

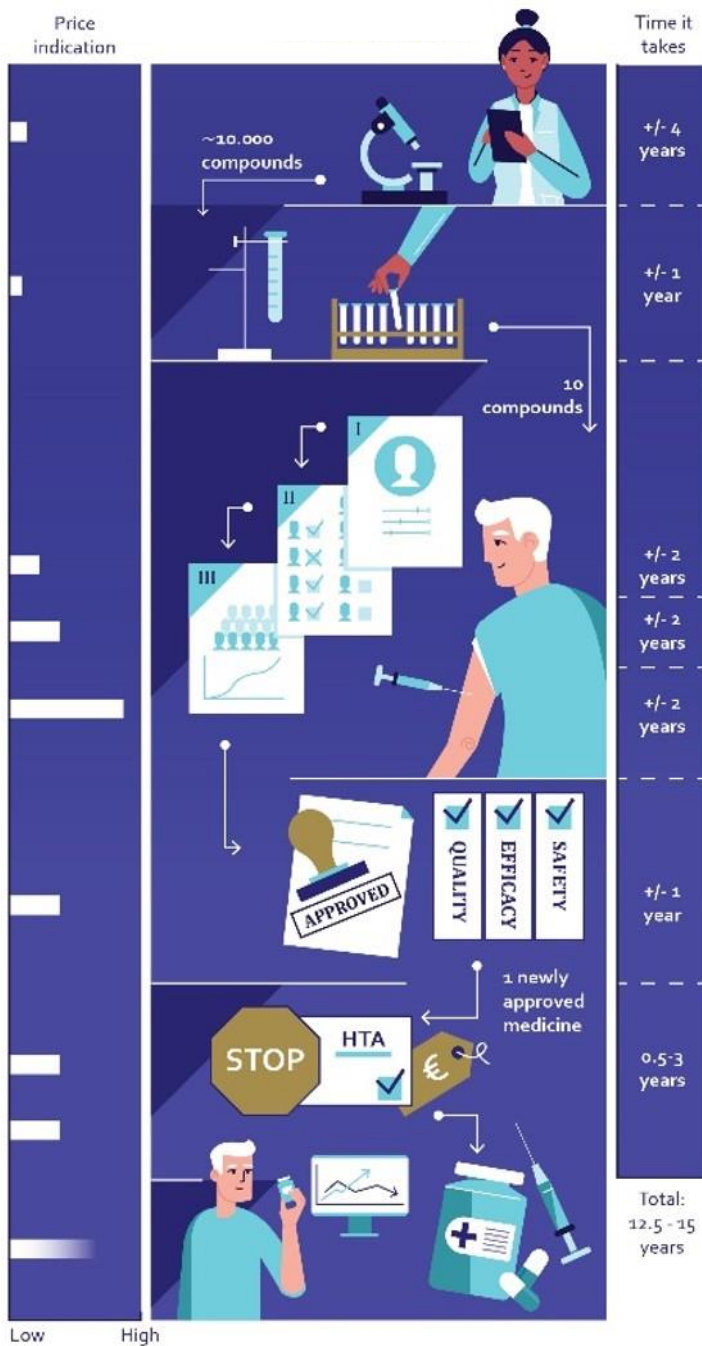


K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

Efficiency gains through innovation in medicines development: How can science contribute?

A report of the Royal Dutch Academy of Sciences

Prof Jaap Verweij
Chair Committee Development of New Medicines

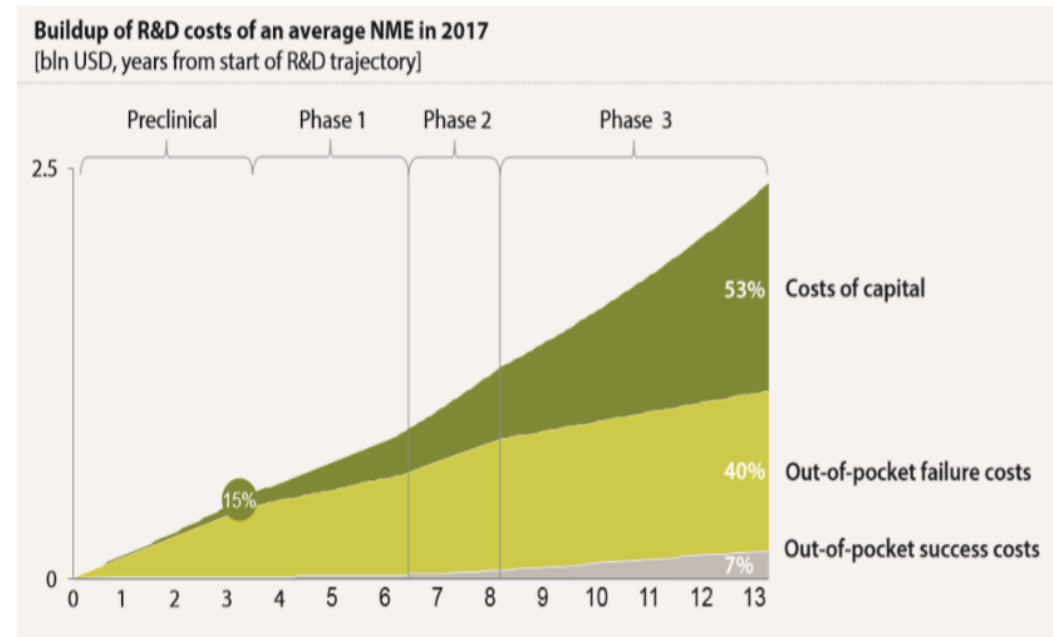


The development of a **safe, effective and affordable** new medicine is.....

... complex, and challenging

... long (3-15 years)

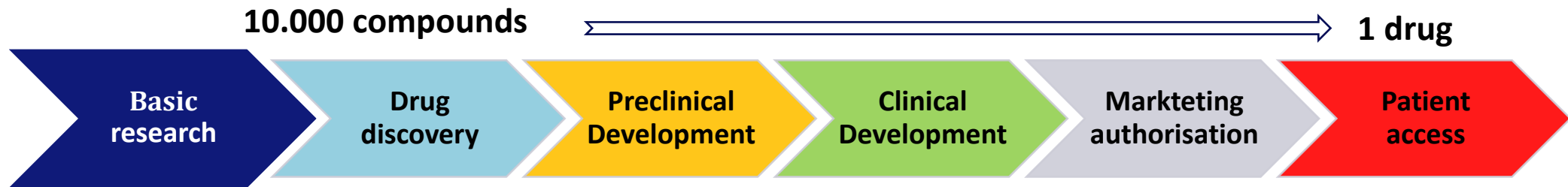
... extremely costly, and cost-inefficient



Gupta, The costs of opportunity, 2019



High development-failure rates



KNAW question:

How, can academic science help to enhance efficiency of medicine R&D, without compromising on quality, safety, efficacy and effectiveness?



The committee's assignment:

1: Make an **inventory** of scientific techniques and methods that can contribute to a more efficient development of medicines

2: Indicate what is needed to achieve the aims

Committee:

Prof J. Verweij (chair)

Prof C.A. Uyl-de Groot

Prof H.J. Guchelaar

Prof C.E.M. Hollak

Prof H.G.M. Leufkens

Prof K.G.M. Moons

Prof C.L. Mummery

Prof G. Griffin

Secretary: dr E.F.G. Naninck

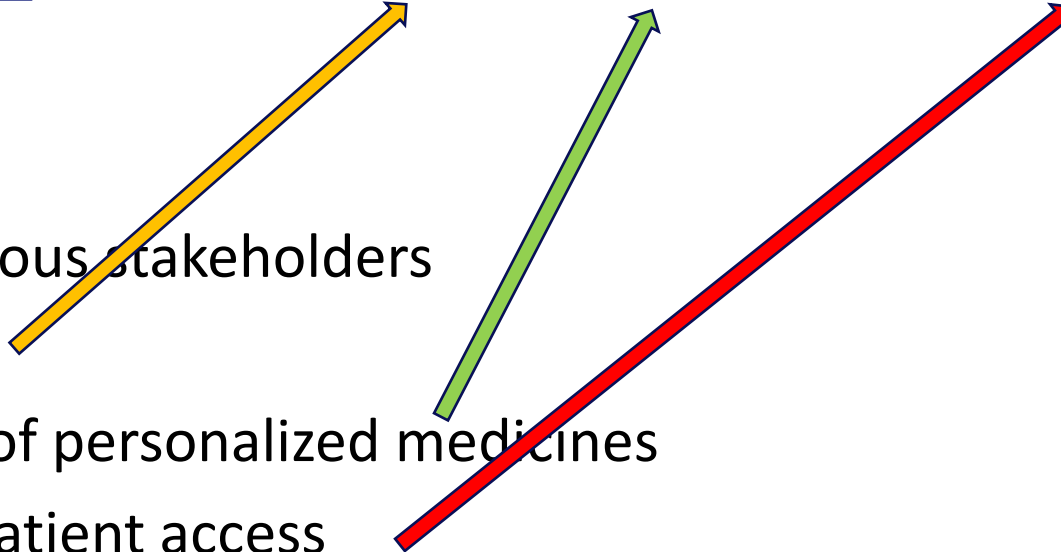


Approach of the committee

- Literature and previous reports



- Committee meetings
- Expert-meetings with various stakeholders
 - Truly predictive models
 - Clinical trials in the era of personalized medicines
 - From development to patient access



Report illustrated by showcases that highlight what hurdles are expected or observed

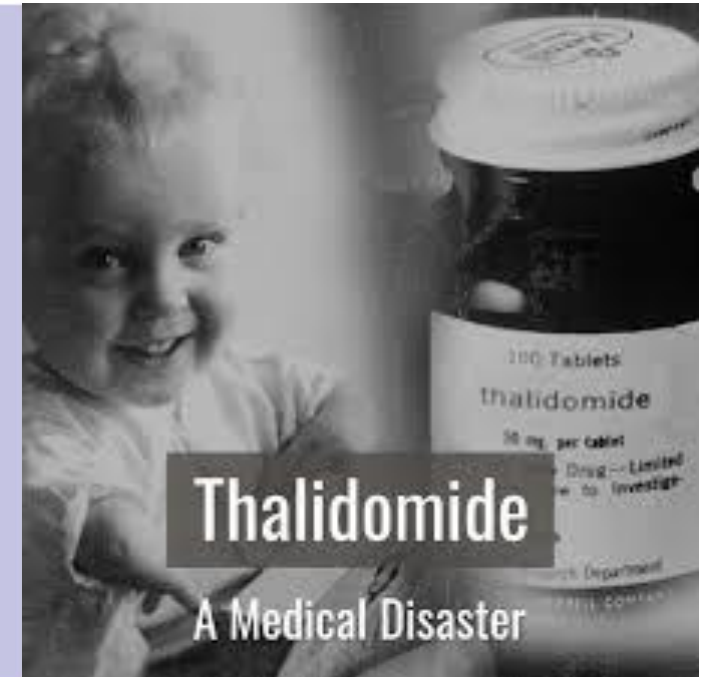


Discovery and preclinical R&D (1)

Showcase: why do we need preclinical models?

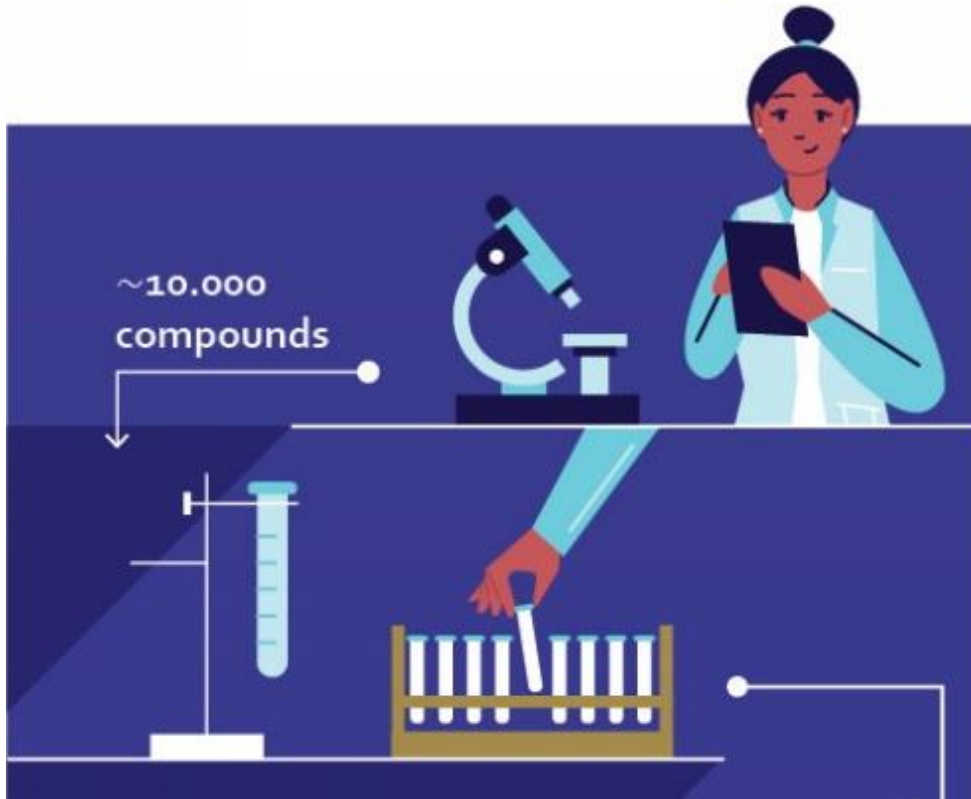
BOX 2.2 THALIDOMIDE DISASTER

The tranquiliser thalidomide (known as Softenon in Europe) was introduced in 1957 by the German company Chemie-Grünenthal. The sedative was soon found to be effective against morning sickness in early pregnancy. It was advertised as being entirely safe and used by pregnant women in 46 different countries. However, by 1961 it had become clear that thalidomide use in pregnant women caused severe birth defects in over 10,000 children and an unknown number of miscarriages (Vargesson, 2009). The drug was taken off the market in 1962. Nowadays, under strict and carefully controlled guidelines, thalidomide and various thalidomide analogues are being used as standard of care drugs in the treatment of diseases like leprosy, multiple myeloma, HIV, Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia and Crohn's disease.



Discovery and preclinical R&D (2)

Challenge: The predictive value of our current preclinical models is often too limited, to guarantee therapeutic efficacy and safety in human reality



New innovative models (e.g. organoids and organs-on-chips) have potential to increase predictive value. But, this also requires:

- regulatory adjustments regarding their use for predictive safety pharmacology and/or disease modelling.
- timely dialogue with regulators



Discovery and preclinical R&D (3)

Showcase: filgotinib

FARMACIE

Succesverhaal biotechbedrijf Galapagos neemt een dramatische wending

Thieu Vaessen
Amsterdam

Galapagos was jarenlang bezig geschiedenis te schrijven, maar aan het succesverhaal is voorlopig een einde gekomen. Dinsdagavond werd nabehurs duidelijk dat het medicijn filgotinib van Galapagos definitief niet beschikbaar komt voor Amerikaanse reumapatiënten. Dat is een drama voor Galapagos.

De introductie van filgotinib in de Verenigde Staten was cruciaal, omdat farmaceutische bedrijven hun geld grotendeels moeten verdienen op die lucratieve Amerikaanse markt. Dat het reumamedicijn wel in Europa en Japan mag worden verkocht, is niet meer dan een droom voor het bloed — om even in medische termen te blijven.

De beslissing om af te zien van de lancering van filgotinib in de VS, komt niet helemaal onverwacht. De Amerikaanse toezichthouder, de FDA, had in augustus al duidelijk gemaakt ernstige bedenkingen te koesteren tegen het reumamedicijn, vanwege mogelijke bijwerkingen.

Galapagos en zijn Amerikaanse partner — het farmaconcern Gilead — hadden gehoopt de toezichthouder op andere gedachten te kunnen brengen, maar die hoop is afgelopen maanden ijdel gebleken. Daarop besloten de twee bedrijven dinsdag zelf hun inspanningen op te geven. 'Goedkeuring voor deze indicatie in de VS is geen haalbare kaart meer', aldus Daniel O'Day, de topman van Gilead in een gemeenschappelijk persbericht met Galapagos.

De Europese en de Japanse toezichthouders tillen minder zwaar aan het gevaar van bijwerkingen, waaronder trombose (bloedstolsels) en infecties. De Europeanen vertrouwen erop dat artsen zelf kunnen inschatten welke patiënten werkelijk risico lopen.

In de verwachting dat ook de FDA groen licht zou geven, heeft Gilead miljarden dollars in Galapagos geïnvesteerd.



Het biotechbedrijf Galapagos ontwikkelde het reumamedicijn filgotinib.

FOTO: JASPER JIJNEN/BILOOMBERG

Amerikadeal maakte en brak koersgroei Galapagos

Koersverloop sinds eind 2018



© FD / BLOK, BLOOMBERG

Het Amerikaanse concern verwierf een aandelenbelang in het Nederlands-Belgische biotechbedrijf en een belangrijk deel van het eigendomsrecht op filgotinib. Het zijn investeringen waar Gilead

flink op zal moeten afschrijven.

Voor Galapagos is de deal met Gilead op dit moment juist een reddingsboei. De onderneming heeft nog meer dan €5 mrd in kas. Dat is voldoende om de ontwikkelingsprogramma's van andere, nieuwe medicijnen jarenlang te financieren. De hoop is onder meer gevestigd op een nog experimenteel geneesmiddel tegen longfibrose of IPF, een dodelijke longaandoening.

Intussen zullen Galapagos en Gilead proberen de schade van filgotinib zoveel mogelijk te beperken. Zo hopen de twee bedrijven nog aan te kunnen tonen dat hun medicijn wel Amerikaanse goedkeuring verdient tegen diverse andere ontstekingsziekten, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het zijn indicaties die minder lucratief zijn dan reuma, maar nog altijd een omzet van miljarden dollars kunnen opleveren.

Galapagos zal er ook alles aan doen om met filgotinib een positie te veroveren op de Europese markt voor reumamedicijnen. Die opdracht markeert een belangrijke nieuwe levensfase voor het biotechbedrijf: Galapagos ontwikkelt dan niet alleen nieuwe medicijnen, maar gaat ook een geneesmiddel verkopen. Galapagos-topman Onno van de Stolpe wil graag bewijzen dat zijn bedrijf klaar is voor die commerciële uitdaging.

Voor beleggers zijn de druiven zuur. Voor hen was Galapagos jarenlang een feest, maar de koers is nu teruggevallen naar het niveau van voor 2019. Gisteren daalde de koers op de Amsterdamse beurs met 18,3%. De beurswaarde van Galapagos bedraagt nog zo'n €5,5 mrd. Dat is nauwelijks meer dan de kaspositie van het bedrijf en tekent het gebrek aan vertrouwen dat Galapagos zich snel zal kunnen herstellen.

Case underscores the need for preclinical models with higher predictive value

And exemplifies how evaluations by different regulatory agencies can lead to different decisions, and how these can impact patients



Clinical research and development (1)

New innovations come with new challenges:



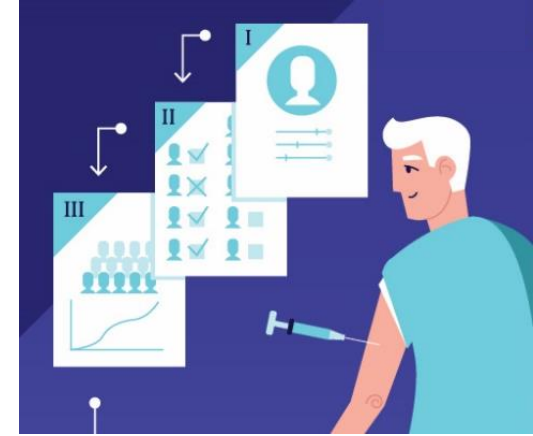
- high amount of wasted effort in science
- limitations in the translation of study outcomes to clinical practice
- growing fragmentation of patient populations.



Clinical research and development (2)

Science can contribute by focusing on:

- insight into the natural course of disease
- validation of surrogate endpoints
- finding early markers for response to treatment, and prognostic or predictive factors for treatment success
- developing methods to measure outcomes as standardised as possible and developing mathematical models for data integration
- actively seeking scientific advice from regulators prior to trial design
- improving the usage (and acceptance) of **real-world data (RWD)**



Patient access (1)

After approval, a long and difficult pathway to access may exist

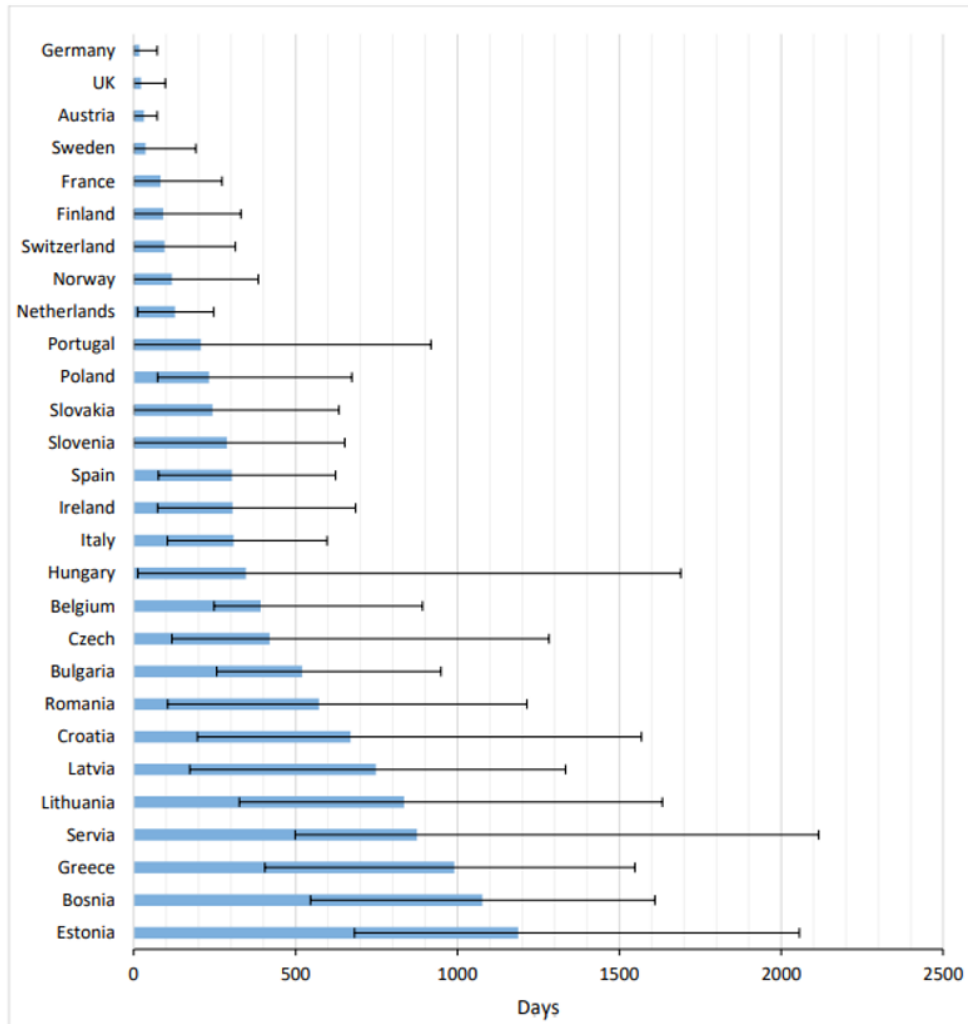


Figure 3. Time to first uptake for 12 newly registered oncological drugs across Europe (in days).

The processes for clinical application assessment and reimbursement can take a long time and vary greatly between countries

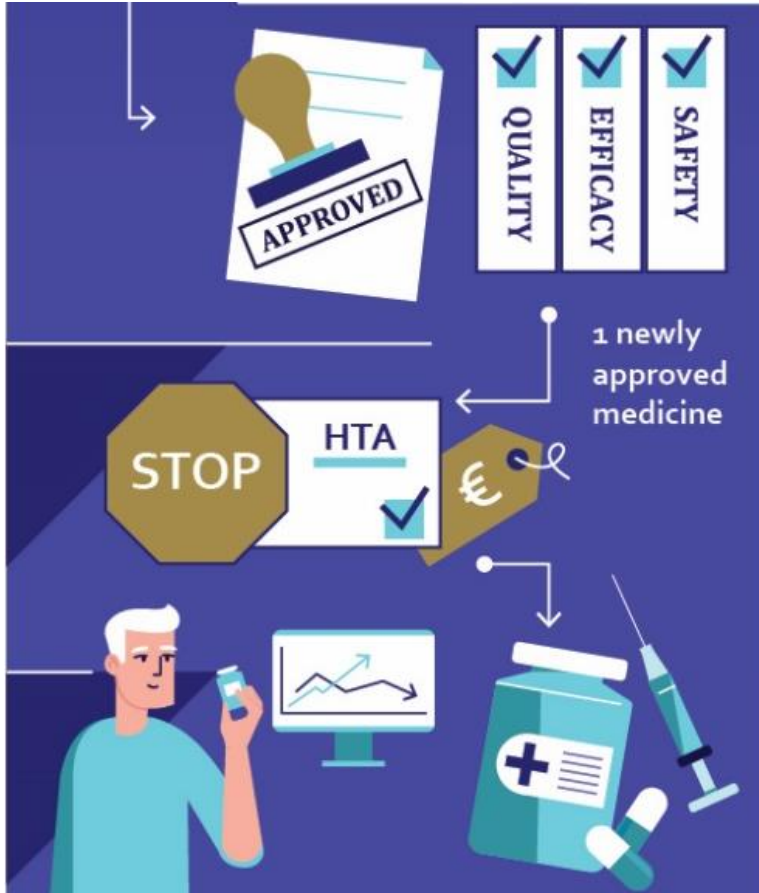
(Recent analysis on 12 Oncology Drugs, after marketing authorization in the EU)

Source: Uyl-de Groot et al., Cancers 2020



Patient access (2)

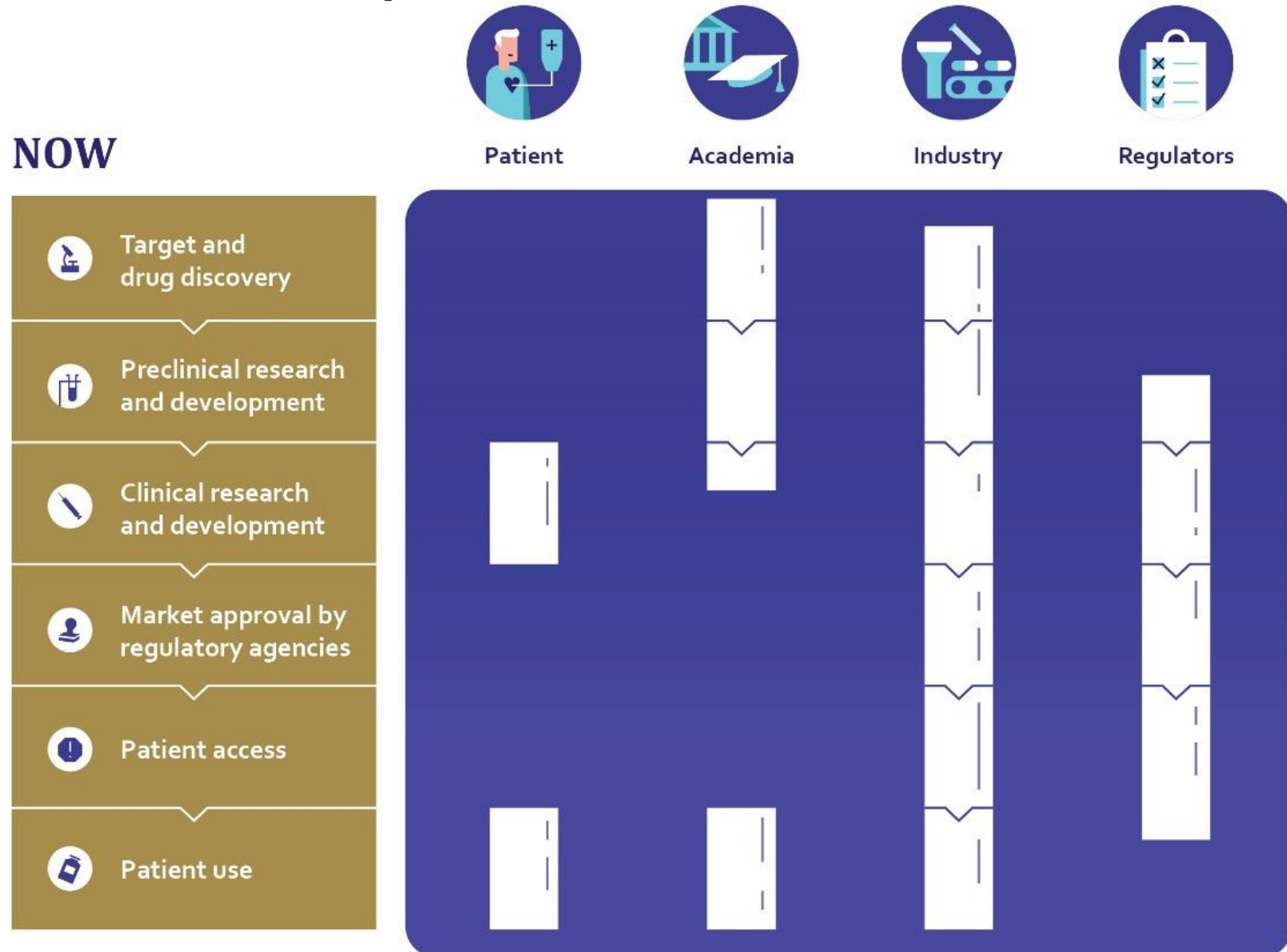
Science could help shape the post-marketing landscape by:



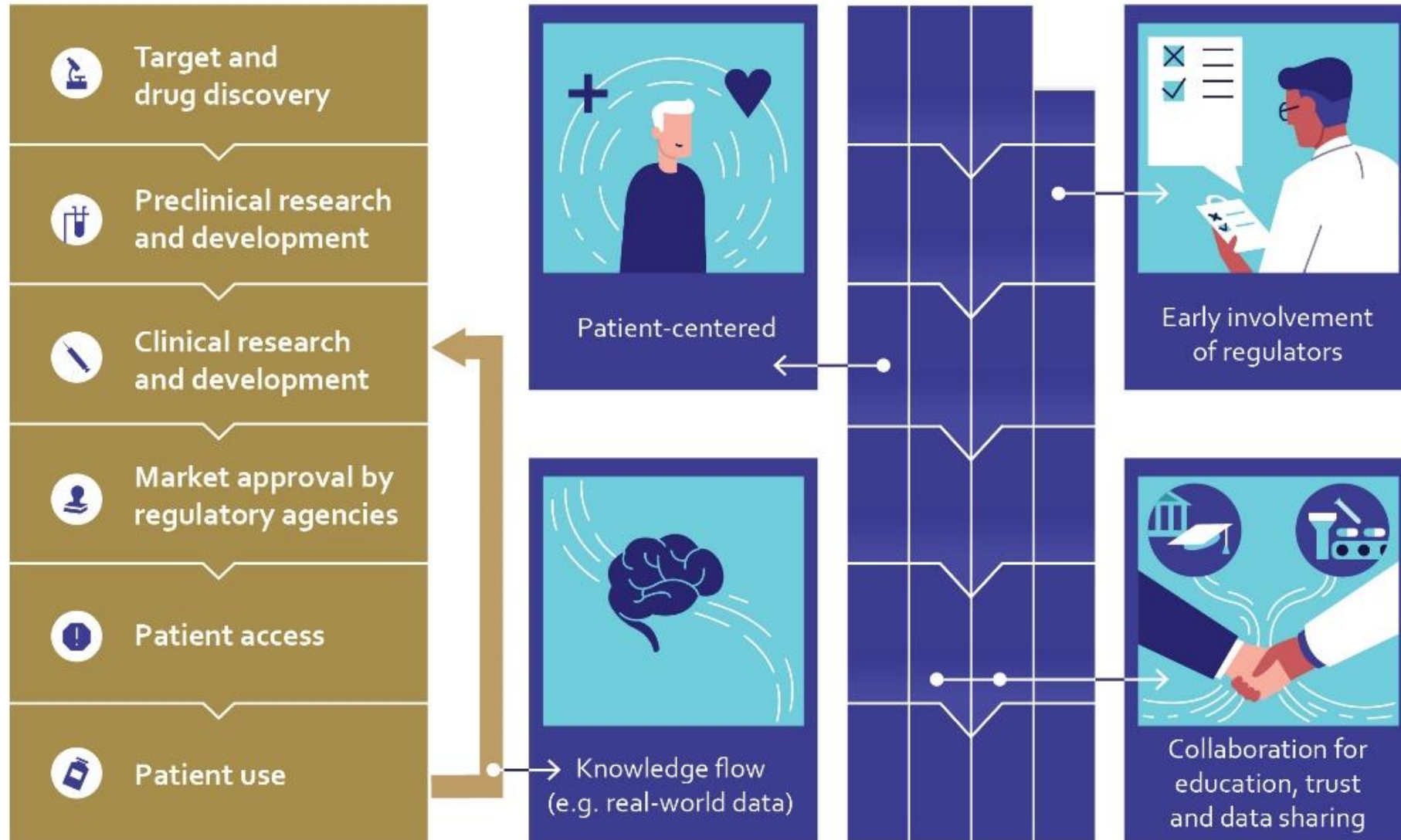
- Supporting the development of drug access protocols
- Evaluating the use and value of post-marketing instruments and appropriate use
- Developing new fair-pricing models, which should stimulate both accessibility and innovation
- Modernising public-private partnerships



Scattered landscape



Preferred situation:





A look in the academia mirror

Reflect on the conditions required for drug development within academia:



Focus on **education** and **awareness**

- Create an **academic BA/MA path** for drug development, with interdisciplinary education
- redefine the **recognition and reward** systems for academics
- bridge the worlds of academia and industry at **bio-science parks**
- stimulate **career paths** that transition smoothly between academia to industry and v.v.
- provide professional support in academia, on regulatory affairs and **technology transfer**
 - embed this within the research and development process, and make it easily accessible to researchers and in alignment with socially responsible licensing

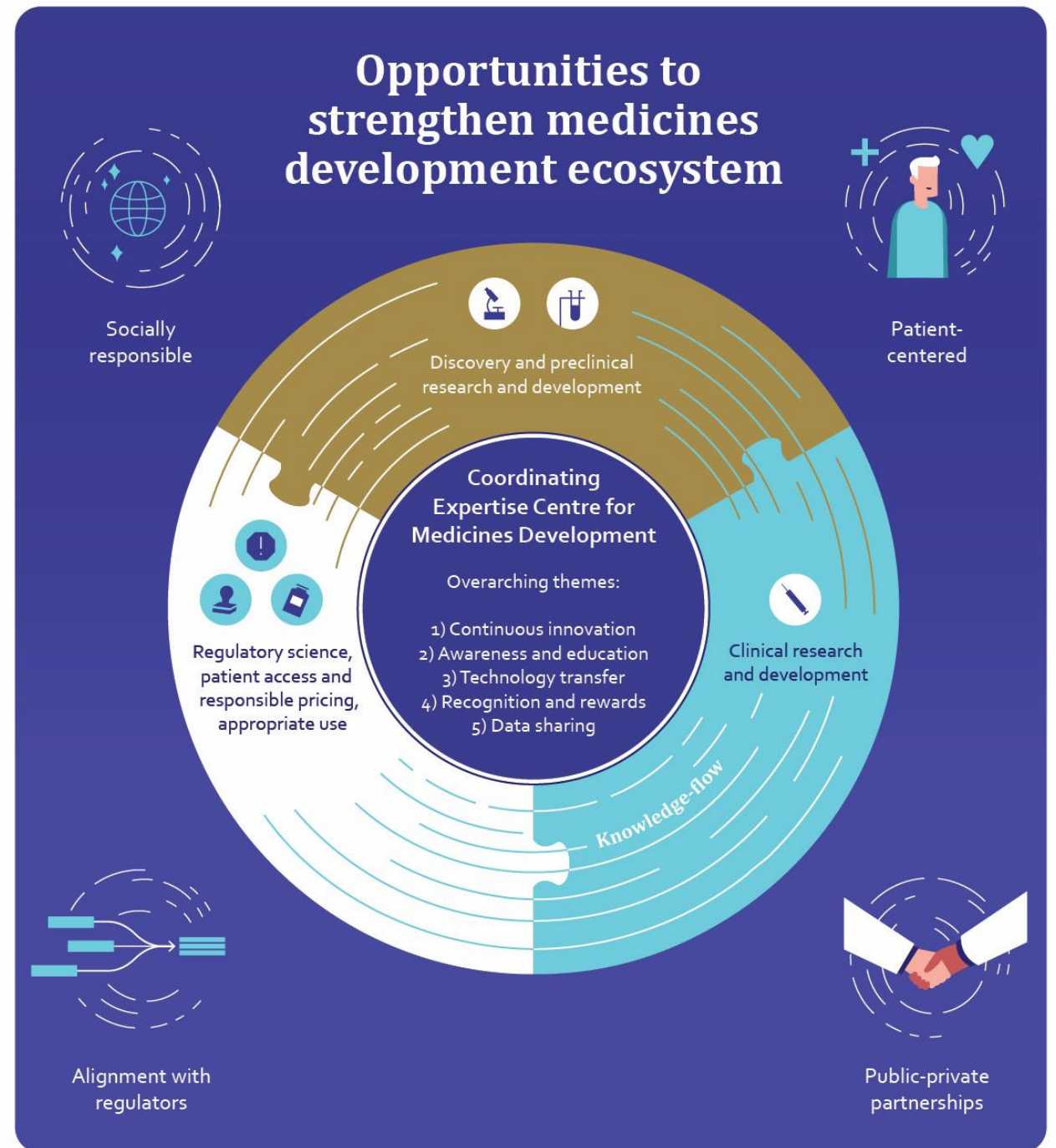


Final recommendation:

Join forces

Set up a **national coordinating expertise centre for drug development**

- Bring together expertises
- Pro-actively support investigators
 - Help find opportunities for funding research
 - TTO
 - Legal
- Critical assessment
- Make choices





Drug Development does not adhere to Geographical borders so, while our recommendations focus on the situation in the Netherlands, they may also be helpful for the international community





Thank you for your attention

You can download the English report via:
<https://knaw.nl/efficiëntere-ontwikkeling-van-geneesmiddelen>



KONINKLIJKE NEDERLANDSE
AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN