

ONGERUBRICEERD

**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**TNO-rapport****TNO 2015 R10201****Meerjaren Speurwerkprogramma 2011-2014****Voortgangsrapportage 2014****Thema Life Sciences & Health**

Datum 10 februari 2015

Auteur(s) C.A.M. Krul  
P.M. Bongers

Exemplaarnummer 1

Oplage

Aantal pagina's 24

Aantal bijlagen

Opdrachtgever Ministerie VWS (C.Vos)

Autorisatie Dr. N.J. Shoenj

Functie Managing Director Healthy Living

Handtekening

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, 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 belanghebbenden is toegestaan.

© 2015 TNO

ONGERUBRICEERD

## Inhoudsopgave

|          |                                                                                                                     |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding .....</b>                                                                                              | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>VP Biomedische Innovaties: P203 Propositie Preventie en Therapie op Maat (OpMaat) .....</b>                      | <b>5</b>  |
| 2.1      | Korte inleiding op de propositie OpMaat .....                                                                       | 5         |
| 2.2      | Uitvoering in 2014 .....                                                                                            | 5         |
| 2.3      | Resultaten .....                                                                                                    | 6         |
| 2.4      | Highlight uit 2014 .....                                                                                            | 8         |
| <b>3</b> | <b>VP Biomedische Innovaties: P203 Propositie Verfijning, Vermindering en Vervanging van Dierproeven (3V) .....</b> | <b>9</b>  |
| 3.1      | Korte inleiding op propositie 3V .....                                                                              | 9         |
| 3.2      | Uitvoering in 2014 .....                                                                                            | 10        |
| 3.3      | Resultaten .....                                                                                                    | 11        |
| 3.4      | Highlight uit 2014 .....                                                                                            | 13        |
| <b>4</b> | <b>VP Functioneringsgerichte Preventie: P209 .....</b>                                                              | <b>14</b> |
| 4.1      | Korte Inleiding op eHealth/Big data en mHealth .....                                                                | 14        |
| 4.2      | Uitvoering in 2014 .....                                                                                            | 14        |
| 4.3      | Resultaten .....                                                                                                    | 16        |
| 4.4      | Highlight uit 2014 .....                                                                                            | 17        |
| <b>5</b> | <b>VP Beter Samen in Noord: P208 .....</b>                                                                          | <b>18</b> |
| 5.1      | Korte inleiding op Beter Samen In Noord .....                                                                       | 18        |
| 5.2      | Uitvoering in 2014 .....                                                                                            | 18        |
| 5.3      | Output en kennisoverdracht .....                                                                                    | 20        |
| <b>6</b> | <b>Ondertekening .....</b>                                                                                          | <b>21</b> |

# 1 Inleiding

Het thema Life Sciences & Health omvat het:

- VP Biomedische Innovaties: P203 (contactpersoon C.Krul)
- VP Functioneringsgerichte Preventie: P209 (contactpersoon C.Krul)
- VP Beter Samen in Noord: P208 (contactpersoon P.Bongers)

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 ondersteuning met ICT kunnen patiënten doeltreffend worden behandeld en kan het ontstaan of verergering van ziekte worden voorkomen. Tegelijk is er de maatschappelijke en economische wens, om het verbeteren van de kwaliteit van leven gepaard te laten gaan met minder dierproeven.

## Proposities

De maatschappelijke impact van de innovaties die TNO wil bereiken in biotechnologie en Life Sciences zijn in de strategieperiode 2011-2014 gebundeld in het programma "Biomedische Innovaties" met de proposities 3V en OpMaat. Deze twee proposities behelzen het ontwikkelen van innovatieve concepten voor:

- Betere 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)*.
- Preventie en behandeling van ouderdoms- en welvaartziekten, met de 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 het stimuleren van de bedrijvigheid en bijdragen aan de beheersing van de kosten van de gezondheidszorg.

Sinds 2013 vallen ook de programma's 'Functioneringsgerichte Preventie' en 'Beter Samen in Noord' onder het Thema Life Sciences & Health.

## Verankering Onderwerpen bij Nationale en Europese overheid

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 Dierproeven en Alternatieven 2011-2021 (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 2014 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' is nadrukkelijker gezocht, wat geresulteerd heeft in een integratie van de drie proposities tot het nieuwe strategisch programma Predictive Health Technologies.

#### **Nieuwe strategie periode**

Er is in 2014 een nieuwe speurwerkprogramma (VP) Predictive Health Technologies voor de periode 2015-2018 opgesteld. De basis voor deze roadmap is het biomedisch onderzoek binnen TNO, aangevuld met eHealth/Big data en mobiele gezondheid devices (voorheen VP Functionele Preventie).

De nieuwe roadmap is binnen TNO leidend geworden voor het biomedische onderzoek in de nieuwe strategieperiode en heeft voor wat betreft de preventieve kant een duidelijke link met Food & Nutrition (Personalised Health) en Prevention, Health & Work (Living labs).

De inhoud van het VP en de verschuivingen binnen de nieuwe roadmap is in het najaar van 2014 afgestemd met LSH en VWS en de topsector LSH heeft geconcludeerd dat het programma goed past binnen haar innovatie-agenda.

## 2 VP Biomedische Innovaties: P203 Propositie Preventie en Therapie op Maat (OpMaat)

### 2.1 Korte inleiding op de 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 Westerse samenleving. Het is een erkend en groeiend maatschappelijk probleem. Gewichtsbeheersing en diabetes zijn 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 een eigen ziektebeeld. Deze processen zijn per individu in verschillende mate van belang en patiënten zijn dus gediend bij een behandeling op maat.

Genetische, biomedische en (deels) systeembioologische 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.

Van bewezen effectieve innovaties in de biomedische wetenschap mag niet zondermeer verwacht worden dat deze in de praktijk een succes zijn. 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.

### 2.2 Uitvoering in 2014

De volgende vier programmalijnen binnen OpMaat zijn in 2014 verder ontwikkeld.

1 Systems Health: In deze programmalijn wordt met partners gekeken hoe op individueel niveau het ontstaan en de progressie van Diabetes type 2 kan worden gemeten en welke biologische processen hierbij een rol spelen. Dit programma heeft aan de ene kant een fundamenteel karakter op het gebied van het begrijpen

van leverziekten en diabetes. De kennis die hier ontwikkeld wordt zal in een klinische toepassing getoetst moeten worden op bruikbaarheid in de praktijk. Aan de andere kant werkt dit programma samen met de biofarmaceutische industrie om de werking van kandidaatgeneesmiddelen te evalueren op preklinische effectiviteit.

**2 Biomarker Validatie:** In dit programma wordt, samen met de industrie, de validatie van biomarkers voor stratificatie van diabetes type 2 ter hand genomen. In de literatuur en binnen TNO zijn biomarkers bekend die mogelijk voorspellend zijn voor het ontstaan en het verloop van ziekteprocessen en de werkzaamheid van de therapie. De grote bottleneck voor de biomarkers is de klinische validatie. Kandidaat biomarkers die worden gevonden in een onderzoeksetting moeten zich eerst bewijzen in (pilots 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 systeembioologische preventie- en interventie strategieën. In 2014 is gestart met een interventie studie bij een huisartsengroep in Hillegom die bereid is nieuwe stratificatie op basis van een orale glucose tolerantie test (OGTT) analyse in de praktijk uit te testen. De uitvoering is in 2014 gestart en zal doorlopen in 2015. De resultaten worden in 2016 verwacht.

**4 Doelgroepen:** De medicamenteuze behandeling van kinderen is op dit moment tamelijk primitief: De dosering van medicijnen wordt veelal gedaan op basis van het gewicht van het kind, zonder rekening te houden met de specifieke fysiologie van een kind. Ook bij co-medicatie wordt maar zeer beperkt rekening gehouden met de interactie tussen verschillende 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 kennisinvesteringprojecten van TNO (onder andere over Systems Health en Biomarkers), cofinancieringsprojecten met bedrijven (onder andere over Pediatrische Microdosering en Non-invasieve Glucosemeter) en grote Europese projecten met academische en commerciële consortia (onder andere Food4me en Catardis).

## **2.3 Resultaten**

### Uitvoering Projecten

Op basis van de projectverslagen over de afzonderlijke projecten kan worden geconcludeerd dat deze volgens plan en binnen de financiële kaders zijn uitgevoerd.

### Verloop van het overleg in de kennisarena en met stakeholders

Afstemming over het programma heeft het afgelopen jaar plaatsgevonden met vertegenwoordigers van de ministeries van VWS en EZ, en met de topsector LSH. Het programma zal in de nieuwe strategieperiode 2015-2018 worden voortgezet

onder de naam 'Personalized Therapeutic Interventions' en is dan integraal onderdeel van de nieuwe roadmap Predictive Health Technologies.

#### Participatie in (inter)nationale netwerken

Gedurende 2014 zijn grote inspanningen geleverd om OpMaat te laten aansluiten bij grote internationale consortia. Op dit moment zijn we in 6 EU projecten actief. Dit heeft onder meer geleid tot het indienen van verschillende nieuwe projecten onder het EU programma Horizon2020.

Ook heeft OpMaat in 2014 veel aandacht besteed aan het onderhouden van goede contacten met de brancheverenigingen in Nederland. Te noemen valt een geregeld overleg met HollandBio en 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. TNO neemt ook deel aan een tweetal werkgroepen: personalized medicine en pediatrics. Met deze organisaties is het programma afgestemd en gekeken naar de mogelijke nieuwe topics voor het Innovative Medicines Initiative (IMI2).

#### Afstemming met andere TNO programma's

OpMaat heeft een grote inhoudelijke verbondenheid met de propositie 3V. Gedurende 2014 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 2014. 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 TNO. Dit zijn: 'Gezonde Voeding', ETSB en 'Levenslang Gezond'. Met de eerste twee worden gezamenlijke projecten gedaan (o.a. EU project Qualify, Food4Me en Misson2D). In deze programma's wordt gekeken naar de gezondheid bevorderende effecten van Voeding en Gedrag. Deze twee aspecten zijn nauw verweven met biomedische preventie en interventie. De activiteiten in deze programma's worden goed afgestemd. In de toekomst wordt gestreefd naar het initiëren van meer gezamenlijk gedragen projecten.

Ook zijn er raakvlakken met het Thema Industriële Innovaties. Met name de ontwikkeling van diagnostische sensoren om glucose te meten (van 't Hoff programma) is een ambitie van beide thema's en de uitvoering hiervan wordt in goed overleg gedaan.

#### Organisatie

Vanaf 1 september is er een roadmap directeur aangesteld die verantwoordelijk is voor de financiële en inhoudelijke sturing van de programma's die vallen onder de nieuwe roadmap Preventive Health Technologies. 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.

## 2.4 Highlight uit 2014



Door het diabetes fonds is dit jaar veel aandacht besteed aan de ontwikkeling van de glucose sensor waarmee je bloedsuikerwaarden kan meten zonder te prikken. Dit apparaat wordt door TNO en partners in het van t Hoff programma ontwikkeld.



### 3 VP Biomedische Innovaties: P203 Propositie Verfining, Vermindering en Vervanging van Dierproeven (3V)

#### 3.1 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 kamer vragen 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 het ministerie van EZ, is het onderwerp dichterbij 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 de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast willen bedrijven maatschappelijk verantwoord ondernemen, en hebben zij 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 ook zal de internationale acceptatie en implementatie van deze 3V methoden verbeterd moeten worden.

3V 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 van het aantal dierproeven te 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 zogenoemde SLIM project).

### 3.2 Uitvoering in 2014

De volgende vier programmalijnen binnen 3V zijn in 2014 verder ontwikkeld.

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. *Geneesmiddelen Toxicologie*
  - a. Reproductie Toxiciteit (Zebavis)
  - b. Immunogenicity
  - c. Computational en systeem toxicologie

De projecten die binnen deze programmalijnen zijn uitgevoerd en gefinancierd behelzen zowel kennisinvesteringsprojecten van TNO (onder andere over Werkzaamheid van geneesmiddelen en 3V-Farmacokinetiek), cofinancieringsprojecten met bedrijven (onder andere over Lung fibrosis en Assuring Safety without Animal Testing II).

In de voorbereiding op de nieuwe strategieperiode is ook verkennend onderzoek gedaan naar de (on)mogelijkheden voor 'Human-on-a-chip' als onderdeel van de nieuwe onderzoeksprogrammering. Daarnaast zijn enkele projecten uitgevoerd als onderdeel van het ETSB programma (Enabling Technology Systems Biology).

#### Afstemming met andere TNO programma's

3V heeft een grote inhoudelijke verbondenheid met de propositie OpMaat. Gedurende 2014 is er bewust voor gekozen om de proposities inhoudelijk en strategisch goed met elkaar af te stemmen. Daarnaast zijn er inhoudelijke raakvlakken met andere programma's binnen 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. Deze aspecten van veiligheid zijn nauw 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.

#### Organisatie

Vanaf 1 september is er een roadmap directeur aangesteld die verantwoordelijk is voor de financiële en inhoudelijke sturing van de programma's die vallen onder de nieuwe roadmap Preventive Health Technologies. 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.

### 3.3 Resultaten

#### Uitvoering projecten

Op basis van de projectverslagen over de afzonderlijke projecten kan worden geconcludeerd dat deze volgens plan en binnen de financiële kaders zijn uitgevoerd.

#### 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. Het programma zal in de nieuwe strategieperiode 2015-2018 worden voortgezet onder de naam 'Fasters in Humans' en is dan integraal onderdeel van de nieuwe roadmap Predictive Health Technologies.

#### Participatie in (inter-)nationale netwerken

Gedurende 2014 zijn er grote 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 projecten binnen het ZonMw programma Meer Kennis met Minder Dieren, de subsidie ronde: 'Innovative Systems Toxicology for Alternatives to Animal Testing (InnoSysTox). Development of an in vitro and in silico multicellular systems biology model for drug-induced liver fibrosis (FIBROSYSTOX). Consortium partners: Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors (IfADo, molecular toxicology, liver physiology, in vitro models); Eberhard Karls Universität Tübingen (EKUT, isolation of human hepatocytes and non-parenchymal cells) and involves contributing companies PRIMACYT Cell Culture Technology GmbH (in vitro human hepatocyte models) and Cambridge Cell Networks (curated toxicoinformatics data sources, ToxWiz and Sabida, and bioinformatics).

In 2014 zijn er ook nieuwe EU calls verschenen waarvoor nieuwe voorstellen zijn ingediend. Voor dit programma is PHC-33 – 2015: New approaches to improve predictive human safety testing de belangrijkste. TNO is betrokken bij twee voorstellen waarvan de voorbereidingen in 2014 zijn gestart. De indiening vindt plaats in februari 2015.

Medewerkers van TNO nemen regelmatig deel aan internationale werkgroepen, zoals European Food Safety Authority (EFSA), de Organisation for Economic Co-operation and development (OECD) en ILSI - Novel Foods Expert Group on Safety Assessment.

TNO werkt samen met Europese instituten, zoals European Medicine Agency (EMA), en de U.S. Food and Drug Administration (FDA) aan het verbeteren en versnellen van de acceptatie van alternatieven voor dierproeven.

#### Samenwerking in Nederland

Een belangrijk doel voor 2014 was het intensiveren van de externe samenwerkingen. TNO heeft 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 Remco Kort (VuMC), Stef van Buuren (Universiteit Utrecht) en Jan van Erp (TU Twente), Ruud Woutersen (WUR) en lector Cyrille Krul (HU). Daarnaast participeert TNO in Open innovatienetwerken: Biomedische materialen Programma (BMM), Centre for Translational Molecular Medicine (CTMM) en Dutch Techcentre

for Life Sciences (DTL). Ook is er regelmatig contact met de coördinator Alternatieven voor Dierproeven van het RIVM.

Initiatieven zijn gestart voor meer structurele samenwerking met de Universitaire Medische Centra: Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) in relatie tot het metabool vasculaire onderzoeksprogramma en het Utrecht Universitair Medisch Centrum (UMCU) en RadboudUMC Nijmegen in relatie tot humane biomarkers (Biomarker Development Centre). De laatste neemt ook deel aan het programma Meer Kennis met Minder Dieren. Met het LUMC en andere Leidse kennispartners worden in 2015 plannen uitgewerkt voor samenwerking in de toekomst.

Ook heeft 3V in 2014 veel aandacht besteed aan het onderhouden van goede contacten met de brancheverenigingen in Nederland. Te noemen valt een geregeld overleg met HollandBIO en NEFARMA en hebben de brancheorganisaties ook deelgenomen aan workshops die georganiseerd werden in het kader van 3V projecten.

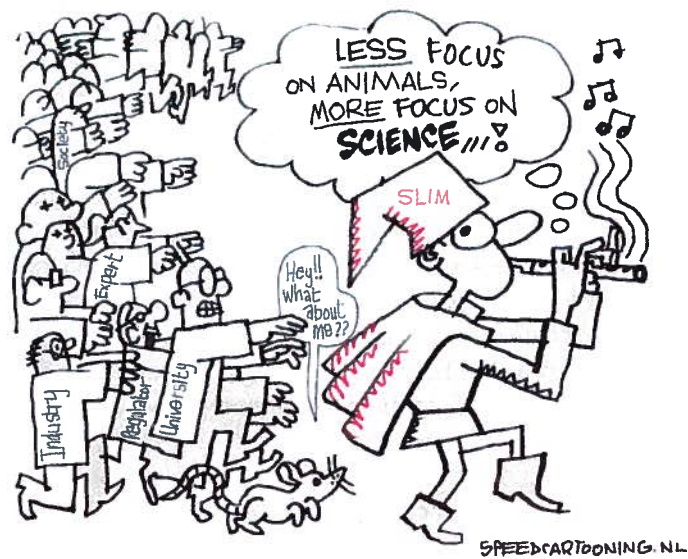
#### Output en kennisoverdracht

De wetenschappelijk inhoudelijke artikelen en voordrachten staan vermeld in de afzonderlijke verslagen van projecten (> 150 publicaties, voordrachten, posters op nationale en internationale congressen, rapporten en artikelen in tijdschriften).

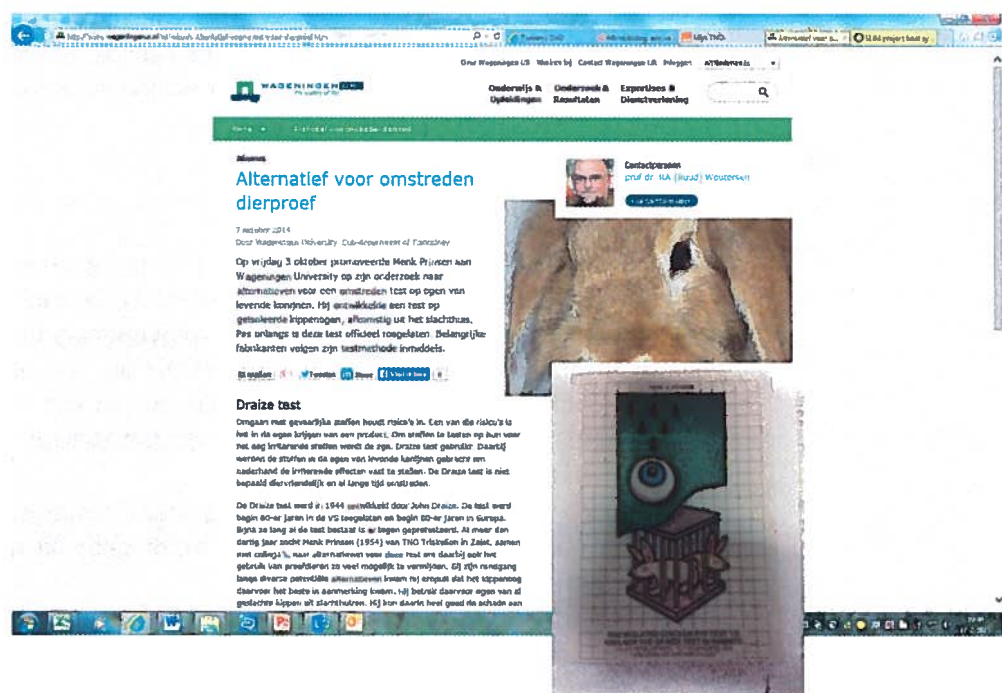
De resultaten van kennis opgedaan in de propositie zijn o.a. gebruikt voor het bereiken van bedrijfsleven en naast de maatschappelijke impact ook bij te dragen aan de innovatie kracht van het (inter-)nationale bedrijfsleven.

Op het gebied van acceptatie en implementatie van 3V methoden werkte TNO tot voor kort intensief samen met Nederlands Kennis Centrum voor Alternatieven (NKCA) en de Universiteit Utrecht. Het NKCA is in december 2014 met het in werking treden van de nieuwe Wet op de Dierproeven komen te vervallen. Contact is overgegaan naar het Nationaal Comité (NCad) en ook neemt de programma directeur deel aan het stakeholder overleg RODA (Regulier Overleg Dierproeven en Alternatieven)

Het Pieken in de Delta project Sneller van Innovatie naar Mens (SLIM) heeft in 2014 haar afsluitende symposium (16 januari 2014) gehad waarin met de relevante stakeholders: industrie, overheid en kennisinstellingen is teruggeblikt op de case studies, de rol van 3Vs binnen het maatschappelijk verantwoord ondernemen, de rol van sociale media bij communicatie rondom dierproeven en alternatieven en de mogelijkheden voor een 3V Index (in lijn met Access to Medicines initiative). Dit laatste is ook tijdens het wereldcongres in augustus in Praag besproken in internationaal verband. De deelnemers stonden positief tegenover een haalbaarheidsstudie.



### 3.4 Highlight uit 2014



Op 23 oktober jl promoveerde Menk Prinsen (TNO onderzoeker) in Wageningen met een proefschrift waarin het langdurige proces van de acceptatie van een alternatief voor een dierproef (de oogirritatietest in konijnen), wordt beschreven. Het beschrijft ook de inspanning van TNO sinds de jaren 80 in dit onderzoeksveld.

## 4 VP Functioneringsgerichte Preventie: P209

### 4.1 Korte Inleiding op eHealth/Big data en mHealth

Innovaties in de gezondheidszorg zijn nodig om het systeem duurzaam en betaalbaar te houden. Technologische ontwikkelingen hebben een nieuwe markt geopend voor data over de persoonlijke gezondheid en leefstijl. Ons doel is het ontwikkelen van gepersonaliseerde technologische innovaties zoals eHealth services, mHealth en robotica die individuen (jongeren, werkenden, ouderen) ondersteunen bij het behoud en bevorderen van een gezond leven. Deze evidence based innovaties dragen bij aan het stimuleren van de eigen verantwoordelijkheid van mensen voor hun gezondheid.

Voortbordurend op onderzoek in 2012 en 2013 zijn voor 2014 en de nieuwe strategieperiode drie programmalijnen ontwikkeld:

- Professionele en persoonlijke coaching: 'Big data' en 'eCoaches'
- mHealth en niet-invasieve hulpmiddelen voor diagnostiek
- Living labs (proeftuinen)

De nadruk in de uitvoering 2014 heeft daarbij gelegen op het ontwikkelen van eCoaches, te weten de StressCoach en de PatientCoach (eCompass). Daarnaast wordt samengewerkt met het Centre for Care Technology Research (CCTR) voor het opzetten van eHealth applicaties in gezondheidscentra in Nederland.

### 4.2 Uitvoering in 2014

#### Patientcoach

PatientCoach is een 'personal health platform' dat succesvol ondersteuning biedt voor zelfmanagement van patiënten met chronische aandoeningen. Het platform faciliteert de interactie tussen patiënten en zorgverleners en heeft modules voor het zelf (thuis)monitoren van gezondheidsklachten en zelf verrichten van metingen zoals de longfunctie bij astma en COPD. Daarnaast kan de patiënt zelf of met de zorgverleners zijn ingestelde streefdoelen op het gebied van leefstijl vaststellen, monitoren en bijstellen.

PatientCoach wordt ingezet in de Regionale Organisatie Huisartsen West-Nederland met 120 huisartspraktijken en wordt gebruikt door 300 patiënten met COPD, astma of een verhoogde bloeddruk.

Volgens recente zorgstandaarden voor chronische aandoeningen dienen patiënten een behandeling en ondersteuning van zelfmanagement te krijgen die (1) is afgestemd op de specifieke aard en ernst van hun problematiek en (2) is gebaseerd op de integrale gezondheidstoestand en de mate van adaptatie. Uit de ervaringen met de PatientCoach blijkt dat patiënten en zorgverleners het lastig vinden om de behandeldoelen en ondersteuning op maat te bepalen.

Het te ontwikkelen patiënt(risico)profiel dient voor een COPD patiënt voldoende persoonlijke kenmerken te bieden om een individueel zorgplan op te stellen tussen patiënt en zorgverlener. Dit zorgplan omvat zowel gegevens over de gezondheid als over gedrag en gedragsdeterminanten, zodat patiënten hun zelfmanagement in overeenstemming kunnen brengen met hun persoonlijke doelen en mogelijkheden.

De kennis- en technologie ontwikkeling in PatientCoach project vindt plaats in een breed "Publiek-Privaat Samenwerkingsverband (PPS)". Hierin zijn naast TNO betrokken:

- publieke onderzoeksorganisaties, namelijk LUMC (Afdelingen Medische Besliskunde, Public Health en Eerstelijns geneeskunde);
- private organisaties, namelijk het farmaceutisch bedrijf GlaxoSmithKline (NL), en de ICT-bedrijven CSC, Protopics en IforSites;
- overige organisaties, namelijk het Longfonds en de Regionale Organisatie Huisartsen West-Nederland (ROHWN).

Bij de ontwikkeling van het patiënt(risico)profiel en de visualisatie daarvan wordt samengewerkt met de afdeling Medische Psychologie van de Radboud Universiteit Nijmegen. Daarnaast wordt als voorbereiding van de implementatie in PatientCoach in de praktijk van het LUMC (afdeling Longziekten) en bij het Rijnlands Revalidatie Centrum bestudeerd hoe zorgverleners met deze instrumenten om kunnen gaan. Een en ander aan de hand van gebruikersonderzoek en interviews. Ook de patiënt zelf wordt daarbij betrokken.

#### Stresscoach

De Stresscoach is een digitale applicatie met vragen over stemming en geïntegreerde hartslag (HRV) registratie (via de telefoon of extern instrument). Met de stresscoach kan iedereen overal, eenvoudig en betrouwbaar zijn of haar HRV en stemming meten. Door HRV en de stemmingsscore op basis van gevalideerde rekenmethodes te integreren, wordt een persoonlijke stressscore berekend.

Een slim algoritme in de applicatie maakt het mogelijk om op basis van herhaalde kortdurende metingen (bijvoorbeeld enkele malen per week, steeds op een vast tijdstip) subtiele fysieke stresssignalen in een vroeg stadium te herkennen en interpreteren.

De stresscoach verschaft niet alleen de mogelijkheid om veel eerder in het proces te interveniëren, maar ook om dat te doen met veel persoonlijkere (en dus in principe effectievere) feedback en advies.

De Stresscoach is geïmplementeerd in een platform dat is ontwikkeld voor het Nationaal Platform Duurzame Inzetbaarheid (NDPI). Voor deze implementatie heeft TNO samengewerkt met externe partijen WerkvanNu en Lifeguard.

In december 2014 is de eerste versie van de Stresscoach online beschikbaar gekomen: de Stresscoach Light. De Stresscoach wordt doorontwikkeld naar een eindversie in 2016, waarmee ook endocriene variabelen kunnen worden gemeten (zoals cortisol).

#### Living labs: eLabel

Het eLabel project richt zich op onderzoek naar eHealth in de praktijk. Het project is een samenwerking van vier kennisinstellingen en een aantal MKB bedrijven die eHealth gerelateerde producten op de markt willen brengen en wordt uitgevoerd onder de vlag van het Centre for Care Technology Research (CCTR).

De doelstelling van eLabel is tweeledig:

- Living labs voor eHealth applicaties op te zetten in 10 gezondheidscentra door heel Nederland met nauwe betrokkenheid van de zorgverleners en patiënten.
- Implementatie van zelfmanagement technologie (combinatie van diagnose, monitoring en ondersteunende technologieën).

De looptijd van het project is 3 jaar. Het is gestart in september 2013.

TNO is binnen het project verantwoordelijk voor het werkpakket *Lessons learned, developing effective implementation strategies and dissemination of results*. In dat kader is TNO met additionele financiering van ZonMw verantwoordelijk voor het ontwikkelen van een handleiding voor het opstellen van een *Value Case* voor gezondheidscentra 'Value Case eHealth Eerstelijnszorg'. Hierbij wordt in kaart gebracht wat de behoeften, belangen en rollen zijn van patiënten, zorgprofessionals, bedrijven, en zorgverzekeraars bij implementatie van eHealth in twee eerstelijnsgezondheidscentra. De ervaringen worden gecombineerd in een handleiding die stakeholders handvatten biedt bij het formuleren van een gezamenlijke visie, realistische doelen en draagvlak, waardoor zij gezamenlijk de grootschalige implementatie van eHealth kunnen versnellen.

De ervaringen opgedaan in het werven en betrekken van zorgverleners en patiënten in Living Labs als ook de methodieken en ervaringen opgedaan met het opstellen van de Value Case kan goed gebruikt worden bij de toepassing van eHealth applicaties in het algemeen. Deze kennis zal ook ingezet worden bij een nieuw verworven Innovative Medical Devices Initiative (IMDI) binnen het 'LIFE-project' van het CCTR.

### 4.3 Resultaten

#### Rapporten

Otten, W. (2014). Future-Me: Wat is het en bestaat het? TNO Rapport TNO/LS 2014 R 10331. Leiden: TNO.

- Otten, W., Blanson Henkemans, O.A., Van keulen, H., Janssen, J.B., van Nunen, A. (2013) ePartners supporting behavior change. TNO Rapport TNO/LS 2013 R10844 . Leiden: TNO.

#### Congres- en eventbijdragen

##### Eventorganisatie (TNO):

- Stresscoach sales event / Anders denken Anders doen – TNO Zeist – Victor Kallen, 16 december 2014.

##### Congres presentaties:

- Use of PatientCoach in COPD care , TNO ETP 'Systems Biology Symposium', J. Sont(LUMC), 4 december 2014, de Reehorst te Ede;
- PatientCoach in T2 Diabetes care, TNO ETP 'Systems Biology Symposium', AJM Rövekamp (TNO), 4 december 2014, de Reehorst te Ede;
- De Hoogh, Iris. Demonstratie van de Stresscoach bij TNO Soesterberg: symposium Mentale Veerkracht, 11 september 2014.
- Kallen, Victor. Lancering van de Stresscoach in Zeist: 'Anders Denken Anders Doen': congres georganiseerd door Nationaal Platform Duurzame Inzetbaarheid (NDPI) voor lancering van de Stresscoach. 27 november 2014.
- De Hoogh, Iris. Stresscoach demonstratie bij VU Amsterdam: symposium 'Science meets business,' een symposium georganiseerd binnen de campagne 'Check je werkstress' van het Ministerie van Sociale Zaken, 4 November 2014.
- Kallen, Victor. Presentatie Stresscoach in Zeist: Politie HR symposium 'Veilig & Gezond werken' 'Sterk in je werk', 20 november 2014.

#### Folders

- Folder "Stresscoach" door Lindeboom D, Kallen VL, de Hoogh IM, november 2014.

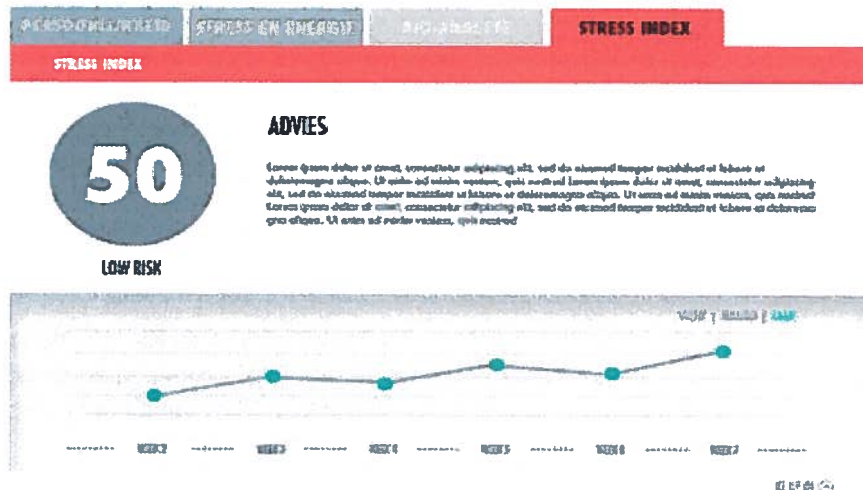
#### Website

*Online demonstrator:*



- Website met demonstrator van de Stresscoach; [www.stresscoachonline.nl](http://www.stresscoachonline.nl), november 2014.

#### 4.4 Highlight uit 2014



Online platform Stresscoach

De Stresscoach berekent een persoonlijke stressscore gebaseerd op een meting van de hartslag variabiliteit en een meting van de stemming door middel van een vragenlijst. In een later stadium zal nog een derde (hormonale) meting toegevoegd worden. De gebruiker van de Stresscoach krijgt informatie over de uitkomsten van de metingen en advies over interventies.

## 5 VP Beter Samen in Noord: P208

### 5.1 Korte inleiding op Beter Samen In Noord

De hoofddoelstelling van de proeftuin Beter Samen in Noord is een zichtbare bijdrage te leveren aan de transitie van ziekte en zorg naar gezondheid en gedrag, door middel van innovaties in de gezondheidszorg en de maatschappelijke dienstverlening. De randvoorwaarden van 'triple aim' zijn hierop van toepassing, nl. dat innovatie gepaard dient te gaan met 1) verbetering van de kwaliteit van de zorg en dienstverlening, 2) een gezondere en beter participerende populatie en 3) beheersing van de kosten.

Aanbieders in Amsterdam Noord op het terrein zorg, welzijn en activering voeren een innovatieve aanpak van integrale zorg uit voor bewoners met meervoudige en/of complexe problemen. Deze aanbieders hebben zich verenigd in de Krijtmolenalliantie (KMA). TNO ondersteunt de KMA bij de implementatie van de integrale zorg door procesbegeleiding, effectmeting en procesevaluatie. Een expertcommissie adviseert de KMA en TNO vanuit het perspectief van het landelijke beleid.

De expertcommissie is samengesteld met deskundigen van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA), de Raad voor de Volksgezondheid (RVZ), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), VWS en Achmea. De betrokken organisaties hebben aangegeven het belang in te zien van de proeftuin.

#### Samenwerking

De proeftuin Beter Samen in Noord is de uitwerking van de publiek-private samenwerking (PPS) in het kader van de topsector LSH (in het bijzonder de LSH-roadmap Homecare & Self-management).

#### Samenhang

De uitkomsten van de proeftuin, en daarmee het onderzoek en het creëren van een bekostigingsmodel, zijn van groot belang en gekoppeld aan de voortgang van het project tot en met 2015.

### 5.2 Uitvoering in 2014

#### Procesbegeleiding

TNO heeft in het beginstadium van de proeftuin met de aanbieders een eenduidige werkwijze ontwikkeld voor toeleiding naar casemanagement op basis van de Zelfredzaamheidsmatrix en het Frieslab kwadranten model. In een handreiking heeft TNO de verschillende protocollen en processen voor een nieuwe werkwijze beschreven. In 2014 is de handreiking aangepast op basis van de eerste ervaringen van professionals.

De aanpak van integrale zorg en dienstverlening vraagt van de professionals een verandering van beroepsmatig handelen. Anders dan zij veelal gewend zijn wordt van hen verwacht een brede kijk te hebben op de problematieken van cliënten. Om professionals de daarvoor benodigde competenties bij te brengen heeft TNO in 2014 een verdiepende training voor casemanagement ontwikkeld en uitgevoerd. De training was bedoeld voor casemanagers die al enige ervaring hadden opgedaan met de uitvoering van de werkwijze.

In twee pilotwijken waren in december 2014 1.200 cliënten geselecteerd voor de triage en toeleiding van Beter Samen in Noord.

De aanbieders van de Krijtmolenalliantie, TNO, Achmea en de gemeente Amsterdam hebben in 2014 een intentieverklaring ondertekend om te komen tot afspraken over financiële borging van de integrale werkwijze van BSiN. Een zogeheten bouwteam is opgericht waarin vertegenwoordigers van de partijen meerjarenafspraken uitwerken. Het doel is om in het voorjaar van 2015 een contract af te sluiten over de gezamenlijke inkoop door Achmea en de gemeente Amsterdam van de integrale werkwijze van BSiN. TNO ondersteunt het Bouwteam door het onderzoeken van populatie kenmerken (segmentatie en stratificatie) en door het opstellen van kosten- en batenanalyses.

#### Procesevaluatie

Doel van de procesevaluatie is (1) het geven van inzicht in de succes- en faalfactoren van de implementatie en (2) het genereren van informatie die enerzijds gebruikt kan worden om het implementatieproces gedurende de pilots bij te sturen en anderzijds handvatten biedt voor verdere uitrol in de vervolgfases. TNO brengt de procesevaluatie in de praktijk door het implementatieproces te evalueren en de bevindingen vervolgens stelselmatig terug te koppelen naar de bestuurders en professionals van de KMA.

De bevindingen van de procesevaluatie zijn vastgelegd in een presentatie voor professionals en bestuurders. Tevens is een eerste versie gereed gekomen van een tussenrapportage waarin de bestuurlijke ontwikkelingen en de operationele toepassing van de werkwijze in de periode januari 2013 tot en met augustus 2014 worden beschreven.

#### Effectevaluatie

TNO voert de effectevaluatie uit op grond van een quasi-experimenteel design. De eerste resultaten van de effectevaluatie laten zien dat de cliënten daadwerkelijk multiproblematiek hebben op verschillende leefgebieden en terecht in aanmerking komen voor casemanagement, zoals is omschreven in het Frieslab-model. Op basis van de eerste (longitudinale) bevindingen van een selecte groep cliënten lijkt de casemanagementaanpak effectief te zijn. Deze bevindingen zullen in 2015 met gegevens over de gehele onderzoekspopulatie verder kwantitatief onderbouwd worden. De casemanagers bevestigen in interviews de eerste positieve bevindingen. Zij ervaren drie grote voordelen van de BSiN-aanpak: de werkwijze helpt bij het aanbrengen van structuur, er wordt integraal naar verschillende leefgebieden gekeken en prioritering maakt dat er effectief aan problemen kan worden gewerkt.

#### Communicatie en disseminatie

TNO heeft de proeftuin Beter Samen in Noord gepresenteerd op verschillende nationale en internationale conferenties en fora. Voor een overzicht wordt verwezen naar output en kennisoverdracht.

De gemeente Amsterdam onderzoekt of de aanpak in andere stadsdelen werkt. Inmiddels stelt TNO voor een vergelijkbare integrale aanpak in de wijk IJburg in Amsterdam Oost een business case op en een model voor de verdeling van kosten en baten (shared savings modelling). Ook andere gemeenten en regio's tonen inmiddels concrete interesse in BSiN. Zo hebben delegaties uit Vlaanderen en de

regio Rijnmond en de gemeente Den Bosch werkbezoeken in Amsterdam Noord afgelegd.

### 5.3 Output en kennisoverdracht

#### Rapportages

- Leijten, F, Rijken, E, Steenbeek, R, Jansen, Y, Franck, E, Van Genabeek, J. Beter Samen in Noord: Rapport effectevaluatie, baseline-analyse periode november 2013 – november 2014. Project: 060.07498/01.01. TNO: Leiden,

#### Congres presentaties:

- Joost van Genabeek, "Better Together in North Amsterdam", 14th International Conference on Integrated Care (ICIC): "Taking integrated care forward: people, policy and practice", Brussels, April 2-4, 2014
- Jaarconferentie 1e lijn Amsterdam i.s.m. SAG, 3 april 2014
- Niek Snoei, "Innoveren van de eerste lijn", mini conferentie ter gelegenheid van de afscheid van Jolanda Buwalda als bestuurder van de SAG, Amsterdam, 30 juni 2014
- Evelien Rijken, Yvonne Jansen, "Integration of health and social care. An example of social innovation in 'Amsterdam North'", 2nd International Conference on Evidence-based Policy in Long-term Care, 31st August to 3rd September 2014, London
- "Integrale dienstverlening vanuit de sectoren 'Cure, Care en Community'. Ervaringen uit de proeftuin Beter Samen in Amsterdam-Noord, ZonMw Congres: Kennis in de Buurt, Utrecht, 1 december 2014.

#### Werkbezoeken:

- CORTEXS (consortium onderzoek integrale zorgconcepten Vlaanderen), Amsterdam, 24 april 2014.
- Novadic Kentron en ROS Robuust, i.s.m. TNO, 18 september
- Argos Zorggroep, Hogeschool Rotterdam i.h.k.v werkbezoek best practices de innovatieve werkplaats Argos zorggroep, i.s.m. TNO, 6 oktober 2014

#### Lezingen en presentaties

- Bijeenkomst stadsdeel noord Wijkzorg – SD – BSiN februari 2014
- Leergang VAK, "Integraal Werken in de Wijk", gemeente Zwolle, 16 mei 2014
- Bezoek Staatssecretaris Van Rijn en ambtelijke delegatie VWS aan TNO, Delft, 17 juni 2014
- Presentatie Directie Gezond Leven TNO voor de audit committee, Kennis Positie Audit (KPA) TNO, Work, Health & Care, Soesterberg, 10 juni 2014
- Strategische Adviesraad Topsector Life Science & Health, Leiden, 3 juli 2014
- Bestuurlijk Overleg Beter Samen Doen, procesresultaten Beter Samen in Noord, januari 2013 – augustus 2014, Krijtmolen Amsterdam Noord, 1 september 2014
- Raad van Bestuur TNO, Delft, 12 november 2014
- Bestuurlijk Overleg Beter Samen Doen. Resultaten effectevaluatie: baseline analyse en doelgroepspecificatie, Krijtmolen Amsterdam Noord, 2 december 2014

#### Impact

- Integrale samenwerking voor mensen met multiproblematiek; eerste bevindingen van procesevaluatie. TNO TIME, zomer 2014
- Film Beter Samen in Noord.

## 6 Ondertekening

Zeist, 28 februari 2015

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'C.A.M. Krul', with a long horizontal stroke extending to the right.

Dr. C.A.M. Krul  
Director Predictive Health Technologies

