5)

Economische impact	<ul style="list-style-type: none">- Aantal verleende/aangevraagde octrooien: 2- Aantal projecten waaruit opdrachten zijn voortgekomen en/of waarvan de kennis in opdrachten is toegepast: > 200- Aantal projecten met cofinanciering door bedrijven o.b.v. EZ-Co regeling: 5
--------------------	---

Op het gebied van acceptatie en implementatie van 3V methoden werkt TNO intensief samen met Nederlands Kennis Centrum voor Alternatieven (NKCA) en de Universiteit Utrecht. In samenwerking met het SLIM consortium en ondersteund door EZ zijn een tweetal workshops georganiseerd met de relevante stakeholders: industrie, overheid en kennisinstellingen met als doel:

- De rol van 3Vs binnen het maatschappelijk verantwoord ondernemen
- Interne en Externe Communicatie en mediatraining rondom dierproeven en alternatieven
- Inventarisatie van de mogelijkheden voor een 3V Index (in lijn met Access to Medicines initiative)

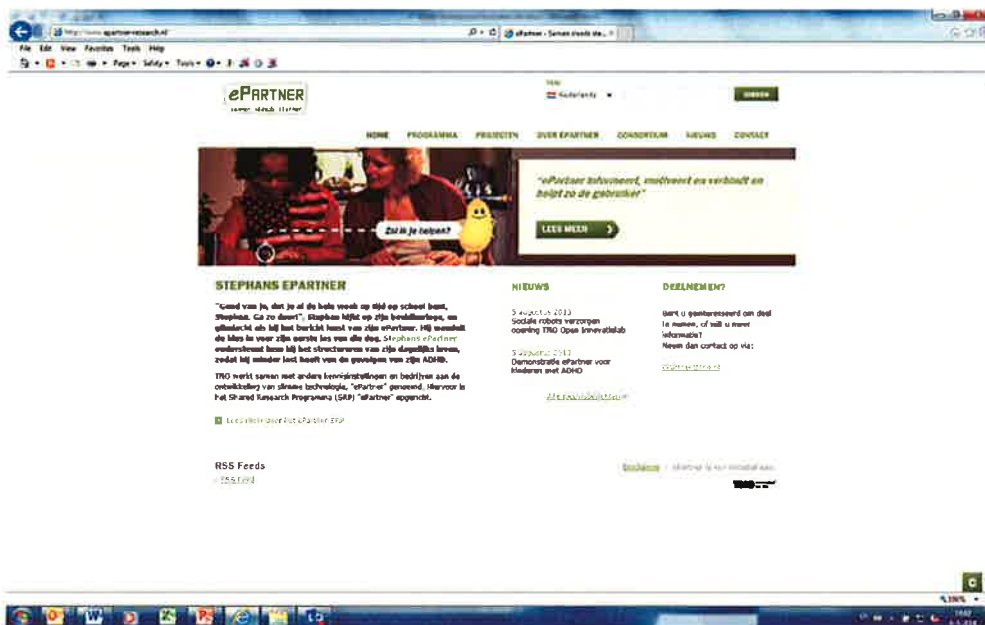
4 Functioneringsgerichte Preventie

4.1 Enkele highlights uit 2013

E-Partner (that care)

Probleem: Om een goede E-partner te ontwikkelen is het nodig om vooraf samenhangende theoretische basis en een coherente aanpak te ontwikkelen..

Oplossing: aan de hand van een use-case is een functioneel ontwerp van de architectuur opgesteld. Daarnaast is er een quick-scan gemaakt van de mogelijke impact van generieke en domein specifieke modellen en methoden voor ePartners binnen en buiten het gezondheidszorgdomein. Momenteel worden deze bevindingen ingebracht in een op te richten programma. Zie ook de website <http://www.epartner-research.nl/>



4.2 Korte inleiding op VP Functioneringsgerichte preventie

Dit VP behelst alle projecten die horen bij het TNO Innovatiegebied 'Levenslang gezond', die onder de topsector LSH gerapporteerd worden. Voor meer informatie over het Innovatiegebied "Levenslang gezond" wordt verwezen naar de desbetreffende VP rapportage.

4.3 Uitvoering in 2013

De projecten die binnen dit VP zijn uitgevoerd en gefinancierd behelzen zowel Kennisinvesteringsprojecten (KIP) als Cofinancieringsprojecten met bedrijven. Deze projecten zijn hieronder opgenoemd. Voor elk project is een afzonderlijke verslaglegging beschikbaar. Naast deze projecten zijn er vele projecten met industriële partners uitgevoerd die gefinancierd vanuit Thema Arbeid en Gezondheid VP Levenslang Gezond waar Functioneringsgericht Preventie eveneens een belangrijk onderdeel is. Op deze manier is er een belangrijke koppeling en onderlinge versterking tussen Thema Arbeid & Gezondheid en Thema Life Sciences & Health.

Project titel	TNO SAP Nummer
CCTR	051.03026
Exergaming	051.01284
Personalized Helath	051.01432
E-Partners	051.01925
Serious Gaming	051.01934

4.4 Resultaten

Uitvoering Projecten

Gedetailleerde informatie over elk individueel bovengenoemd project is beschikbaar in een uitgebreide projectrapportage. Er kan worden geconcludeerd dat de projecten volgens plan en binnen de financiële kaders zijn uitgevoerd. De highlights van behaalde resultaten zijn weergegeven aan het begin van dit hoofdstuk.

Verloop van het overleg in de kennisarena en met stakeholders

De afstemming van het programma heeft het afgelopen jaar plaatsgevonden in overleg met vertegenwoordigers van de ministeries van VWS, EL&I en de Topsector LSH. In het najaar van 2013 is het programma als integraal onderdeel van het VP Biomedische Innovaties goedgekeurd door de Topsector LSH en de ministeries EL&I en VWS.

Organisatie

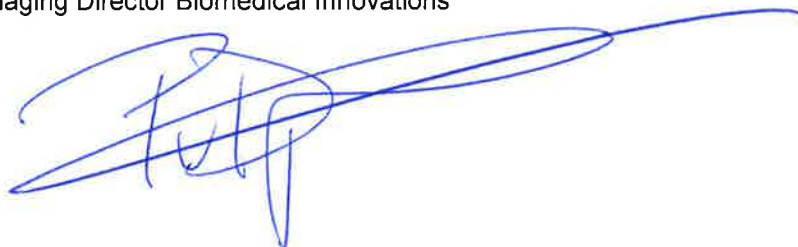
Het programma wordt getrokken door een zogenaamde Business Line Manager (BLM). Deze persoon is verantwoordelijk voor de financiële en inhoudelijke sturing van het programma. De dagelijkse uitvoering van de programmaliijnen gebeurt in zogenaamde Impactteams. In deze teams werken inhoudsdeskundigen en marktdeskundigen samen om de acquisitie, uitvoering en rapportage van de projecten zo optimaal mogelijk te laten verlopen.

5 Ondertekening

Zeist,

Datum: 7 maart 2014

Dr. P. van Dijken
Managing Director Biomedical Innovations

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'P. van Dijken', written over a horizontal line.