Pharma NL
future focused pharma







PHARMA NL

PROPOSITIEFORMULIER NATIONAAL GROEIFONDS, 2e RONDE 2021

Titel voorstel: PharmaNL

Terrein: ☐ Infrastructuur X R&D en innovatie ☐ Kennisontwikkeling

Indienend departement: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Directie Geneesmiddelen en Medische technologie (GMT).

Deelnemende partijen: Campus Groningen en Life Cooperative, FAST, Pivot Park, Universiteit Leiden & Leids Universitair Medisch Centrum (core consortium)

Contactpersoon 1 : Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @minvws.nl

Contactpersoon 2 : Universiteit Leiden, Hubertus Irth, 5.1.2e 5.1.2e @lacdr.leidenuniv.nl

Aantal bijlagen: 4

Pharma NL
future focused pharma

Inhoud

1. Abstract 5
2. Strategische onderbouwing 6
2.1. Relevant terrein 6
2.2. Probleemanalyse 6
2.3. Doelstelling 17
2.4. Voorgestelde oplossing 18
2.5. Subsidiariteit 25
3. Planuitwerking 28
3.1. Projectplan 28
3.1.1. Activiteitenplan 28
3.1.2. Fasering en planning 70
3.1.3. Monitoring en evaluatie 71
3.1.4. Deelnemende partijen 73
3.2. Samenwerking en governance 74
3.2.1. Governance en organisatie 74
3.2.2. Bemensing 79
3.2.3. Publieke stakeholders 83
3.2.4. Belanghebbenden 85
3.2.5. Plan specifieke risico's 88
3.2.6. Intellectueel eigendom 90
3.2.7. Praktische uitvoerbaarheid 91
3.2.8. Juridische uitvoerbaarheid 93
4. Financiële onderbouwing 98
4.1. Begroting 98
4.2. Onderbouwing begroting 102
4.2.1. Verwachte financiële bedragen 102
4.3. Bekostigingsmix 109
4.3.1. Financiële bijdragen van deelnemende partijen 109
4.3.2. Zekerheid over bijdragen 111
4.3.3. Passende bekostigingsmix 111
4.3.4. Financieel risico 126
4.4. Uitfinanciering 127
4.4.1. Financieringslijnen 127
4.4.2. Open calls en aanbestedingen 127

4.5. Niet structureel 128
5. Effectenanalyse 131
5.1. BBP-effect 131
5.1.1. Omvang structurele bbp-effect 131
5.1.2. Omvang incidentele bbp-effect 143
5.1.3. Externe onzekerheden 144
5.2. Kwalitatieve onderbouwing bbp-effect 145
5.2.1. Kwalitatieve onderbouwing bbp-effect 145
5.2.2. Toekomstbestendigheid en groeipotentieel 146
5.2.3. Maatschappelijke kansen 148
5.3. Maatschappelijke effecten 149
5.3.1. Saldo van maatschappelijke kosten en baten 149

6. BIJLAGEN 154
Bijlage 1: Informatie proeftuin projecten .....
DIMA proeftuin projecten .....
Shared Development Infrastructuur proeftuin projecten .....
Human Capital proeftuin projecten .....
Bijlage 2: Support & cofinancieringsbrieven .....
Cofinancieringsverklaringen .....
Steunverklaringen .....
Bijlage 3: Term sheets .....
Bijlage 4: Onderliggende begroting .....

1. Abstract



De farmaceutisch markt is mondiaal sterk groeiende en genereert een hoge toegevoegde waarde. Nederland beschikt over een sterk ontwikkelde farmaceutische waardeketen met wetenschappelijke kennis van wereldklasse. Het economisch potentieel van de Nederlandse sector wordt echter onvoldoende gerealiseerd door een structureel marktfalen. De combinatie van een sectorspecifieke extended valley-of-death en structureel lage beschikbaarheid van risicokapitaal in Nederland maakt dat de omzetting van wetenschap in bedrijven stagneert. Ook ontbreken in ons land een aantal niet-financiële randvoorwaarden voor succesvolle lab-to-life waarde-creatie, te weten: krachtige incubators, een hoogwaardige shared development infrastructuur, ready-to-go vestigingsplaatsen en voldoende juist gekwalificeerd human capital. Deze samenhangende problemen resulteren in een significant onbenut economisch potentieel, en in maatschappelijke kosten in de vorm van leveringsonzekerheid bij essentiële medicijnen en het voortbestaan van unmet medical needs.

Het PharmaNL programma realiseert een integrale en structurele oplossing voor voornoemde problematiek. Dit via de creatie van een Dutch Innovative Medicines Accelerator, in samenhang met een viertal nationaal gecoördineerde actielijnen die essentiële randvoorwaarden voor succesvolle valorisatie invullen. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid - en commerciële exploitatie - brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

PharmaNL resulteert op middellange termijn in een groei van het Nederlands BBP met gemiddeld € 1,25 miljard per jaar. Wezenlijke aanvullende maatschappelijk baten worden gerealiseerd via een verlaagde risico's op essentiële medicijn tekorten en een afname van menselijk lijden en economische/sociale uitval door momenteel onbehandelbare ziektebeelden.

2. Strategische onderbouwing



2.1. Relevant terrein

Het PharmaNL voorstel valt binnen het terrein "R&D en Innovatie".

PharmaNL helpt farmaceutische R&D- en innovatieprojecten over de extended valley-of-death te brengen. Dit via het bieden van samenhangende financiële en (intensieve) operationele ondersteuning, alsmede via het versterken van de innovatie omgeving binnen de Nederlandse farmaceutische waardeketen met focus op de shared R&D infrastructuur, incubator faciliteiten, ready-to-go vestigingsplaatsen voor de exploitatie van R&D en innovatie resultaten en het farmaceutisch human capital.

2.2. Probleemanalyse

De Nederlandse farmaceutische sector: sterke startpositie en groeipotentie

De Nederlandse geneesmiddelensector is een economische factor van gewicht. Ons land kent een levendig ecosysteem van (bio)farmaceutische bedrijven, kennisinstellingen, universiteiten en academische ziekenhuizen. De academische geneesmiddelenontdekking in Nederland behoort tot de wereldtop, en onze key farmaceutische hubs - in onder meer Leiden, Oss, Groningen, Utrecht en Geleen – bieden een infrastructuur van hoge kwaliteit. De vestiging van het European Medicines Agency (EMA) in Amsterdam vormt een waardevolle toevoeging aan het Nederlands landschap.

De Nederlandse geneesmiddelensector wordt gekenmerkt door een gemiddelde jaarlijkse groei van 6,2%. Daarmee groeit de sector 4,4 maal sneller dan de Nederlandse economie als geheel (1,4% groei). De Nederlandse farmaceutische sector genereert € 33 miljard aan omzet per jaar en heeft een jaarlijkse productiewaarde van € 29 miljard (zie figuur 1). Dit is ruim 3,5% van het Nederlands bbp (2019 cijfers). Met een gemiddelde toegevoegde waarde van 5.1.1c per uur is de arbeidsproductiviteit van de Nederlandse geneesmiddelensector hoog. Door factoren als vergrijzing en de wereldwijde bevolkingsgroei is de markt voor geneesmiddelen omvangrijk en sterk groeiend, met positieve markperspectieven voor de farmaceutische sector tot gevolg.



Figuur 1. De geneesmiddelensector in cijfers. Bron: Boston aan de Noordzee, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Den Haag, 2020

De geneesmiddelensector is daarmee goed gepositioneerd om de innovativiteit, duurzaamheid en de economische & maatschappelijke impact van en voor Nederland te versterken. Temeer omdat Nederland beschikt over een aantal belangrijke randvoorwaarden (enabling pre-conditions, zie onder) om tot een van de sterkste landen op het gebied van Life Sciences & Health uit te kunnen groeien, waaronder Nobelprijs winnende kennis van chemische procestechnologie[1]. Zoals hieronder nader toegelicht ontbreken er echter ook een aantal, waardoor de volle potentie nog niet kan worden gerealiseerd.



Figuur 2. Randvoorwaarden (enabling preconditions) om tot een van de sterkste landen op het gebied van life sciences & health uit te groeien. Bron: Unlocking the life sciences potential, KPMG, 2019

Vanuit maatschappelijk oogpunt biedt de innovatiekracht van de Nederlandse farmaceutische waardeketen handvatten om de uitdagingen in de gezondheidszorg het hoofd te bieden. Nieuwe medicijnen stellen ons in staat om in goede gezondheid een hogere leeftijd te bereiken en ernstige bedreigingen voor de gezondheidszorg te bestrijden, zoals pandemieën. Maar niet voor elk ziektebeeld ligt een pasklaar medicijn op de plank; sommige ziektebeelden zijn zo zeldzaam dat een vroeg fase investering om een medicijn te ontwikkelen niet of nauwelijks commercieel te rechtvaardigen is. Dit leidt tot het voortbestaan van een aanzienlijke 'unmet medical need'.

Antimicrobial resistance (AMR) kan in 2050 jaarlijks tien miljoen levens kosten volgens WHO[2], en 3.8% van het BBP volgens de Wereldbank[3]. Daarom is het ontwikkelen van nieuwe antibiotica van enorm maatschappelijk belang, maar deze middelen passen niet in de klassieke farmaceutische

---

[1] *1 Nobel Foundation: The Nobel Prize in Chemistry 2016, Prof. dr. B.L. (Ben) Feringa, "for the design and sythesis of the molecular machine", Rijksuniversiteit Groningen, Faculty of Science and Engineering, organische chemie, catalyse en synthese.*

[2] *WHO (2014) Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization, Geneva, Switserland.*

[3] *Adeyi, O.O., Baris, E., Jonas, O.B., Irwin, A., Berthe, F.C.J., Le Gall, F.G., Marquez, P.V., Nikolic, I.A., Plante, C.A., Schneidman, M., Shriber, D.E., and Thiebaud, A. (2017) Drug-resistant infections: A threat to our economic future (vol. 2): Final report. World Bank Group*

verdienmodellen; nieuwe antibiotica zijn immers het meest waardevol als ze in reserve worden gehouden, zodat er geen resistentie kan optreden. Nederland kent een sterke publiek-private onderzoeksgemeenschap op dit gebied, maar met name voor de dure latere R&D fase van nieuwe antibiotica en andere anti-infectives is de beschikbaarheid van financiering een grote, vaak onneembare hindernis.

Dure geneesmiddelen vormen bovendien een bedreiging voor de betaalbaarheid van de zorg. De toetredingsdrempel tot de markt ligt hoog als gevolg van de zeer hoge ontwikkelkosten, lange 'time-to-market' en forse uitvalkans. Hierdoor kunnen de prijzen van innovatieve therapieën flink oplopen. De uitdaging ligt in het beteugelen van deze kosten zonder de innovatiekracht en het toekomstig verdienvermogen van de farmaceutische sector te remmen: daarin ligt de sleutel tot het oplossen van de gezondheidsproblematiek van vandaag en morgen. Ook voor het adresseren van deze maatschappelijke uitdagingen is de Nederlandse farmaceutische sector goed gepositioneerd.

De Nederlandse farmaceutische sector: hindernissen voor groei

De Nederlandse geneesmiddelensector heeft een aanzienlijke impact, met een sterke positie in onderzoek naar en de vroege ontwikkeling van geneesmiddelen op belangrijke therapiegebieden zoals oncologie. Nederland beschikt tevens over diverse productielocaties voor de productie van de actieve farmaceutische ingrediënten (API's), de feitelijk in het lichaam werkzame stoffen. De sector groeit snel en heeft al diverse succesvolle scale-ups voortgebracht, ondersteund door de snel ontwikkelende farmaceutische ecosystemen, preklinische en klinische onderzoekscentra van wereldklasse, een uitstekende digitale infrastructuur en hoogopgeleide beroepsbevolking.

Desondanks is een doorzettende groei verre van een vanzelfsprekendheid. De Nederlandse geneesmiddelensector kampt met een aantal wezenlijke uitdagingen. Deze vloeien voort uit een karakteristiek die uniek is voor de sector als geheel, en extra impactvol is in Nederland door een kenmerk van onze markt voor risicokapitaal.

Een sector met afwijkende kenmerken

De ontwikkeling en productie van geneesmiddelen heeft unieke kenmerken in vergelijking met andere marktsectoren, te weten:

1. Hogere en oplopende discovery & development kosten als gevolg van kostbare verplichte (klinische) veiligheids- en werkzaamheidsstudies en wettelijke goedkeuringen.
2. Een lagere succeskans van ontwikkeltrajecten, doordat strikte veiligheids- en werkzaamheidsvereisten resulteren in hoge uitvalpercentages in het traject van lab-to-life, en vroege (preklinische) testresultaten slechts beperkt voorspellen welke succeskans een middel heeft om de kostbare klinische ontwikkelfase te kunnen doorlopen[4]
3. Langere doorlooptijden van laboratorium tot productie van actieve farmaceutische ingrediënten (API) en uiteindelijke marktintroductie (finished dosage form of drug product).
4. Steeds moeilijkere R&D&I uitdagingen nu de makkelijkst te behandelen ziekten zijn aangepakt.

[4] *Guideline on the clinical evaluation of anti-cancer medicinal products (EMA, 2020) https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man*

5. Een zeer sterke afhankelijkheid van Azie daar waar het gaat om grondstoffen, half fabrikaten, API's en in steeds sterkere mate zelfs van finished dosage forms, het gebruiksklare geneesmiddel, mede als gevolg van strengere milieunormen in Nederland en Europa.

Een sectorspecifiek marktfalen: de structureel onoverbrugbare valley-of-death

Het bovenstaande resulteert in een **uitzonderlijk lange en diepe valley-of-death**. Deze heeft tot gevolg dat farmaceutische bedrijven - vanuit bedrijfseconomische overwegingen – zich primair richten op grote(re) ziektebeelden ('blockbuster en nichebuster strategie') en op kansrijke targets.

De maatschappelijk wenselijke ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen voor diverse onbehandelbare ziektes, voor complexe ziektebeelden en voor ernstige aandoeningen met een kleine patiëntpopulatie (weesgeneesmiddelen) is hierdoor in hoofdzaak afhankelijk van academische instellingen en startups. Deze organisaties hebben aangetoond goed in staat te zijn om - met behulp van eigen middelen en publieke subsidie-instrumenten voor fundamenteel onderzoek en vroege-fase drug discovery - medicijn innovaties succesvol tot het stadium van in-vitro proof te brengen. De doorontwikkeling, bestaande uit preklinisch onderzoek en het initiële deel van fase 1 klinisch onderzoek, kent echter dusdanig hoge kosten, dat eigen middelen en (versnipperd) beschikbare subsidies ontoereikend zijn om deze door-ontwikkelfase te financieren. Door het nog hoge risicoprofiel van medicijn innovaties in deze fase is private financiering zelden tot nooit beschikbaar. Een probleem dat in Nederland wordt versterkt doordat risicokapitaal hier – in verhouding met landen als de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk - schaars is, en de risicobereidheid van angel-investeerders en early stage VC's relatief laag. Met name voor innovaties die een lang en kapitaalintensief ontwikkeltraject kennen speelt dit probleem[5]. Dat geldt zeker voor nieuwe geneesmiddelen, die tot vijftien jaar kunnen duren om te ontwikkelen, en waarvoor de totale ontwikkelkosten tussen de 50 miljoen en 2.15 miljard euro worden geschat[6]. Als gevolg strandt een groot aantal geneesmiddelen innovaties door publieke kennisinstellingen, startups en MKB-bedrijven in de lange en diepe valley-of-death, en bereiken zij zelden de markt en patiënt. Dientengevolge vindt slechts een klein gedeelte van de medicijnen die door de EMA op de markt worden toegelaten de oorsprong bij publieke kennisinstellingen (17%)[7]. Ook bestaat het risico dat innovaties in een vroeg stadium uit Nederland worden weggekocht door investeerders in landen waar meer risicokapitaal beschikbaar is, en niet bijdragen aan ons verdienvermogen. Hier is sprake van een **structureel marktfalen**. Een marktfalen dat enerzijds tot gevolg heeft dat de Nederlandse medicijnensector een significant deel van de aanwezige innovatie en verdienpotentie niet realiseert. Anderzijds zorgt dit marktfalen er voor dat een brede categorie van 'unmet medical needs' blijft voortbestaan, inclusief de verbonden menselijke en economisch impact en kosten.

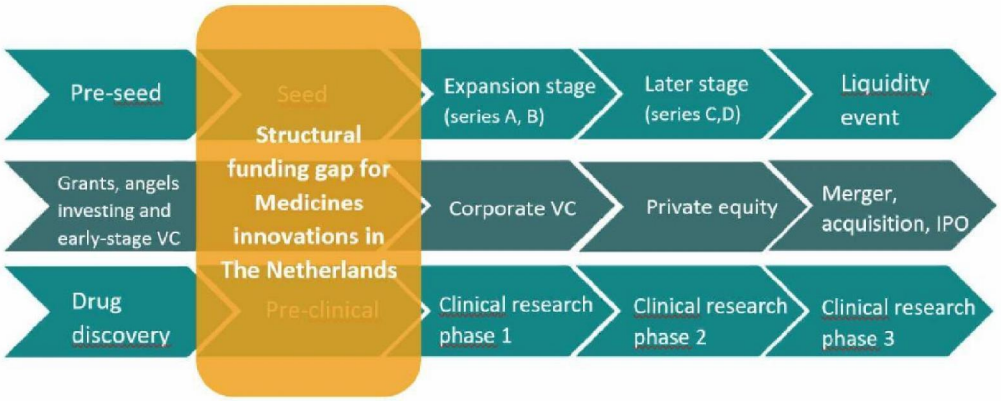
---

[5] *Risicokapitaal in de vroege fase: Onbenut potentieel verzilveren (KPlusV, 2020) https://www.kplusv.nl/wp-content/uploads/2021/03/Risicokapitaal_in_de_Vroege_Fase_Onbenut_potentieel_verzilveren.pdf*

[6] *The cost of opportunity (Gupta, 2019) https://gupta-strategists.nl/studies/the-cost-of-opportunity*

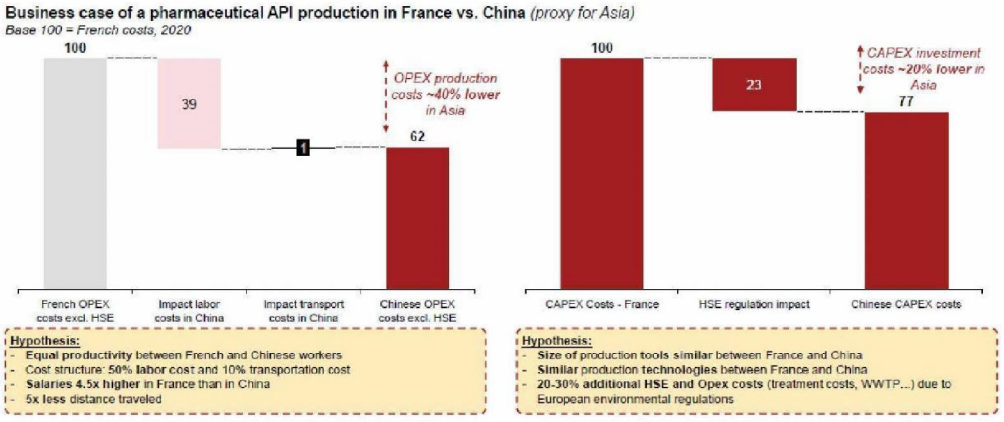
Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks (Van der Gronde, 2017) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182613

[7] *Where do new medicines originate from in the EU? (Lincker, 2014) doi:10.1038/nrd4232*



Figuur 3: Visualisatie structurele financieringskloof

In aanvulling op de extended valley-of-death problematiek die speelt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, veroorzaakt een verdere disbalans tussen kosten, baten en risico's problemen op de markt voor **essentiële generieke medicijnen**[8]. In de achterliggende decennia is de productie van zowel API's, precursors van API's, als van finished dosage forms (de uiteindelijke geneesmiddelen) voor een zeer groot deel verplaatst naar Azië (China, India, e.a.). Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de lagere arbeidskosten en minder strikte vergunning-technische vereisten in deze regio, in combinatie met lagere investeringskosten, zoals blijkt uit onderstaande afbeelding, waarin een vergelijking is gemaakt tussen Frankrijk (als voorbeeld voor Europa) en China (als voorbeeld voor Azië).

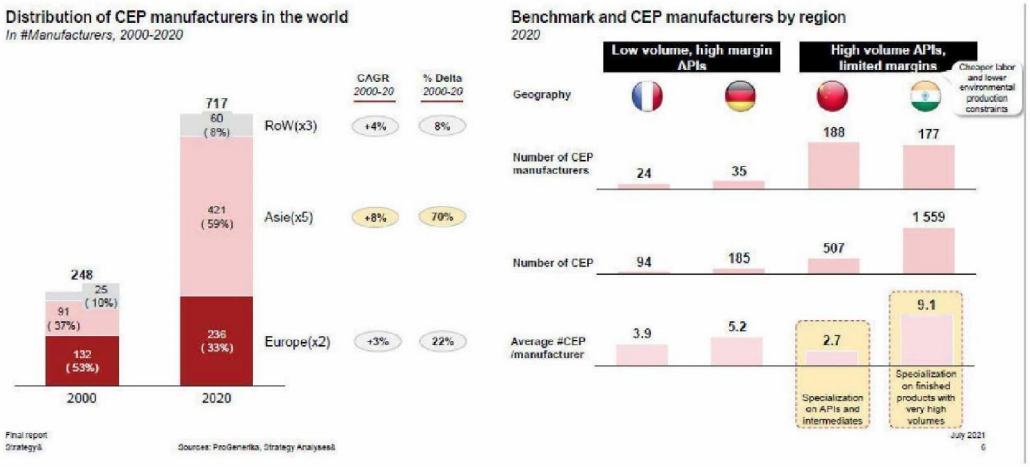


Figuur 4: Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry. (PWC, 2021). (CAPEX = investeringskosten, OPEX = operationele kosten, HSE = health, safety, environment)

Medicijnproductie in Europa is in de betreffende periode grotendeels teruggebracht tot de productie van recent gelanceerde innovatieve finished dosage forms. En zelfs voor deze medicijnen komen de

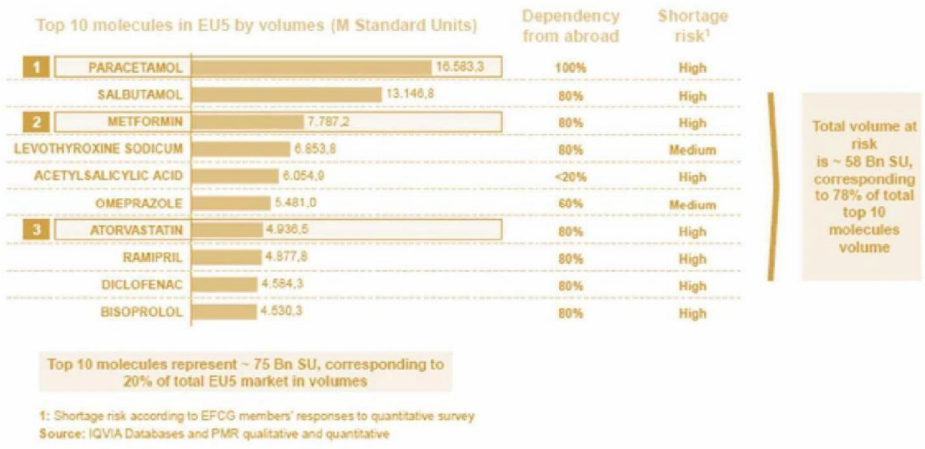
[8] *Zoals gedefinieerd door de World Health Organization; essentiële medicijnen voor het basale gezondheidszorgstelsel, noodzakelijk voor het behandelen van o.b.v. relevantie voor de volksgezondheid geprioriteerde ziektebeelden op de veiligste en meest kosteneffectieve wijze WHO Model List of Essential Medicines 22ste editie (WHO, 2021) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf*

benodigde actieve grondstoffen of precursors daarvan uit Azië. In onderstaand overzicht met een vergelijking van het aantal registraties voor de Europese markt (CEP's) over de periode 2000 en 2020 is dit effect duidelijk te zien.



Figuur 5: *Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry. (PWC, 2021) (CEP = certificate of suitability (Europese farmaceutische normafspraak voor een API), CAGR = compound annual growth rate.*

Het resultaat hiervan is een significante Nederlandse en Europese **leveringszekerheid kwetsbaarheid** bij een brede categorie essentiële medicijnen. Wanneer de vraag sterk stijgt, zoals gezien is gedurende de COVID-19 crisis, of de betrekkingen met deze landen verslechteren, kunnen tekorten aan deze essentiële medicijnen ontstaan. Zulke medicijntekorten vormen in potentie een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid en bron van maatschappelijke onrust. Onderstaande tabel toont de leveringsafhankelijkheid en beschikbaarheidsrisico's voor de 10 qua volume meest gebruikte medicijnen in Europa.



Figuur 6:*: leveringsafhankelijkheid en -risico voor de 10 meest gebruikte medicijnen. Bron: EU Fine Chemical Commercial KPI – Executive Summary (IQVIA,CEFIC 2021).*

Zoals de tabel laat zien is het risico op medicijntekorten hoog bij 80% van de meest gebruikte medicijnen. Dit terwijl acute medicijntekorten resulteren in aanzienlijke maatschappelijke kosten alsmede in menselijk lijden. De urgentie van de leveringszekerheid problematiek werd recent zowel zichtbaar tijdens de COVID-19 pandemie en bij een aantal dreigende tekorten van specifieke kritische generieke geneesmiddelen (o.a. midazolam, een medicijn dat door anesthesisten wordt toegepast tijdens operaties). Een actueel artikel (05-10-2021) in het Algemeen Dagblad *"Medicijnen blijven lastig verkrijgbaar: 'Vervelend voor klanten én medewerkers apotheek"* is een verdere recente illustratie van de veel langer aanwezige trend van slechte beschikbaarheid van generieke medicijnen.



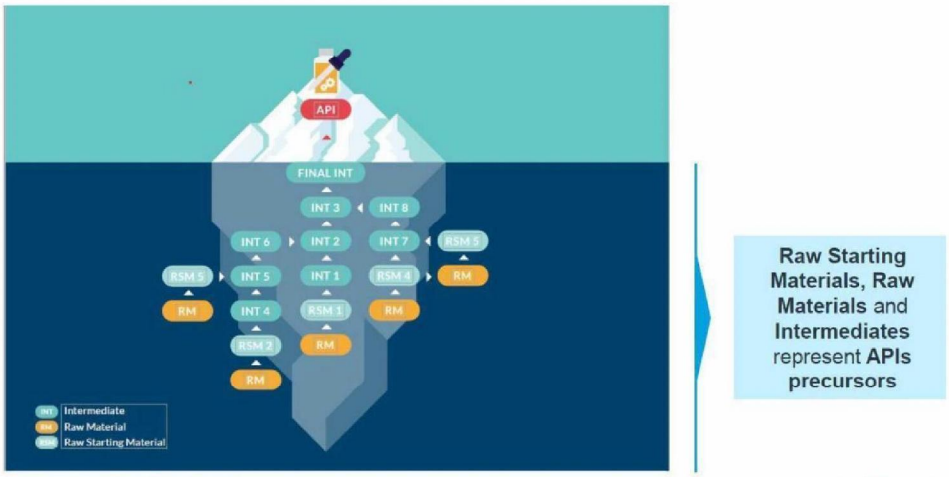
▲ Het tekort aan medicijnen blijft een groot probleem in Nederland. Veel apothekers hebben er mee te maken. © Lars Smook

Medicijnen blijven lastig verkrijgbaar: 'Vervelend voor klanten én medewerkers apotheek'

Ondanks maatregelen van de overheid blijven veel geneesmiddelen maar moeilijk verkrijgbaar. Patiënten krijgen nog dagelijks bij de apotheek te horen dat hun voorgeschreven medicijn niet voorhanden is.

Peter Ullenbroeck 05-10-21, 07:00 Laatste update: 05-10-21, 09:23

Het leveringszekerheid risico loopt op doordat de vraag naar effectieve medicatie mondiaal groeit. De complexiteit van de waardeketen vergroot de risico's verder: de weg naar een geproduceerd geneesmiddel leidt van grondstoffen via geregistreerde grondstof of "regulatory starting material" (RSM) naar actieve grondstof (API), tot uiteindelijke doseringsvorm, zoals in onderstaande figuur 7 wordt weergegeven.

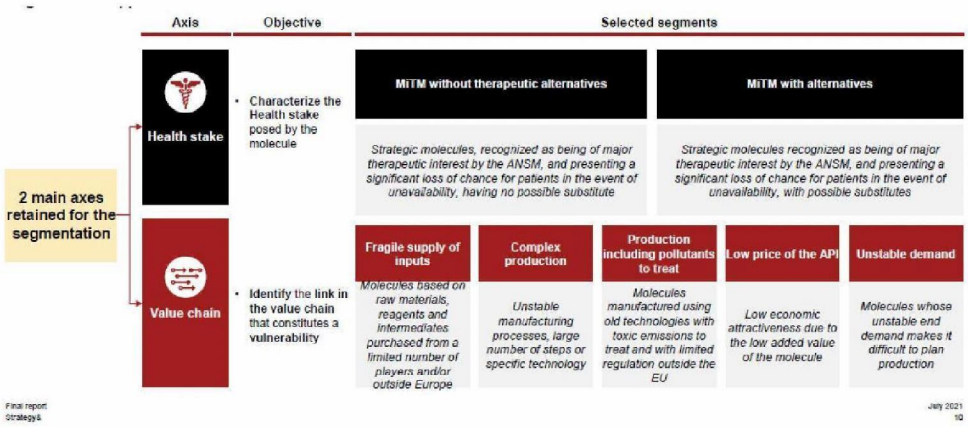


Source: EFCG Website https://efcg.cefic.org/

IQVIA

Figuur 7: *Visualisatie van een API-waarde- en toeleveringsketen. Bron: EU Fine Chemical Commercial KPI – Executive Summary (IQVIA,CEFIC 2021).*

Hierbij kunnen afhankelijkheden van andere landen/continenten optreden in iedere schakel van de lange waardeketen[9]. De resulterende beschikbaarheidskwetsbaarheid draagt in de gewijzigde geopolitieke situatie een wezenlijk risico in zich, met name voor patiënten die afhankelijk zijn van medicijnen waar geen alternatief voor is. Tijdens de COVID pandemie beïnvloedden landen hun eigen API- en geneesmiddelenleveranciers door o.a. exportbeperkingen op te leggen (o.a. in India en de VS). Deze maatregelen zijn illustratief voor de (veel grotere) risico's en kwetsbaarheid die kan optreden in geval van een escalerende geopolitieke conflictsituatie. Samenvattend manifesteren de kwetsbaarheden zich in 5 gebieden, namelijk: instabiele beschikbaarheid van grondstoffen, complexe productie, productie met een grote ecologische footprint, lage prijzen van API's en instabiele vraag, zoals is weergegeven in onderstaande figuur.

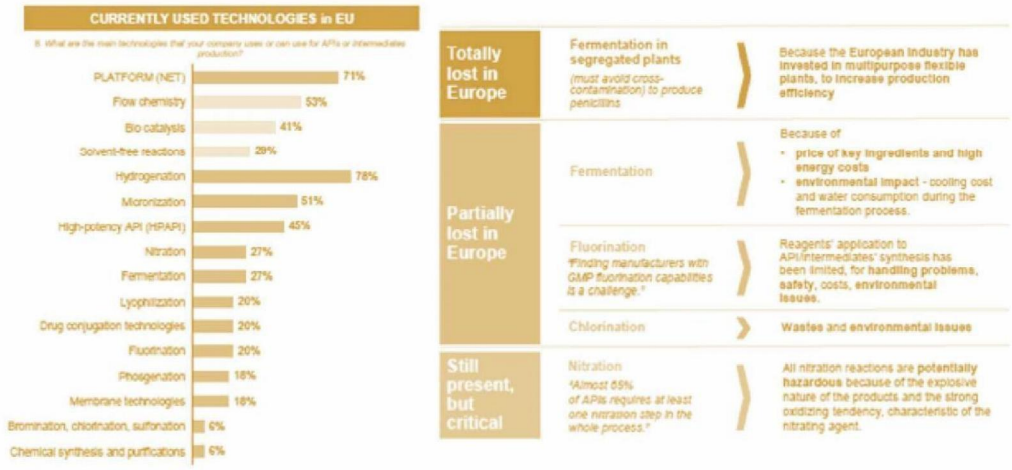


Figuur 8: *Vulnerabilities in pharmaceutical supply chain. Bron: Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry. (PWC, 2021) , (MITM: drug of major therapeutic interest)*

[9] *In dit verband moet ook gewezen worden op de afname van het marktaandeel van EU27 in de wereldwijde chemicaliënproductie o.a. noodzakelijk voor startmaterialen, van 26,7% in 1999 tot 14,8% in 2020 (CEFIC, Facts&Figures 2021).*

Naast voornoemde leveringskwetsbaarheid, brengt onze afhankelijkheid van medicijnproductie in landen als China en India een tweede probleem met zich mee, in de vorm van een **volksgezondheidsrisico**. De productie- en milieunormen in producerende landen als China en India liggen aanzienlijk lager dan in Nederland en Europa. Naast een negatieve impact op de (lokale) leefomgeving, resulteert deze beperktere normering ook in een potentieel risico de vorm van onbetrouwbare en soms zelfs schadelijke medicijnen. Recente kwaliteitsproblemen met verontreinigde heparine en nitrosamines in "sartanen" bloeddrukverlagende medicijnen uit China hebben deze kwetsbaarheid nog eens onderstreept[10].

De huidige leveringskwetsbaarheid en volksgezondheidsrisico's kunnen structureel worden afgebouwd door de productie van essentiële generieke API's en finished dosage forms terug naar Nederland cq. Europa te halen. Dit is echter niet triviaal. Met de verplaatsing van medicijnproductie naar Azië is de gerelateerde productie-technologische kennis in Nederland en Europa afgenomen en op sommige terreinen zelfs verloren gegaan (zie onderstaande tabel). Ook vormt de beperkte beschikbaarheid van productielocaties met de vereiste omgevingsvergunning en adequaat bestemmingsplan hierbij een aandachtspunt.



Figuur 9: *Overzicht van afgenomen farmaceutische productietechnologie capability in Europa. Bron: EU Fine Chemical Commercial KPI – Executive Summary (IQVIA,CEFIC 2021).* .

Daarbij komt dat de betreffende essentiële medicijnen momenteel vanuit Azië op de markt worden gebracht, waardoor sprake is van een verdringingsmarkt die gepaard gaat met prijsdruk en lage marges. Dit terwijl de productierandvoorwaarden in Europa strikter en bijgevolg kostbaarder zijn dan in landen als China en India. Bovendien zijn de aldaar gehanteerde chemische productieprocessen van dien aard dat ze een nadelige impact hebben op het mondiale milieu. Zouden de integrale milieukosten verdisconteerd worden in de prijs die Nederland daarvoor betaalt, dan zouden de prijzen van deze hoog-volume medicijnen tot fikse kostenverhogingen leiden.

---

[10] *'FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan)' FDA, 11-13-2019*

https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan

Om productie van kritische API's en finished dosage forms weer in Nederland te kunnen laten plaatsvinden, dienen derhalve **innovatieve medicijn productietechnologieën** te worden ontwikkeld die duurzamer, veiliger en competitiever zijn dan de huidige (vooral Aziatische) processen en dienen nieuwe registraties te worden gerealiseerd. Met excellente wetenschappers zoals Nobelprijs winnaar Prof. dr. Feringa en het samenwerkingsverband ARC-CBBC[11], en CROs met wereldwijde impact zoals Symeres en Ardena, heeft Nederland een uniek sterke positie om dit te verwezenlijken. En hoewel veel farmaceutische bedrijven de productie van kritische generieke medicijnen graag ter hand zouden nemen, is ook hier sprake van een disbalans tussen innovatiekosten, -opbrengsten en -risico's, met eenzelfde problematiek tot gevolg die niet door marktwerking alleen kan worden weggenomen. Een probleem dat ook internationaal wordt onderkend en aandacht krijgt.

Meer dan een valley-of-death financieringsprobleem

Hoewel de structurele extended valley-of-death financieringskloof een majeure oorzaak is van het niet tot marktintroductie komen van veel medicijn en medicijn-productietechnologie innovaties, is het niet de enige horde waarmee de Nederlands farmaceutische waardeketen kampt. Er is sprake van vier onderling verbonden uitdagingen, die ieder op hun eigen manier bijdragen aan het onderbenut blijven van de in Nederlands aanwezige groei- en verdienpotentie (zie figuur 5). Te weten:



Figuur 10: *Vier onderling verbonden uitdagingen op het gebied van geneesmiddeleninnovatie*

De vier aanvullende uitdagingen worden onderstaand toegelicht:

Beperkt ondernemerschap onder academische biowetenschappers

In vergelijking met andere landen vertoont Nederland een relatief beperkt ondernemerschap binnen de academische geneesmiddelen gemeenschap. De oorzaken hiervoor zijn divers, en bestaan o.a. uit het ontbreken van een nationale onderwijsstrategie voor het aanleren van ondernemerschaps-vaardigheden, de grotere waarde die universiteiten en onderzoeksinstituten hechten aan wetenschappelijke publicaties boven kennisbenutting, de beperkte en ineffectieve incentives die bestaan voor het vertalen van wetenschappelijke bevindingen naar commerciële toepassingen, en de beperkte peer-to-peer ondersteuning bij inzicht in ondernemen, business plannen, financieringsrondes, etc. Deze problematiek is niet uniek voor de geneesmiddelensector, maar vergt

11 Advanced Research Center Chemical Building Blocks Consortium (ARC-CBBC)

gezien de unieke kenmerken van de farmaceutische waardeketen (strenge toelatingseisen, hoge kosten, lage succeskans ontwikkeltraject) wel een sectorspecifieke aanpak.

Het effect is dat beschikbare innovatie middelen niet altijd op de meest effectieve wijze worden ingezet (focus primair op kennisvermeerdering). Concrete voortgang naar private financierbaarheid en go-to-market is daarnaast zelden het primaire streven. Op het moment van in-vitro proof-of-concept of productietechnologie-validatie ontbreken veelal zaken als een gedegen ontwikkel-businessplan, overtuigend pitchdeck voor investors en een team met daarin ook de juiste business kwalificaties. Kennis van de wettelijk verplichte ontwikkelings- en onderzoek-stappen om het benodigde dossier op te bouwen om een kandidaat-medicijn naar de kliniek en de markt te brengen is bovendien geen gemeengoed onder academische biowetenschappers.[12]

Gebrek aan ready-to-go vestigingsplaatsen



Wanneer een farmaceutische innovatie het punt bereikt waarop met de productie kan worden gestart, dan is het van belang dat op datzelfde moment een passend perceel en/of vestigingsruimte beschikbaar is met de juiste bestemming, ondergrondse infra, GMP faciliteiten, vergunningen, etc. Zowel voor farmaceutische scale-ups als grotere ondernemingen is snelle doorgroei namelijk noodzakelijk om de beschikbare patenttijd optimaal te kunnen benutten.

Gelet op de langere realisatietijd van farmaceutische percelen en faciliteiten in vergelijking met reguliere percelen en bedrijfspanden, alsmede de afgebakende en kleinere doelgroep die in de markt is voor de betreffende vestigingsplaatsen, is in Nederland regelmatig sprake van een mismatch tussen aanbod en vraag. Het gevolg hiervan is dat voor een ander vestigingsland dan Nederland wordt gekozen. Juist nu Nederland door de komst van de EMA aantrekkelijker is geworden als potentieel vestigingsland voor farmaceutische bedrijven is de beschikbaarheid van een passend volume aan ready-to-go vestigingsplaatsen essentieel.

Een tekort aan beschikbare medewerkers met een passend kwalificatieniveau



De sector heeft behoefte aan een groot aantal MBO, HBO en academisch geschoolde medewerkers, maar met een specifieke set aan kwalificaties en vaardigheden. Het scholingsaanbod in Nederland is van goede kwaliteit, maar over het algemeen vrij generiek en onvoldoende toegespitst op de vereisten van de farmaceutische sector. Daarnaast ontbreekt bij de direct relevante opleidingen vaak de aansluiting op de farmaceutische werkpraktijk. Een gerichte versterking van onderwijs curricula, meer hybride leeromgevingen en een beter vraagsturing zijn noodzakelijk om Nederland voldoende aantrekkelijk te maken als potentiële vestigingslocatie. Met de door vergrijzing krapper wordende arbeidsmarkt en de veelheid aan alternatieve mogelijkheden voor gekwalificeerd personeel, is het van belang om de instroom naar opleidingen die relevant zijn voor de farmaceutische waardeketen te verhogen. Gelijktijdig is een impuls aan hybride leeromgevingen en het beschikbaar komen van erkende, op de sector gerichte life-long-learning programma's gewenst, om zij-instroom alsmede doorontwikkeling en duurzaam behoud van in de sector werkzame medewerkers te optimaliseren.

[12] *Meer efficiëntie door innovatie (KNAW, 2021) https://knaw.nl/nl/actueel/publicaties/efficiency-gains-through-innovation-in-medicines-development*

Samenvatting

Nederland beschikt over een sterke farmaceutische waardeketen met innovatiekracht en sterke groeipotentie. Doordat medicijnontwikkelingen aanzienlijk kostbaarder en risicovoller zijn dan innovaties in andere bedrijfssectoren, spelen academische instellingen en startups een cruciale rol bij de totstandbrenging van kansrijke nieuwe medicijnen en medicijn productietechnologieën. Deze partijen brengen jaarlijks een reeks aan innovaties met succes tot in-vitro proof-of-concept (TRL 2/3). Doorontwikkeling en marktintroductie van de betreffende innovaties wordt echter structureel verhinderd door de extended valley-of-death en zeer hoge investeringsrisico's die de sector kenmerken. De stap van TRL 2/3 naar TRL 6/7 blijkt zelden tot nooit privaat financierbaar. Hier is sprake van een structureel marktfalen. Publieke financieringsinstrumenten om dit falen effectief te corrigeren ontbreken op dit moment. Het gevolg is dat een wezenlijke bijdrage aan het verdienvermogen en BBP van Nederland onbenut blijft, in een door bevolkingsgroei en vergrijzing snel groeiende mondiale marktsector met een hoge arbeidsproductiviteit. Dit onbenut blijven weerspiegelt zich ook in een zéér kwetsbaar en afhankelijk geworden positie van Nederland en Europa op het vlak van kritische geneesmiddelen en last but not least in het voortduren van een range unmet medical needs en hieraan verbonden menselijk lijden.

2.3. Doelstelling

De kernambitie en -doelstelling van het PharmaNL programma bestaat uit:

I. het **structureel versterken van het verdienvermogen, de concurrentiekracht en concurrentiepositie van de Nederlandse farmaceutische waardeketen**, met een wezenlijke en duurzame bijdrage aan het Nederlands BBP tot gevolg;

II. het **duurzaam borgen van de ontwikkeling, marktintroductie en beschikbaarheid van maatschappelijk kritische en/of benodigde geneesmiddelen**, zodat de leveringszekerheid van essentiële geneesmiddelen significant toeneemt, onderliggende productieprocessen worden vergroend en de maatschappelijke kosten en het menselijk lijden als gevolg van unmet medical needs worden gereduceerd.

Hiertoe zal PharmaNL een programma implementeren met behulp waarvan economisch en/of maatschappelijk relevante medicijnen en medicijn productietechnologie innovaties, die bij het huidig marktfalen niet privaat financierbaar zijn, van in-vitro proof / TRL2 niveau naar private financierbaarheid worden gebracht (TRL 6-7). Daarbij vult PharmaNL op samenhangende wijze de financiële, operationele en praktische randvoorwaarden in waarmee de kans wordt gemaximeerd dat wenselijke medicijninnovaties daadwerkelijk de markt en patiënt bereiken.

Met de uitvoering van het PharmaNL programma worden de volgende **concrete resultaten** bereikt:

1. Het gedurende de programmaperiode tot private financiering en doorontwikkeling brengen van circa 45 farmaceutische O&O projecten, resulterend in 10 tot 20 innovatieve medicijnen en/of innovatief lokaal te produceren essentiële geneesmiddelen die de markt en patiënt bereiken.
2. private investeringen in en de realisatie van geneesmiddelenproductie en mondiale exploitatie in en vanuit Nederland structureel verhogen. Dit zowel voor innovatieve geneesmiddelen als essentiële generieke geneesmiddelen;

3. een structurele, zelfdragende versterking van de Nederlandse farmaceutische waardeketen en kennispositie. Dit zowel via de opbouw van unieke kennis, IPs en expertise op het vlak van medicijninnovaties en -productietechnologieën, als via de totstandbrenging van een sterke shared development infrastructuur, het beschikbaar maken van innovatie-financiering en het realiseren van een begeleidingsinfrastructuur met verlaagde toetredingsdrempels;
4. een blijvende versterking van Nederland als aantrekkelijke vestigingslocatie voor farmaceutische onderzoekers en ondernemers;
5. een vergroening van het medicijnproductieproces, via de totstandbrenging van baanbrekende duurzamere en veiligere API en finished dosage form -productietechnologieën in vergelijking met de huidige processen in Azië.
6. de realisatie van een gecoördineerde en gestructureerde publiek/private aanpak met meer impact voor de Nederlandse geneesmiddelenindustrie. Dit ter vervanging van de huidige gefragmenteerde initiatieven.

Bovenstaande concrete resultaten zorgen voor een oplopende **bijdrage aan het Nederlands BBP** ter hoogte van in **totaal € 4,8 miljard** voor de periode 2022 tot 2030) en **daarna € 1,25 miljard per jaar gemiddeld**. Deze bijdrage bestaat m.n. uit nieuwe bedrijvigheid (medicijnproductie & exploitatie in Nederland) en de hieraan verbonden groei in arbeidsproductiviteit.

Daarnaast zorgen de PharmaNL resultaten ook voor een **positief maatschappelijk kosten/baten effect**. De maatschappelijke baten bestaan uit een structurele afname van de Nederlandse en Europese leveringsonzekerheid kwetsbaarheid op het vlak van kritische geneesmiddelen. Daarnaast zal het op de markt komen van medicijnen voor momenteel niet of onvoldoende goed behandelbare ziektebeelden resulteren in een afname van menselijk lijden en een lagere en kortere uitval van zieke personen uit het economisch en maatschappelijk verkeer en lagere zorgkosten. Het in Nederland produceren onder hier vigerende productie en milieunormen zal tevens bijdragen aan het reduceren van volksgezondheidsrisico's die voortvloeien uit onbetrouwbare en soms zelfs schadelijke medicijnen. Tot slot brengt ook de vergroening van productietechnologieën maatschappelijke baten met zich mee.

2.4. Voorgestelde oplossing

Activiteiten op hoofdlijnen

De voorgestelde PharmaNL oplossing betreft een integrale aanpak voor het wegnemen van het structureel marktfalen dat de Nederlandse farmaceutische waardeketen momenteel verhindert om haar economisch en maatschappelijk potentieel volledig te realiseren. Het PharmaNL programma adresseert de vijf hoofd-uitdagingen die in onderling samenhangende voor medicijninnovaties een effectief en efficiënt lab-to-life traject belemmeren.

Het PharmaNL programma bestaat uit **vijf programmalijnen**. De vijf lijnen worden onderstaand beknopt benoemd en worden uitgewerkt in § 3.1.1. (het activiteitenplan).

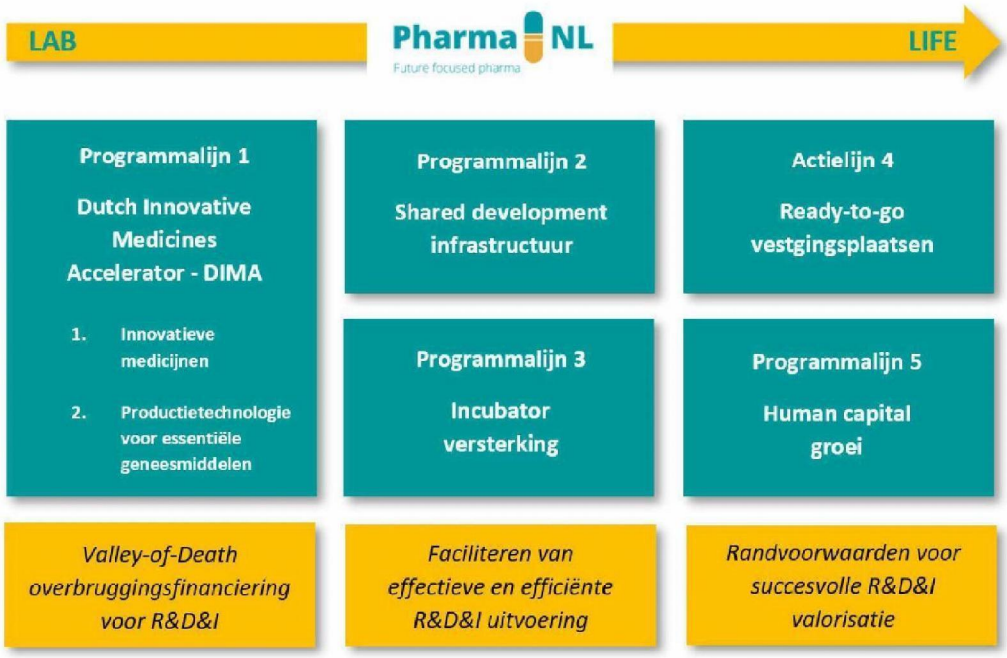
1. **Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA).**
   Doel: de totstandbrenging van een instrumentarium dat valley-of-death begeleiding, overbruggingsfinanciering en koppeling aan publieke en private investeerders voor de late-fase ontwikkeling biedt voor medicijn innovaties en medicijn-productietechnologie innovaties die in deze fase niet privaat financierbaar zijn.

2. **Shared development infrastructuur.**
   Doel: het realiseren van een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare shared research infrastructuur voor medicijn ontwikkeling en medicijn productietechnologie innovaties ten behoeve van API's en finished dosage forms.
3. **Incubator versterking**
   Doel: een op nationaal niveau gecoördineerde versterking van de capaciteit en kwaliteit van ondersteuning van incubator-voorzieningen binnen de Nederlandse key farma hubs.

4. **Ready-to-go vestigingsplaatsen**
   Doel: het via een op nationaal niveau gecoördineerde aanpak borgen van een voldoende en tijdige beschikbaarheid van ready-to-go farmaceutische vestigingsplaatsen zodat de resultaten van succesvolle O&O&I activiteiten ook daadwerkelijk kunnen neerslaan, en vestigingsbarrières worden weggenomen.

5. **Human capital groei**
   Doel: het realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit via het versterken van de industriële samenwerking met en vraagsturing binnen het post-MBO, HBO en Academische onderwijs alsmede via het realiseren van kwalitatief hoogwaardige hybride en life-long-learning mogelijkheden.

De 5 programmalijnen adresseren alle een specifieke barrière die momenteel een optimale realisatie van het verdienvermogen van de Nederlandse farmaceutische waardeketen belemmeren en een daadwerkelijke neerslag van de economische impact van farmaceutische R&D&I activiteiten in Nederland bemoeilijken. Onderstaand schema toont de onderlinge samenhang tussen de 5 actielijnen en hoe ze ingrijpen op de beoogde lab-to-life overbrugging voor medicijn innovaties.

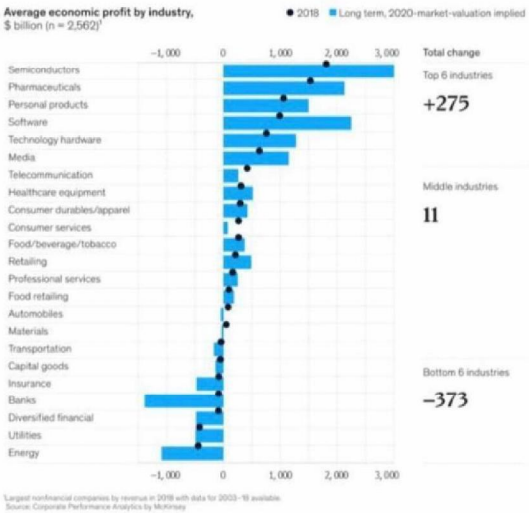


Figuur 11: *PharmaNL activiteiten op hoofdlijnen*

Bijdrage aan economische groei en welvaart

Door in onderlinge samenhang zowel het primaire basisprobleem - de structureel financieringskloof tussen TRL 2/3 en het moment van private financierbaarheid bij TRL 6/7 - als de obstakels voor een effectieve en efficiënte uitvoering van de R&D activiteiten en de randvoorwaarden voor een succesvolle R&D&I valorisatie in Nederland aan te pakken, adresseert PharmaNL op integrale en nationaal gecoördineerde wijze de farmaceutische R&D&I problematiek. Op deze wijze beoogt PharmaNL een structureel probleem te transformeren in een economische kans van formaat. Door mondiaal als een van de eerste landen een structurele oplossing voor de extended valley-of-death problematiek te creëren, ontstaat voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen de mogelijkheid om een competitieve marktpositie op te bouwen. Ten eerste doordat het PharmaNL programma de ontwikkeling van nieuwe medicijnen mogelijk maakt voor momenteel nauwelijks geadresseerde ziektebeelden, hetgeen een kennisvoorsprong en mondiale exploitatiemogelijkheden oplevert. Ten tweede door de productie van innovatieve en essentiële generieke medicijnen op Nederlandse bodem haalbaar te maken. Dit zal de Nederlandse farmaceutische waardeketen versterken en ons land aantrekkelijker maken voor buitenlandse medicijnproducenten en investeerders. De nieuwe bedrijvigheid die ontstaat via de productie en exploitatie van geneesmiddelen in Nederland levert een directe bijdrage aan de economische groei van ons land (zie hoofdstuk 5 voor een nadere uitwerking en onderbouwing van de economische effecten). Ook de nieuwe medicijnen die binnen PharmaNL worden ontwikkeld dragen daaraan bij: PharmaNL stelt als harde voorwaarde aan de geboden DIMA ondersteuning en financiering, dat productie van het medicijn voor de West-Europese markt op Nederlandse bodem dient te gaan plaatsvinden. Dit zal (in combinatie met de versterking van de aanwezige faciliteiten en vestigingsplaatsen) nieuw opgestarte bedrijven in Nederland houden, maar ook bestaande farmaceutische bedrijven bewegen om hun aanwezigheid in Nederland te vergroten.

Omdat de farmaceutische industrie de op twee na hoogste gemiddelde economische waarde creëert van alle industriële sectoren wereldwijd, (zie tabel met McKinsey Corporate Performance Analytics) is een versterking van Nederlands positie in het betreffende segment interessant, temeer daar de arbeidsproductiviteit in de sector – met een gemiddelde toegevoegde waarde van € 131,40 per gewerkt uur – erg hoog is[13]. Een groei van de Nederlandse geneesmiddelensector zal bijgevolg leiden tot een groei van de gemiddelde arbeidsproductiviteit, en ook langs die route bijdragen aan het toekomstige verdienvermogen van Nederland.



Figuur 12: *McKinsey Corporate Performance Analytics, average economic profit by industry. (McKinsey, 2020)*

[13] *Groeisectoren in Nederland in internationaal perspectief (TNO, 2020)*
https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2020D43346&did=2020D43346

Toekomstbestendigheid

Door vergrijzing en de aanhoudende groei van de wereldbevolking (doorgroei tot 9 miljard mensen in 2040) neemt de vraag naar effectieve medicijnen al jaren toe. Ook de aanhoudende welvaartgroei resulteert mondiaal in een oplopende groeiomvang. Deze groei is structureel en zal in ieder geval op korte en middellange termijn aanhouden en naar verwachting ook op langere termijn. Investeren in het versterken van de Nederlands innovatie- en concurrentiekracht en positie op de markt voor farmaceutische producten is bijgevolg een toekomstbestendige strategie. Daarbij komt dat een structurele versterking van de Nederlandse waardeketen in potentie een vliegwieleffect kan sorteren, mede ingegeven door de recente vestiging van de EMA in ons land.

Ook de kosten van het Nederlandse zorgstelsel zullen blijven toenemen. Een lagere drempel van toetreding tot de farmaceutische markt, zoals PharmaNL beoogt, kan de prijs van nieuwe therapieën drukken door toegenomen concurrentie. Daarnaast bedingt PharmaNL voor de nieuwe medicijnen dat zij voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs op de Nederlandse markt worden gebracht. Hierbij worden de principes van Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren toegepast[14], in zoverre dat dat private financierbaarheid niet in de weg staat.

Van wezenlijk belang is dat PharmaNL beoogt aan te tonen dat met een voldoende omvangrijk budget en een professionele bedrijfsmatige selectie, - management en -begeleiding van farmaceutische innovaties, de extended valley-of-death tegen passende kosten en met beheersbare risico's kan worden overbrugd. Door het programma uit te voeren in nauwe samenwerking met een brede range aan private financiers en ROM's, streeft PharmaNL er naar hen niet alleen te overtuigen van de bedrijfsmatige aantrekkelijkheid van vervolginvesteringen in PharmaNL ondersteunde O&O projecten, maar hen ook te enthousiasmeren voor het PharmaNL concept en hen de financiële potentie te laten ervaren van een weloverwogen inzet van seed capital voor farmaceutische innovaties in Nederland. Dit met als oogmerk om na afloop van de NGF ondersteunde fase tot ofwel een privaat gefinancierde doorzetting van het PharmaNL concept te komen, ofwel de beschikbaarheid in Nederland van privaat vroege fase risicokapitaal voor farmaceutische innovaties structureel te hebben verbeterd. In beide situaties wordt een langdurige c.q. blijvende financieringsmogelijkheid voor geneesmiddelen innovaties gerealiseerd, tegen verhoudingsgewijs lage kosten.

Doelmatigheid

De volgende kenmerken van het PharmaNL programma dragen bij aan een hoge mate van doelmatigheid:

- PharmaNL richt zich uitsluitend op niet privaat financierbare farmaceutische innovaties. Hierdoor vindt geen verdringing van private initiatieven plaats en vormt iedere innovatie die door middel van het PharmaNL programma de markt bereikt additionele economische bedrijvigheid.
- PharmaNL heeft er vanuit doelmatigheidsoogpunt voor gekozen om de Dutch Innovative Medicines Accelerator op strakke bedrijfsmatige wijze in te vullen en beheren. Door te werken met een kundig en volledig onafhankelijk evaluatiecommissie en project support office en begeleiding door bewezen succesvolle, professionele projectmanagers, worden

[14] *Toolkit Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (NFU/VSNU, 2020) https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentieren*

scherpe allocatie keuzes en marktwerking gerealiseerd. Dit reflecteert in een sobere en kosteneffectieve aanpak.
- Tot slot initieert PharmaNL aanvullende private investeringen in de latere fasen van het medicijn ontwikkeltraject. De resulterende multiplier heeft een aanvullend doelmatigheidseffect.

Aansluiting bij internationale ontwikkelingen

Internationaal wordt met name de geopolitieke afhankelijkheid en leveringskwetsbaarheid van kritische generieke medicijnen onderkend en worden op dit moment corrigerende initiatieven ontplooid. Zo wordt in de Verenigde Staten, onder de vlag van 'Het American Rescue Plan', geïnvesteerd in nieuwe innovatieve farmaceutische productiemethoden voor zowel API's als finished dosing forms als onderdeel van een "reshoring program" voor farmaceutische productie[15]. Binnen Europa loopt Frankrijk voorop in het benoemen en oplossen van kwetsbaarheden, in het kader van het "France Relance" initiatief waarin gezondheid en farma productie als een van de speerpunten is gedefinieerd. In het oog springend initiatief binnen dit programma is de inzet op de ontwikkeling van een nieuw innovatief proces voor de productie van paracetamol. Met financiële overheidssteun vanuit het France Relance-programma en in samenwerking met Sanofi en UPSA heeft de farmaceutische onderneming Seqens officieel een project gelanceerd om een nieuwe productie-eenheid voor paracetamol te bouwen. Zowel het Amerikaanse als het Franse initiatief illustreren de relevantie en het belang van het PharmaNL initiatief. Ook in de *Pharmaceutical Strategy for Europe* wordt deze problematiek erkend[16]. Deze strategie is eind 2020 gepresenteerd door de Europese Commissie met het doel de kwaliteit en veiligheid van geneesmiddelen te borgen en Europa competitief te maken en houden in geneesmiddelenontwikkeling.

Vanuit Europees perspectief is het PharmaNL complementair aan het Horizon Europe programma. Naar verwachting zal ook binnen een aantal financieringsprogramma's invulling gegeven worden aan de *Pharmaceutical Strategy for Europe*, waaronder binnen het aangekondigde EU4Health programma. Het is nog niet bekend welk deel van dit programma aan farmaceutische innovatie zal worden gewijd, en via welke methodiek. Het PharmaNL initiatief kan dan ook door samenwerking met Europese partners binnen bovengenoemde Europese programma's worden versterkt. Als onderdeel van de PharmaNL ondersteuning vanuit DIMA zullen O&O projecten actief en professioneel worden geholpen bij het benutten van EU programma's zoals Horizon Europe, zoals de *Proof of Concept* subsidies die beschikbaar zijn voor valorisatie van resultaten voortkomend uit European Research Council (ERC) onderzoeksprojecten, en toekomstige financieringsinstrumenten ondersteunend aan de *Pharmaceutical Strategy for Europe*. Tot slot moet worden opgemerkt dat het PharmaNL initiatief ook aansluit bij het Europese en Nederlandse Green Deal programma (zie Green Deals | RVO.nl), omdat vergroening van farmaceutische productiemethoden nadrukkelijk een van de doelstellingen is van PharmaNL. Het feit dat acht grote farmaceutische partijen zich al aan de Green Deal hebben gecommitteerd geeft aan dat PharmaNL daarbij aansluit bij de ambitie van de industrie[17].

---

[15] https://www.phlow-usa.com/

[16] *Pharmaceutical Strategy for Europe.* (Europese Commissie, 25-11-2020) https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN

[17] *Acht leden VIG tekenen Green Deal Duurzame Zorg. (VIG, 28-9-2021) https://www.verenigginginnovatievegeneesmiddelen.nl/actueel/acht-leden-vig-tekenen-green-deal-duurzame-zorg*

Algemene risico's en afhankelijkheden

Zoals alle initiatieven gericht op innovatieve en technologieontwikkeling zal ook het PharmaNL initiatief in de praktijk moeten bewijzen dat economisch haalbare projecten met blijvend effect op verdienvermogen en duurzame maatschappelijke baten worden gerealiseerd. Via een strak gemanaged en begeleid proces en besluitvorming door een op expertise samengesteld onafhankelijke evaluatiecommissie is het doel gedurende de projectperiode gemiddeld 2 tot 3 medicijnen en 3 tot 4 productietechnologieën per jaar te ontwikkelen en tot private financierbaarheid te begeleiden. Hieraan is de doelstelling gekoppeld uiteindelijk ca. 75% van de ontwikkelde technologieën commercieel toe te passen in productie en ca. 25% van de startups tot een succesvolle latere go-to-market te laten komen. Na de NGF gefinancierde periode is in het meest negatieve geval sprake van een doorloop van tot private financiering komende projecten tot 2033. In het beoogde scenario zal PharmaNL echter als publiek-privaat gefinancierd initiatief daarna worden gecontinueerd (in samenwerking tussen ROMs en private financiers) en zal de impact langdurig doorlopen na de projectperiode.

Risico is inherent aan medicijnontwikkeling, en het is niet ongehoord dat een kandidaat-medicijn na forse investeringen toch niet levensvatbaar blijkt. PharmaNL kan die risico's niet wegnemen, maar wel meer beheersbaar maken. Enerzijds doet zij dit door een doelmatige en bedrijfsmatige aanpak van medicijnontwikkeling: in het postacademisch ontwikkelingstraject worden harde milestones gehanteerd, vastgesteld in samenspraak tussen de subsidie ontvanger en het DIMA PSO. Wanneer de resultaten het niet halen bij de verwachtingen wordt de inhoudelijke en financiële DIMA ondersteuning gestaakt.

Anderzijds verlaagt PharmaNL de 'cost of failure' bij medicijnontwikkeling. Door in samenspraak met regulerende instanties de preklinische en klinische ontwikkeling van kandidaat-medicijnen te verfijnen[18] kunnen nieuwe medicijnen sneller en goedkoper dan voorheen worden ontwikkeld.

Mate van vernieuwing

PharmaNL richt zich op de ontwikkeling van zowel nieuwe medicijnen als innovatieve, duurzame, veilige en economisch competitieve productieprocessen voor huidige en nieuwe (essentiële) medicijnen. Binnen PharmaNL zullen geneesmiddelen op basis van *cutting edge* biotechnologie hun weg naar de patiënt vinden: middelen die gericht zijn op de behandeling van oorzaken van ziektes in plaats van symptoombestrijding, bijvoorbeeld via CRISPR-CAS techniek, en middelen die via op nanotechnologie gebaseerde delivery systems zeer specifiek kunnen worden toegediend. Ook wordt de wijze van geneesmiddelenontwikkeling zelf via innovatieprojecten verfijnd, om de valley of death te versmallen: er zullen betere preklinische modellen en methoden van karakterisering worden ontwikkeld zodat het ontwikkelingstraject kosteneffectiever wordt. Bovendien is er aandacht voor repurposing van geneesmiddelen voor behandeling van nieuwe ziektes, door effectief gebruik te maken van bestaande registratiedossiers. Maar ook de werkwijze van PharmaNL zelf is revolutionair: een grote hindernis in geneesmiddelenontwikkeling voor kleinere bedrijven en academische partijen is om voor iedere stap financiering te vergaren in een complex en versnipperd landschap. PharmaNL stroomlijnt dit proces

Om productie van essentiële geneesmiddelen terug te brengen naar Nederland zullen nieuwe technieken ontwikkeld en toegepast moeten worden binnen de medicijnproductie. Voorbeelden van

[18] *Meer efficiëntie door innovatie (KNAW, 2021) https://knaw.nl/nl/actueel/publicaties/efficiency-gains-through-innovation-in-medicines-development*

deze nieuwe technieken zijn o.a. continue productie van finished dosage forms en API's (flow chemie), enzym technologie en biotransformaties, fermentatie in combinatie met genetische modificatie, elektrochemie, chirale chemie en deracemisatie technieken, katalyse, scheidingstechnologie op basis van bijvoorbeeld membranen en/of kristallisatie. Met deze innovatieve technologieën is het tevens mogelijk modulair snel schaalbare productiefaciliteiten te ontwikkelen om beschikbaarheid te garanderen voor zowel API's als finished dosage forms. Overall kan deze combinatie van nieuwe flexibele productietechnologieën als gereedschapskist dienen voor de productie van medicijnen van vandaag en die van morgen. Succesvolle implementatie van deze gereedschapskist zal tevens bijdragen aan een verlaging van de productiekosten van medicijnen.

Invloed op milieu en veiligheid

In het kader van deze propositie is uitgebreid gezocht naar analyses en rapportages over de milieuimpact van re-shoring van productie activiteiten naar Nederland respectievelijk Europa. Onderzoek op dit gebied en consultatie van o.a. brancheorganiaties VNCI en EFCG leert dat dergelijke evaluaties (nog) niet voorhanden zijn. Het PharmaNL initiatief wil vanuit het op dit moment ontbreken van actuele data daarom aansluiten bij de "one world, one planet" gedachte. Indien Nederland een essentieel medicijn nodig heeft, dan heeft het vanuit globaal perspectief de voorkeur dit te produceren in Nederland tegen de hier vigerende hoge milieu- en veiligheidsnormen, zelfs als de ecologische voetafdruk niet nul zal zijn. Aangezien het PharmaNL initiatief nadrukkelijk tot doel heeft om baanbrekende innovatieve, milieutechnisch duurzame technologieën te ontwikkelen, is productie met deze methoden per definitie te prefereren boven oude milieuvervuilende en risicovolle activiteiten in andere delen van de wereld. Genoemde nieuwe technieken zijn namelijk inherent milieuvriendelijker en veiliger dan de klassieke chemische technieken die veelal nog in Azië worden gebruikt. Het incident rond de Jiangsu Tianjiayi Chemical Company in China van maart 2019 is hierbij een extreem en afschrikwekkend voorbeeld[19].

Samenhang met andere projecten

Het recente initiatief Future Affordable and Sustainable Therapies (FAST) van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport creëert een platform om de therapieën van morgen snel en efficiënt van het laboratorium naar de individuele patiënt te brengen en richt zich vooral op therapieontwikkeling. Het PharmaNL initiatief is er onder andere op gericht daadwerkelijk innovatieve en duurzame productietechnologieën beschikbaar te stellen voor de gehele waardeketen van de medicijnproductie in Nederland, zowel innovatief als generiek, en geeft in die zin in belangrijke mate invulling aan de ambities van het FAST initiatief, waardoor afstemming en nauwe samenwerking met FAST zeer wenselijk is. Met name het belang van productie in Nederland en Europa van de essentiële actieve grondstof, het API, en/of tussenproducten daarvan, is een wezenlijke accentverschuiving vanuit het PharmaNL initiatief en een aanvulling op het FAST rapport "*Impuls voor innovatieve therapieontwikkeling*". Reeds in een vroeg stadium hebben PharmaNL en FAST wederzijdse activiteiten en focus met elkaar besproken en bestaat bij beide initiatieven de nadrukkelijke wens om hecht samen te werken. FAST zal zitting nemen in het bestuur van de Stichting PharmaNL, en een omgekeerde betrokkenheid van PharmaNL in de bestuursstructuur van FAST ligt voor de hand in geval van NGF honorering.

---

[19] https://www.chinabusinessreview.com/navigating-the-aftermath-of-the-jiangsu-chemical-plant-explosion-four-months-on/

Verankering van investeringen in uitvoeringspraktijk

Zoals eerder aangegeven worden de Dutch Innovative Medicines Accelerator activiteiten uitgevoerd in nauwe samenwerking met een brede groep private investeerders en ROMs. Een belangrijke functie van PharmaNL is om de innovaties waarvan ze de doorontwikkeling faciliteert en financiert reeds zeer vroeg in het proces aan private investeerders te koppelen. Dit verhoogt de *dealflow*, de mate waarin succesvolle koppelingen kunnen worden gemaakt, hetgeen een aanzuigende werking heeft op venture capital. Dit draagt bij aan het doel om de beschikbaarheid van privaat seed capital voor farmaceutische innovaties in Nederlands structureel en blijvend te versterken. De niet-structurele investering vanuit het Nationaal Groeifonds krijgt op deze wijze een structurele en duurzame impact op de beschikbaarheid van risicokapitaal voor innovaties van de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Daarnaast grijpen de vier aanvullende programmalijnen allen in op randvoorwaarden met een blijvend karakter. Eenmalige investeringen in de gedeelde R&D research infrastructuur, het incubator ecosysteem, vestigingsplaatsen en betere aansluiting van het onderwijs op de behoeften van de markt zullen een langdurig effect op de Nederlandse geneesmiddelen waardeketen uitoefenen, en een aanzienlijk langere impact hebben dan de PharmaNL programmaduur.

Een brede reeks voordelen

Het primaire doel van het PharmaNL programma is niet privaat financierbare medicijninnovaties en medicijn productietechnologie innovaties tot investor readiness niveau te brengen en parallel daaraan de randvoorwaarden voor succesvolle commercialisatie te verbeteren. Omdat PharmaNL zich daarbij richt op innovaties die niet door marktwerking tot stand komen, resulteren de succesvolle trajecten in beginsel in marktposities op onontgonnen medische toepassingsgebieden met aantrekkelijke valorisatiekansen. Bij de categorie innovatieve medicijnen zal normaliter sprake zijn van mondiale markt- en opschalingskansen, met een sterke marktpositie en exportpotentie gedurende de patentperiode. Bij de categorie kritische generieke medicijnen is weliswaar sprake van een verdringingsmarkt, maar in de huidige geopolitieke context bestaat er een nadrukkelijke wens onder westerse landen om hun afhankelijkheid van Aziatische landen (China e.a.) af te bouwen. Hierdoor zijn ook voor deze geneesmiddelen reële internationale marktkansen en exportmogelijkheden te verwachten (westerse markt). Doordat Nederland met het PharmaNL programma een in internationaal perspectief onderscheidende financierings- en supportstructuur creëert, ontstaat een comparatief voordeel voor de Nederlandse waardeketen, wordt ons land aantrekkelijker als vestigingslocatie voor innovatieve spelers binnen de farmaceutische industrie en zal Nederland al doende een waardevolle kennispositie opbouwen. PharmaNL biedt een open innovatiestructuur die generiek toegankelijk is voor alle spelers in de Nederlandse markt.

2.5. Subsidiariteit

Baten op landelijk niveau

PharmaNL heeft tot doel een sectorspecifiek structureel marktfalen – het ontbreken van private en publieke financieringsmiddelen ter overbrugging van de extended valley-of-death voor een brede reeks innovatieve en kansrijke kandidaat geneesmiddelen – weg te nemen voor de volledige Nederlandse farmaceutische waardeketen. Parallel hieraan vult PharmaNL de randvoorwaarden in om geneesmiddel-innovaties sneller, efficiënter en met meer succes tot commercialisatie te kunnen

brengen. Deze activiteiten zijn groeibevorderend en versterken het Nederlands ondernemers- en vestigingsklimaat voor de gehele farmaceutische sector, met impact op het verdienvermogen en exportkansen voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen in zijn totaliteit. De financiële baten en BBP effecten van PharmaNL – die met name voortkomen uit nieuwe bedrijvigheid in een kennisintensieve sector met een hoge arbeidsproductiviteit – slaan landelijk neer.

In aanvulling hierop draagt PharmaNL actief bij aan een groei van geneesmiddelen productie in Nederland en aan het verkleinen van onze nationale kwetsbaarheid door de momenteel ontbrekende leveringszekerheid ten aanzien van diverse kritische geneesmiddelen. Ook zal het PharmaNL initiatief resulteren in het op de markt komen van nieuwe effectieve geneesmiddelen voor ziektebeelden die nu niet of slecht behandelbaar zijn (unmet medical needs). Ook voor de maatschappelijke baten van PharmaNL geldt dat zij Nederland-breed neerslaan.

Geëigend bestuursniveau

Omdat sprake is van een marktfalen dat de volledige Nederlandse waardeketen raakt, en zowel de financiële als maatschappelijke baten landelijk neerslaan, is de Nederlandse Rijksoverheid het geëigende bestuursniveau om verantwoordelijkheid te nemen en zorg te dragen voor de benodigde eenmalige impuls-investering. Temeer omdat het marktfalen dat PharmaNL beoogt weg te nemen alleen via een integrale versterking van de volledige farmaceutische waardeketen en het hieraan verbonden kennisecosysteem kan worden gerealiseerd. Dit vergt een landelijke aanpak en coördinatie en kan enkel op nationaal niveau worden gerealiseerd.

Aansluiting bij overheidsbeleid

Het nationale beleidsinitiatief FAST van de Nederlandse overheid sluit naadloos aan op het PharmaNL programma. FAST beoogt – in lijn met PharmaNL - de therapieën van morgen optimaal van het laboratorium naar de individuele patiënt te brengen. Daarbij onderkent FAST dat de totstandbrenging van innovatieve ontwikkelingen op farmaceutisch vlak vragen om een geïntegreerde aanpak waarbij gerichte financiering door de keten heen en voorwaarden voor optimale samenwerking centraal staan. FAST wil hieraan bijdragen door publieke middelen gerichter en in betere samenhang in te zetten om zo betaalbaarheid en innovatie hand in hand te laten gaan. Daarmee zijn FAST en PharmaNL twee sterk synergetische initiatieven die vanuit de markt (PharmaNL) respectievelijk de overheid (FAST) een gerichte impuls geven aan farmaceutische innovatie in Nederland. Er zal een hechte samenwerking en afstemming tussen beide initiatieven plaatsvinden. FAST heeft zitting in de PharmaNL governance structuur en zal vanuit de beoogde coördinerende en faciliterende rol een nadrukkelijke bijdrage leveren aan de PharmaNL actielijnen.

Ook het nationale actieprogramma 'Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health' (EZK) onderschrijft middels haar steunverklaring de goed aansluiting op het PharmaNL programma (zie bijlage 2). Het actieprogramma beoogt dat zeldzame aandoeningen als speerpunt opgepakt dienen te worden. De hiertoe te ontplooien initiatieven sluiten goed aan op de PharmaNL programma inhoud. Datzelfde geldt voor het programma van de Topsector Chemie[20], zoals onderschreven hun steunbrief aan PharmaNL (zie bijlage 2).

[20] *Topsector Chemie, Chem.I.KIA "De bijdrage van ChemistryNL aan de Kennis en Innovatieagenda's op de missies en sleuteltechnologieën (2020-2023)."*

Op Europees niveau sluit de op 25 november 2020 aangenomen farmaceutische strategie voor Europa aan op het PharmaNL programma. De Pharmaceutical Strategy for Europe heeft ten doel een toekomstbestendig regelgevingskader te scheppen en de Europese farmaceutische industrie te steunen bij het bevorderen van onderzoek en technologieën die de patiënten daadwerkelijk bereiken om in hun therapeutische behoeften te voorzien, en tegelijk de tekortkomingen van de markt aan te pakken. Hierbij zal rekening worden gehouden met de zwakke punten die door de coronapandemie aan het licht zijn gekomen. De farmaceutische strategie voor Europa zal op de volgende 4 pijlers berusten, die wetgevende en niet-wetgevende maatregelen omvatten:

1. het waarborgen van toegang tot betaalbare geneesmiddelen voor patiënten, en het aanpakken van onvervulde medische behoeften (bijvoorbeeld op het gebied van antimicrobiële resistentie en zeldzame ziekten);
2. ondersteuning van het concurrentievermogen, de innovatie en de duurzaamheid van de farmaceutische industrie van de EU en de ontwikkeling van veilige, doeltreffende en groenere geneesmiddelen van hoge kwaliteit;
3. het verbeteren van mechanismen voor crisisparaatheid en crisisrespons, gediversifieerde en veilige toeleveringsketens, en het aanpakken van geneesmiddelentekorten;
4. zorgen voor een sterke EU-stem in de wereld, door hoge kwaliteits-, doeltreffendheids- en veiligheidsnormen te bevorderen.

Ook op Europees niveau is hiermee sprake van een naadloze samenhang en synergie tussen de publieke beleidsdoelstellingen en -maatregelen en het publiek-private PharmaNL programma.

Europese cofinanciering

Op programma-niveau is géén sprake van Europese cofinanciering van het PharmaNL programma. Het integrale karakter van het programma maakt – zoals op nationaal niveau – dat er geen aansluiting is op publieke EU steuninstrumenten. Wel zal PharmaNL de door haar ondersteunde innovaties actief aansporen en ondersteunen om optimaal gebruik te maken van het Europese R&D subsidie-instrumentarium (Horizon Europe, het Innovative Medicines Initiative – IMI e.a.), omdat op projectniveau wel sprake is van Europese financieringsmogelijkheden. Hiertoe zal PharmaNL alle gehonoreerde O&O projecten actief van een professioneel EU subsidieadvies voorzien. Door hier actief op aan te sturen beoogt PharmaNL de slaagkans van innovaties en de kosteneffectiviteit van het PharmaNL programma te verhogen en een EU-hefboom effect te creëren.

3. Planuitwerking



3.1. Projectplan

3.1.1. Activiteitenplan

PharmaNL is een programma, dat beoogt een integrale en structurele oplossing te bieden voor het in tweeërlei opzicht optredende markt falen in de Nederlandse en Europese geneesmiddelenmarkt. Enerzijds leiden de lage succeskans en hoge kosten van vroege medicijn ontwikkeltrajecten tot een "extended valley-of-death" waarin kansrijke projecten de markt en patiënt niet bereiken. Anderzijds wordt Nederland geconfronteerd met een grote leveringsonzekerheid van kritisch generieke geneesmiddelen en medicijnen voor "unmet medical needs". Het PharmaNL programma beoogt beide probleemgebieden aan te pakken en bestaat uit een 5-tal, onderling samenhangende programmalijnen die elkaar door synergie versterken vanuit zowel medicijn ontwikkeling als proces-innovaties, te weten:

- Programmalijn 1: Dutch Medicines Innovation Accelerator
- Programmalijn 2: Shared development infrastructuur
- Programmalijn 3: Incubator versterking
- Programmalijn 4: Ready-to-go vestigingsplaatsen
- Programmalijn 5: Human capital groei

Onderstaand worden de doelstelling, concrete activiteiten en deliverables beschreven voor ieder van de vijf PharmaNL programmalijnen:

PROGRAMMALIJN 1 – DUTCH INNOVATIVE MEDICINES ACCELERATOR (DIMA)

Concrete activiteiten:

In deze programmalijn wordt een innovatie accelerator gerealiseerd: de Dutch Innovative Medicines Accelerator (hierna DIMA). DIMA heeft tot doel de extended valley-of-death overbrugbaar te maken voor medicijn en medicijnproductie technologie innovaties met een hoog economische en/of maatschappelijk potentieel die (nog) niet privaat financierbaar zijn.

DIMA biedt hiertoe – in een volledig open, voor de volledige Nederlandse farmaceutische waardeketen toegankelijke opzet - een samenhangende combinatie van financiële middelen en hoogwaardige begeleiding voor een aantal, via een open procedure en door onafhankelijke externe experts zorgvuldig te selecteren farmaceutische innovatietrajecten met internationale opschalingspotentie en/of een significant maatschappelijk belang. DIMA richt zich daarbij niet op fundamentele onderzoeksprojecten of laag TRL-niveau O&O activiteiten (focus: overbrugging van TRL

2/3 naar TRL 6/7), en ook niet op ontwikkelactiviteiten die in beginsel privaat financierbaar zijn. De accelerator is uitsluitend gericht op het binnen Nederland tot private financierbaarheid brengen van een selecte groep kansrijke farmaceutische innovaties die – zonder DIMA - in de huidige Nederlandse marktsituatie door een ontoereikende beschikbaarheid van durfkapitaal zullen stranden in de extended valley-of-death en daardoor niet beschikbaar komen voor de patiënt.

Zodra het risicoprofiel van door DIMA ondersteunde innovaties in voldoende mate is teruggebracht om voor private financiering in aanmerking te komen, worden deze overgedragen aan reguliere marktpartijen. Met deze invulling is DIMA complementair aan en creëert de synergie met de reguliere marktwerking binnen de farmaceutische waardeketen, verdringt het geen private initiatieven of financiering en borgt het dat de BBP-effecten in Nederland neerslaan.

DIMA stelt financiële middelen beschikbaar in de vorm van een **subsidie**. De DIMA-subsidieregeling zal naar verwachting worden uitgevoerd door ZonMw (nadrukkelijke intentie van zowel PharmaNL als ZonMw, en gesprekken lopen). Het betreft een open regeling waarbij zowel bedrijven, onderzoeks- en kennisinstellingen als publieke organisaties R&D projectvoorstellen kunnen indienen. Bij de invulling van DIMA is nadrukkelijke rekening gehouden met de lessons learned uit eerdere initiatieven. Mede op basis van de ervaringen bij het Top Instituut Pharma (TI Pharma) heeft dit o.a. zijn weerslag in de benutting van strikte KPI's om continu de effectiviteit van de inzet van middelen te meten en tijdig en gericht concrete bijstellingen te kunnen implementeren (waaronder subsidie intrekking op O&O project niveau bij onvoldoende progressie).

DIMA-subsidie is beschikbaar voor de volgende type projecten (zie tevens Term sheet in bijlage 3):

Medicijnonderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. Een medicijnonderzoeks- en ontwikkelingsproject (hierna medicijn O&O project) bestaat uit een combinatie van fundamenteel onderzoek (maximaal 25% van het totale project), industrieel onderzoek en/of experimentele ontwikkeling, en richt zich op de fase vanaf in-vitro proof-of-concept (hit-to-lead fase vormt het startpunt) tot aan het moment van private financierbaarheid (eindpunt). Het moment van private financierbaarheid kan verschillen per project, en is in beginsel het moment waarop de preklinische onderzoeksfase wordt afgerond, doch nimmer later dan het moment van afronding van klinisch proof of concept (uiterlijk fase II).

Medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. Een medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsproject (hierna medicijn productietechnologie O&O project) dient gericht te zijn op essentiële (generieke) geneesmiddelen, en te bestaan uit een combinatie van fundamenteel onderzoek (maximaal 25% van het totale project), industrieel onderzoek en/of experimentele ontwikkeling, en richt zich op de fase vanaf een technologisch geformuleerd concept / experimenteel bewijs van concept (startpunt TRL 2 of 3) tot aan het moment van private financierbaarheid (eindpunt). Het moment van private financierbaarheid kan verschillen per project, en is in beginsel het moment waarop de productietechnologie is gevalideerd of gedemonstreerd in een relevante omgeving (TRL 6 of 7).

Als belangrijkste voorwaarden voor subsidieverstrekking geldt dat:

- In aanmerking komende O&O projecten die in de 'seed capital fase' van het O&O proces aantoonbaar niet privaat financierbaar zijn. Dit dient te worden aangetoond via het overleggen van minimaal 2 afgewezen financieringsverzoeken;

- In aanmerking komende O&O projecten dienen van technologisch/wetenschappelijk hoge kwaliteit te zijn;
- Medicijn productietechnologie O&O projecten gericht dienen te zijn op de essentiële (generieke) geneesmiddelen zoals gespecificeerd in de periodieke DIMA calls-for-proposals;
- Medicijn productietechnologie O&O projecten gericht dienen te zijn het verduurzamen van de vervaardigingsprocedés van de essentiële (generieke) geneesmiddelen zoals gespecificeerd in de periodieke DIMA calls-for-proposals;
- Medicijn O&O projecten gericht dienen te zijn op geneesmiddelen met een goede economische impact en/of hoog maatschappelijk potentieel;
- Ieder gesubsidieerd O&O project – ingeval van succes – dient te resulteren in geneesmiddelen productie en/of exploitatie in Nederland voor de West-Europese markt voor een periode van minimaal 5 jaar. Indien om zwaarwegende redenen géén Nederlandse invulling kan worden gerealiseerd, dan zal productie binnen Europa plaatsvinden;
- Met behulp van DIMA-subsidie ontwikkelde medicijnen tegen een passende prijs op de Nederlandse markt beschikbaar dienen te worden gesteld.

Parallel hieraan overweegt PharmaNL om eventueel met subsidieontvangers overeen te komen dat de resulterende IP-rechten – enkel waar nodig, onder vaste licentievoorwaarden en op vrijwillige basis – worden ondergebracht bij PharmaNL. PharmaNL treedt in de komende periode in overleg met kennisinstellingen, TTO's, farmaceutische bedrijven, ROM's en farma georiënteerde investeerders, om te bepalen of een breed gedragen termsheet met licentievoorwaarden en een concreet waarde toevoegend IP-managementondersteuningsmodel kan worden gerealiseerd. De uitkomst van deze overleggen zal bepalen of de IP-overdracht als vast onderdeel van PharmaNL en DIMA wordt ingericht. Indien dat gebeurt, dan zullen alle opbrengsten die PharmaNL via de verkoop of licentiering van IP-rechten genereert, terugvloeien naar PharmaNL. Tijdens de PharmaNL programmaduur zullen de betreffende eventuele inkomsten volledig worden gereserveerd, en na afronding van de NGF-programmaperiode worden ingezet voor een continuering van (delen van) het PharmaNL programma. Bij de nadere uitwerking zal rekening worden gehouden met de uitgangspunten van Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren.

De volgende kosten komen in een aanmerking voor een DIMA-subsidie:

- Personeelskosten: onderzoekers, technici en ander ondersteunend personeel voor zover zij zich met het O&O project bezighouden.
- Kosten van apparatuur en uitrusting voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wanneer deze apparatuur en uitrusting niet tijdens hun volledige levensduur voor het project worden gebruikt, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd.
- Kosten van gebouwen en gronden voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wat gebouwen betreft, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd. Wat gronden betreft, komen de kosten voor de commerciële overdracht of de daadwerkelijk gemaakte kapitaalkosten in aanmerking.
- Kosten van contractonderzoek, kennis en octrooien die op arm's length-voorwaarden worden gekocht bij of waarvoor een licentie wordt verleend door externe bronnen, alsmede kosten voor consultancy en gelijkwaardige diensten die uitsluitend voor het O&O project worden gebruikt.
- Bijkomende algemene kosten en andere operationele uitgaven, waaronder die voor materiaal, leveranties en dergelijke producten, die rechtstreeks uit het O&O project voortvloeien.

Kennisinstellingen (organisaties voor onderzoek en kennisverspreiding als bedoeld in het O&O&I-steunkader) kunnen hierbij kiezen voor een 'full cost' regime of een 'loonkosten plus vaste-opslag-systematiek' met een opslag van 50% voor indirecte kosten.

In lijn met de geldende staatssteunkaders uit de Algemene Groepsvrijstellingsverordening (*AGVV*) bedraagt de DIMA-subsidie:

- 100 % van de in aanmerking komende kosten voor fundamenteel onderzoek.
- 50 % van de in aanmerking komende kosten voor industrieel onderzoek.
- 25 % van de in aanmerking komende kosten voor experimentele ontwikkeling.

Voor kleine ondernemingen wordt de subsidie voor industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling verhoogd met 20%. Een kleine onderneming is een onderneming waar minder dan 50 personen werkzaam zijn en waarvan de jaaromzet of het jaarlijkse balanstotaal € 10 miljoen niet overschrijdt.

Voor middelgrote ondernemingen wordt de subsidie voor industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling verhoogd met 10%. Een middelgrote onderneming betreft een ondernemingen waar minder dan 250 personen werkzaam zijn en waarvan de jaaromzet € 50 miljoen en/of het jaarlijkse balanstotaal € 43 miljoen niet overschrijdt.

De maximale DIMA-subsidie bedraagt € 3.000.000,- per project, en zal nooit hoger zijn dan 50% van de totale subsidiabele projectkosten.

Iedere DIMA-subsidietoekenning is conditioneel. Bij aanvang van een voor subsidie in aanmerking komend project wordt een projectplan met heldere KPI's gedefinieerd in samenspraak tussen de aanvrager en DIMA. Subsidie-uitbetaling vindt plaats in tranches en is gekoppeld aan het realiseren van de vooraf gedefinieerde KPI's. Bij het uitblijven van passende voortgang naar private financierbaarheid zoals weergegeven in het projectplan en/of de KPI's die als verplichting aan de subsidie zijn verbonden, zal de subsidieverlening tussentijds worden ingetrokken (gestopt). Dit om een effectieve inzet van de DIMA-middelen te borgen. Bij intrekking van de verlening geldt geen terugbetaal verplichting voor de reeds ontvangen voorschotten, mits de subsidiegelden zijn aangewend voor subsidiabele kosten en deugdelijk zijn verantwoord.

De DIMA aanvraag- en beoordelingsprocedure werkt als volgt:

1) Via halfjaarlijkse open calls waarbij aantoonbaar niet privaat financierbare medicijn innovaties met een hoog economisch en/of maatschappelijk potentieel kunnen worden voorgedragen. Projecten met een combinatie van zowel hoge economische als maatschappelijke toegevoegde waarde worden geprioriteerd. Primair doel van deze subsidielijn is het aantal innovaties dat daadwerkelijk het (internationale) exploitatiestadium en de patiënt bereikt te verhogen, en daarmee een bijdrage te leveren aan het verdienvermogen van de Nederlandse waardeketen alsmede te voorzien in unmet medical needs of andere wezenlijke maatschappelijke uitdagingen.

2) Via halfjaarlijkse gerichte calls, waarin marktpartijen worden uitgenodigd om productie-technologische innovaties voor te dragen, met behulp waarvan de productie van specifieke essentiële medicijnen binnen Nederland mogelijk wordt (dit vereist m.n. wezenlijke verbeteringen qua duurzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit). Iedere gerichte call bevat een overzicht van de essentiële medicijnen waarop voorstellen betrekking mogen hebben.

   Dit overzicht wordt bepaald in nauwe samenspraak tussen PharmaNL, FAST en het ministerie van VWS. De gerichte calls hebben primair tot doel de leveringskwetsbaarheid van essentieel geachte

medicijnen te reduceren. De in dit kader ontwikkelde technologie kan en zal tevens synergetisch worden toegepast bij de realisatie van medicijn innovaties volgens mechanisme **1** (zie hierboven). Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, en beoordeeld en gerankt op basis van de volgend criteria:

Voor medicijn O&O projecten:

1. Wetenschappelijke kwaliteit, klinische relevantie en succeskans;
2. IP-mogelijkheden;
3. Benodigd budget en risico's tot moment van private financierbaarheid;
4. Financiële potentie;
5. Maatschappelijke baten en impact;
6. Kwaliteit van de marktanalyse en algehele propositie;
7. Kwaliteit van het projectplan;
8. Kwaliteit van het projectteam;
9. Doorfinanciering interesse van private financiers.

Voor medicijn productietechnologie O&O projecten:

1. Technologische innovatiekracht en implementatiesnelheid;
2. IP-mogelijkheden;
3. Financiële potentie;
4. Benodigd budget en risico's tot private financierbaarheid;
5. Maatschappelijke baten en milieu-impact;
6. Mogelijkheid om tot productie in NL te komen;
7. Kwaliteit van de marktanalyse en algehele propositie;
8. Kwaliteit van het projectplan;
9. Kwaliteit van het projectteam;
10. Doorfinanciering interesse van private financiers.

Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van subsidietoekenning. Dit wordt geïntegreerd in het beoordelingsstelsel, bijvoorbeeld door projecten die minder scoren dan een acht af te wijzen. De boekhoudkundige inrichting van de DIMA-regeling zal zodanig worden vormgegeven dat géén noodzaak ontstaat om gelden voor het eind van een jaar te besteden ingeval van kwalitatief onvoldoende hoogwaardige O&O projecten.

Omdat de Dutch Innovative Medicines Accelerator zich richt op innovaties met een relatief hoog risicoprofiel (niet privaat financierbaar) wordt bewust gekozen voor een uiterst professionele en bedrijfsmatige inrichting. Deze is organisatorisch als volgt:

- Een onafhankelijk **Evaluatie Commissie** (EC). PharmaNL zal een pool van erkende en ervaren onafhankelijke experts (clinici, farma-ondernemers, investeerders, ROMs en een vertegenwoordiger namens FAST) samenstellen met een inhoudelijke diversiteit die een gedegen beoordeling van de door DIMA te ondersteunen innovaties mogelijk maakt. Per call worden uit deze pool de vijf – of zoveel meer als nodig – best passende evaluatoren geselecteerd om tot een gedegen evaluatie te kunnen komen.
  De PharmaNL initiatiefnemers zijn zich bewust van het belang van het onafhankelijk tot stand komen van goede subsidie beslissingen, en legt daarom bij het besluit tot subsidiëren een zwaarwegende adviesrol bij het EC. Het bestuur van de uitvoeringsinstantie (ZonMw) zal, evenals het bestuur van de Stichting PharmaNL, de EC-adviezen in beginsel volgen en omzetten in een

formeel besluit, en zal enkel interveniëren in geval van zwaarwegende redenen (bij ondeugdelijk onderzoek, oneigenlijke bevoordeling, inconsistentie, of afwijking van de fonds doelstellingen). Voorstellen die negatief zijn beoordeeld door de EC kunnen niet alsnog door de Stichting PharmaNL worden aangemerkt voor subsidiering.

- Een **Project Support Office** (PSO): Het DIMA PSO draagt zorg voor een gedegen management en uitvoering van alle gesubsidieerde innovatieprojecten, en is een essentieel onderdeel van de DIMA-aanpak. Om een effectief en efficiënt innovatieproces te realiseren zal het PSO (een deel van) de projectuitvoering invullen voor aanvragers. Dit is van toegevoegde waarde omdat medicijn en medicijn productietechnologie innovatie trajecten bestaan uit een 'research' fase (het hit-to-lead resp. vroege TRL-stadium) en een grotendeels routinematige 'development' fase waarin reglementair voorgeschreven stappen (toxicologie studies, etc.) worden doorlopen. De 'development' fase is gericht op het opbouwen van het dossier dat nodig is om klinisch onderzoek te kunnen starten en uiteindelijke markttoelating te kunnen realiseren. Gedurende het farmaceutisch ontwikkelproces worden veel werkzaamheden uitbesteed aan gespecialiseerde bedrijven, en is de toegevoegde waarde van goed en ervaren procesmanagement hoog. Dit maakt een doordachte rolverdeling tussen aanvrager en het DIMA PSO van belang. Ook draagt dit bij aan het 'uit de academie halen' van innovaties en het realiseren van een optimale focus op KPI-realisatie, go-to-market, internationale opschaling en private financierbaarheid.
  Voor ieder gehonoreerd project zullen aanvrager en het DIMA PSO bij aanvang een plan van aanpak opstellen waarin de optimale rolverdeling wordt bepaald. Voor de 'research' fase kan de rolverdeling per project verschillen, en spelen de voorkeur, kennis en capaciteiten van de aanvrager een bepalende rol. De 'development' fase (de lead-to-clinic fase bestaande uit lead optimalisatie, kandidaat optimalisatie en IND enabling) zal daarentegen altijd door het DIMA PSO worden ingevuld, vanzelfsprekend in nauwe samenwerking en afstemming met aanvrager. Gebruik makend van het regulatoir kenniscentrum - dat in de programmalijn Human Capital is opgenomen - brengt het PSO-kennis van de dossieropbouw benodigd voor markttoelating zo vroeg mogelijk in het project in. Hiermee wordt voorkomen dat kostbare screenings experimenten worden uitgevoerd die later in het ontwikkelingsproces herhaald moeten worden. Met deze aanpak wordt een optimale efficiency en voortgang geborgd.

  In aanvulling op bovenstaande projectmanagement en -uitvoeringsrol zal het DIMA PSO een actieve rol vervullen bij de verwerving van private doorfinanciering na de DIMA gesubsidieerde fase (investor engagement, opstellen pitch decks, verzorgen van periodiek project updates aan private investeerders en ROM's, versterken managementteam, etc.).

  De Nederlandse ROM's en InvestNL zullen PharmaNL actief ondersteunen bij het inrichten van de DIMA PSO processen en het werven van ervaren en bewezen succesvolle projectmanagers.

Om de vanuit DIMA gesubsidieerde innovaties van de juiste begeleiding, kennis en faciliteiten te voorzien, worden projecten zo veel als mogelijk ondergebracht bij **professionele incubators** binnen de Nederlandse farma hubs. Het DIMA PSO zal daartoe nauw samen optrekken met deze incubators om een optimale ondersteuning te borgen (synergie met programmalijn 3).

Een kwalitatief goede en kosten-efficiënte uitvoering wordt nagestreefd door het bieden van een optimale toegang tot de in Nederland beschikbare farmaceutische **shared O&O infrastructuur**, waartoe het PSO hechte contacten zal onderhouden met de relevante hubs en instellingen (synergie met programmalijn 2).

DIMA verwacht – op basis van de ervaringen van bij PharmaNL betrokken kennisinstellingen, ondernemingen en ROM's - jaarlijks 40 tot 50 nieuwe leads te beoordelen en tijdens de programma periode (8,5 jaar) in totaal 105 innovatieprojecten te subsidiëren. Dit wordt verdeeld over de lijnen medicijn innovatie en medicijn productietechnologie innovatie. De farmaceutische industrie heeft op basis van jarenlange ervaring met dit type innovatietrajecten een gedegen beeld van de statistische uitvalkans van projecten. In de door DIMA te financieren fase van het ontwikkelproces valt bij medicijn innovaties in het nulscenario gemiddeld 63% van de projecten uit. Naar verwachting zal DIMA via strenge project selectie en intensieve begeleiding een iets lager uitvalpercentage kunnen realiseren. PharmaNL zal ook zorgen voor verfijning van absorption, distribution, metabolism and excretion analyses en toxicologische methodieken om uiteindelijk tot een efficiënter en betaalbaarder traject te komen voor de toelating van kandidaat geneesmiddelen tot de klinische testing fase. Het is de nadrukkelijke intentie de bijbehorende innovatieprojecten in samenspraak met het CBG en EMA (bijvoorbeeld middels het huidige Regulatory Science Network Netherlands) gedurende de looptijd van het PharmaNL programma uit te voeren. Doel is om 40% tot 45% van de DIMA ondersteunde projecten succesvol naar private doorfinanciering te brengen. Tijdens de op PharmaNL volgende privaat gefinancierde doorontwikkeling zal m.n. bij de medicijn innovaties nog een significant aantal projecten afvallen voor het moment van go-to-market. Op basis van de statistisch gemiddelde slaagkans zullen naar verwachting tussen de 10 en 20 DIMA gesubsidieerde projecten daadwerkelijk tot productie komen in Nederland en de markt en patiënt bereiken.

Als onderdeel van de voorbereiding van deze NGF-aanvraag is een 12-tal hoogwaardige innovatieprojecten geselecteerd, afkomstig vanuit een brede range partijen uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Het betreft 6 medicijn innovaties en 6 medicijn productietechnologie innovaties (zie bijlage 1 voor gedetailleerde project informatie). Deze projecten zullen parallel aan de NGF-besluitvorming nader worden getoetst en beoordeeld – in lijn met de DIMA-beoordelingscriteria – en (mits positief getoetst) bij start van het DIMA-programma worden gesubsidieerd en begeleid (inclusief KPI realisatie vereiste voor subsidie uitkering). Oogmerk van deze aanpak is om de DIMA-werkwijze direct te kunnen toetsen in de praktijk, en - waar nodig - in een vroeg stadium te finetunen. Bijkomend doel is om binnen het PharmaNL programma O&O projecten snel tot daadwerkelijke private doorfinanciering te laten brengen (proof of effectiveness).

De 12 geselecteerde projecten zijn weergegeven in de tabel op de volgende pagina. Uitgebreide projectbeschrijvingen zijn opgenomen in bijlage 1.

Medicijninnovaties	Project titel	Project partners	Project duur (in jaren)
1	Resistant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform producing nature-inspired lead compounds	- Universiteit Leiden - Rijkuniversiteit Groningen	4
2	Nieuwe geneesmiddelen voor erfelijke aandoeningen: de ziekte van Pompe	- Universiteit Leiden - Radboud UMC - UvA	4
3	Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs	- LUMC - VU Amsterdam - Charles River - Symeres	3
4	Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten	- UMCG - LUMC	4
5	Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen	- Radboud UMC - AMC - UMCU - LUMC	4
6	Personalized translational drug safety assessment to minimize drug attrition rates	- TNO Health - Rijkuniversiteit Groningen - Universiteit Utrecht - Universiteit Leiden - CHDR	4

Productie technologie innovaties	Project titel	Project partners	Project duur (in jaren)
1	3-Hydroxyboterzuur voor MADD-patienten	- UMCG Apotheek - Apotheek A15 - Oflchem - Lucane Pharma - AMC	3
2	ABC Pharma registratieplatform voor specialty- en weesgeneesmiddelen	- Apotheek A15 - UMCG - Radboud UMC - UMCU - ErasmusMC - Symeres - Oflchem - N.t.b. loonfabriek	5
3	Dimethyldoxorubricine en aclarubricine	- LUMC - UvA - Charles River - Symeres	3
4	Midazolam en evt Bisoprolol	- Aspen - Symeres - Rijksuni. Groningen - UvA - InnoSyn - Flowid - Evt Ardena, Chemtrix, Radboud	3
5	Doxycycline	- Oflchem - EV Biotech - InnoSyn - Symeres - InnoGenerics	4
6	Nanomedicines	- TUe / Radboud UMC - Rijksuni. Groningen - Uni. Leiden	4

Deliverables

1. Een uitgewerkte operationele invulling van DIMA, en een start van concrete project subsidiering en begeleiding per Q3 of Q4 2022 (start direct na NGF-accordering en toekenning).
2. De identificatie en beoordeling van circa 40 á 50 kwalitatief sterke innovatievoorstellen per kalenderjaar vanaf 2023 en verder.
3. Een overdracht van innovaties naar private financiers, in volume oplopend van 1 á 2 in 2024 tot gemiddeld 7 á 9 per jaar vanaf 2027 e.v.
   Dit zijn gemiddelde cijfers, waarbij dient te worden opgemerkt dat deze output volumes – als gevolg van het hoge risicoprofiel van medicijn innovaties – op jaarbasis zullen fluctueren. Op basis van het totale volume aan projecten en de programmaduur van 8,5 jaar wordt verwacht dat deze jaarlijkse fluctuaties geen significant effect zullen hebben op het totale output volume van het PharmaNL programma.
4. Een communicatie- en marketingplan om in binnen- en buitenland de Dutch Innovative Medicines Accelerator onder de aandacht te brengen van MKB's en academische groepen, met een duidelijke call to action. Voorwaarde voor DIMA-deelname door buitenlandse partijen is uitvoering en productie/exploitatie van de innovatie in Nederland.

Aanleiding probleem/kans uit de probleemanalyse

Door de in verhouding met andere economische sectoren structureel langere en diepere valley-of-death voor medicijn en medicijn productietechnologie innovaties, en de in Nederland relatief lage beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal, bereikt een buitengewoon groot deel van deze innovaties nooit het stadium van marktintroductie, exploitatie en internationale opschaling, en dus ook niet de patiënt. Deze extended valley-of-death heeft tot gevolg dat grotere farmaceutische markpartijen hun R&D primair richten op zéér grote ziektebeelden ('blockbusters'-strategie gericht op kanker, dementie, alsmede kansrijke niche-busters etc.), en op bekende aangrijpings-mechanismen met een zeker potentieel. Het brede scala aan andere innovatierichtingen wordt hierdoor – zelfs bij een hoog economisch en/of maatschappelijk potentieel - momenteel in hoofdzaak opgepakt door kennisinstellingen en startups. Zij blijken echter structureel niet in staat om vroege fase risicokapitaal aan te trekken en de extended valley-of-death te overbruggen. Innovaties gericht op essentiële generieke geneesmiddelen worden tevens geremd door sterke competitie op prijs en ROI door producenten uit landen met lage loonkosten en minder stringente milieuvereisten (m.n. India, China) en onzekerheid over afzet als gevolg van vigerend overheidsbeleid. Investeringen in de ontwikkeling van schonere, veiligere en competitieve productietechnieken worden ook om die reden niet gedaan, met een diepere valley-of-death tot gevolg.

De hoge mate van onzekerheid en lange doorlooptijd van farmaceutische innovaties maakt private financiering in de seed capital fase van op unmet medical needs en/of AMR gerichte innovaties in vrijwel alle gevallen onmogelijk. Een probleem dat in Nederland wordt versterkt door de verhoudingsgewijs lage beschikbaarheid van risicokapitaal in vergelijking met andere landen zoals het VK en de VS. Beschikbare publieke financieringsinstrumenten zijn momenteel volstrekt ontoereikend om een extended valley-of death overbrugging te kunnen realiseren, omdat zij enerzijds m.n. zijn gericht op vroegere fase financiering c.q. zeer lage TRL-levels (fundamenteel onderzoek), en anderzijds te beperkte ondersteuning bieden om valley-of-death overbrugging te faciliteren. Om voornoemd structureel marktfalen te corrigeren bestaat behoefte aan een specifiek valley-of-death overbruggingsinstrument met een voldoende omvang en parallelle professionele en zakelijke ondersteuningskwaliteit en – intensiteit om de inherente onzekerheden die zijn verbonden

aan medicijninnovaties te kunnen absorberen (volume ter compensatie van hoge statistische uitvalpercentages en fluctuaties). De Dutch Innovative Medicines Accelerator zal hierin voorzien.

Mechanisme voor verbetering verdienvermogen NL

In het marktfalen (zie hoofdstuk 2) ligt niet enkel een uitdaging, maar ook een kans. De beschreven problematiek doet zich Europa breed en deels ook in andere werelddelen voor. Dit betekent dat innovaties die succesvol over de extended valley-of-death worden gebracht - in veel gevallen als enige effectieve behandelmethode - gaan voorzien in specifieke unmet medical needs. Zij hebben als gevolg vaak direct een internationaal exploitatiepotentieel en vertegenwoordigen een significant verdienvermogen. Met de randvoorwaarde van productie in Nederland heeft programmalijn 1, ondersteund door de synergetische activiteiten vanuit de overige programmalijnen, een goede potentie om de vestiging van nieuwe en bestaande farmaceutische bedrijvigheid in Nederland te versterken, en al gevestigde bedrijven hun aanwezigheid hier te laten vergroten.

Ook de impuls aan lokale productie van essentiële API's (de actieve farmaceutische ingrediënt) en finished dosage forms (het uiteindelijk medicijn) is relevant in internationale context. Door de recente schaarste-ervaring i.v.m. de COVID-pandemie is de westerse wereld zich nog nadrukkelijker bewust geworden van haar medische en geopolitieke kwetsbaarheid bij een brede range essentiële (generieke) geneesmiddelen. In Nederland ontwikkelde en geproduceerde alternatieven zijn bijgevolg interessant voor een grote groep m.n. Europese & westerse landen die voornoemde kwetsbaarheid significant willen afbouwen, waardoor ze een aanzienlijk marktpotentieel vertegenwoordigen met bijbehorende revenuen.

De Dutch Innovative Medicines Accelerator creëert – in samenhang met de overige PharmaNL programmalijnen – een structurele oplossing voor de extended Valley-of-Death problematiek en tekorten aan essentiële API's en finished dosage forms. Dit zal leiden tot een competitieve kennis- en ervaring opbouw binnen de Nederlandse farmaceutische waardeketen, en zal Nederland in toenemende mate aantrekkelijk maken als vestigingslocatie voor farmaceutische ondernemingen en op toepassing georiënteerde wetenschappers.

Naast het economisch effect zijn ook de maatschappelijke baten aanzienlijk. De leveringszekerheid van essentiële medicijnen bestendigt de continuïteit van onze zorg en voorkomt maatschappelijke onrust ten gevolge van medicijntekorten. De door PharmaNL beschikbaar gemaakte nieuwe medicijnen zullen impact hebben op de kwaliteit van leven van diverse patiëntenpopulatie in Nederland en Europa, die nu geconfronteerd worden met gebrek aan medicatie. Daarnaast zal een belangrijk maatschappelijk positief effect worden behaald op het gebied van sustainability.

Aansluiting ecosysteem

Het PharmaNL programma – en de Dutch Innovative Medicines Accelerator – is een initiatief vanuit een brede groep actoren uit het Nederlands farmaceutisch ecosysteem. Vanaf de start is het project vormgegeven door vertegenwoordigers van zowel ondernemingen, kennisinstellingen, investeerders en regionale ontwikkelmaatschappijen. Dit in nauwe samenspraak met de overheid (VWS, EZK, FAST, diverse provincies en gemeenten). Doordat FAST-zitting heeft in het bestuur van de Stichting PharmaNL wordt een duurzame aansluiting tussen beleid en ecosysteem geborgd. Bij de invulling van DIMA is nadrukkelijk lering getrokken uit de ervaringen van de kennisinfrastructuur en farmaceutische ondernemingen. Dit komt tot uitdrukking in het integrale karakter van de PharmaNL oplossing, waarvan DIMA een essentieel onderdeel vormt.

Ook biedt de DIMA-invulling - waarbij bewust is gekozen voor een nationale clustering van middelen om schaalvoordelen, risicodeling & risico-absorptievermogen te creëren - een sterker en veel beter geoutilleerd alternatief voor de versnipperde aanpak tot op heden. De bedrijfsmatige inrichting van het DIMA-subsidie instrument, de onafhankelijke beoordeling door experts en investeerders met de juiste achtergrond en ervaring, de op daadwerkelijk progressie gebaseerde (harde) doorselectie van projecten, en de begeleiding en hands-on ondersteuning door professionele projectmanagers, dragen alle bij aan een zo effectief en efficiënt mogelijk inzet van NGF middelen.

Synergie/samenhang met de andere programmalijnen

Hoewel de beschikbaarheid van financiële middelen essentieel is om farmaceutische innovaties naar de markt te brengen zijn er ook een aantal wezenlijke andere randvoorwaarden voor succes, zoals een toegankelijke hoogwaardige O&O infrastructuur, Incubator support van hoge kwaliteit, beschikbaarheid van ready-to-go vestigingsplaatsen, en last but not least voldoende beschikbaarheid van gekwalificeerd personeel. Dit maakt een integrale aanpak vereist om de beoogde maatschappelijke impact en bijdrage aan het Nederlands BBP effectief te kunnen realiseren. Het PharmaNL geeft hier invulling aan middels vijf logisch samenhangende en sterk synergetische programmalijnen die ieder een van de genoemde randvoorwaarden adresseren en faalfactoren wegnemen.

Samenvatting: Doel, aanpak, deliverable, tijdslijn, betrokken partijen.

Programmalijn 1: Dutch Innovative Medicines Accelerator	
Doel	Opzet en beheer van een innovatie accelerator gericht op het structureel privaat financierbaar maken van medicijn en medicijnproductie technologische innovaties met een hoog financieel en/of maatschappelijk potentieel.
Plan van Aanpak	Realiseren van een DIMA-inrichting en -organisatie, die via strikte (door-) selectie van projecten en intensieve, professionele begeleiding en ondersteuning, een significant aantal farmaceutische innovaties naar private financierbaarheid zal brengen
Deliverable	• Een uitgewerkt operationele invulling van de Dutch Innovative Medicines Accelerator met een start met innovatiefinanciering en begeleiding vanaf Q3/Q4 2022. • De generatie en beoordeling van circa 40 tot 50 innovatie-leads per kalander jaar vanaf 2023 en verder • Een overdracht van innovaties naar private financiering in volume oplopend van 1 á 2 in 2024 tot gemiddeld 7 á 8 per jaar vanaf 2027 e.v. Dit zijn gemiddelde cijfers, waarbij dient te worden opgemerkt dat deze output volumes – a.g.v. het hoge risicoprofiel van medicijn innovaties – op jaarbasis zullen fluctueren.
Tijdslijn	2022-2030
Betrokken partijen	• Een vanuit de (internationale) waardeketen samengestelde onafhankelijke 'high on expertise' Evaluatie Commissie (afkomstig vanuit diverse organisaties maar op persoonlijke titel). • Een professioneel Project Support Office (op te bouwen binnen de stichting PharmaNL met actieve ondersteuning vanuit ROMs en InvestNL).

	• Een bestaande, ervaren uitvoeringsorganisatie voor de operationele invulling en uitvoering van het DIMA-subsidieprogramma (ZonMw)

PROGRAMMALIJN 2 – SHARED DEVELOPMENT INFRASTRUCTUUR

Concrete activiteiten:

Programmalijn 2 richt zich op het versterken van het verdienvermogen en de concurrentiekracht van de Nederlandse farmaceutische waardeketen voor nieuwe geneesmiddelen en het duurzaam borgen van ontwikkeling, marktintroductie en beschikbaarheid van essentiële generieke geneesmiddelen, door het:

- Gecoördineerd **versterken** en **uitbreiden** van de beschikbare shared R&D&I infrastructuur in bestaande farmaceutische hubs als Leiden, Groningen, Oss en Utrecht. Dit met state-of-the-art en soms state-of-the-future apparatuur en equipment.

Deze aanpak leidt tot:

- Efficiënte en effectieve ontwikkeling van nieuwe medicijnen en productietechnologieën;
- Kortere doorlooptijden van lab-to-life;
- Lagere R&D&I kosten voor onderzoeksgroepen en (startende) bedrijven waardoor zij sneller tot private financierbaarheid kunnen komen.

Om dit mogelijk te maken zal PharmaNL binnen programmalijn 2 de volgende drie activiteiten uitvoeren:

1. Infrastructuur monitoring programma
   Dit programma heeft tot doel driejaarlijks hiaten te analyseren in de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur, om op basis daarvan vast te kunnen stellen welke investeringen vanuit mogelijk verdienpotentieel de meeste kansen bieden.

2. Infrastructuur programma
   Een open subsidieprogramma voor ondersteuning van specifieke investeringen in de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur. Via gerichte calls for proposals kunnen farma hubs, kennisinstellingen en ondernemingen maximaal 50% subsidie verkrijgen voor investeringen in O&O infrastructuur die in de geïdentificeerde GAPS voorzien. Dit onder de voorwaarde dat de betreffende voorzieningen voor minimaal 50% tegen een marktconforme prijs als open shared O&O infrastructuur beschikbaar worden gesteld.

3. Projectmanagement Shared Development Infrastructuur
   Formeren van een klein en slagvaardig operationeel team dat de processen verbonden met bovenstaande acties beheert (implementeren, monitoren en optimaliseren). Dit team zal bestaan uit vertegenwoordigers vanuit de Stichting PharmaNL, aangevuld met personen die beschikken over aanvullend juridisch, logistiek en operationeel inzicht en ervaring. Het team functioneert onder toezicht en aansturing van het bestuur van de Stichting PharmaNL.

Hierna worden deze 3 activiteiten meer gedetailleerd beschreven (zie tevens Term sheet in bijlage 3).

Infrastructuur monitoring programma

PharmaNL zal een programma formuleren voor het landelijk gecoördineerd versterken van investeringen in de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur.

In nauwe samenwerking met ZonMw & FAST zal PharmaNL een GAP-analyse maken van de bestaande faciliteiten en van de behoeftes binnen de farma-industrie, incubators en hubs voor de komende 3 jaar. Op deze wijze ontstaat een overzicht van waar de grootste infrastructurele behoeften liggen in de Nederlandse farma-waardeketen. Vervolgens identificeert PharmaNL de hiaten en clustert deze thematisch, in nauwe aansluiting op de O&O projecten uit programmalijn 1. De analyse en clustering leidt tot een advies van PharmaNL aan ZonMw/FAST welke, ten behoeve van landelijke coördinatie met het VWS beleid, de uiteindelijke prioriteiten voor de komende 3 jaar vaststelt. Resultaat is dus een overzicht en planning van benodigde additionele faciliteiten die in de behoefte voorzien van markt en overheid. Iedere 3 jaar zal PharmaNL de GAP-analyse in nauwe samenwerking met ZonMw herijken wat resulteert in een nieuwe lijst van prioritaire aandachtsgebieden in lijn met het beleid van VWS.

In de voorbereiding van deze NGF-aanvraag is een 4-tal hoogwaardige shared infrastructuurprojecten geselecteerd afkomstig van verschillende partijen uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Deze projecten zullen parallel aan de NGF-besluitvorming nader worden getoetst en beoordeeld – in lijn met de EC beoordelingsprocedure – en (mits positief getoetst) bij start van het infrastructuur programma worden gesubsidieerd en begeleid conform de voorgestelde aanpak (inclusief KPI realisatie vereiste voor subsidie uitkering). Met deze aanpak is het mogelijk de aanpak voor het versterken en uitbreiden van de beschikbare shared R&D&I-infrastructuur direct in de praktijk te kunnen toetsen en, waar nodig, in een vroeg stadium te optimaliseren. De 4 geselecteerde projecten zijn:

Shared Development Infrastuctuur	Project titel	Project partners	Project duur (in jaren)
1	Nanomedicine library production & screening	- Pivot Park Oss - Radboud - TU Eindhoven	5
2	Advanced Fermentation Facility	- Triade - Campus Groningen - Life Cooperative	4
3	Bioanalysis Laboration Assen	- Triade - Campus Groningen - Life Cooperative - ICON - Ardena	3
4	Aceso – Advancing the Cure: Efficient Screening to Optimize early stage drugs development	- Pivot Park Oss - Netherlands Translational Research Center - TropIQ Health Science - Cytura Therapeutics - Saillant Therapeutics	4

Infrastructuur programma

PharmaNL werkt in samenwerking met ZonMw dan wel RVO (gesprekken om de meest geëigende uitvoeringsorganisatie te bepalen lopen) het infrastructuur programma uit.

Het infrastructuur programma is een open subsidieprogramma voor ondersteuning van specifieke investeringen in de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur. Via gerichte calls for proposals kunnen farma hubs, kennisinstellingen en ondernemingen maximaal 50% subsidie verkrijgen voor O&O infrastructuur investeringen die in de in het monitoring programma geïdentificeerde GAPS voorzien.
Het programma heeft de volgende kenmerken:

- Tweejaarlijkse open calls (februari/maart & augustus/september) waar aanvragers verzoeken tot cofinanciering kunnen indienen. Op dit moment bespreken PharmaNL en VWS en EZK wie dit programma het beste kan beheren waarbij de vraag is of dit beter past bij ZonMw of bij RVO als uitvoeringsorganisatie. De calls bevatten een specificatie van de prioritaire gebieden waarop binnen de call aan te melden projecten betrekking dienen te hebben.
- Aanvragen kunnen worden ingediend door bedrijven, onderzoeks- en kennisinstellingen, gebruikmakend van een specifiek aanvraagformulier voor het infrastructuur programma.
- Alleen kosten die betrekking hebben op de bouw of het upgraden van onderzoek infrastructuur komen voor subsidie in aanmerking onder de voorwaarde dat de betreffende voorzieningen voor minimaal 50% tegen een marktconforme prijs als open shared O&O infrastructuur beschikbaar worden gesteld. De volgende kosten komen in aanmerking voor een bijdrage vanuit het infrastructuur programma:
    - Investeringen in materiële activa zoals de kosten van de aanschaf van apparatuur en uitrusting. Kosten die verband houden met investeringen in grond en gebouwen komen niet in aanmerking.
    - Investeringen in immateriële activa zoals patenten of auteursrechten. Investeringen die verband houden met goodwill komen niet in aanmerking.

- Aanvragen worden beoordeeld op de volgend criteria:
    - Aansluiting bij de geformuleerde prioriteitsstelling & inpassing binnen de Nederlandse onderzoek infrastructuur.
    - Borging open karakter van de onderzoek infrastructuur.
    - Kennis en ervaring (trackrecord) van de aanvrager op gebied van opereren van onderzoek infrastructuur.
    - Borging totale financiering.
- Cofinanciering bestaat uit 50% subsidie. De maximale subsidie bedraagt € 20.000.000, - per shared farmaceutische O&O infrastructuur.
- De betrokken uitvoeringsorganisatie stelt een onafhankelijke beoordelingscommissie van 5 leden samen voor beoordeling van ingediende aanvragen. In de commissie zitten vertegenwoordigers vanuit de wetenschap, bedrijfsleven en overheid.

Projectmanagement Shared Development Infrastructuur

Voor uitvoering van programmalijn 2 wordt een klein en slagvaardig operationeel team samengesteld, bestaande uit een of meer vertegenwoordigers vanuit de Stichting PharmaNL, aangevuld met gespecialiseerde personen bekend met de specifiek benodigde componenten binnen de programmalijn en een sterk juridisch, logistiek en operationeel inzicht. Het operationele team functioneert onder toezicht en aansturing van het bestuur van de Stichting PharmaNL. Bij de partner organisaties is specifieke kennis aanwezig op onderdelen, maar veruit de meeste van de vereiste competenties, kennis en ervaring zullen vanuit de brede Nederlandse farmaceutische waardeketen worden aangetrokken.

Bij de start van PharmaNL zal de eerste uitdaging zijn om deze operationele onderdelen van verschillende organisaties op een effectieve procesmatige wijze met elkaar te verbinden.

Daarna zal PharmaNL inventariseren voor welke gewenste processen nog expertise ontbreekt bij de stakeholders die actief betrokken zijn. Dit met als doel om externe partijen met deze expertise aan te laten haken of de benodigde expertise te ontwikkelen binnen de kaders van PharmaNL (bijvoorbeeld via een onderzoeks- en ontwikkelingsproject).

De taak van deze operationele teams is het beheren van de processen (implementeren, monitoren en optimaliseren) voor de benodigde activiteiten in programmalijn 2. Een van de eerste actiepunten van het team is het opstellen van een communicatie- en marketingplan om het infrastructuur programma en het PharmaNL innovatie onderzoekprogramma onder de aandacht te brengen van MKB's en academische groepen.

PharmaNL en het operationele team zullen met betrekking tot de GAP-analyse en ingediende project ideeën met Health RI in contact treden wanneer de inhoud en planning van mogelijke projecten daar aanleiding toe geeft zodat beide initiatieven elkaar zo optimaal mogelijk aanvullen.

Deliverables:

1) GAP-analyse: die de hiaten in de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur in kaart brengt om op basis daarvan vast te kunnen stellen welke investeringen vanuit mogelijk verdienpotentieel de meeste kansen bieden voor de Nederlandse economie. Deze analyse wordt 3-jaarlijks geijkt.
2) Een uitgewerkte operationele invulling van het open infrastructuur programma en een start van concrete project subsidiering en begeleiding per medio 2022.
3) Een gerichte versterking en verbetering van de shared development infrastructuur binnen de farma hubs in Nederland vanuit een nationaal gecoördineerde aanpak om farmaceutische innovaties snel en kosteneffectief tot private financierbaarheid te kunnen brengen.
4) Een communicatie- en marketingplan om zowel het infrastructuur programma als het PharmaNL innovatie onderzoekprogramma onder de aandacht te brengen van MKB's en academische groepen, met een duidelijke call to action.

Aanleiding probleem/kans uit de probleemanalyse

Nederland beschikt momenteel niet over een nationaal overzicht en centrale coördinatie van de feitelijke beschikbaarheid en behoefte aan farmaceutische development infrastructuur voorzieningen die noodzakelijk zijn voor ontdekking, ontwikkeling en experimentele productie van geneesmiddelen. De GAP-analyse resulteert in dit overzicht van beschikbaarheid en behoefte. De prioriteitsstelling van FAST zorgt vervolgens voor optimale aansluiting van bestaande en nieuwe initiatieven op het vigerende VWS-beleid. Hierdoor krijgen farmaceutische innovators in Nederland toegang tot een breder, relevanter en hoogwaardiger scala aan infrastructuurvoorzieningen en ontstaat een aanzienlijk efficiëntere benutting van kostbare infrastructuur. Ontwikkelingen en innovaties in de farma-industrie verlopen relatief snel, vandaar dat de analyse en prioriteitsstelling 3-jaarlijks wordt gemaakt, zodat behoefte, beschikbaarheid en beleid elkaar blijven versterken.

Mechanisme voor verbetering verdienvermogen NL

Met het versterken - en gelijktijdig vergroenen - van de shared development infrastructuur op de bestaande farma-hubs, komt state-of-the-art apparatuur beschikbaar voor een breder publiek. Dit versnelt de ontwikkeling van technologie en medicijn innovaties, zodat zij sneller en beter aansluiten op vereisten van markt en regelgeving gedurende het ontwikkeltraject.

Hiermee behoeven (beginnende) bedrijven geen c.q. minder grote eigen investeringen te doen, worden hiaten en doublures in de O&O infrastructuur teruggebracht en kunnen ze versneld tot resultaat en private financierbaarheid komen. De vier hierboven kort toegelichte prioritaire projecten illustreren dit.

Aansluiting ecosysteem

Door synergetische investeringen in de farmaceutische development infrastructuur krijgen lokale infrastructuren een meer nationaal en open karakter. Middels een gecentraliseerd overzicht van de sterktes van de Nederlandse hubs en campussen kunnen bedrijven een geschikte vestigingslocatie kiezen en afhankelijk van de groeistrategie aansluiten bij het juiste ecosysteem en faciliteiten. Hierdoor worden initiatieven versterkt en krijgen deze focus in plaats van overlap. Bovendien treedt er kruisbestuiving van kennis op wanneer verschillende bedrijven maar ook academische onderzoekers gebruik maken van dezelfde voorzieningen.
Ter illustratie: op het Pivot Park is een open access lab inclusief begeleidende service en ondersteuning beschikbaar. Daarnaast zijn er diverse bedrijven gevestigd die ook hun apparatuur beschikbaar stellen voor derden op en buiten het Pivot Park. Pivot Park Apparaten BV verhuurt lab apparatuur en verstrekt lab-utensiliën. Ook kan dure nieuwe apparatuur via lease worden aangeschaft via Pivot Park mits het bedrijf in kwestie deze apparatuur met bijbehorende service en begeleiding openstelt voor derden. Pivot Park heeft daarnaast een scala van bedrijven die ondersteuning met analysemethoden commercieel aanbieden (bv. LCMS van Glycomscan; NMR van Eurofins; HTS en H2L werk van PPSC).

Synergie/samenhang met onderdelen

De 5 PharmaNL programmalijnen vormen een logisch samenhangend en sterk synergetisch programma dat de noodzakelijke randvoorwaarden voor succes van medicijn en medicijnproductie technologie innovaties met elkaar verbindt. Deze randvoorwaarden zijn een toegankelijke hoogwaardige infrastructuur, Incubator support van hoge kwaliteit, beschikbaarheid van ready-to-go vestigingsplaatsen en beschikbaarheid van gekwalificeerd personeel. Programmalijn 2 Shared development infrastructuur heeft de volgende verbindingen met de andere programmalijnen:

- Programmalijn 1 – Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)
  Een sterke, open shared R&D&I-infrastructuur die voorziet in state-of-the-art en in sommige gevallen state-of-the-future equipment en voorzieningen is van groot belang om medicijn en medicijnproductie technologie innovaties sneller, effectiever, duurzamer en tegen lagere kosten naar de markt te brengen. Zo zal het project 'Nanomedicine library production & screening' snelle ontwikkeling van nanomedicijnen mogelijk maken tegen aanmerkelijk lagere kosten waardoor mogelijkheden ontstaan voor kleine startups en MKB-ers. En zo biedt de Advanced Fermentation Facility kansen voor ontwikkeling van groenere medicijn productietechnologieën en zo voorziet Bioanalysis Laboratory Assen in de behoefte van MKB-ers in Noord-Nederland voor laagdrempelige bio-analytics noodzakelijk om medicijn ontwikkeling te versnellen en de financiële druk te verlagen.

- Programmalijn 3 – Incubator versterking
  Een sterke, open shared R&D&I-infrastructuur is een essentiële voorwaarde om de innovatieve ideeën van (prille) ondernemers naar de markt te brengen. De samenhang tussen deze twee programmalijnen is dan ook hecht. De 5 geselecteerde projecten zijn passende voorbeelden die voorzien in de behoefte van (prille) ondernemers om laagdrempelig toegang te hebben tot hoogwaardige infrastructuur.

- Programmalijn 4 -Ready-to-go vestigingsplaatsen
  Programmalijn 4 is nauw verbonden met programmalijn 2. Zo is de garantstelling die deze programmalijn biedt voor investeerders essentieel om te investeren in Multi-tenant gebouwen. Deze Multi -tenant gebouwen zijn de typische locaties waar nieuwe shared R&D&I infrastructuur wordt geïnstalleerd.

- Programmalijn 5 – Human Capital groei
  De open shared R&D&I-infrastructuur biedt uitstekende mogelijkheden voor bijvoorbeeld state-of-the-art hybride leeromgevingen die gericht zijn op opleidingen met een flink been in de praktijk. De open infrastructuur zal ook efficiënt worden ingezet om mensen kennis te laten maken met de vaak zeer ingewikkelde apparatuur waardoor ze sneller door de onboarding bij een bedrijf komen en sneller productief zijn. En scholen en universiteiten kunnen de open R&D&I-infrastructuur inzetten om leerlingen te enthousiasmeren om voor deze sector te kiezen. Hierbij wordt ook zorggedragen voor het aanbieden en verhogen van het aantal leer-werkplekken binnen de farmaceutische sector.

Samenvatting: Doel, aanpak, deliverable, tijdslijn, betrokken partijen.

Programmalijn 2: Versterken Shared Development Infrastructuur	
Doel	Gecoördineerd versterken, uitbreiden en openstellen van de beschikbare shared R&D&I-infrastructuur, om daarmee verdienvermogen en concurrentiekracht van de Nederlandse farmaceutische waardeketen te vergroten.
Plan van Aanpak	Vaststellen welke investeringen vanuit mogelijk verdienpotentieel de meeste kansen bieden voor de Nederlandse economie (GAP-analyse) en deze vervolgens gericht stimuleren en versterken.
Deliverable	1. Gap analyse welke hiaten in de bestaande R&D&I-infrastructuur in kaart brengt resulterend in prioriteitstelling. 2. Operationeel, open infrastructuur programma voor gerichte ondersteuning van gewenste infrastructurele investeringen. 3. Verbinding maken met programmalijn 5 voor: • Hybride leeromgevingen met betrekking tot specifieke kennis en vaardigheden voor werken in de laboratoriumomgeving waar geneesmiddelen worden ontwikkeld. • Opzetten van scholingstrajecten zodat cursisten verantwoord leren omgaan met de zeer geavanceerde processing apparatuur in de farmaceutische sector.
Tijdslijn	2022-2030
Betrokken partijen	Leiden Science park, Pivot Park Oss, Campus Groningen / Life Cooperative, VWS, FAST, Radboud, TU Eindhoven en MSD

PROGRAMMALIJN 3 - INCUBATOR VERSTERKING

Concrete activiteiten

Doel van programmalijn 3 is het versterken en meer complementair maken van de Nederlandse farmaceutische incubator faciliteiten om als internationale benchmark te fungeren. Hiermee wil PharmaNL een internationaal sterk vestigingsbeleid realiseren dat competitie biedt tegen internationaal opkomende vestigingsplaatsen zoals bijvoorbeeld Boston en San Francisco. PharmaNL wil Nederland tot een van de meest aantrekkelijke vestigings- en doorgroeilocaties maken voor innovatieve geneesmiddelen innovatie en productie en is complementair aan de reeds bestaande 'attractors' zoals de aanwezigheid van EMA en de beschikbaarheid van een hoogwaardige kennisinfrastructuur binnen een geografisch klein en goed ontsloten gebied. Het vergroten van de vestigingsattractiviteit wil PharmaNL realiseren door een gerichte synergetische coördinatie, verbinding en versterking van opstartende en bestaande incubatoren met hoogwaardige bedrijfskundige, academische, klinische, industriële en regulatoire kennis en expertise. In deze programmalijn wordt de support, capaciteit en kwaliteit van startende en bestaande incubators in Nederland opgewaardeerd. Dit met als doel zowel alle PharmaNL gefinancierde initiatieven daadwerkelijk fit-for-purpose te maken voor de beoogde marktfinancierbaarheid, effectieve go-to-market en uiteindelijke een duurzaam succesvolle commercialisatie/exploitatie, alsmede om vergelijkbare ondersteuning structureel beschikbaar te maken voor andere farmaceutische start- en scale-ups. Hierbij is de doelstelling van PharmaNL om de attritie (minder uitval in verschillende R&D&I fasen) van medicijn- en productie-ontwikkelingen te verlagen van de huidige 90% naar c.a. 75%[21]. Met de kennis die er over de verschillende incubators en innovatielaboratoria binnen het PharmaNL-consortium aanwezig is, moet het mogelijk zijn om best practices op papier te zetten en dedicated 'innolabs' op een bepaald thema in de verschillende delen van het land neer te zetten. Op deze manier worden focuspunten aangebracht, voorkom je grote dubbelingen en wordt het 'systeem' schaalbaar.

PharmaNL zal dit realiseren via de volgende 6 activiteiten (zie bijbehorend Term sheet in bijlage 3):

1. Het - onder voorwaarden - beschikbaar maken van **financiële middelen** ('validatie tickets' van €50K tot maximaal €100K) waarmee startups/initiatieven bijvoorbeeld noodzakelijke experts kunnen inschakelen, zaken als de IP- of regulatoire-strategie kunnen laten toetsen of uitwerken.
2. **Kennisdeling en best-practice sharing** tussen incubators versterken en faciliteren (incl. financiële middelen om dit te kunnen doen). Een heel belangrijk onderdeel daarbij is het versterken- en door incubators laten delen van kwalitatief goede **begeleidingsexpertise** (domein experts, ervaren ondernemers, etc.).
3. **Instellen expert commissie optimale selectie:** een geoptimaliseerde aanpak voor strakke (door-)selectie van ondersteunde innovaties, met juiste experts/ondernemers en met juiste focus (andere bril dan alleen de block buster strategie).
4. **Betere leadgeneratie** (het vergroten van de instroom van kwalitatief goede leads).
5. Helpen realiseren, optimaliseren en verder op- of uitbouwen van **incubator faciliteiten en diensten** om interactie en learning-by-doing/-sharing te faciliteren.

[21] https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/be/Documents/life-sciences-health-care/Deloitte%20Belgium_Early%20Value%20Assessment.pdf; https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17460441.2013.768984; https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/7611/reducing-attrition-drug-discovery-role-biomarkers/

6. Het in **kaart brengen en ontsluiten van de middelen, voorzieningen en diensten/dienstaanbieders die momenteel al beschikbaar zijn voor de incubator fase** (reeds bestaande initiatieven/commerciële diensten).

Nederland heeft versnipperd al een schat aan kennis, kunde en ervaring beschikbaar binnen de key farmaceutische hubs in Leiden (het Leiden Bio Science Park met haar LSH-incubator unlock), Groningen (PharmaPortal), Oss (Pivot Park) e.a. en binnen de in Nederland gevestigde farmaceutische industrie (Ardena, Aspen, Innosyn, Janssen, Symeres, etc.). Het Leidse unlock_ heeft bijvoorbeeld al vier draaiende incubatieprogramma's: een activatieprogramma om studenten en staf van kennisinstellingen meer ondernemend te laten denken. Een pre-incubatieprogramma om potentiële ondernemers te helpen van idee tot BV (en vaak een kleine investering), een incubatieprogramma om kleine bedrijven te helpen naar een eerste grote investering en/of klant en een acceleratieprogramma om de bedrijven te helpen schalen naar grootschalige investeringen en de wereldmarkt. Unlock_ zelf is een samenwerking van 10 partijen, die gezamenlijk de triple helix afdekken.
Groningen (PharmaPortal) heeft ook een draaiend incubatorprogramma dat 4 jaar loopt en hierin hebben van de 24 startende spin-offs er 8 de beoogde investering opgehaald (totaal € 10 miljoen) men heeft grote ambities om dit verder uit te bouwen de komende 4 jaar vanuit het Pharma Incubation North.
Pivot Park (Oss) heeft veel kennis en appratuur op het voormalige terrein van Organon (Pivot Park). Ook hosten zij de Venture Challenge van NWO[22]. Vanuit deze locatie is veel bedrijvigheid ontstaan en aangetrokken. Pivot Park heeft een unieke positie in Nederland en fungeert als (inter)nationale aantrekkingsplek voor startende bedrijven om zich te vestigen in een bestaand ecosysteem en huisvestigingsfaciliteiten. Startende bedrijven vestigen zich op Pivot Park en maken gebruik van de reeds aanwezige faciliteiten en kunnen hier ook doorgroeien en hun product laten produceren. Als incubator kan Pivot Park deze rol verder ontwikkelen. Pivot Park heeft als opstartende incubator nog niet alle faciliteiten om de bedrijven hierin te ondersteunen en ook regionaal is hierin nog niet voorzien. Pivot Park zal daarom niet alleen investeren in incubator begeleiding maar ook in opschaling van open access labs met benodigde clean rooms en andere faciliteiten voor startups. Via PharmaNL worden de incubators in staat gesteld om deze programma's en ervaringen te delen met andere incubators en vice versa.

Ook met de komst van de EMA (European Medicine Agency) wordt Nederland een serieuze optie voor partijen om zich te vestigen. De expertise is er, maar een centraal doordachte en gecoördineerde beschikbaarstelling van ondersteuning aan medicijninnovaties ontbreekt momenteel.

Voor startende ondernemingen en MKB's, maar ook voor ondernemende academici blijkt het lastig te zijn om de juiste kennis en adviezen op het goede moment beschikbaar te hebben. PharmaNL zorgt ervoor dat zij in de incubators gebruik kunnen gaan maken van de frequente aanwezigheid/bereikbaarheid van een sterk incubatieteam, coaches en experts en ook de voorzieningen. Deze incubatieteams moeten uitgroeien tot zogenaamde innovatiemakelaars die ingezet kunnen worden binnen de PharmaNL-incubatoren. Hiermee wordt kennis en kunde gedeeld en ontstaan goede inzichten in de (on)mogelijkheden van de incubatoren. Daarnaast biedt PharmaNL (toegang tot) dedicated trainingen, workshops en courses op een breed aantal terreinen, zowel generiek als sector LSH specifiek.

---

[22] *https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/venture-challenge*

Het totale programma is afgestemd op de behoeften van de individuele deelnemer. Bij de start vindt er een zogeheten 0-meting plaats. Met behulp van de Healthcare Innovation Cycle[23] beoordeelt het incubatieteam hoe de innovator/ondernemer, het businessplan en de onderneming ervoor staan. Na deze meting worden er op maat, specifiek voor de ondernemer en uitgaande van de levensfase (startup) waarin de onderneming zich bevindt, afspraken gemaakt. Het incubatie team bepaalt samen met de startende ondernemer de doelstellingen die de deelnemer dient te behalen gedurende het programma, of formuleert in ieder geval een aantal milestones. Behalen van de vastgestelde doelstellingen is één van de voorwaarden voor het continueren van de deelname aan het incubatieprogramma. Het doel is om de startups binnen de beperkt beschikbare tijd klaar te stomen voor een volgende stap.

PharmaNL – in nauwe samenwerking met FAST - zal daarom op nationaal niveau als makelaar en matchmaker boven de regionale incubators gaan optreden en gaan borgen dat de juiste kwalitatief hoogwaardige coaching capaciteit bestaande uit ervaren captains-of-industry, domeinspecialisten uit de farmaceutische industrie en relevante topwetenschappers, beschikbaar komt voor de regionale begeleiding van startups.

Het is van groot belang dat innovators en ondernemingen voldoende zekerheid krijgen dat zij aan het einde van hun verblijf binnen een incubator kunnen doorstromen naar tijdig beschikbare en passende huisvesting en/of te bebouwen percelen binnen Nederland (synergie met programmalijn 4). Vanuit PharmaNL wordt er dan ook ingezet op het beschikbaar doen komen van voldoende (commercieel) aanbod van gebouwen met de juiste vergunningen en voorzieningen. Enerzijds is dat van groot belang om de doorstroom te waarborgen, anderzijds heeft PharmaNL er belang bij dat succesvolle doorstromers in Nederland blijven en blijven bijdragen aan het verdienvermogen van Nederland. Uiteindelijk is de insteek om een selecte groep internationaal succesvolle startups met sterke opschaalpotentie te creëren en te laten uitgroeien tot sterke LSH-ondernemingen die hun vaste plek in Nederland vinden. Hiermee verstevigen wij de propositie en daarmee aantrekkingskracht van de topsector LSH in Nederland.

Deliverables:

1) Een in kaart gebrachte Nederlandse incubator infrastructuur versterken (startend met Groningen, Leiden, Oss en geeft nog ruimte voor nieuwe toetreders), met aansluitend een nationaal gecoördineerde incubator versterking via het gericht aanvullen van middelen, capaciteiten en kwaliteiten, het realiseren van synergiën, het uitwisselen van best practices en het verbinden van de meest waarde toevoegende incubator support aan iedere PharmaNL ondersteunde geneesmiddelinnovatie binnen de incubator-fase.
2) Het inrichten van een gecoördineerde nationale structuur van top-incubatoren ten behoeve van:
   - Preklinische spin-off en ontwikkeling van nieuwe medicijnen en therapieën;
   - Faciliteiten voor medicijn ontwikkeling;
   - Procestechnologie, (bio)synthese, en verduurzaming van Active Pharmaceutical Ingredients (API) productie, verduurzaming.
3) Een samen met de Nederlandse incubator infrastructuur ontwikkelde methodiek voor een optimale begeleiding van spin-off naar private financierbaarheid, go-to-market en scale-up in samenwerking met industriële PharmaNL partners.

[23] *www.cimit.org - NAVIGATING THE HEALTHTECH INNOVATION CYCLE*

4) Succesvolle doorgroei van 3 scale-ups per jaar naar Ready-to-go vestigingsplaatsen op structurele basis.

Aanleiding probleem/kans uit de probleemanalyse

Zoals hierboven beschreven is het voor startende en MKB-bedrijven, alsmede voor ondernemende academici lastig om aansluiting te vinden bij gewenste infrastructuur of om de juiste kennis en ervaring op het goede moment beschikbaar te hebben.
Mede hierdoor is het percentage bedrijven dat daadwerkelijk tot een succesvolle farmaceutische onderneming en sterk opschaalbare business uitgroeit beperkt in Nederland.
De Nederlandse incubatoren zijn van goede kwaliteit, maar hebben onvoldoende capaciteit en middelen om te voldoen aan de daadwerkelijke ondersteuningsbehoefte van innovators en startups, waardoor innovaties het stadium van private financierbaarheid, de markt en de patiënt vaak niet bereiken en al helemaal niet de capaciteit om de ervaringen en programma's nationaal te delen.
Door de inrichting en inzet van zogenaamde kennismakelaars – ervaren en bewezen succesvolle begeleidende coaches en teams die verbonden zijn aan de volledige incubator infrastructuur– en het Nederland breed gecoördineerd ontsluiten van lessons learned en best practices zal PharmaNL de bestaande incubatoren versterken, waar noodzakelijk de oprichting van nieuwe incubatoren faciliteren en meer samenhang en coördinatie in het Nederlands incubator landschap aanbrengen door – in hechte samenwerking met FAST - als makelaar/matchmaker op te treden. Als gevolg zullen meer farmaceutische innovaties en startups fit-for-purpose worden gemaakt op alle voor succesvol ondernemerschap relevante aspecten en zal het percentage innovaties dat daadwerkelijk de markt en patiënt bereikt toenemen.

Mechanisme voor verbetering verdienvermogen NL

Door de PharmaNL coördinatie en support aan incubators en de verbeterde ontsluiting en activatie van de binnen de Nederlandse farmaceutische waardeketen aanwezige expertise worden lokale incubator faciliteiten en initiatieven structureel versterkt, wordt meer focus gecreëerd en overlap gereduceerd. Door competenties, aanwezige infrastructuur en begeleidingscapaciteit van incubator-programma's te versterken, groeperen en gelijktijdig te verbeteren, kunnen innovaties en startups versneld tot voortgang komen, een sterkere opschaalpotentie realiseren en bijdragen aan het verdienvermogen van Nederland. Binnen Nederland worden (versnipperd) financieringsmogelijkheden geboden voor bedrijven vanuit MIT-gelden, TTT-regelingen en bijvoorbeeld vroegefasefinanciering, maar hier zit vaak geen synergie in en is men afhankelijk van openstellingen en beoordelingstermijnen. Daarbij ontbreekt het in deze regelingen aan een goede inhoudelijke begeleiding op product-ontwikkelstrategie naast alle aspecten van het ondernemerschap. Door een synergie te waarborgen vanuit PharmaNL worden Incubator-programma's beter aangesloten bij de lokale sterktes en strategische keuzes binnen Nederland. Om een succesvolle doorgroei te bereiken is het belangrijk dat er vroege screening en advisering plaatsvindt vanuit industriële standaarden. Onderzoekers met revolutionaire ideeën zijn over het algemeen onbewust onbekwaam op het vlak van strategische productontwikkeling en ondernemerschap en maken – zonder gedegen begeleiding – veelvuldig suboptimale keuzes waardoor de commerciële potentie van hun innovaties negatief wordt beïnvloed of niet wordt gerealiseerd. Daarom faciliteert PharmaNL de vroege en gerichte inzet van intensieve, hoogwaardige begeleiding, kennis en ervaring, in combinatie met financiële ruimte voor de gerichte inzet van essentiële externe expertise. Dit geborgd door een centraal en goed bestuurbaar proces van monitoring van voortgang zal leiden tot een betere leadgeneratie.

Vanuit PharmaNL wordt een nationale visie ontwikkeld waarin een gecentraliseerd overzicht van de sterktes van de diverse hubs en campussen een belangrijke rol speelt. Door dit totaaloverzicht, nationale coördinatie en een gerichte clustering en versterking van kwaliteiten en capaciteiten kunnen innovaties en startups aan de juiste incubators worden verbonden en aansluitend op hun development en groeistrategie beschikken over het juiste ecosysteem en support-faciliteiten. Dit alles draagt bij aan een hoger aantal innovaties dat succesvol de markt bereikt, een effectieve internationale exploitatie realiseert en op die wijze bijdraagt aan het toekomstige verdienvermogen van Nederland. De versterkte incubator infrastructuur zal Nederland ook aantrekkelijk maken als vestigingsland voor farmaceutische startups, waarmee een bijkomende economische impact wordt gerealiseerd.

Aansluiting ecosysteem

Binnen het incubator-programma worden best practises ontsloten en versterkt en ontstaat een vliegwiel aan expertise dat via PharmaNL gecoördineerd wordt ontsloten voor en toegevoegd aan de Nederlandse farmaceutische incubators. Doordat reeds binnen het ecosysteem aanwezige kennis en expertise beter wordt ontsloten, versterkt en benut, is aansluiting op het ecosysteem juist een inherent aspect van de gekozen aanpak. Er wordt een kwalitatieve versterking van de bestaande incubator infrastructuur gerealiseerd, gebaseerd op een coalition of the willing: een netwerk van gevestigde experts op deelgebieden die de hier geschetste visie op therapieontwikkeling delen en die in een fluïde, informele setting bereid zijn hun expertise in te zetten.

Enkele illustratieve voorbeelden van te versterken incubator infrastructuur zijn:

- **Pharma Incubation North (incl. InnoLabs)** is gestart met support uit regionale fondsen (50% cofinanciering op programmakosten en 15% cofinanciering op investeringskosten) en het ontwikkelen van nieuwe veilige productietechnologieën voor generieke API's en finished dosage forms. Zie bijgevoegd voorbeeldproject (bijlage 1) en steunverklaring (bijlage 2).
- **Pivot Park** Incubator voor geneesmiddel startups op het gebied van oncologie, zeldzame aandoeningen en productietechnologie innovaties. Begeleiding vanuit de BOM in combinatie met VC's en grote farmaceutische bedrijven die aansluiting kunnen vinden bij deze ontwikkelingen. Uitvoer campusontwikkeling voor incubatorruimte.
- **Leiden Bio Science Park** – unlock_ uitbouwen en bestaande programma's nationaal delen om startups te begeleiden in doorgroei en daarmee ook ruimte creëren voor de volgende groeifase van productieprocessen voor de medicijnontwikkeling (klinische testen en opschaling).

PharmaNL brengt focus op en coördinatie tussen het type hierboven benoemde faciliteiten aan om de nadelen van de huidige regionale versnippering weg te nemen en impact en efficiëntie te verbeteren.

Synergie/samenhang met de andere programmalijnen

Programmalijn 3: 'incubator versterking' is onderdeel van een nauw verweven programma dat borgt dat kansrijke maar (nog) niet privaat financierbare innovaties de extended valley-of-death kunnen overbruggen en daarna – privaat gefinancierd – kunnen worden uitontwikkeld, geproduceerd en geëxploiteerd in Nederland. Naast de inhoudelijke kennis en kunde die (prille) ondernemers nodig hebben om gedefinieerde en door de beoordelingscommissie uitstekend bevonden ideeën vanuit de DIMA-projecten uit programmalijn 1 op te pakken, wordt vanuit programmalijnlijn 2 de benodigde shared research infrastructuur versterkt en ontsloten. Naast het kunnen doorgroeien als ondernemer zijn ook geschikte en tijdig beschikbare vestigingsplaatsen en een voldoende volume aan juist

geschoolde arbeidskrachten nodig. Deze laatste twee aspecten worden gerealiseerd vanuit programmalijnen 4 en 5.

Samenvatting: Doel, aanpak, deliverable, tijdslijn, betrokken partijen.

Programmalijn 3: Incubator Versterking	
Doel	Het gericht versterken en aanbrengen van focus bij en synergie tussen regionale incubators binnen de farma-sector. Deze fit-for-purpose te maken om farmaceutische innovaties effectief en doelmatig naar marktfinancierbaarheid en een effectieve go-to-market te brengen.
Plan van Aanpak	Opstellen en delen van programmalijnen voor en tussen top-incubators en deze incubators versterken en doelmatig inrichten gericht op kunde en kennis binnen de regio (aansluiting onderzoeksrichtingen, door aanwezige industrie, en domeinspecialisten, en topwetenschappers, maturiteit van de spin-off) om snel en efficiënt door te groeien.
Deliverable	1) Inventariseren en uitwerken programmalijnen incubatoren. 2) In 3-4 jaar minimaal 3 top-incubatorprogramma's aligned en versterkt zoals in Oss (Pivot Park preklinisch), Leiden (unlock_ bedrijven uit alle levensfasen) en Groningen (spin-off productietechnologie en GMP-ruimte). 3) Uitbouwen van minimaal 3 aanpalende incubator-programma's met het borgen en delen van kennis. 4) Succesvolle doorgroei van 3 scale-ups per jaar naar Ready-to-go vestigingsplaatsen op structurele basis.
Tijdslijn	2022-2030
Betrokken partijen	Pivot Park Oss, Life Cooperative, Campus Groningen, unlock_, LUMC, FAST, Aspen, Janssen

PROGRAMMALIJN 4 – READY-TO-GO VESTIGINGSPLAATSEN

Concrete activiteiten

Via programmalijn 4 beoogt PharmaNL te borgen dat succesvolle medicijn en medicijn productietechnologie innovaties die ook daadwerkelijk tot productie en exploitatie in Nederland kunnen komen. Dit wil PharmaNL realiseren door de barrières voor het vestigen van farmaceutische bedrijven in Nederland te minimaliseren via het faciliteren van 'ready-to-go' vestigingsplaatsen. In Nederland zijn voldoende grondpercelen beschikbaar. Voordat een perceel echter geschikt en beschikbaar is voor een vestigend farmaceutisch bedrijf dienen de juiste vergunningen aanwezig te zijn, moeten milieu-, stikstof- en/of PFAS-toetsen worden uitgevoerd en soms dient de bodem te worden gesaneerd. Door deze factoren is de realisatietijd van bouwpercelen met de juiste vergunningen alsmede van generieke farmaceutische lab- en kantoorfaciliteiten lang. Dit terwijl nieuwe farmaceutische producten een snelle go-to-market vereisen, om de vitale eerste IP beschermde fase optimaal te kunnen benutten. Door het specifieke karakter van farmaceutische percelen zijn grondeigenaren niet bereid om hierin te investeren voordat er een concrete marktvraag is. Het verleden heeft laten zien dat bij een niet tijdige beschikbaarheid van ready-to-go

vestigingsplaatsen voor farmaceutische bedrijven al snel wordt gekozen voor een ander vestigingsland. Ook bij uitbreiding van reeds in Nederland gevestigde farmaceutische bedrijfslocaties doet zich een probleem voor.
De milieuvereisten in Nederland resulteren in meerkosten in vergelijking tot realisatie van dezelfde uitbreiding in landen als China en India. Dit kostenverschil speelt een wezenlijke rol bij uitbreidingslocatie keuzes (zie ook figuur 2 op pagina 11).

PharmaNL is voornemens de voorgenoemde verstorende factoren zo veel als mogelijk weg te nemen. Dit wil PharmaNL realiseren door 'rode loper' teams samen te stellen (bij de provincie en/of gemeente) die ervoor zorgen dat alle voorbereidende werkzaamheden voor het gebruiksklaar maken van het perceel worden geleverd bij de grondeigenaar. Daarnaast wil PharmaNL ervoor zorgen dat Multi-tenant gebouwen (zoals bijvoorbeeld incubators en gedeelde laboratoria-, vergader- en kantoorruimtes) beter kunnen worden gerealiseerd in Nederland. Farmaceutische hubs en campussen hebben op zich de bereidheid om te investeren in Multi-tenant gebouwen, maar slagen er structureel niet in om bancaire financiering te verkrijgen voor dit type investeringen. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt doordat op het moment van planvorming vrijwel per definitie nog onzekerheid bestaat over de volledige portefeuille aan uiteindelijke huurders. Het resultaat is een aanhoudende mismatch tussen vraag en aanbod van voldoende geschikte farmaceutische Multi-tenant gebouwen. Via het beschikbaar stellen van een garantstellingsregeling wil PharmaNL investeerders de mogelijkheid bieden om te investeren in deze gebouwen.

PharmaNL stelt financiële middelen beschikbaar in de vorm van een **open tender**, een **subsidie** en een **garantstelling** (zie bijbehorend Term sheet in bijlage 3). Hieronder zijn de verschillende activiteiten die uitgevoerd worden concreet beschreven:

1. **In kaart brengen van beschikbare vestigingsplaatsen**

   In nauwe samenwerking met FAST, wordt de aankomende behoefte - qua aard en volume - van farmaceutische vestigingsplaatsen in Nederland en het in de markt beschikbare en in voorbereiding zijnde volume aan ready-to-go vestigingslocaties in kaart gebracht en behouden.

2. **Het gebruiksklaar maken van percelen voor farmaceutische productielocaties**

   PharmaNL wil grondeigenaren, provincies en/of gemeentes de mogelijkheid bieden om via een open tender vrij beschikbare percelen gebruiksklaar te maken voor de toekomstige vestiging van één of meer farmaceutische productielocaties. Op basis van de aankomende behoefte, die wordt geïnventariseerd vanuit punt 1 (in kaart brengen van vestigingsplaatsen) schrijft PharmaNL 2 keer per jaar een open tender (aanbesteding) uit voor het gebruiksklaar maken van een x-aantal m^2 perceel. Met behulp van de financiering kan de perceelaanbieder milieu-, stikstof- en/of PFAS-toetsen uitvoeren, de grond saneren, milieuvergunningen aanvragen en/of het bestemmingsplan wijzigen, etc., om zo het perceel gebruiksklaar te krijgen voor vestigende farmaceutische productielocaties. Met behulp van deze financiering beoogt PharmaNL de realisatietijd van bouwpercelen met de juiste vergunningen alsmede van generieke farmaceutische lab en kantoorfaciliteiten te verkorten. De opdracht voor het gebruiksklaar maken van het perceel bedraagt maximaal € 2.000.000 en is beschikbaar voor alle relevante partijen (bedrijven, private investeerders, onderzoeks- en kennisinstellingen en publieke organisaties). Daarnaast zal PharmaNL ook de grondbezitters betrekken bij het bouwklaar maken van de percelen om eventuele vestigingsbarrières vroegtijdig te detecteren. Deze open tender zal uitgevoerd en gemonitord worden door ZonMw.

Als belangrijkste voorwaarden voor de open tender geldt:

- In aanmerking komende projecten zijn investeringsplannen van provincies, gemeenten of andere investerende partijen gericht op het gebruiksklaar maken van percelen voor de toekomstige vestiging van een of meer farmaceutische bedrijven.
- Ondersteunde percelen worden aan belangstellende farmaceutische partijen op open, transparante en niet-discriminerende basis beschikbaar gesteld. De prijs die voor het gebruik of de verkoop van de percelen wordt berekend, stemt overeen met een marktprijs.
- Nadat de investering is voltooid, blijft het perceel in het betrokken gebied behouden voor de vestiging van farmaceutische bedrijven gedurende ten minste vijf jaar. Een en ander staat er niet aan in de weg dat vergunningen, installaties of uitrusting die in deze periode verouderd of defect raken, worden vervangen, op voorwaarde dat het perceel als farmaceutische vestigingslocatie gedurende de betrokken minimumperiode in het bewuste gebied behouden blijft.
- De aanvrager verkeert niet in financiële moeilijkheden.

De volgende kosten komen in aanmerking vanuit de ready-to-go vestigingsplaatsen open tender:

- De kosten van de investeringen in materiële en immateriële activa die bijdragen aan het gebruiksklaar maken van percelen voor toekomstige vestiging van één of meer farmaceutische productielocaties in Nederland.
- De geraamde loonkosten die samenhangen met het gebruiksklaar maken van het perceel.
- Saneringskosten die milieuschade herstellen door verontreinigde terreinen te saneren.

De ready-to-go vestigingsplaatsen open tender bedraagt:

- Een maximaal bedrag van € 2.000.000,- per project.

De aanvraag- en beoordelingsprocedure van de ready-to-go vestigingsplaatsen werkt als volgt:

- Call-in-call-regeling totdat beschikbare budget per jaar is bereikt (± € 10,5 miljoen) of 45 locaties (in de totale projectperiode) zijn gerealiseerd, conform deliverable projectvoorstel. De aanvraag bevat een specificatie van de essentiële eisen die benodigd zijn om het perceel vestiging klaar te krijgen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het PharmaNL ready-to-go vestigingsplaatsen aanvraagformulier.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van de aanbestedingsopdracht.

Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts en beoordeeld op de volgend criteria:

1. Relevantie van het perceel voor de vestiging van farmaceutische bedrijven in Nederland.
2. Benodigde activiteiten voor het gebruiksklaar maken van het perceel.
3. Economisch voordeel voor de regio.
4. Exploitatiewinst van de vestiging.
5. Vestigingstijdsplan.
6. Belemmeringen op het perceel voor het vestigen van farmaceutische bedrijven.
7. Risicoanalyse voor omwonenden en regio.
8. Bestemmingsplan.

9. Duurzaamheid perspectieven.
10. Aansluiting op de doelstellingen van PharmaNL.

3. Uitbreiding van farmaceutische productie- en R&D-locaties

PharmaNL wil een subsidieregeling aanbieden voor de uitbreiding van farmaceutische productie- en R&D-locaties. De milieuvereisten in Nederland voor het vestigen van farmaceutische locaties zijn hoger in vergelijking tot de realisatie van dezelfde uitbreiding in andere Europese landen. Het gevolg hiervan is dat de vestiging in Nederland bepaalde meerkosten met zich meebrengt. Dit kostenverschil speelt een wezenlijke rol bij de keuze van de uitbreidingslocatie. Om deze reden biedt PharmaNL een subsidieregeling aan voor de projectkosten die een aanvrager maakt ten behoeve van de uitbreiding en verband houden met maatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming. De subsidie bedraagt maximaal € 750.000 en is beschikbaar voor alle relevante partijen (farmaceutische bedrijven, farma hubs, science parks, kennisinstellingen, gemeenten, provincies, etc.). De subsidieregeling voor uitbreidingsinvestering dient betrekking te hebben op investeringen ten behoeve van verduurzaming en milieubescherming die verder gaan dan de geldende EU-normen en aansluiten bij deel 7 van de AGVV (artikel 36 t/m 49). Ook het maximale subsidiebedrag is afhankelijk van de aansluiting van de uitbreidingsinvestering bij deel 7 van de AGVV. Deze subsidie zal uitgevoerd en gemonitord worden door ZonMw.

Als belangrijkste voorwaarden voor de subsidie geldt dat:

- In aanmerking komende projecten zijn uitbreidingsplannen van een farmaceutische productie- en of R&D-locatie in Nederland.
- Uitbreidingen dienen voor de start van de bouw een aanvraag bij PharmaNL in te dienen om in aanmerking te kunnen komen voor de subsidie.
- Enkel de projectkosten van de activiteiten komen in aanmerking voor subsidie welke betrekking hebben op het verhogen van de milieueisen zoals die gesteld worden in de geldende EU-normen.
- De aanvrager verkeert niet in financiële moeilijkheden.

De volgende kosten komen in een aanmerking voor een bijdrage vanuit de subsidieregeling:

- De kosten van de investeringen in materiële en immateriële activa die direct verband houden met uitbreidingsmaatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming.
- De geraamde loonkosten die direct en uitsluitend verband houden met het realiseren van de milieutechnische voorzieningen.
- Saneringskosten die milieuschade herstellen door verontreinigde terreinen te saneren.

De subsidie voor de uitbreidingskosten:

- Wordt bepaald aan de hand van de aansluiting van de uitbreidingsinvestering bij deel 7 van de AGVV.

De maximale subsidie bedraagt € 750.000,- per project.

Iedere subsidietoekenning is conditioneel. Bij aanvang van een voor subsidie in aanmerking komend project worden heldere KPI's gedefinieerd in samenspraak tussen de aanvrager en de uitbreidingssubsidie. Subsidie-uitbetaling vindt plaats in tranches en is gekoppeld aan het realiseren van voor gedefinieerde KPI's.

Bij het uitblijven van uitbreiding in Nederland zal de subsidieverstrekking worden gestopt en geldt een terugbetaalverplichting voor de reeds ontvangen en bestede subsidiebedragen.

De aanvraag- en beoordelingsprocedure van de uitbreidingssubsidie werkt als volgt:

- Tweejaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen, totdat het beschikbare budget per jaar is bereikt (± € 2,6 miljoen) of gestart is met 30 uitbreidingen (in de totale projectperiode), conform deliverable projectvoorstel. De calls bevatten een specificatie van de essentiële eisen die benodigd zijn voor de uitbreidingsmaatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het PharmaNL aanvraagformulier voor de uitbreidingsmaatregelen.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van subsidietoekenning.

Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts en beoordeeld op de volgend criteria:

1. Relevantie van de uitbreiding in Nederland.
2. Verhoging van de milieueisen zoals die gesteld worden in de geldende EU-normen.
3. Economisch voordeel van de uitbreiding voor aanvrager.
4. Economisch voordeel voor de regio.
5. Exploitatiewinst van de uitbreiding.
6. Uitbreidingstijdsplan.
7. Belemmeringen op het perceel voor het uitbreiden van het bedrijf.
8. Risicoanalyse voor omwonenden en regio.
9. Duurzaamheid perspectieven.
10. Aansluiting op de doelstellingen van PharmaNL.

4. Garantstelling voor farmaceutische laboratoria en multi-tenant gebouwen

Het PharmaNL programma heeft tot doel om barrières voor investeringen in de bouw van nieuwe open farmaceutische laboratoria en/of multi -tenant gebouwen in Nederland weg te nemen en deze beter (bancair) financierbaar te maken. Dit om succesvolle medicijn en medicijn productietechnologie innovaties ook daadwerkelijk tot productie en exploitatie in Nederland te laten komen. Met behulp van een garantstellingsregeling voor investeringen in generieke farmaceutische laboratoria en multi-tenant gebouwen wil PharmNL de financierbaarheid van deze gebouwen verbeteren. De regeling biedt bancaire financiers een garantie op betaling van maximaal 80% van de financieringskosten (rentebetaling) met een maximum van € 1.250.000 per garantie. Deze garantie staat garant voor de te betalen rentevoet van de bancaire financiering voor een maximale periode van 8 jaar en is beschikbaar voor alle relevante partijen. Deze garantstelling zal uitgevoerd en gemonitord worden door ZonMw.

Als belangrijkste voorwaarden voor de garantstelling geldt dat:

- In aanmerking komende projecten bestaan uit concrete, voorgenomen investeringen in de bouw van nieuwe open farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen waarvoor (bancaire) financiering benodigd is.
- Investeringen dienen voor de start van de bouw een aanvraag bij PharmaNL in te dienen om in aanmerking te kunnen komen voor de garantstelling.

- De regeling biedt (bancaire) financiers een garantie op betaling van de financieringskosten (rentebetaling) voor een periode van maximaal 8 jaar. De PharmaNL garantie dekt maximaal 80% van de financieringskosten (rentebetalingen).
- De aanvrager verkeert niet in financiële moeilijkheden op het moment van garantstelling.
- De aanvrager dient een marktconforme vergoeding voor de garantie aan PharmaNL te betalen.
- Synergie tussen de realisatie van multi-tenant gebouwen en de gerichte versterking van de Nederlandse shared O&O infrastructuur is een pré (zie programmalijn 2).

De volgende kosten komen in een aanmerking voor de garantstelling:

- De kosten van de investeringen in materiële en immateriële activa die direct verband houden met een investering in open farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen.

De garantie bedraagt:

- Een maximum van € 1.250.000 per garantie, maar niet meer dan 80% van de financieringskosten (rentebetalingen). Deze garantie staat garant voor de te betalen rentevoet van de bancaire financiering voor een maximale periode van 8 jaar.

De aanvraag- en beoordelingsprocedure van de garantstelling werkt als volgt:

- Twee keer per jaar wordt een calls-for-proposals geopend waar aanvragers een project voor garantstelling kunnen indienen, totdat het beschikbare budget is bereikt (€ 7,5 miljoen) of 6 aanvragen voor open farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen (in de totale projectperiode) zijn goedgekeurd, conform deliverable projectvoorstel. De calls bevatten een specificatie van de investeringsplannen die benodigd zijn voor investeringen in generieke farmaceutische laboratoria of multi-tenant gebouwen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het PharmaNL aanvraagformulier voor de garantstellingsregeling.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van garantie-toekenning.

Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, en beoordeeld op de volgend criteria:

1. Relevantie van de investering in Nederland.
2. Economisch voordeel van de investering.
3. Economisch voordeel voor de regio.
4. Beschikbaarheid van multi-tenant gebouwen in de regio.
5. Exploitatiewinst van de investering.
6. Investeringstijdsplan.
7. Concreet financieringsarrangementsvoorstel van bij voorkeur 2 banken.
8. Risicoanalyse.
9. Duurzaamheidsperspectieven.
10. Aansluiting op de doelstellingen van PharmaNL.

Omdat programmalijn 4 zich richt op het verbeteren van het vestigingsklimaat van farmaceutische bedrijven in Nederland wordt bewust gekozen voor een uiterst professionele en bedrijfsmatige inrichting. Deze is organisatorisch als volgt:

- Een onafhankelijk **Evaluatie Commissie** (EC). Deze EC zal bestaan uit een pool van erkende en ervaren onafhankelijke experts (clinici, farma-ondernemers, investeerders, ROMs en een vertegenwoordiger namens FAST) met een inhoudelijke diversiteit die een gedegen beoordeling mogelijk maakt. De PharmaNL initiatiefnemers zijn zich bewust van het belang van het onafhankelijk tot stand komen van goede beslissingen en legt daarom bij het besluit tot financiering een zwaarwegende adviesrol bij het EC. Het bestuur van de Stichting PharmaNL zal de EC-adviezen in beginsel volgen en omzetten in een formeel besluit en zal enkel interveniëren in geval van zwaarwegende redenen (bij ondeugdelijk onderzoek, inconsistentie of afwijking van de fonds doelstellingen). Voorstellen die negatief zijn beoordeeld door de EC kunnen niet alsnog door de Stichting PharmaNL worden aangemerkt voor subsidiering.

- Een onafhankelijk **Project Management Team** (PMT) bestaande uit leden van het PharmaNL consortium en de provincie of gemeenten. Dit team zal een 'rode loper' functie beoefenen die bijdraagt aan het versnellen van de vestiging van farmaceutische productie- en/of R&D-locaties. Het PMT draagt zorg voor een gedegen management en ondersteunt bij de inrichting van de programmalijn en de uitvoering van de vestigingsprojecten. Om een effectief vestigingsproces te realiseren zal het PMT (een deel van) ondersteunen bij activiteiten die bijdragen aan het versneld vestigen van farmaceutische bedrijven in Nederland. Hierbij kan het PMT ondersteunen bij het informeren van benodigde vergunningen, het uitvoeren van benodigde toetsen of helpen bij het opstellen van het bestemmingsplan. Voor ieder gehonoreerd project zullen aanvrager en het PMT bij aanvang een plan van aanpak opstellen waarin de optimale rolverdeling wordt bepaald.

  Het PMT heeft tot slot als opdracht (en het bestuur van de Stichting PharmaNL ziet daarop toe) dat bij het dagelijks operationeel beheer van de portefeuille aan gehonoreerde projecten een juiste balans behouden blijft tussen a) de vestgingsgebieden van farmaceutische bedrijven in Nederland, b) het mijden van risico en c) het dienen van de doelen van het PharmaNL initiatief en de Nederlandse maatschappelijke belangen.

Deliverables

- De hoofdeliverable is een passende beschikbaarheid van ready-to-go vestigingsplaatsen waarmee zich nieuw vestigende farmaceutische bedrijven en uitbreidingen van bestaande medicijn productiecapaciteit volledig kunnen worden gerealiseerd. Meer specifiek:
  - Het faciliteren van de realisatie van minimaal 45 ready-to-go vestigingspercelen voor preklinische, klinische en GMP-productiefaciliteiten die inzetbaar zijn voor farmaceutische bedrijven.
  - Het faciliteren van de realisatie van minimaal 30 farmaceutische uitbreidingsinvesteringen in Nederland (bouw gestart binnen programmaperiode).
  - Het faciliteren van minimaal 6 nieuwe open farmaceutische laboratoria en/of Multi-tenant gebouwen in Nederland (bouw gestart binnen programmaperiode).
- Realisatie (in nauwe samenwerking met FAST) van een effectieve coördinatiestructuur die zorgdraagt voor een periodieke monitoring en proactieve matching – qua volume en timing - tussen de (aankomende) behoefte aan farmaceutische percelen en gebouwen en de feitelijke beschikbaarheid van ready-to-go vestigingsplaatsen. De coördinatiestructuur dient uiterlijk medio 2023 operationeel te zijn (streefdatum: Q4 2022).

Aanleiding probleem/kans uit de probleemanalyse

De samenhangende activiteiten van het PharmaNL programma zullen resulteren in nieuwe bedrijvigheid en een verhoogde aantrekkelijkheid van Nederland als vestigingsland voor farmaceutische innovators en productiebedrijven. De economische waarde hiervan kan alleen in Nederland worden gerealiseerd als er ook voldoende ready-to-go vestigingslocaties voor deze extra activiteiten beschikbaar zijn op het moment dat vestigingskeuzes (moeten) worden gemaakt. Op dit vlak doen zich verschillende problemen voor.

Bedrijven die zich namelijk willen vestigen hebben over het algemeen geen probleem met het verkrijgen van de benodigde financiering. Eén van de voornaamste problemen waarmee vestigende farmaceutische bedrijven kampen is de lange wachttijd in Nederland voordat gestart kan worden met de bouw van een productie- en/of R&D-faciliteit. Deze lange wachttijd wordt voornamelijk veroorzaakt doordat de beschikbare percelen in Nederland niet over de benodigde vergunningen beschikken, er nog milieu-, stikstof- en/of PFOS-toetsen uitgevoerd moeten worden en/of de bodem gesaneerd moet worden. Doordat het vestigen in bijvoorbeeld Aziatische landen eenvoudiger, sneller en goedkoper verloopt, kiezen verschillende farmaceutische bedrijven ervoor om zich te vestigen in deze landen. Door Nederlandse percelen tijdig beschikbaar te maken voor vestigende bedrijven voorziet PharmaNL hierin een kans om het vestigingsklimaat van Nederland voor farmaceutische bedrijven aantrekkelijker te maken.

Een veel voorkomend probleem waar investeerders van farmaceutische multi-tenant gebouwen tegenaan lopen is gerelateerd aan de beschikbaarheid van bancaire financiering. Om dit type voorziening tijdig beschikbaar te kunnen maken voor nieuw vestigende bedrijven, is bij aanvang van de bouw van multi-tenant gebouwen per definitie niet de volledige bezetting aan huurders bekend. Bij een volle bezetting zou het multi-tenant pand namelijk geen verder absorptie vermogen meer hebben. Banken stellen echter een forse (vaak 50% tot 70%) contractueel vastgelegde bezetting als randvoorwaarde voor financiering van farmaceutische multi-tenant gebouwen. Dit belemmert een reguliere bancaire financiering en zorgt ervoor dat, ondanks een interesse en bereidheid van diverse farmahubs om multi-tenant gebouwen te realiseren, een blijvende mismatch tussen vraag en tijdige beschikbaarheid in stand. PharmaNL voorziet hier een kans omdat er wel degelijk projecten zijn waarin multi-tenant gebouwen voor de farmaceutische industrie succesvol zijn. Een goed voorbeeld is bijvoorbeeld Biopartner, de huisvestigingsorganisatie op het Leiden Bio Science Park (LBSP). Doordat PharmaNL een garantstellingsregeling aan wil bieden voor investeerders van multi-tenant gebouwen verwachten zij dat banken eerder geneigd zijn financiële ondersteuning aan te bieden. Doordat het risicoprofiel van farmaceutische bedrijven hoger is zal ook de tijdsduur van de garantstelling hieraan gekoppeld zijn.

Mechanisme voor verbetering verdienvermogen NL

Door voldoende vestgingslocaties beschikbaar te maken voor zowel de huisvesting van nieuwe kansrijke startups en scale-ups als voor de uitbreiding en/of vestiging van Nederlandse of buitenlandse farmaceutische ondernemingen, wordt nieuwe bedrijvigheid aan de Nederlandse economie toegevoegd c.q. gewaarborgd. Additionele vestiging van farmaceutische bedrijvigheid in Nederland brengt werkgelegenheid met zich mee, resulteert in extra belastinginkomsten en versterkt de Nederlandse aantrekkingskracht voor buitenlandse bedrijvigheid nog verder.

Aansluiting ecosysteem

De PharmaNL activiteiten in deze programmalijn zijn gericht op en toegankelijk voor alle relevante actoren in Nederland.

De financieringsmiddelen zijn gericht op investeren voor capaciteitsuitbreiding van farmaceutische productie- en R&D-locaties in Nederland, terwijl verdere groei van het Nederlandse ecosysteem waarde toevoegt aan de volledige waardeketen.

Synergie/samenhang met onderdelen (eventueel later)

Programmalijn 4 is nauw verbonden met programmalijn 1A, 1B, 2, 3 en 5. Om de economische waarde van het PharmaNL project volledig te benutten is programmalijn 4 essentieel. Zonder ready-to-go vestigingsplaatsen zullen bedrijven zich minder snel en eenvoudig vestigen in Nederland, of gevestigde bedrijven zullen elders investeren, waardoor innovaties gefinancierd via het Dutch Innovative Medicines Accelerator (programmalijn 1) financieel niet of minder zullen neerslaan in Nederland. Eveneens is de garantstelling voor investeerders essentieel om te investeren in multi-tenant gebouwen. Het zijn juist deze multi-tenant gebouwen die worden benut voor de realisatie van shared R&D infrastructuur en de incubator programma's uit programmalijn 2 en 3. Daarnaast zijn extra vestigingsplaatsen en Multi-tenant gebouwen alleen van nut als er in Nederland ook een voldoende omvangrijk en goed gekwalificeerd human capital beschikbaar is om de nieuwe bedrijfsactiviteiten te kunnen invullen (programmalijn 5). Het bovenstaande maakt programmalijn 4 tot een wezenlijk onderdeel van de integrale PharmaNL aanpak en geheel synergetisch aan de overige programma-activiteiten.

Samenvatting: Doel, aanpak, deliverable, tijdslijn, betrokken partijen.

Programmalijn 4: Ready-to-go vestigingsplaatsen	
Doel	Het realiseren van ready-to-go vestigingsplaatsen voor in Nederland vestigende en uitbreidende Nederlandse en Europese farmaceutische bedrijven en het faciliteren van open farmaceutische laboratoria en multi-tenant gebouwen voor startups en scale-ups.
Plan van Aanpak	- Realiseren van een coördinatie mechanisme voor een continue monitoring en matching van de vraag naar en het aanbod van extra farmaceutische vestigingslocaties. - Het bieden van een open tender voor het volledig gebruiksklaar maken van percelen voor toekomstige vestiging van een of meer farmaceutische productielocaties. De open tender bedraagt maximaal € 2.000.000,- per project, voor het gebruiksklaar maken van het perceel en is beschikbaar voor alle relevante partijen. - Het bieden van een subsidieregeling voor de uitbreiding van farmaceutische productielocaties. De regeling biedt een subsidie voor de projectkosten van de uitbreidingskosten die direct verband houden met maatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming, verder gaan dan de geldende EU-normen en aansluiten bij deel 7 van de AGVV. De subsidie bedraagt maximaal € 750.000,- per project. - Het bieden van een garantstellingsregeling om investeringen in open farmaceutische laboratoria en multi-tenant gebouwen financierbaar te maken.
Deliverable	- Effectief coördinatie mechanisme voor structurele vraag/aanbod matching.

	- 45 ready-to-go vestigingsplaatsen voor preklinische, klinische en GMP-productiefaciliteiten die algemeen inzetbaar zijn voor farmaceutische bedrijven. - Het faciliteren van de realisatie van minimaal 30 farmaceutische uitbreidingsinvesteringen in Nederland (bouw gestart binnen programmaperiode). - Het faciliteren van 6 open farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen in Nederland (bouw gestart binnen programmaperiode).
Tijdslijn	2022-2030
Betrokken partijen	Pivot Park, Groningen/Symeres, Biopartner/Leiden, projectontwikkelaars en gevestigde farma bedrijven.

PROGRAMMALIJN 5 – HUMAN CAPITAL GROEI

Concrete activiteiten

Een forse impuls aan de Human Capital agenda is nodig om de groei die het PharmaNL programma tot stand zal brengen, in combinatie met de aanhoudende reguliere groei van de sector, ook daadwerkelijk te kunnen realiseren.

PharmaNL richt zich daarom actief op de totstandbrenging van een coherent, versterkt, meer hybride en aan life-long-learning bijdragend opleidingsaanbod met internationale uitstraling.
Hierbij zal gericht worden voortgebouwd op het reeds aanwezige onderwijsaanbod en op specifieke initiatieven zoals dat van Stichting C3, verscheidene beroepsverenigingen, lokale MBO, Hogescholen en Universiteiten die al met de ontwikkeling van nieuwe curricula bezig zijn, op trainingsinstanties zoals Biotech Training Facility, 5.1.2e Futurelab, Life Cooperative, etc. PharmaNL zal in deze programmalijn het aanwezige scholingsaanbod verder inventariseren en – in nauwe samenwerking met FAST - gericht gaan versterken.

Daarbij ligt de focus op investeringen in additioneel en versterkt onderwijs dat aansluit op de bestaande opleidingen, en zal de samenwerking tussen bedrijfsleven en de onderwijssector structureel en landelijk gecoördineerd worden versterkt. Dit via de onderstaande concrete activiteiten (zie ook bijbehorende Term sheet in bijlage 3):

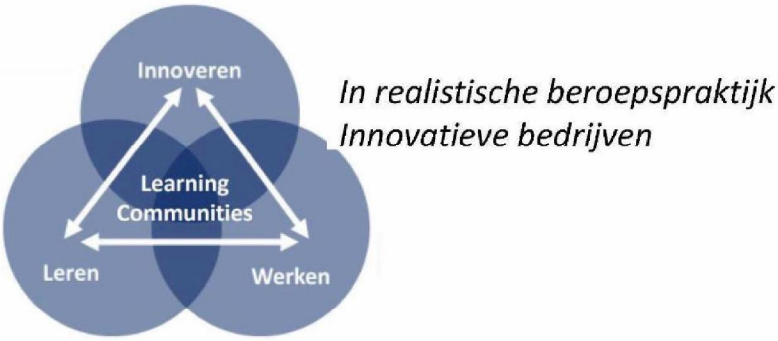
1. Het – in nauwe samenwerking met FAST – (helpen) organiseren van structurele **coördinatie, overleg en afstemming tussen de farmaceutische waardeketen en het onderwijsveld**
2. Het **realiseren van flexibele post MBO, -HBO en -academische onderwijsconcepten** die aansluiten bij de ontwikkelingen in de farmaceutische sector en de competenties die gevraagd worden van een farma-professional, alsmede het creëren van doorlopende leerlijnen voor horizontale verbreding en verticale ontwikkeling.[24]

[24] *Zie KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' p68: We need to train pharmaceutical, (bio) medical and health science students and develop research-oriented education programmes that cover the entire drug development pathway: from basic cell biology and target identification, drug synthesis, optimisation, safety, efficacy and effectiveness testing to marketing approval and cost-effectiveness analysis. It is important to note that these multidisciplinary programmes should not only be available to students in pharmaceutical sciences, but also for undergraduate (bio) medical and health science students, specialists and academic researchers.*

3. Het **bijdragen aan de totstandkoming van een passend life-long-learning aanbod** om duurzaam opleiden, het toe leiden van aankomende professionals en het behoud van zittende professionals binnen de farmaceutische sector te versterken.
4. Het **helpen realiseren en versterken van hybride leeromgevingen (learning centers)**, inclusief het **verhogen van het aantal leer-werkplekken** binnen de farmaceutische sector.
5. Het beschikbaar maken van **voorlichtingsmateriaal, stageplaatsen, schoolbezoeken en excursies etc.** om de instroom van leerlingen/studenten in relevante opleidingen te verhogen.
6. Het beschikbaar maken van een **Medicines Human Capital Growth subsidieregeling**, van waaruit een klein aantal door de onderwijsmarkt gedreven verbeter-initiatieven een bijdrage van tot 75% in de kosten kunnen verkrijgen (o.b.v. call-in-calls, te organiseren in nauwe samenwerking met FAST).
7. Het faciliteren van een **nationaal regulatoir kenniscentrum** – o.a. in samenwerking met bestaande regulatory science initiatieven op dit gebied, zoals Regulatory Science Network Netherlands - met als doel de kennis die benodigd is om markttoelating van een nieuw geneesmiddel te bewerkstelligen, breed beschikbaar te maken in Nederland, zoals Biologicals Knowledge Center e.g. Cell therapy, GMP, Life Sciences, Antibodies, Proteins etc., en tevens om regulatoire vraagstukken in innovatietrajecten op te lossen.
8. Aanvullende activiteiten zoals **gecentraliseerde bijscholingsmogelijkheden** met het oog op wijzigingen van EMA-regels en regulatoire zaken alsmede het **versterken van kennisdeling** op specifieke ontwikkelgebieden worden momenteel nog nader uitgewerkt.

Concrete initiatieven die onder bovenstaande acties vallen zijn o.a.:

A. Life Long Learning Post Graduate Program & Summer School programs
B. Hybride leeromgeving creëren voor praktische vaardigheden
C. Lectoraten i.s.m. HBO en Universiteiten
D. Uitbouwen van de Venture Challenge (samen met incubatoren en NWO)
E. Marketingplan



Ad A) Life Long Learning Post Graduate Program

Waar initieel PharmaNL ondersteuning benodigd is (financieel en inhoudelijk) om structureel vraag gestuurde post-graduate opleidingen op te zetten, bekendheid te krijgen en een formele

erkenning te realiseren als Masterprogramma's, zullen deze opleidingen (vergelijkbaar met MBA opleidingen) daarna grotendeels bekostigd worden door werkgevers die er belang aan hechten om hun medewerkers te boeien, te binden en adequate kennis aan te bieden om zich verder te ontwikkelen tot de specialisten die nodig zijn voor de geneesmiddelontwikkeling. Dit initiatief wordt vormgegeven met beschikbare kennis en kunde zoals in het 5.1.2e **FutureLab** (Leiden) en **Biotech Training Facility** die post-graduate bijscholingen verzorgen op het gebied van IP-bescherming, regulatoire regelgeving, EMA-beleid en productie van geneesmiddelen. Door dit vanuit PharmaNL te centraliseren en vanuit de aangesloten farmaceutische bedrijven input te geven ontstaat een (inter)nationaal uniek gebied waarin het gat tussen theorie en praktijk wordt gedicht.
Een businessmodel vanuit de initiatiefnemers om een opleidingsbudget te gebruiken voor (aanwas) van medewerkers en dit te spenderen in dergelijke post-graduate opleidingen om het in stand te houden (broekzak-vestzak) is opgenomen; aangevuld met internationale aanvragen die hier de kostprijs voor betalen. In aansluiting op deze tracks worden summer school programma's ontwikkeld die in een week een goed overzicht geven op een bepaald onderwerp en een kennismaking vormen met deze post-graduate opleidingen.

Track 1	Track 2	Track 3	Track 4
Preclinical development strategy	Development strategy	Patenting & Licensing	Health Economics Studies
Target Discovery	Phase I trials	Trademark and Registration	Pricing strategy
Hit finding	Phase II trials	Package design	Reimbursement of Pharmaceutical products in Europe
Chemical Development, Hit series Hit-to Lead	Phase III trials	Package insert design & testing for Pharmaceutical products	Pharmaceutical Marketing and legislation
GMP design and API development	Regulatory affairs strategy And Registration Maintenance	Stability testing and Storage for Pharmaceutical products	Pharmaceutical Sales and international trade
Metabolism and Kinetics (DMPK)	Pharmacovigilance	Fill & Finish manufacturing QA and QC	GDP distribution and Pharmaceutical Warehousing
Safety assessment	Maintenance QA and QC	Galenic design of new dosage forms	Pharmaceutical Plant Management
Bio availability & Drug delivery	Clinical Trial design	Compatibility studies of active ingredients and excipients.	Pharmaceutical Machinery and technology
Excipients, fine chemicals and natural extracts	Pharmaceutical Statistics	Pharmaceutical Proces engineering design	Laboratory analytics

Figuur 13: beknopt overzicht van de diverse vakgebieden binnende tracks die in het Life long Learning onderwezen gaan worden.

Ad B: Hybride leeromgevingen

De tot stand te brengen hybride leeromgevingen zijn erop gericht om opleidingen te laten plaatsvinden met een flink been in de praktijk. Zo kunnen de open access faciliteiten worden gebruikt om mensen kennis te laten maken met de vaak zeer ingewikkelde apparatuur waardoor ze sneller door de onboarding bij een bedrijf zijn en sneller productief zijn.
Minor programma's die op de scienceparken/campussen worden gegeven zullen leerlingen enthousiasmeren om voor deze sector te kiezen. Hierbij wordt ook zorggedragen voor het aanbieden en verhogen van het aantal leer-werkplekken binnen de farmaceutische sector.

Ad C: Lectoraten i.s.m. HBO en Universiteiten

Vraag gestuurd onderwijs dat gebaseerd is op de beantwoording van vragen die het bedrijfsleven initieert kunnen de kloof tussen opleiding en bedrijfsleven verder overbruggen.
Omdat bedrijven vaak de fysieke ruimte ontberen om studenten een werkplek te geven omdat daarvoor de financiering die ze hebben niet bedoeld is, is het belangrijk dat hierin praktischer gefaciliteerd wordt. Tegelijkertijd komt deze ruimte boven op de bestaande huisvesting van Hogeschool of universiteit. Daarmee is het noodzakelijk om mankracht beschikbaar te maken voor de begeleiding bij de uitvoering van de opdrachten naast het beschikbaar stellen van fully equiped labruimte inclusief inbouwpakket voor labruimte, benodigde apparatuur en utensiliën, cellijnen, disposables etc.

Ad D: Uitbouwen van de Venture Challenge (samen met incubatoren en NWO)

Het Venture Challenge programma is een mooi initiatief dat verder uitgebouwd kan worden om ervoor te zorgen dat de beste ideeën naar Nederland komen en hier om een plek in de incubatoren en financiering voor hun plan vragen. Dit kan een doorlopend proces zijn van aanvragen, beoordelen en enrolment en kan tevens wedstrijdelementen bevatten. In samenwerking met bestaande initiatieven op het regulatoire gebied zal kennis worden gebundeld - met als doel de kennis die benodigd is om markttoelating van een nieuw geneesmiddel te bewerkstelligen en breed beschikbaar te maken in Nederland. Een tweede tak zijn aanvullende activiteiten zoals gecentraliseerde bijscholingsmogelijkheden met het oog op wijzigingen van EMA-regels en regulatoire zaken alsmede het versterken van kennisdeling op specifieke ontwikkelgebieden, worden momenteel nog nader uitgewerkt.

Ad E: Marketing- en communicatieplan

Allerlei activiteiten die nodig zijn om de attractiviteit van de sector in beeld te brengen worden opgezet. Met een initiële investering zullen deze activiteiten in een later stadium voldoende sponsoring kunnen aantrekken om zonder subsidie verder te kunnen blijven bestaan. Daarbij horen: stimuleren van het beschikbaar maken van stageplaatsen, organiseren van hackathons, beschikbaar maken van innovatie-vouchers, carrièrebeurs voor de geneesmiddelsector, traineeprogramma's voorlichtingsmateriaal, stageplaatsen, schoolbezoeken en excursies etc. om de instroom van leerlingen/studenten in relevante opleidingen te verhogen.

Op middellange termijn is het ook belangrijk om het snelgroeiende biotech-veld gericht onderwijs te geven. Om hier zorg voor te dragen is het essentieel dat kennis, kunde en vaardigheden tussen het onderwijsgevende (MBO/HBO/WO) en onderwijs vragende partijen wordt gedeeld.

- **Programmalijn Instroom:** Samen met de lokale onderwijsinstellingen zorgdragen voor voldoende instroom van starters bij bedrijven, oftewel 200 afgestudeerden per jaar door:
  a. Aanbieden van voldoende stage- en afstudeerplaatsen;
  b. Organiseren van gezamenlijk en relevante onderwijs- en trainingsprogramma's (b.v. een minor bioanalyse en Advisory Board International master Innovative Medicine);
  c. Actieve werving op middelbare scholen voor bèta profiel en Life Science vervolgopleiding
  d. Richting geven aan lokale onderwijs beleidsmakers. Bijvoorbeeld door deel te nemen aan het Gezondheidseconomie programma van gemeente Groningen en andere provinciale initiatieven.
  e. Samen te werken met partner programma's (zoals INWC) voor buitenlandse werknemers, om te helpen bij huisvesting, baan en cultuur wisseling.

- **Programmalijn Doorstroom:** Zorgen voor voldoende carrièreperspectief door:
  a. Op lokaal niveau betaalbare maar goede cursussen aan te bieden, bijvoorbeeld MBA, GxP, Six Sigma, Project Management, maar specifieker ook coaching/buddy programma's voor LSH startups.
  b. Niet alleen binnen betreffende bedrijf, maar uitdrukkelijk ook tussen de bedrijven;
  c. Actief delen van vacatures.

- **Programmalijn Uitstroom.** Actief benadrukken dat PharmaNL een life long career kan bieden met de 10.000 beschikbare farma / life science banen in Nederland.
  a. Managen van uitstroom van talent onder de bedrijven in de LSH sector door ze binnen de sector te houden en bij voorkeur het talent te behouden in de regio.
  b. Uitstroom voorkomen door concurrerend aanbod voor arbeidspotentieel te ontwikkelen (beloning, werk/leefomgeving, persoonlijke ontwikkeling etc.).

Om bovenstaande aanjaagconcepten te stimuleren wordt gebruikt gemaakt van het beschikbaar stellen van een **Medicines Human Capital Growth subsidieregeling**, van waaruit een klein aantal door de onderwijsmarkt gedreven verbeter-initiatieven een bijdrage van 75% in de kosten kunnen verkrijgen tot een maximale omvang van € 1.000.000 per project (o.b.v. call-in-calls, te organiseren in nauwe samenwerking met FAST). Dit geldt voor Nederlandse instellingen voor middelbaar en/of hoger onderwijs die geaccrediteerd onderwijs aanbieden.

Voor niet-bekostigde Nederlandse instellingen voor middelbaar en/of hoger onderwijs die geaccrediteerd onderwijs aanbieden: 25% van de subsidiabele kosten maar nooit meer dan € 1.000.000,- per project.

Beoogde insteek van de Medicines Human Capital Growth subsidieregeling:

- Projecten dienen aantoonbaar te voorzien in een opleidingsbehoefte binnen de Nederlandse farmaceutische sector.
- Een project heeft een looptijd van maximaal twee jaar.
- De te ontwikkelen opleiding en/of leermiddelen dienen in een open onderwijsmodel te worden aangeboden (breed toegankelijk).

- Er wordt geen steun toegekend aan opleiding ontwikkeling die uitsluitend is gericht op het invulling geven aan bindende nationale opleidingsnormen.
- De te ontwikkelen opleiding en/of leermiddelen dienen uiterlijk binnen 1,5 jaar na afronding van het project in gebruik te zijn genomen.
- De verantwoording van de subsidie geschiedt conform de Kaderregeling subsidies OCW, SZW en VWS.
- Voor bekostigde Nederlandse instellingen geldt dat voor zover zij deelnemers aan te ontwikkelen opleidingen een commerciële vergoeding laten betalen, deze vergoeding dient terug te vloeien in de algemene middelen.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten die direct zijn verbonden aan de experimentele ontwikkeling van innovatieve opleidingen en/of leermiddelen komen in een aanmerking voor een bijdrage:

- Personeelskosten: kosten van onderzoekers, technici en ander ondersteunend personeel voor zover zij zich met het experimenteel ontwikkelingsproject bezighouden.
- Kosten van apparatuur en uitrusting: voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wanneer deze apparatuur en uitrusting niet tijdens hun volledige levensduur voor het project worden gebruikt, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd.
- Kosten van contractonderzoek, kennis en octrooien die op arm's length-voorwaarden worden gekocht bij of waarvoor een licentie wordt verleend door externe bronnen, alsmede kosten voor consultancy en gelijkwaardige diensten die uitsluitend voor het experimentele ontwikkelingsproject worden gebruikt. Uitbesteding van taken inzake projectbeheer komt niet in aanmerking.

Kennisinstellingen (organisaties voor onderzoek en kennisverspreiding als bedoeld in het O&O-steunkader) Kunnen hierbij kiezen voor een 'full cost' regime of een 'loonkosten plus vaste opslag-systematiek' met een opslag van 50% voor indirecte kosten.

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Jaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het voorgeschreven aanvraagformulier.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, waarbij de beoordeling geschiedt op basis van volgende elementen:
    - Educatieve relevantie en mate waarin de opleiding voorziet in behoeften van de Nederlandse farmaceutische waardeketen;
    - Mate van aanvulling op het bestaande geaccrediteerde onderwijsaanbod voor de farmaceutische waardeketen.
    - Mate van samenwerking tussen onderwijsinstelling(en) en bedrijfsleven;
    - Kwaliteit van het projectplan (plan van aanpak);
    - Planning, kosten en organisatie.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van subsidietoekenning.

Omdat programmalijn 5 zich richt op het beter aansluiten van arbeidspotentieel qua onderwijsaanbod op de kwalificatie-behoefte van de Nederlandse geneesmiddelen waardeketen

wordt bewust gekozen voor een uiterst professionele en bedrijfsmatige inrichting. Deze is organisatorisch als volgt:

- Een onafhankelijk **Evaluatie Commissie** (EC). Deze EC zal bestaan uit een pool van erkende en ervaren onafhankelijke experts (clinici, farma-ondernemers, onderwijskundigen en een vertegenwoordiger namens FAST) met een inhoudelijke diversiteit die een gedegen beoordeling mogelijk maakt. De PharmaNL initiatiefnemers zijn zich bewust van het belang van het onafhankelijk tot stand komen van goede beslissingen, en legt daarom bij het besluit tot financiering een zwaarwegende adviesrol bij het EC.

  Het bestuur van de Stichting PharmaNL zal de EC-adviezen in beginsel volgen en omzetten in een formeel besluit, en zal enkel interveniëren in geval van zwaarwegende redenen (bij ondeugdelijk onderzoek, inconsistentie, of afwijking van de gestelde doelstellingen). Voorstellen die negatief zijn beoordeeld door de EC kunnen niet alsnog door de Stichting PharmaNL worden aangemerkt voor subsidiering.

- Een onafhankelijk **Project Management Team** (PMT) bestaande uit leden van het PharmaNL consortium, onderwijsinstellingen en geijkte uitvoeringsinstanties (zoals RVO). Dit team zal een 'rode loper' functie beoefenen die bijdraagt aan het versnellen van de aansluiting van het human capital en de benodigde kennis en kunde. Het PMT draagt zorg voor een gedegen management en ondersteunt bij de uitvoering van alle ondersteunde onderwijsprojecten. Hierbij kan het PMT ondersteunen bij het in kaart brengen van behoeftes, het uitvoeren van benodigde toetsen of helpen bij het opstellen van het onderwijsplan. Voor ieder gehonoreerd project zullen aanvrager en het PMT bij aanvang een plan van aanpak opstellen waarin de optimale rolverdeling wordt bepaald.

  Het PMT heeft tot slot als opdracht (en het bestuur van de Stichting PharmaNL ziet daarop toe) dat bij het dagelijks operationeel beheer van de portefeuille aan gehonereerde projecten een juiste balans behouden blijft tussen a) het opleidingsaanbod voor farmaceutische bedrijven in Nederland, b) het adequate volume instroom van human capital en c) het dienen van de doelen van het PharmaNL initiatief en de Nederlandse maatschappelijke belangen.

Als onderdeel van de voorbereiding van deze NGF-aanvraag is een viertal hoogwaardige Human Capital projecten geselecteerd, afkomstig vanuit een brede range van onderwijs en industriële partijen uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Het betreft vier aanvullende onderwijsvormen die opgezet worden om de human capital vanuit de hybride leeromgeving en het leven lang leren een impuls te geven (zie bijlage 1 voor gedetailleerde project informatie). Deze projecten zullen parallel aan de NGF-besluitvorming nader worden getoetst en beoordeeld – in lijn met de Medicines Human Capital Growth beoordelingscriteria – en (mits positief getoetst) bij start van het DIMA-programma worden gesubsidieerd en begeleid (inclusief KPI realisatie vereiste voor subsidie uitkering).

Oogmerk van deze aanpak is om de DIMA-werkwijze direct te kunnen toetsen in de praktijk, en - waar nodig - in een vroeg stadium te finetunen. Bijkomend doel is om het PharmaNL programma snel educatie en training (E&T) projecten tot daadwerkelijke private doorfinanciering te laten brengen (proof of effectiveness).

De vier geselecteerde projecten zijn:

Project titel	Organisatie	Looptijd
Biologicals Learning Center	Biotech Training Facility	5 jaar
Groningen Human Capital for Life Sciences	Life Cooperative	4 jaar
Interdisciplinary post-graduate drug development education & training program	LUMC/Paul Janssen Futurelab	4 jaar
Early Drug Discovery Education Track	HAN/Radboud/Pivot Park	4 jaar

Aanleiding probleem/kans uit de probleemanalyse

In de huidige competitieve arbeidsmarkt bestaat een tekort aan passende opgeleide medewerkers voor de Nederlandse farmaceutische en biomedische industrie. Een forse impuls aan de Human Capital agenda is nodig om de groei die het PharmaNL programma tot stand zal brengen, in combinatie met de aanhoudende reguliere groei van de sector, daadwerkelijk te kunnen realiseren. Daarbij komt dat de beroepsbevolking de komende jaren steeds verder afneemt door vergrijzing, en ook door veranderingen in arbeidsparticipatie. Dit terwijl instroom van technisch opgeleide mensen in de sector nu al stagneert.

PharmaNL voorziet samen met cijfers van o.a. CBS[25], Rijksoverheid[26] en Health Holland een sterke groei in farmaceutische werkgelegenheid in Nederland. Er bestaat dus een noodzaak tot het versneld uitbreiden van het voor de sector beschikbaar menselijk kapitaal om de productie, exploitatie en BBP-effecten van de door PharmaNL gefaciliteerde innovaties in Nederland te kunnen doen neerslaan. Ook als bedrijven overwegen naar Nederland te komen is de beschikbaarheid van adequaat opgeleid personeel een belangrijke factor. Dit bleek in eerder gevallen een afbreukrisico.

PharmaNL draagt tegen deze achtergrond bij aan de totstandbrenging van een coherent opleidingsaanbod met internationale uitstraling. Instromende studenten kunnen daarbij uit binnen- en buitenland komen. In geval van buitenlandse studenten zal het door PharmaNL versterkte opleidingsaanbod ervoor zorgen dat integratie op inhoud snel en gestructureerd kan plaatsvinden.

Naast het tekort aan volume is ook de aansluiting van het – in de basis kwalitatief hoogstaande – Nederlands onderwijsaanbod op de behoeften van de farmaceutische industrie ontoereikend. Meer vraagsturing is noodzakelijk. Met een gerichte impuls en het tot stand brengen van hechtere samenwerking tussen de verschillende schakels uit de farmaceutische waardeketen en het Nederlandse onderwijsveld helpt PharmaNL voornoemde problematiek effectief te adresseren. Dit over de volle breedte van post-graduate MBO, HBO en academische scholingsaanbod.

De farma-sector zelf heeft veel expertise te bieden die kan worden ingezet bij de ontwikkeling van hybride opleidingsvormen. Ook bieden de landelijk erkende opleidingen al een goede diepe en brede basis voor een carrière in de geneesmiddelenindustrie, en hebben wereldwijd een goede tot zeer goede reputatie. Desalniettemin is de huidige scholing (MBO/ HBO/ WO) vrij generiek en niet echt

[25] *Banengroei naar bedrijfstak (CBS, 2021) https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-arbeidsmarkt/banen-werkgelegenheid/toelichtingen/banengroei-naar-bedrijfstak*

[26] *Groeisectoren in Nederland in internationaal perspectief (TNO, 2020) https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2020/10/15/groeisectoren-in-nederland-in-internationaal-perspectief/bijlage-groeisectoren-in-nederland-in-internationaal-perspectief.pdf*

toegespitst op de kennis en vaardigheid vereisten van de sector. Zo is - ter illustratie - de kennis voor het ontwikkelen van nieuwe medische interventie tot en met markttoelating en beschikbaarheid voor de patiënt, niet of nauwelijks aanwezig in de Nederlandse (academische) onderwijsinstellingen. Binnen de huidige biomedische masteropleidingen is bovendien geen of nauwelijks ruimte om in voldoende mate inhoudelijk aandacht te geven aan de diverse aspecten die van belang zijn voor een succesvolle geneesmiddelen ontwikkeling en markttoelating. Vergelijkbare situaties doen zich op farmaceutisch productie en bedrijfsvoering gerelateerde aspecten voor bij opleidingen op hbo- en mbo- niveau.

Mechanisme voor verbetering verdienvermogen NL

PharmaNL beoogt over de gehele onderwijsketen van MBO tot (post)academisch onderwijs studenten te enthousiasmeren voor life-sciences opleidingen om zo de instroom in de diverse opleidingen te vergroten.
Dit wordt gerealiseerd via beschikbaar maken van voorlichtingsmateriaal, stageplaatsen, schoolbezoeken en excursies, en dergelijke. Bedrijven in de farmaceutische chemie en life-sciences business zijn namelijk sterk afhankelijk van voldoende geschoold en gekwalificeerd personeel. Zo ligt de startkwalificatie voor een procesoperator functie in de farmaceutische bedrijfstak op mbo-niveau ruim hoger dan de algemene kwalificatie voor procesoperators. De bedrijfstak is ook sterk afhankelijk van de diverse HBO life-sciences opleidingen voor voldoende instroom van laboratoriummedewerkers en technici. Overall, zijn functies binnen de farmaceutische chemie en life-sciences business van hoog niveau in vergelijking met de rest van de industrie, hetgeen tot uitdrukking komt in salariëring en arbeidsvoorwaarden. Vergroting van het volume van deze hoogwaardige werkgelegenheid draagt bij aan het verdienvermogen van Nederland.

Op academisch niveau kan een betere aansluiting van de (postacademische) opleidingen binnen de keten van de ontwikkeling gerealiseerd worden, opdat toekomstige medewerkers opgeleid worden die besef hebben van wat er in een regulatoir klinisch of API productie traject nodig is.
Andersom kunnen de regulatoire aspecten beter bepaald worden, en met name voor weesmedicijnen waar mogelijk worden herzien, door te weten hoe API's en finished dosage forms worden ontwikkeld en geproduceerd.

Het verdienvermogen voor Nederland wordt met dit mechanisme op midden lange termijn enorm vergroot. De human capital versterking heeft een positieve impact op alle stappen binnen de farmaceutische bedrijfsvoering, van R&D, translatie en registratie tot productie, exploitatie en management. De volumegroei (meer beschikbare FTE's) vertaalt zich direct in extra verdienvermogen, met een bovengemiddeld BBP-effect door de relatief hoge toegevoegde waarde die de farmaceutische sector genereert in verhouding tot andere bedrijfssectoren. De betere aansluiting op de kennis en vaardigheidsvereisten binnen de sector, geeft een kwaliteitsimpuls aan de overall performance van de sector, wat zich vertaalt in een additionele verbetering van het verdienvermogen.

Aansluiting ecosysteem

Nederland kent uitstekende MBO, HBO en academische instellingen met een hoogwaardige onderwijs en onderzoek infrastructuur op het gehele scala van de klinische, farmaceutische, chemische en procestechnologische onderzoeks- en werkvelden. PharmaNL zal de beschreven activiteiten in nauwe samenwerking met het Nederlands ecosysteem invullen. De aard en inhoud van de diverse activiteiten vereist dit ook (beschikbaar maken van stage en leerwerk plekken, versterken van de vraagsturing, e.a.). Aansluiting bij dit ecosysteem zal zonder meer mogelijk zijn. Om het

innovatiepotentieel van PharmaNL optimaal te benutten en maximaal bij te dragen aan het maatschappelijk verdienvermogen moeten de knelpunten in de arbeidsmarktketen worden aangepakt. Dit beperkt zich niet tot het domein van farma-industrie, maar moet op regionale en landelijke schaal over de verschillende sectoren worden aangepakt.
Voor een optimale synergie tussen innovatie en beschikbaar menselijk kapitaal is een transformatie van de arbeidsmarkt noodzakelijk. Door het project 'opschalen van publiek private samenwerking in het beroepsonderwijs' van het onderwijsprogramma Katapult wordt ingezet op een toekomstbestendige en toekomstbehendige arbeidsmarkt door de komende zes jaar € 1 mld. te investeren in een infrastructuur van duurzame samenwerkingsverbanden waar onderwijsinstellingen, maatschappelijke partijen, bedrijven en overheden met elkaar werken aan het ontwikkelen van "een leven lang leren en ontwikkelen" als basis voor innovatie. Dit project is de plek waar expertise en trainingsfaciliteiten elkaar vinden en gezamenlijk werken aan verschillende toepassingen zodat (groei van) menselijk kapitaal gerealiseerd wordt.
Voor het vergroten van de arbeidsproductiviteit, instroom van meer mensen met de juiste vaardigheden en om-, her- en bijscholen van werkenden sluit PharmaNL zich aan bij deze regionale clusters van Katapult, waarbij ingezet wordt op:

- Het bereiken en activeren van relevante MKB in de regio als partner in leven lang ontwikkelen;
- Opleidingen (en studenten) gericht op de 'groeisectoren', zoals PharmaNL;
- Doorlopende leerlijnen door samenwerking onderwijs-, kennisinstellingen en bedrijven;
- Verbeterde aansluiting onderwijs-arbeidsmarkt, verkleinen van de skills gap
- Bereiken en activeren van medewerkers bij bedrijven in de regio (via MKB, maar ook via branches en andere relevante netwerken);
- Grotere participatie, betrokkenheid en eigenaarschap van bedrijven bij regulier onderwijs;
- Aansluiting bij regionale investeringsagenda (tegengaan van versnippering).

Doordat de kwantitatieve en kwalitatieve behoeften van dit project worden afgestemd binnen deze clusters, worden ze neergelegd bij de PPS-en (en daardoor wo-, hbo- en mbo-instellingen) die daarvoor het beste geëquipeerd zijn, wordt versnippering voorkomen en wordt bewaakt dat afzonderlijke projecten niet onnodig in elkaars vijver vissen. In het project 'opschalen van publiek private samenwerking in het beroepsonderwijs' van Katapult worden middelen vanuit het NGF gebundeld met middelen van provincies en onderwijsinstellingen om gecoördineerd te investeren in die PPS-en die de meest effectieve bijdrage leveren aan human capital, verdienvermogen en maatschappelijke oplossingen.

Synergie/samenhang met onderdelen

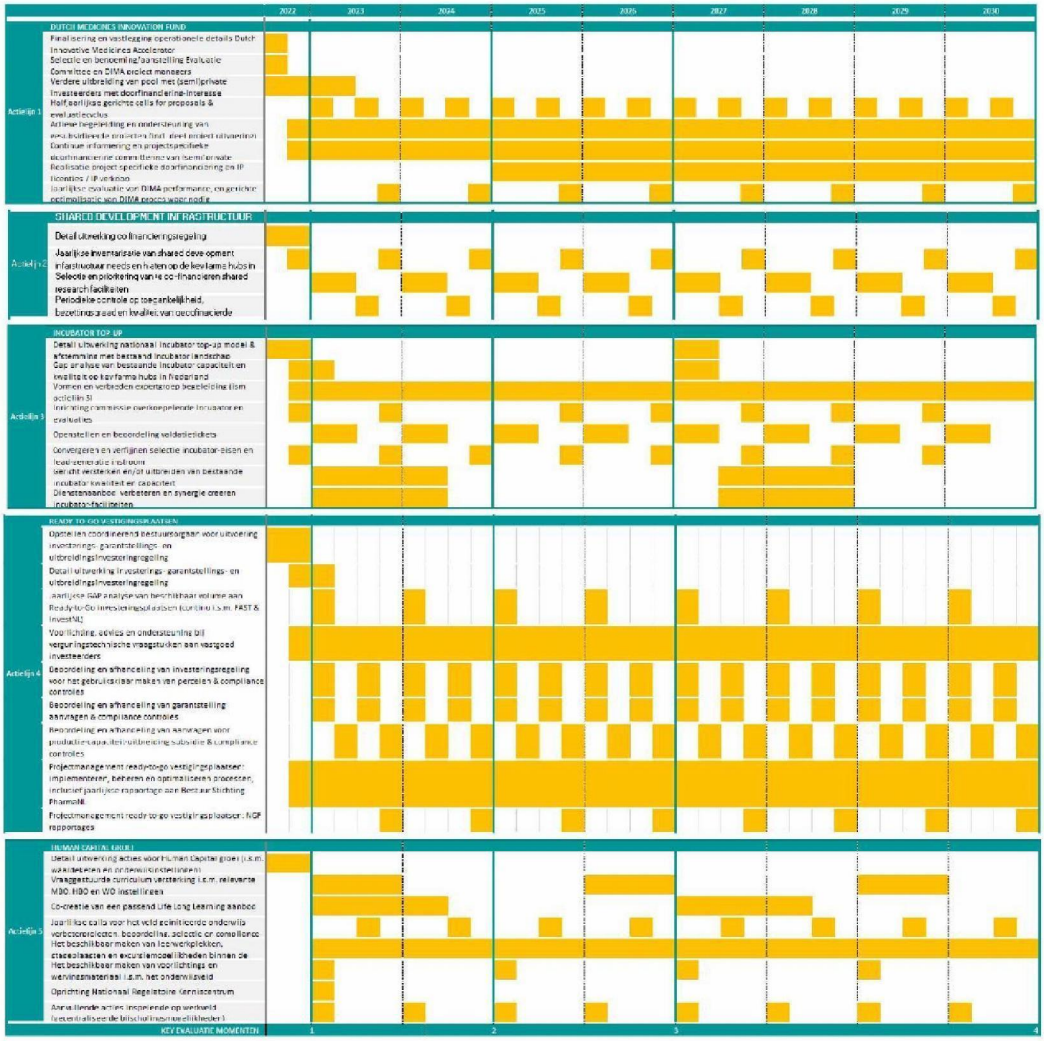
Alle gerichte activiteiten vanuit het PharmaNL programma om meer medicijn innovaties van lab tot markt en patiënt te brengen zijn sterk afhankelijk van de beschikbaarheid van goed gekwalificeerd personeel in iedere schakel van de farmaceutische waardeketen. Omdat zowel het volume als kwalificatieniveau van beschikbaar personeel een uitdaging vormt, is programmalijn 5 essentieel voor en synergetisch met de overige PharmaNL activiteiten.
Het hybride leren wordt ingebed in het incubatoren-programma om zowel binnen de leerinstellingen onderwijs te kunnen volgen, maar ook met een been in de praktijk onderwijs te krijgen in de shared research infrastructuren die in programmalijn 3 en 4 opgezet worden.

Samenvatting: Doel, aanpak, deliverable, tijdslijn, betrokken partijen.

Programmalijn 5: Human Capital Groei	
Doel	Verbeteren van de aansluiting van het MBO, HBO en academische/doctorale onderwijsaanbod op de kwalificatie-behoefte van de Nederlandse geneesmiddelen waardeketen, alsmede het duurzaam afstemmen van het volume aan nieuwe gekwalificeerde personen die het onderwijs realiseert op de marktbehoefte (leven lang leren)
Plan van Aanpak	Curriculumontwikkeling van cross-keten opleidingsmodulen die vraag gestuurd zijn vanuit de dynamisch bewegende markt.
Deliverable	• Een uitgewerkt HR-beleid op 5 thema's • Instroom van 10.000 werknemers, 15.000 studenten • Lifelong learning platform met 4 tracks
Tijdslijn	2022-2030
Betrokken partijen	FAST, TU/e, KUN, Radboud, LUMC, HAN University of Applied Sciences, MBO, 5.1.2e Future Lab, CBG, CCMO, NVFG en NVKFB, Pivot Park, HAN, Avans hogeschool, NTRC, Symeres, Pharmsupport, MSD, Aspen Oss, Biotech Training Facility, Ardena, Certe, Charles River, ICON, Ofichem, QPS, Rijksuniversiteit Groningen, Hanzehogeschool Groningen, Noorderpoort College en Alfa College en middelbaar & basis onderwijs in de provisies Groningen, Friesland en Drenthe

3.1.2. Fasering en planning

Het PharmaNL programma heeft een looptijd van 8,5 jaar en start direct na toekenning van de NGF-subsidie. Het programma bestaat uit vijf programmalijnen en wordt in vier fasen uitgevoerd. Aan het eind van iedere fase vindt een evaluatie en go/no go beslissing plaats. In onderstaand schema worden de programmalijnen en fasen schematisch weergegeven.



***Figuur 14:** GANTT-diagram met PharmaNL fasering en planning.*

Het PharmaNL programma kent de volgende fasering (omdat de exacte datum van NGF-toekenning niet bekend is wordt vooralsnog uitgegaan van een projectstart per 1 juli 2022).

Fase 1 - Detail uitwerking

Looptijd:	1 juli 2022 tot 31 december 2022
Go/no-go besluit:	Start fase 2 activiteiten

Criterium/doel:	Een passende detailuitwerking van alle programmalijn-onderdelen, en voldoende positieve resultaten uit de praktische uitvoering van de kleine selectie voorgeselecteerde initiatieven, om effectief te kunnen starten met Fase 2.

Fase 2 - Uitbouw van DIMA-innovatieproject portefeuille en implementatie van synergetische acties vanuit programmalijn 2 t/m 5

Looptijd:	1 juli 2022 tot 31 december 2024 Go/no-go besluit: Opschaling van portefeuille met DIMA ondersteunde initiatieven.
Criterium/doel:	Een qua volume en kwaliteit passende groei van de DIMA O&O project portefeuille, realisatie van voldoende progressie naar private financierbaarheid van projecten binnen de portefeuille en aantoonbare synergetische effecten vanuit programmalijnen 2 t/m 5.

Fase 3 - Projectuitvoering tot mid-term evaluatie

Looptijd:	1 januari 2025 tot 31 december 2026
Go/no-go besluit:	Ongewijzigde of aangepaste continuering van PharmaNL programma op basis van resultaten to-date en lessons-learned uit de mid-term evaluatie.
Criterium/doel:	Passende resultaten to-date: eerste succesvolle private doorfinanciering(en) gerealiseerd, passend perspectief op een blijvende economische impact en/of een privaat gefinancierde continuering van het PharmaNL initiatief na de programmaperiode en zichtbare positieve effecten vanuit programmalijnen 2 t/m 5.

Fase 4 - Projectuitvoering tot eind evaluatie

Looptijd:	1 januari 2027 tot 31 december 2030 Go/no-go besluit: Ongewijzigde of aangepaste continuering van de PharmaNL programma impact en/of programma-uitvoering na de programma periode op basis van resultaten to-date en lessons-learned.
Criterium/doel:	Passende resultaten to date: een passend volume aan succesvolle private financieringen, structureel versterkte private investeringen in farmaceutische startups en scale-ups, en concrete realisatie van de programmalijnen 2 t/m 5 doelstellingen.

3.1.3. Monitoring en evaluatie

De directeur van de stichting PharmaNL draagt zorg voor een continue operationele monitoring van de PharmaNL activiteiten en borgt een effectieve en efficiënte day-to-day programma uitvoering. Deze ziet daarbij toe op alle programmalijnen.

De Raad van Toezicht van de Stichting PharmaNL voert jaarlijks – kort na het eind van ieder kalenderjaar - een programma-evaluatie uit. Hierbij wordt de feitelijke progressie op en realisatie van onderstaande vooraf gedefinieerde hoofd en sub KPI's als beoordelingskader gehanteerd.

Primaire KPI's

- **KPI 1:** Private financiering verworven voor minimaal het volgende aantal door de Dutch Innovative Medicines Accelerator ondersteunde innovatietrajecten (cumulatief):

Aantal tot private finaciering gebrachte innovaties	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Productie technologie:	0	0	1	3	5	6	5	6	5
Medicijn:	0	0	0	0	0	1	3	4	3
Cumulatief:	0	0	1	4	9	16	24	34	42

- **KPI 2:** Realisatie van 50% shared gebruik en benutting van alle PharmaNL ge-co-financierde development infrastructuur voorzieningen t.b.v. R&D en innovatie activiteiten.

- **KPI 3:** 80% van de door PharmaNL ondersteunde startups en researchgroepen, alsmede 80% van de private investeerders die een door PharmaNL ondersteunde innovatie overnemen beoordelen de geboden incubator begeleiding als goed of beter.

- **KPI 4:** Gedurende de looptijd van het PharmaNL programma is het totaal aantal farmaceutische bedrijven dat besluit zich niet in Nederland te vestigen of uit te breiden en uit Nederland vertrekken als direct gevolg van het niet beschikbaar zijn van passende vestigingsruimte niet hoger dan 2. De groei in bedrijfstoename (vestiging of uitbreiding) kan worden gemonitord en dient als KPI om groei van minimaal 3 sites per jaar te hebben in Nederland (einddoel is 30).

- **KPI 5:** Realisatie van een aantoonbaar verbeterde aansluiting van het MBO, HBO en academisch onderwijs op de behoeften van de farmaceutisch waardeketen en realisatie van een passend Life Long Learning aanbod vanaf 2024. Hierin worden 10.000 nieuwe studenten opgeleid (1.100 per jaar) en worden 600 medewerkers per jaar bijgeschoold.

Secundaire KPI's

In aanvulling op bovenstaande primaire KPI's zal ook toetsing en beoordeling op een reeks secundaire KPI's plaatvinden. Deze secundaire KPI's worden gedefinieerd en SMART uitgewerkt in Q3 2022, en bevatten in ieder geval:

- **Sub KPI 1:** Selectie en benoeming/aanstelling van een kwalitatief sterke DIMA Evaluatie Commissie en Project Managementteam per eind Q3 2022.
- **Sub KPI 2:** Het realiseren van een pool met minimaal 20 in doorfinanciering van DIMA ondersteunde O&O projecten geïnteresseerde investeerders per eind Q2 2023, en het structureel onderhouden van contacten met deze pool investeerders tot minimaal eind 2030.
- **Sub KPI 3:** Het organiseren van 2 calls-for-proposal ronden per kalenderjaar vanaf 2023.
- **Sub KPI 4:** Lead volume: minimaal 50 innovatieprojecten (DIMA aanvragen) getoetst en beoordeeld per kalenderjaar vanaf 2023 (streefwaarde: 60/jaar).
- **Sub KPI 5:** Het ondersteunen van minimaal 8 nieuwe O&O projecten met een combinatie van subsidie, actief projectmanagement, effectieve projectuitvoering, IP-management doorfinanciering verwerving per kalenderjaar (streefwaarde: 12/jaar).

- **Sub KPI 6:** De selectieprocedure voor incubator-selectie zorgt dat 80% van de geselecteerde bedrijven de gestelde milestones halen na de eerste beoordelingsperiode.
- **Sub KPI 7:** In 2030 heeft het PharmaNL project geleid tot 60.000 m^2 ready-to-go vestigingspercelen voor preklinische, klinische en GMP-productiefaciliteiten of uitbreidingen van bestaande vestigingen die inzetbaar zijn voor farmaceutische bedrijven.
- **Sub KPI 8:** In 2030 heeft het PharmaNL project geleid tot de bouw van 6 Multi-tenant gebouwen in Nederland via de garantstellingsregeling.
- **Sub KPI 9:** In 2030 heeft het PharmaNL project ervoor gezorgd dat 30 bedrijven zijn uitgebreid dankzij een financiële ondersteuning via de uitbreidingsregeling.
- **Sub KPI 10:** Het hybride leren en leven lang leren gedurende de looptijd in de praktijk door alle betrokkenen een positief effect heeft in de praktijk merkbare effecten te krijgen in de groei van waardeketen binnen de LSH. Dit wordt gemonitord via enquêtes en zal een rapportcijfer van 8 of hoger moeten krijgen.

3.1.4. Deelnemende partijen

Het PharmaNL voorstel wordt ingediend door het **Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport**.

Het PharmaNL programma zal worden uitgevoerd door de nog op te richten **Stichting PharmaNL** (penvoerder) in samenwerking met betrokken veldpartijen en uitvoerende organisaties.

PharmaNL is geïnitieerd vanuit een drietal **core consortium clusters**, zijnde Pivot Park, Symeres/Campus Groningen/Life Cooperative en Universiteit Leiden/Leiden University Medical Center. Vanuit deze deelnemende partijen is vanuit Life Cooperative en Pivot Park een 60-tal MKB bedrijven betrokken bij de start van PharmaNL. Gedurende de looptijd van het PharmaNL-programma wordt dit aandeel flink uitgebreid door het aantrekken en doorgroeien van nieuwe MKB-bedrijven die zich vestigen in enerzijds de incubators en anderzijds de multi-tenant gebouwen en via de programmalijnen verder tot wasdom komen en als zelfstandige bedrijven gaan opereren vanuit Nederland. Het PharmaNL programma is echter vormgegeven door een brede reeks actoren uit de waardeketen, waaronder Aspen Oss, Innosyn, Ofichem, diverse Nederlandse provincies en gemeenten, Radboud Universiteit, RUG, VU Amsterdam, TU/e, Universiteit Utrecht, UMCG, LUMC, HAN, een reeks ROM's, Stichting Lygature, Oncolines, CHDR, TNO, TTO's, ttopstart, Leiden BioScience Park en vele anderen. Zie in dit kader ook de supportletters in bijlage 2.

PharmaNL is nadrukkelijk een **open initiatief** dat actief samenwerking zoekt met partijen buiten het PharmaNL consortium. In dit kader zal enerzijds een Raad van Advies worden samengesteld met een brede vertegenwoordiging vanuit alle geledingen van de Nederlandse farmaceutische waardeketen, inclusief patiëntenvertegenwoordiging en regulatoire kennis partijen. Anderzijds zijn zowel de Dutch Innovative Medicines Accelerator, als alle ondersteuning en faciliteiten die worden gerealiseerd binnen de programmalijnen 2 t/m 5, generiek toegankelijk voor iedere geïnteresseerde partij die actief is binnen de Nederlandse farmaceutische waardeketen op de specifieke focusgebieden van PharmaNL (essentiële generieke geneesmiddelen, AMR, weesgeneesmiddelen) of hiertoe wenst toe te treden.

FAST – een gezamenlijk initiatief van de ministeries van VWS en EZK dat als onafhankelijke organisatiebeleid van de overheid uitvoert op het terrein van innovatieve therapie ontwikkeling – is namens de ministeries nauw betrokken bij PharmaNL en heeft zitting in het bestuur van de Stichting PharmaNL (zie 3.2). FAST heeft vanuit de Nederlandse overheid als hoofdtaak om publieke middelen voor innovatieve medicijn en therapieontwikkeling gerichter en in betere samenhang in te zetten, en is daarmee de meest geëigende nationale overheidsinstantie om zitting te nemen in de PharmaNL

governance structuur en zo mede richting te geven aan de activiteiten en prioriteiten voor Stichting PharmaNL en haar projecten.

De nog samen te stellen PharmaNL **Raad van Toezicht** zal evenwichtig worden samengesteld uit bestuurlijk ervaren en gerenommeerde kopstukken uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. De op basis van een profielschets (die de RvT omvang en de vereiste kwaliteiten van de leden beschrijft) te selecteren personen dienen in nauw contact te staan met een brede groep organisaties binnen de sector en in gezamenlijkheid een representatieve vertegenwoordiging te vormen van de schakels binnen de waardeketen.

Het PharmaNL stichtingsbestuur, in lijn met het PharmaNL voorstel, zal de randvoorwaarden definiëren en het inhoudelijke kader scheppen voor de **projecten** die gedurende de looptijd van PharmaNL aan het portfolio kunnen worden toegevoegd door middel van call-in- call procedures.

Voor de specifieke uitvoering van deze call-in-call activiteiten en toekenning van middelen uit de verschillende PharmaNL programmalijnen zal er per programmalijn bekeken worden welke **uitvoeringsorganisatie** daar het meest geschikt voor is op basis van kennis, ervaring en aansluiting bij PharmaNL doelstellingen. Daarbij zal gebruik worden gemaakt van ervaren, reeds bestaande uitvoeringsinstanties zoals ZonMw, RVO, en/of NWO. In het kader van de projectbegeleiding zal tevens worden samengewerkt met ervaren partijen op het gebied van project coördinatie, management en begeleiding binnen het farma en life sciences domein (m.n. **ROM's en InvestNL**). Samenwerkingsafspraken zullen na toekenning van middelen uit PharmaNL worden vastgelegd in samenwerkingsovereenkomsten, welke gebaseerd zullen zijn op de algemene voorbeeld overeenkomsten die reeds in gebruik zijn binnen verschillende publiek-privaat gefinancierde projecten. Ook hier geldt dat voor elke programmalijn gekeken wordt naar welk type agreement het best past bij de doelstellingen van PharmaNL.

PharmaNL staat open voor samenwerking en externen kunnen hiervoor PharmaNL benaderen. Om een hoogwaardige uitvoering van ondersteunde projecten te waarborgen, dienen ingediende projectvoorstellen zo effectief mogelijk gebruik te maken van de shared development infrastructuur, incubatorfaciliteiten, ready-to-go vestigingsplaatsen en opleidingsvoorzieningen die PharmaNL tot stand brengt, tenzij een partij kan aantonen dat hij/zij toegang heeft tot de dezelfde voorzieningen tegen gunstigere voorwaarden en met dezelfde kwaliteit (zogenaamde "call-in-call").

3.2. Samenwerking en governance

3.2.1. Governance en organisatie

PharmaNL brengt partijen, kennis en infrastructuur samen om de hele keten van medicijn-ontwikkeling integraal te versterken. Tegelijk worden er specifieke projecten ondersteund om zowel nieuwe als bestaande geneesmiddelen binnen de focusgebieden van PharmaNL sneller en langdurig beschikbaar te maken voor de Nederlandse maatschappij en mondiale markt.

Dit doel vereist een fit-for-purpose governance model waarin rekening wordt gehouden met de complexiteiten specifiek behorend bij de verschillende PharmaNL programma lijnen, die in hun onderlinge samenhang noodzakelijk zijn om medicijn innovaties succesvol naar private financierbaarheid te begeleiden.

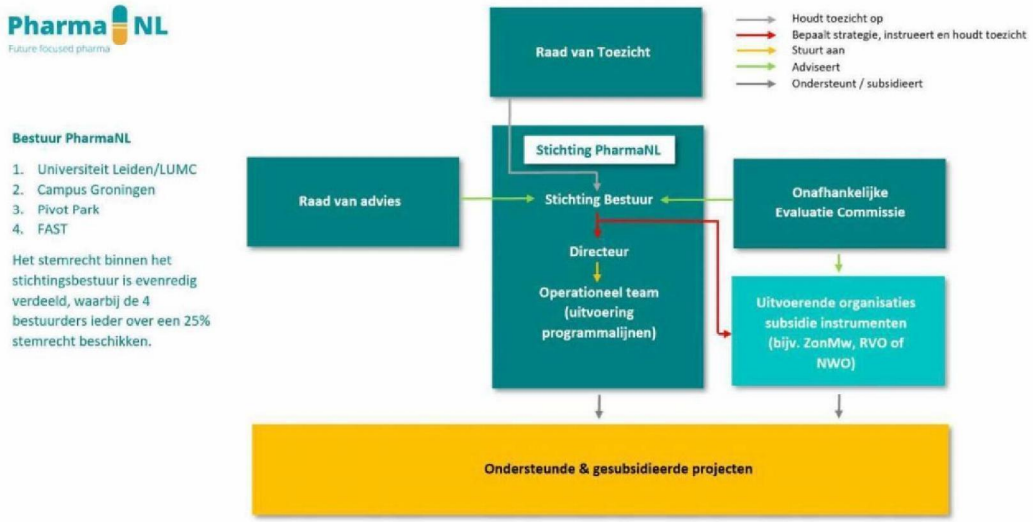
Om een publiek-private samenwerkingsverband als PharmaNL op een duurzame manier in te bedden in het Nederlandse speelveld, is het van belang om (op korte termijn) een gefocuste organisatie neer te zetten met juridische slagkracht. Een stichting is hiervoor als not-for-profit en onafhankelijke juridische entiteit de logische vorm. Om deze reden zal door de PharmaNL partners een **Stichting PharmaNL** worden gecreëerd die een spilfunctie inneemt bij de uitvoering van het PharmaNL programma.[27] De effectiviteit van een stichting staat of valt met het duidelijk benoemen van de doelstelling(en) van deze stichting en duidelijke afbakening van verantwoordelijkheden die vanuit de verschillende stakeholder bij deze stichting worden belegd. Beide zullen zorgvuldig worden uitgewerkt en vastgelegd in de stichtingsstatuten en een bestuursreglement. Hoewel de beoogde samenstelling van het PharmaNL stichtingsbestuur bekend is (zie paragraaf 3.2.2. 'bemensing') is het benoemen en beleggen van verantwoordelijkheden (RvT, directie, uitvoeringsorganisatie) een proces dat normaliter een klein jaar in beslag neemt.

Om – gegeven de PharmaNL ambitie om snel concrete impact te realiseren - gedurende deze periode alle activiteiten gecoördineerd en synergetisch te kunnen uitvoeren is het voornemen Stichting Lygature in de eerste fase als tijdelijke penvoerder op te laten treden voor PharmaNL. Hierdoor kan PharmaNL snel uit de startblokken komen indien de investering vanuit het Nationaal Groeifonds wordt gehonoreerd. De Stichting Lygature heeft ruime ervaring met het begeleiden van dit soort processen binnen grote publiek-private consortia. Als partnership manager is Stichting Lygature gewend te werken met consortiumbudgetten van >200M euro, bestaande uit >40 partners vanuit minimaal meer dan 4 verschillende stakeholders. Het opzetten van het Health-RI initiatief en het penvoerderschap in aanloop naar het oprichten van de Stichting Health-RI kan hierbij als voorbeeld dienen.

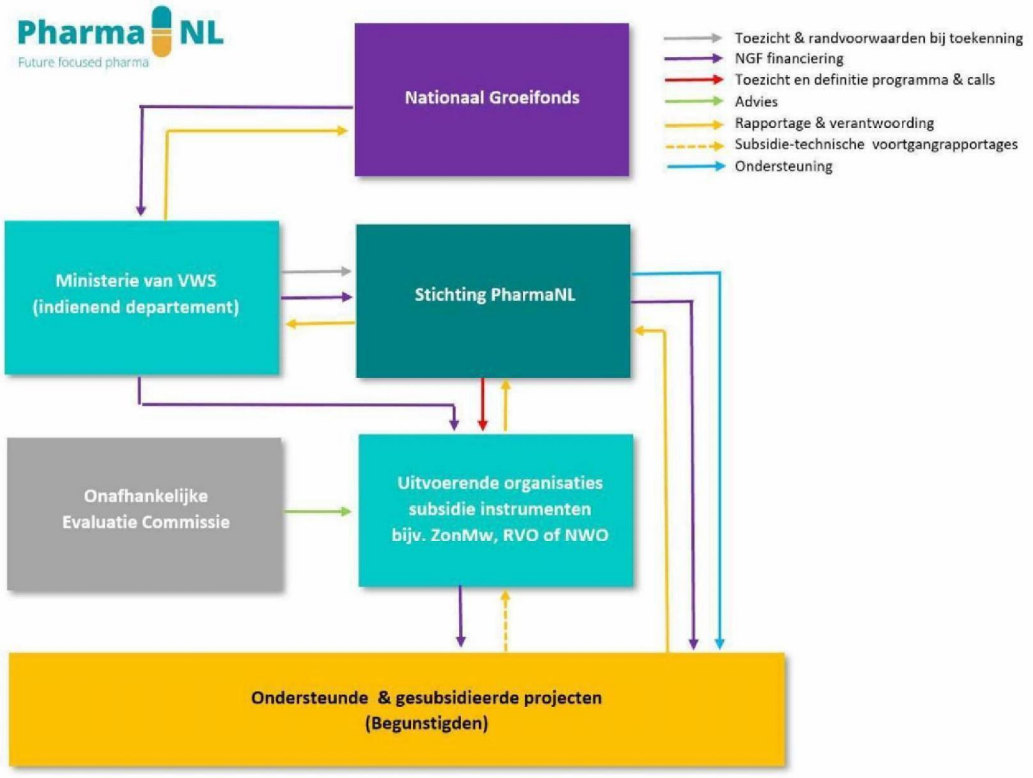
Uiterlijk aan het begin van het tweede jaar na de succesvolle start zal er voor de bestendiging de nieuwe non-profit entiteit zijn opgericht, **Stichting PharmaNL**. De Stichting PharmaNL zal betrokken partijen verbinden en tegelijk belast en gemandateerd worden om de overkoepelende doelen te behalen door sturing en invulling te geven aan activiteiten door, en financiering van de vijf programmalijnen. Stichting PharmaNL zal ook de scope (o.a. doelstelling en call focus) van de Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA) vormgeven en procesmatig en inhoudelijk de verschillende programmalijnen maximaal en synergetisch op elkaar laten aansluiten (zie ook paragraaf 3.1).

De PharmaNL governance en organisatie wordt als volgt ingericht:

[27] Mocht er sprake zijn van het (doen) oprichten van de stichting door de Rijksoverheid, dan zal worden voldaan aan de Comptabiliteitswet.



Figuur 15: PharmaNL governance structuur.



Figuur 16: PharmaNL verantwoording en rapportage NGF-financiering

De Stichting heeft een gelaagde structuur, bestaande uit een Raad van Toezicht, het Stichting bestuur en een operationeel directeur.

Stichting PharmaNL heeft eindverantwoording over de besteding van NGF-gelden (penvoerder). Het **stichting bestuur** fungeert als het primaire strategisch beleid bepalend en besluitvormend orgaan, en zal bij aanvang bestaan uit vier personen afgevaardigd vanuit FAST en drie core consortium clusterleden, Universiteit Leiden/LUMC, Campus Groningen, Pivot Park. Elke bestuurder zal 25% stemrecht hebben.

Het stichtingsbestuur heeft tot taak alles te doen wat nodig is om stichting PharmaNL, in lijn met de doelstellingen en beoogde activiteiten, in het maatschappelijk verkeer te doen functioneren. Het bestuur kan zelfstandig besluiten nemen binnen de bevoegdheden zoals worden beschreven in de stichting statuten. De bestuursleden hebben een individuele budgetautorisatie tot € 250.000,-. Bij bedragen boven € 250.000,- is een gezamenlijke tekenbevoegdheid van toepassing (4 ogen beleid, minimaal 2 bestuurders). Nadere regels m.b.t. de verhouding stichtingsbestuur en RvT worden vastgelegd in een nog uit te werken good governance code. Het stichtingsbestuur is het primaire orgaan dat de stichting PharmaNL zal vertegenwoordigen, waarbij in de statuten de bevoegdheid tot vertegenwoordiging ook (deels) zal worden toegekend aan de directie van de stichting PharmaNL. Tot de bestuurstaken behoort ook het financiële beheer van de stichting. Het bestuur zal de administratie (doen) bijhouden en jaarlijks een balans en een staat van baten en lasten maken. De jaarrekening zal worden ondertekend door elk van de PharmNL stichting bestuurders en de RvT leden. De individuele bestuurders worden benoemd voor een periode van vier jaar en zijn tweemaal herbenoembaar zijn. Gelet op de door PharmaNL nagestreefde brede betrokkenheid van de Nederlandse farmaceutische waardenketen beoogt PharmaNL nadrukkelijk om de bestuurssamenstelling gedurende de programmaperiode te verbreden.

Het bestuur zal zo vaak als door de voorzitter of door tenminste twee overige leden nodig wordt geacht samenkomen, doch minstens 6 maal per jaar.

De **Raad van Toezicht** (RvT) zal bestaan uit tenminste 3 en maximaal 7 door de RvT te benoemen personen. Een van de leden van de RvT treedt op als onafhankelijke voorzitter. Leden van de RvT worden voorgedragen door betrokken partijen (publiek en privaat). De raad van toezicht is verantwoordelijk voor het toezicht op het beleid van het stichtingsbestuur en de algemene gang van zaken binnen de stichting PharmaNL. De verantwoordelijkheidsverdeling tussen de raad van toezicht, stichtingsbestuur en de dagelijkse en algemene leiding (directeur) wordt vastgelegd in de stichting statuten. De RvT vervult zijn toezicht-, goedkeurings-, advies- en werkgeversfuncties op een evenwichtige wijze en richt zich daarbij op het belang van de stichting PharmaNL, vanuit het perspectief van het realiseren van de economische en maatschappelijke doelstelling van PharmaNL en de centrale positie van farmaceutische innovaties in het algemeen daarin. De raad van toezicht bepaalt zijn eigen agenda en de daarvoor noodzakelijke informatie. De raad van toezicht benoemt en ontslaat de externe accountant nadat het stichtingsbestuur in staat is gesteld hierover advies uit te brengen. Een lid van de raad van toezicht neemt niet deel aan de beraadslaging en besluitvorming indien hij daarbij een direct of indirect persoonlijk belang heeft dat tegenstrijdig is met het belang van de Stichting PharmaNL. Wanneer alle leden van de raad van toezicht een tegenstrijdig belang hebben, besluit de raad van toezicht hoe daarmee wordt omgegaan. Een profielschets van de verschillende leden wordt in de opstartfase van Stichting PharmaNL opgesteld in lijn met de doelstellingen van het initiatief. De RvT komt tenminste 1 maal per jaar samen.

Ook wordt een **Raad van Advies** samengesteld, bestaande uit een brede groep representatieve vertegenwoordigers uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen en investeerders, inclusief

patiënten vertegenwoordiging en regulatoire kennis partijen. De Raad adviseert het Stichtingsbestuur en draagt bij aan een duurzaam optimale aansluiting van de PharmaNL activiteiten op de behoeften van het werkveld. De RvA komt tenminste 1 maal per jaar samen.

Gelet op haar aard en inhoud werken Call in Call trajecten op basis van een gespecialiseerde **onafhankelijke Evaluatie Commissie** (EC). Deze EC adviseert de geselecteerde uitvoeringsinstantie en - ingeval van strategische afwegingen - het bestuur van de stichting PharmaNL over de wetenschappelijke inhoud, haalbaarheid en economische en sociale potentie van ingediende projectvoorstellen binnen de PharmaNL programmalijnen. De EC wordt per regeling/call samengesteld uit een pool van gerenommeerde en ervaren experts uit de relevante werkvelden met in acht neming van de unieke PharmaNL propositie. Alle EC-experts zijn daarbij gehouden aan een gedragscode belangenverstrengeling. De Evaluatie Commissie komt zo vaak als nodig samen.
Voor de operationele uitvoering van de call-in-call programma's zal de stichting PharmaNL gebruik maken van bestaande, reeds succesvolle organisaties en een bewezen ervaring op het gebied van aanvraag en beoordelingsprocessen binnen publiek-private farmaceutische samenwerkingsverbanden (ZonMw, RVO, en/of NWO).
Toekenning van financiering vanuit de Stichting PharmaNL middelen gebeurt bij de call-in-call onderdelen door het bestuur van de betrokken uitvoeringsinstantie, waarbij het advies vanuit de onafhankelijke Evaluatie Commissie een belangrijke basis vormt. Ingeval van strategische keuzes (bijv. het doorschuiven van budget naar een latere call toekenningsronde) ligt de besluitvorming bij het bestuur van de stichting PharmaNL.
Toekenning en/of inzet van ondersteuning en middelen buiten de call-in-call programma's (incubator support, opleiding-ontwikkeling, etc.) gebeurt door het PharmaNL stichtingsbestuur.
Stichting PharmaNL draagt de eindverantwoordelijkheid voor een doelmatige en kosten-efficiënte uitvoering van de zes programmalijnen en portfolio management. Om dit te kunnen realiseren wordt een sterke, onafhankelijke **directeur** aangesteld en een klein maar slagkrachtig operationeel team aan PharmaNL medewerkers gevormd. De directeur krijgt een nader te bepalen mandaat (in stichting statuten) dat zowel een effectieve rolinvulling als een passende borging faciliteert.

Het **operationeel team** samengesteld, bestaande uit een of meer medewerkers vanuit de Stichting PharmaNL, aangevuld met gespecialiseerde personen uit de waardeketen die bekend zijn met de specifieke benodigde componenten binnen een programmalijn en over een sterke logistieke en operationele expertise beschikken. Voor elk van de programmalijnen zal binnen commerciële, non-governmental of academische Nederlandse organisaties specifieke kennis op onderdelen van een programmalijn aanwezig zijn, maar veruit de meeste van de onderdelen zullen niet bij één en dezelfde organisatie zitten. Bij de start van PharmaNL zal de eerste uitdaging zijn om deze operationele onderdelen van verschillende organisaties op een effectieve procesmatige wijze met elkaar te verbinden.

Een voorbeeld:
Binnen de European Lead Factory, die sterke wortels binnen Nederland heeft (o.a. PPSC, Stichting Lygature, Symeres, Leiden Universiteit), zijn onder leiding van en aansturing door een sterke centrale Programme Office, aparte organisaties verantwoordelijk voor het aanleveren van biologische targets, het aanleveren van de stoffenbibliotheek, het uitvoeren van de high-throughput-screening en het optimaliseren van de gevonden hits tot leads. Door de logistiek tussen de verschillende organisaties(/onderdelen) in een consortiumverband op een effectieve procesmatige te beheren is een operationele infrastructuur ontstaan die zich kan meten met het vroege research traject zoals dat binnen grote farmaceutische bedrijven wordt uitgevoerd.

Daarna en daarnaast zal geïnventariseerd moeten worden voor welke gewenste processen binnen een programmalijn nog expertise ontbreekt bij de stakeholders die actief betrokken zijn in PharmaNL. Dit met als doel om externe partijen met deze expertise aan te laten haken of de benodigde expertise te ontwikkelen binnen de kaders van PharmaNL (bijvoorbeeld via een onderzoeks- en ontwikkelingsproject). De taak van deze operationele teams is dus het beheren van de processen (implementeren, monitoren en optimaliseren) voor de benodigde operaties.
De operationele teams functioneren onder toezicht en aansturing van het bestuur van de Stichting PharmaNL.

Bij de uitvoering van programmalijnen zal uitsluitend worden samengewerkt met organisaties die zich reeds bewezen hebben op het gebied van het opzetten en managen van grote innovatieve en complexe publiek-private samenwerkingen in de farmaceutische sector, met de uitvoering van publieke subsidieprogramma's of op het gebied van investeringstrajecten in de farmaceutische sector.

3.2.2. Bemensing

Onderstaand wordt de bemensing van de verschillende organen binnen de PharmaNL governance structuur beschreven. Voor de functies waarvan de bemensing momenteel nog niet bekend is, zijn profielschetsen opgenomen.

Raad van Toezicht Stichting PharmaNL

De bemensing van de PharmaNL Raad van Toezicht (RvT) is op dit moment nog niet bekend. De RvT zal bestaan uit tenminste 3 en maximaal 7 door de oprichters te selecteren en door de RvT te benoemen personen. Een van de leden van de RvT treedt op als onafhankelijke voorzitter. De PharmaNL Raad van Toezicht zal evenwichtig worden samengesteld uit bestuurlijk ervaren en gerenommeerde kopstukken uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. De op basis van een profielschets te selecteren RvT leden dienen in nauw contact te staan met een brede groep organisaties binnen de sector en in gezamenlijkheid een representatieve vertegenwoordiging te vormen van de schakels binnen de farmaceutische waardeketen. Een gedetailleerde profielschets van de verschillende RvT leden wordt in de opstartfase van Stichting PharmaNL opgesteld in lijn met de doelstellingen van het programma. Bij het uitwerken van de individuele RvT profielschetsen wordt ernaar gestreefd dat alle leden tezamen de onderstaande elementen afdekken:

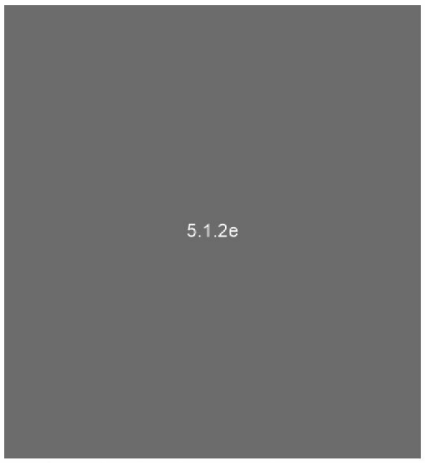
- Bestuurlijke/toezichthoudende ervaring, dan wel inzichten.
- Deskundigheid: alle leden hebben een uitstekend gevoel voor farmaceutische innovatie en/of valorisatie en de politieke en maatschappelijke context.
- Financiële deskundigheid: eén of meerdere leden hebben inhoudelijk brede kennis en ervaring op het vlak van financiën. Dat wil zeggen dusdanige financiële deskundigheid en ervaring dat kritisch toezicht wordt gehouden op de opzet en werking van interne risicobeheersings- en controlesystemen en de financiën van de organisatie.
- Eén of meerdere leden hebben ervaring in het bedrijfsleven. Zij hebben ervaring met het functioneren en ondernemen in een marktomgeving.
- Eén of meerdere leden hebben ervaring bij (semi-)publieke organisaties. Zij kennen en hebben gevoel voor de bijzondere context van de organisatie die functioneert in een publiek domein, met een maatschappelijke taak en gebonden aan tal van overheidsbepalingen.

- Netwerken: Leden van de Raad van Toezicht bewegen zich in voor de organisatie relevante netwerken waardoor zij zicht hebben op voor de organisatie relevante beleidsterreinen en relevante contacten onderhouden waarbij een onafhankelijke opstelling als toezichthouder gewaarborgd blijft.
- De leden van de Raad van Toezicht hebben inzicht in de eisen die in het kader van kwaliteit, doelmatigheid en continuïteit aan een organisatie als Stichting PharmaNL die in een complex publiek-privaat speelveld opereert, worden gesteld.

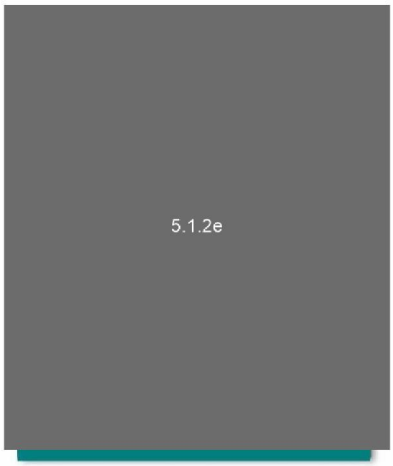
Bestuur stichting PharmaNL

Het bestuur van de stichting PharmaNL zal bestaan uit de volgende 4 ervaren bestuurders:

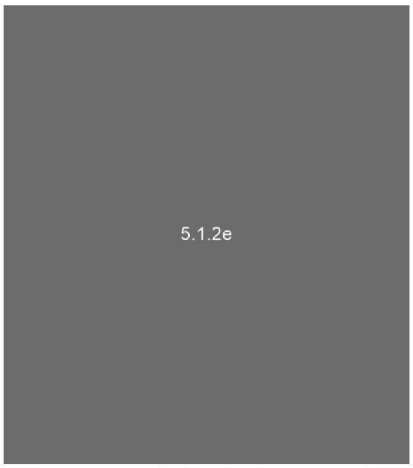
- 5.1.2e 5.1.2e is directeur van het Pivot Park, de life sciences campus voor farmaceutische innovatie. Zij heeft meer dan 25 jaar ervaring in zowel Life Sciences als in verschillende gebieden van de gezondheidszorg, en beschikt over een omvangrijk netwerk in Nederland, België, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. Mevrouw Drees heeft met succes bedrijven geleid van startup tot ondernemingen met 300 werknemers en een omzet van €150 miljoen. Voorbeelden zijn haar management ervaring bij o.a. General manager bij de Orly Group (2016-2018), interim management opdrachten bij o.a. Medsen, Octopharma, Thio Pharma en Alta Pharma (2008-2016), Director Business development bij Alliance Healthcare (2005-2008) en regio manager bij Mediq (2002-2005) waarin ook haar farmacie ervaring naar voren komt. Naast haar huidige functie als CEO van het Pivot Park Oss heeft mevrouw Drees diverse Raad van Toezichtfuncties bekleed (o.a. Stichting de Wever, Gezondheidscentra ZonBoog) en heeft zij verschillende auditcommissies geleid. Zij heeft uitgebreide turn around ervaring en sterke vaardigheden in algemeen management, business development, marketing en sales. Dit gecombineerd met excellente analytische vaardigheden en ruime operationele ervaring. Zij wordt gekenmerkt door een hands-on mentaliteit, is creatief en oplossingsgericht. Mevrouw Drees beschikt over ruime ervaring als lid van diverse Raden van Commissarissen.



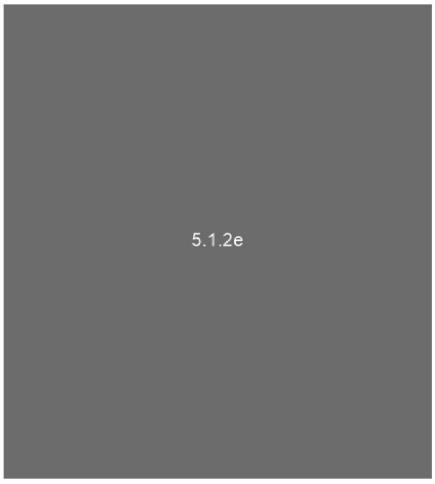
- 5.1.2e is 5.1.2e van het Leiden Academic Centre of Drug Research (LACDR) en 5.1.2e Hij is tevens waarnemend voorzitter van het uitvoerend comité van ULLA, het European University Consortium for Pharmaceutical Sciences. Prof. Irth begon zijn academische carrière als assistent-professor aan het LACDR na zijn doctoraat aan de Vrije Universiteit Amsterdam. In 1997 startte hij Screentec (later Kiadis Pharma) als een spin-off bedrijf van de Universiteit Leiden, waar hij de functie van CEO en CSO bekleedde. In 1999 werd hij benoemd tot hoogleraar aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Hij was betrokken bij diverse industriële, EU- en Top Institute Pharma projecten op het gebied van biomoleculaire analyse. Van 2004-2006 en in 2009 was hij wetenschappelijk directeur van de afdeling Chemie & Farmaceutische Wetenschappen aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Hij was medeoprichter van het Amsterdam Institute for Molecules, Medicines and Systems (AIMMS), een interdisciplinair instituut op het gebied van geneesmiddelenonderzoek. Hij is een van de initiatiefnemers van een nieuw bachelor onderwijsprogramma, Science, Business & Innovation, dat een brug slaat tussen de disciplines farmaceutische wetenschappen en het bedrijfsleven. In 2010 werd hij decaan van de Faculteit der Wetenschappen aan de Vrije Universiteit Amsterdam, later ook van de Faculteit der Aard- & Levenswetenschappen. Tijdens zijn zesjarige lidmaatschap van het faculteitsbestuur van de Vrije Universiteit Amsterdam was hij verantwoordelijk voor het initiëren en implementeren van een strategische samenwerking tussen de bètafaculteiten van de VU Amsterdam en de Universiteit van Amsterdam, alsmede voor een nauwe samenwerking met het VU Medisch Centrum. Tijdens zijn decaanschap was Prof. Irth bestuurslid van verschillende academische instellingen en onderzoeksinstituten.



- 5.1.2e is kwartiermaker en beoogd 5.1.2e 5.1.2e Hij is geregistreerd klinisch farmacoloog en promoveerde in 2003 aan de Universiteit Leiden. Na twee jaar business development bij het Centre for Human Drug Research (CHDR), ontwikkelde hij bij ZonMw een subsidieprogramma voor uitkomstenonderzoek weesgeneesmiddelen en dure geneesmiddelen, en het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. Daarnaast was Saco Directeur Cluster Development bij Leiden Bio Science Park en Medical Liaison voor Noordwest-Europa bij Nycomed (nu Takeda). Van 2016 tot 2019 combineerde hij zijn functie als strategisch adviseur publiek-private samenwerking op het gebied van geneesmiddelenonderzoek bij ZonMw met zijn functie als Hoofd Onderwijs bij 5.1.2e Futurelab Leiden. Saco heeft zitting in verschillende (inter)nationale commissies en werkgroepen die de overheid, en publieke en private partijen, adviseren over geneesmiddelenontwikkeling.



- 5.1.2e is momenteel 5.1.2e en 5.1.2e. Daarnaast is hij ook betrokken bij andere relevante initiatieven zoals o.a. Open Diagnostics, Life Cooperative en PharmaPortal.
  Dr. Ton Vries heeft gestudeerd aan de RUG en promoveerde bij Prof. Hans Wijnberg op gebied van chiraliteit.
  Hij is meer dan 30 jaar werkzaam in de farmaceutische industrie, vooral als CEO van Syncom, en heeft een belangrijke bijdrage geleverd om Symeres te laten groeien tot de grootste chemie CRO op gebied van drug discovery en development services in Europe. Hij heeft contacten met de top 40 Pharma/Biotech bedrijven in Europa en Amerika. Hij heeft inhoudelijk aan meerdere projecten gewerkt die geleid hebben tot nieuwe medicijnen en productieprocessen voor medicijnen. In de afgelopen zes jaren heeft hij in Noord-Nederland, als directeur van Campus Groningen een samenwerking opgezet van 45 bedrijven actief in de Life Sciences, die opereert onder de naam Life Cooperative. De Life Cooperative heeft succesvol projecten op gebied van medicijn ontwikkeling, diagnostica, vroege fase financiering en faciliteiten ontwikkeld. Hij is ook betrokken bij meerdere bestuursorganen op het gebied van chemie en life science in Nederland en Europa en heeft ervaring met het opzetten en investeren in Biotech bedrijven.



Directeur Stichting PharmaNL

De directeur van de stichting PharmaNL is op het moment van schrijven nog niet bekend. Een gedetailleerd functieprofiel worden in samenspraak met de partners opgesteld, maar zal in elk geval rekening houden met de unieke positie van PharmaNL in het veld, de benodigde expertise en de nadrukkelijke wens om het initiatief toegankelijk te houden voor nieuwe activiteiten binnen het call-in-call concept.
De te werven PharmaNL directeur (zij/hij/hen) is een ervaren leider met >10 jaar ervaring in onderzoek en innovatie in het biomedische veld, bij voorkeur in een bedrijfsmatige omgeving zoals een startup/scale-up of farmaceutisch bedrijf. De directeur weet effectief te opereren in een complexe publiek-private omgeving met een grote verscheidenheid aan stakeholders (maatschappelijk, overheid, bedrijven, academisch). De directeur is daarbij verbindend, resultaatgericht, enthousiasmerend en motiverend en weet op deze manier met de verschillende partijen samen de doelen van PharmaNL te realiseren.

Raad van Advies Stichting PharmaNL

De PharmaNL Raad van Advies (RvA) is nog niet samengesteld. De RvA zal een onafhankelijke voorzitter hebben en leden die een brede kennis van het veld hebben, ook in internationaal context. Leden komen uit verschillende delen van het geneesmiddelenontwikkeling-landschap en relevante aanpalende gebieden.

Onafhankelijke evaluatiecommissie

De Evaluatie Commissie (EC) zal bestaan uit een nog samen te stellen pool van gerenommeerde en ervaren experts uit de relevante werkvelden met in acht neming van de unieke PharmaNL propositie. Alle EC-experts zijn daarbij gehouden aan een gedragscode belangenverstrengeling. De commissie zal een mix van industriële en academische drug discovery experts, klinisch ontwikkelaars,

en investeringsexpert omvatten, alsmede ontwikkeling experts (chemisch, technologisch, formulering, klinisch etc.) aangevuld met een FAST representant en mogelijk 'afnemers' (registratie houders, collectief zorgverzekeraars, e.a.).

3.2.3. Publieke stakeholders

De volgende publieke stakeholders zijn relevant voor het PharmaNL project:

- **Ministeries van VWS.** In formele zin is VWS de indiener van het PharmaNL programma. Ook is het ministerie vanaf het prille begin in een review en adviesrol betrokken geweest bij de plan- en aanvraaguitwerking. PharmaNL zal ook gedurende de programma uitvoering contact blijven met het Ministerie van VWS. In het bijzonder m.b.t. de prioriteit bepaling voor calls gericht op kritische generieke medicijnen waarbij sprake is van een leveringszekerheid risico.

- **Ministerie van EZK.** Ook EZK is vanaf het prille begin in een review en adviesrol betrokken geweest bij de PharmaNL plan- en aanvraaguitwerking. Tijdens de programma-uitvoering zal contact met EZK worden onderhouden m.b.t. relevante vestigingsbeleidsaspecten voor de farmaceutische industrie.

- **FAST.** Gelet op de parallelle ambities van en wederzijdse synergiepotentie tussen PharmaNL en FAST, is vanaf de voorbereidingsfase van het PharmaNL programma contact onderhouden met FAST. Beiden hebben de wens om tot een hechte samenwerking te komen tijdens de programma uitvoering. FAST zal zitting nemen in het bestuur van de Stichting PharmaNL, en een actieve rol vervullen bij de landelijke coördinatie van de diverse PharmaNL programmalijnen, bijvoorbeeld met betrekking tot de identificatie van hiaten in de shared ontwikkelings-infrastructuur en de beschikbare incubator capaciteit en kwaliteit.

- **ZonMw, RVO en NWO.** ZonMw is vanaf het begin betrokken in een review en adviesrol geweest bij de PharmaNL plan- en aanvraaguitwerking. RVO is ook op de hoogte van het initiatief, maar vanwege de RVO-rol in het Nationaal Groeifonds is de rol van RVO nog beperkt geweest. Tijdens de programma-uitvoering zal ook met zowel ZonMw, RVO en NWO-contact worden onderhouden m.b.t. hun rol en beschikbare kennis en kunde ten aanzien van de call-in-calls die volgen vanuit het PharmaNL initiatief. Hierdoor hoeven geen specifieke uitvoeringsorganisaties opgezet te worden en sluit PharmaNL goed aan bij de huidige organisaties die bij dit PharmaNL project betrokken zijn en hiervoor zijn uitgerust.

- Het **Actieprogramma 'Nieuwe kansen voor Topsector LSH'** – hoewel in technische zin een programma in plaats van een stakeholder – is eveneens van relevantie PharmaNL. Het actieprogramma LSH werd geïnitieerd naar aanleiding van de komst van het European Medicines Agency (EMA) en beoogt de internationale positie van de sector te versterken, het vestigingsklimaat te verbeteren en maatschappelijke, economische en wetenschappelijke kansen te verzilveren. Ook hier is sprake van een synergiepotentie. PharmaNL heeft daarom al in een vroeg stadium contact gelegd met 5.1.2e Dorp, Ambassadeur van het Actieprogramma, en zal m.n. met betrekking tot de beschikbaarheid van ready-to-go vestigingsplaatsen nauwe afstemming zoeken gedurende de PharmaNL uitvoering.

- **InvestNL.** Hoewel De prioriteit van Invest-NL nu ligt nu op de energietransitie, richt zij haar aandacht ook op innovatieve ideeën op het gebied van mobiliteit, veiligheid, digitalisering en de

betaalbaarheid van de zorg. Invest-NL richt zich daarbij ook op innovatieve scale-ups met een onzekere businesscase waarvoor financiers niet in de rij staan, en heeft in die zin nadrukkelijk raakvlakken met PharmaNL. PharmaNL zal daarom contact onderhouden met InvestNL om te bezien of lering kan worden getrokken uit de InvestNL investeringservaring en kennis. Tevens kan InvestNL mogelijk een rol spelen bij de doorfinanciering van door PharmaNL ondersteunde innovaties.

- **Regionale Ontwikkelings Maatschappijen (ROM's).** Diverse ROM's hebben – onder coördinatie van de BOM – reeds in een vroeg stadium meegedacht over de invulling van het PharmaNL programma in zijn algemeenheid en de inrichting en financiering van het Dutch Innovative Medicines Acceleratorin het bijzonder. Diverse ROM's hebben hun interesse uitgesproken in een financiële participatie in of gelieerd aan PharmaNL, en partijen onderzoeken op dit moment met elkaar de praktische mogelijkheden en randvoorwaarden om een participatie te realiseren. Gelet op de korte tijdslijnen is op dit moment onzeker of een concrete vorm en invulling van de ROM-bijdrage voor indiening van de formele Nationaal Groeifonds aanvraag kan worden gerealiseerd. Bijgevolg is hiervoor een specifieke actie opgenomen in programmalijn 1.

- **Gemeenten en Provincies.** De Nederlandse farmaceutische hubs, kennisinstellingen en ondernemingen onderhouden hechte contacten met hun lokale gemeenten. Gelet op de hoogwaardige werkgelegenheid die nieuwe vestiging en uitbreiding van farmaceutische productiebedrijven met zich meebrengt, staan zij positief tegenover het PharmaNL initiatief. Gelijktijdig spelen zij een wezenlijke rol bij het snel kunnen realiseren van ready-to-go vestigingsplaatsen. PharmaNL zal de reeds aanwezige contacten daarom blijvend onderhouden en blijvende actieve betrokkenheid van relevante gemeenten en provincies nastreven.

- **College ter beoordeling Geneesmiddelen (CBG-MEB) (en EMA).** Projecten onder PharmaNL zullen uiteindelijk leiden tot geneesmiddelen waarvan een registratiedossier wordt ingediend en beoordeling plaatsvindt door het CBG/EMA in verband met toelating tot de markt. De projecten voor essentiële geneesmiddelen zullen op deze wijze direct bijdragen aan de totstandkoming van concrete producten met vroege betrokkenheid van de regelgever door o.a. wetenschappelijk advies procedures wat ook de efficiëntie van de geneesmiddelontwikkeling hopelijk ten goede zal komen. Bovendien zal de regulatoire kennis binnen de academie hiermee verbeteren. Voor de medicijn innovatie projecten zal het afhankelijk van therapeutische modaliteit en maturiteit van deze projecten tevens van belang zijn om regulatoire discussies tijdig op te starten om mogelijke input van de regelgever te verkrijgen op de ontwikkelingsstrategie.

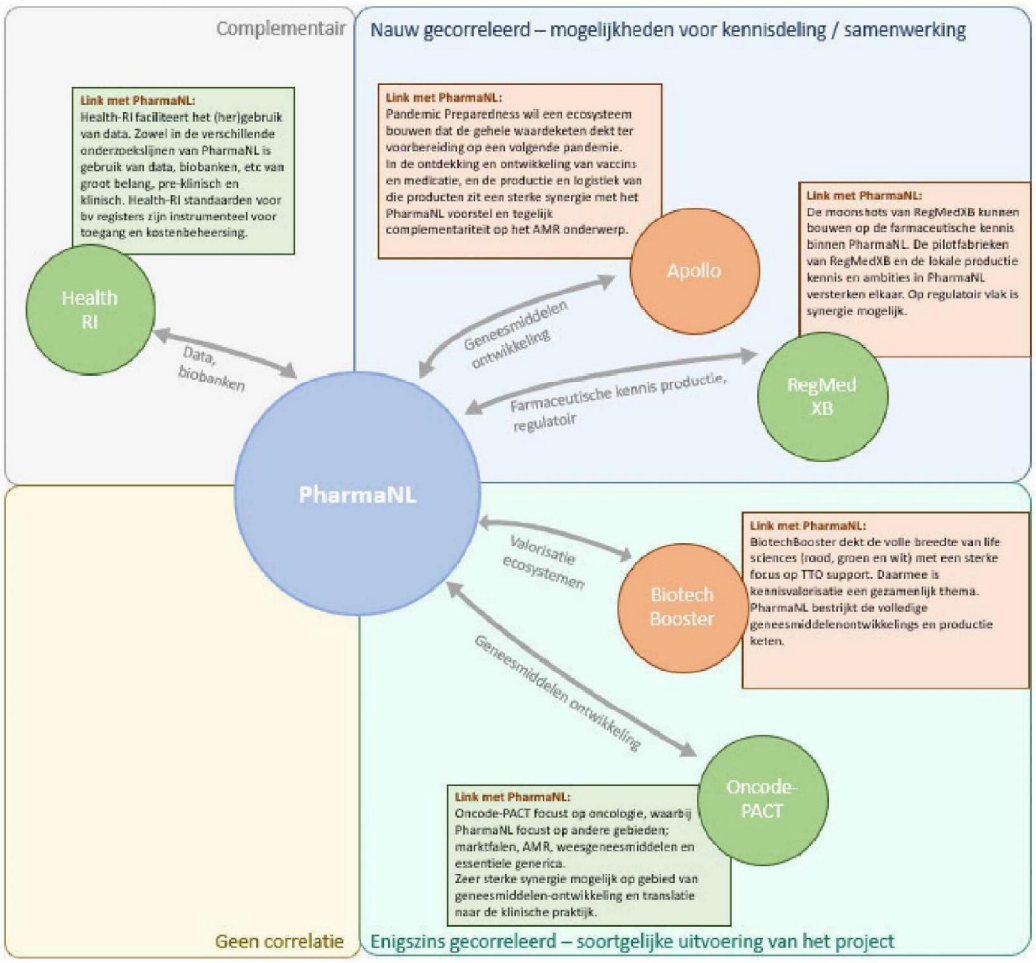
- **Zorginstituut Nederland.** Zorginstituut Nederland waakt er namens de overheid over of onze zorg goed en betaalbaar is én blijft. Projecten onder PharmaNL zullen bijdragen aan transparante en maatschappelijk verantwoorde kostenstructuur in de ontwikkeling van essentiële generica en innovatieve medicijnen die een hoge unmet medical need adresseren (AMR, weesgeneesmiddelen). Afhankelijk van therapeutische modaliteit en maturiteit van deze projecten zal het van belang zijn om discussies tijdig op te starten om mogelijke input van de regelgever te verkrijgen op de ontwikkelingsstrategie en de consequenties voor een eventuele vergoedingenstructuur. De verwachting is dat deze discussies een eerdere en betere kosten-baten analyses voor deze gebieden zal mogelijk maken en daarmee het vroegtijdig zekerstellen van doorfinanciering zal faciliteren.

3.2.4. Belanghebbenden

Naast de beschreven partijen die actief hebben deelgenomen in de tot-stand-koming van dit voorstel, zijn er ook belanghebbenden cq. stakeholders die niet direct betrokken zijn, maar wel degelijk een belang en rol hebben binnen het PharmaNL-project. Met name de verschillende Nederlandse farma hubs, kennisinstellingen en de farmaceutische industrie hebben een majeur belang bij dit programma. Met velen wordt al contact onderhouden of is reeds sprake van betrokkenheid bij dit PharmaNL initiatief. Met de nadrukkelijke open structuur van PharmaNL door call-in-call aanpak zal alle relevante belanghebbenden in staat stellen zich aan te sluiten bij PharmaNL in de beoogde looptijd en opvolging van het programma. Vanuit deze opzet blijft het mogelijk dat partijen goede kansen hebben om samen te werken en hiermee kennis te delen waardoor synergiën ontstaan die binnen de verschillende programmalijnen gedeeld kunnen worden.

Een andere groep stakeholders zijn de leden van de topsectoren LSH en Chemie. Beide topsectoren hebben hun steun uitgesproken voor PharmaNL van dit initiatief en synergiën met lopende programmalijnen worden verkend. De topsectoren hebben een overkoepelend beeld hoe Nederland als topsector verder zich kan ontwikkelen en steunt de open aanpak om synergiën te verkennen en de professionaliseren om de valley-of-death van kansrijke initiatieven succesvol naar de markt te krijgen en het reeds aanwezige ecosysteem structureel te versterken. In figuur 3.2 is een overzicht gemaakt waarin de verschillende groeifonds-initiatieven zijn beschreven en hoe die zich tot elkaar verhouden. Een derde groep belanghebbenden wordt gevormd door een aantal verenigingen die zich richten op het innovatieklimaat van de Nederlandse farmaceutische sector. Vanuit het PharmaNL initiatief zijn contacten met een groot aantal verenigingen waarbinnen synergie wordt gezocht. Dit zijn bijvoorbeeld de VIG (Vereniging Innovatieve medicijnen), VSNU (Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten), NFU (Nederlandse Federatie Universitaire Medische Centra), FIGON (Federatie voor innovatief geneesmiddelonderzoek in Nederland), BOGIN (Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland).

Vanuit de governance kunnen experts uit het veld met het juiste profiel zitting nemen in een van de commissies om synergiën te creëren en gericht focus aan te brengen om de initiatieven enerzijds te beoordelen en anderzijds gericht tot een succes te maken.



Figuur 17: *Samenhang en complementariteit van Groeifonds-initiatieven.*

Om de beschreven problematiek van de valley-of-death te overbruggen is het belangrijk om met het oog op de vervolgtrajecten van de DIMA-initiatieven de beoogde vervolgpartijen reeds vroeg te betrekken in selectie van PharmaNL projecten. Hiertoe zal er een actief programma opgestart worden om bestaande Venture Capital fondsen, family offices, initiatieven op vroege drug discovery te betrekken. Hierbij wordt nadrukkelijk gedacht aan reeds bestaande VC fondsen, family offices en infrastructuur/equipment faciliteiten zoals Mibiton.

Vanuit het PharmaNL gedachtengoed dat (innovatieve) geneesmiddelen en hun vervaardiging in Nederland voor groot een maatschappelijk belang voor de patiënten adresseren, zijn ook de afnemende partijen belanghebbenden in een succesvol PharmaNL project; denk hierbij aan de apothekers, voorschrijvers, zorgverzekeraars en uiteindelijk patiënten zelf.

Verenigd in verschillende koepel en brancheorganisaties zullen zij dichtbij PharmaNL blijven en uitgenodigd worden om actief mee te denken in de verschillende governance bodies (o.a. Raad van Advies en de expert-review committees). Een aantal patiëntenorganisaties heeft hun steun voor PharmaNL al uitgesproken: in het initiatief zien zij een weg om hun achterban meer invloed te laten

uitoefenen op. PharmaNL heeft al steun van de DCVA[28], ReumaNederland, de Nierstichting en VSOP[29], en zal de komende tijd nog meer patiëntenorganisaties betrekken bij het programma.

Op Europees niveau zijn o.a. de EIB en de European Fine Chemicals Group – EFCG, EFPIA, Medicines for Europe, IFPMA, andere relevante belanghebbenden waarmee afstemming wordt gezocht om ook aan te blijven sluiten bij Europese initiatieven en het verkrijgen van synergiën die bijdragen aan een maatschappelijke Europese uitdagingen. Daarnaast is er een Europees initiatief, het Important Projects of Common European Interest (**IPCEI**), waarin Europa kansen en bedreigingen signaleert waarin Europa zich kan versterken. De problematieken die vanuit Europees Health perspectief belangrijk zijn, is het beschikbaar hebben van (essentiële) medicijnen, groenere productie van API's en leverzekerheden van kritische geneesmiddelen om de gezondheidszorg binnen Europe op een hoog niveau te krijgen en te behouden. Hierin kan Europa zich versterken en sluit dan ook goed aan bij de ambities van PharmaNL. Hoewel de IPCEI Health nog in ontwikkeling is wordt dit initiatief goed in de gaten gehouden door PharmaNL. Hiermee is het PharmaNL project qua insteek aangesloten bij de meest recente visie vanuit de Europese Commissie en gedurende de looptijd van het programma zal hier contact mee worden onderhouden zodat Nederland een voorbeeldfunctie kan bieden in Europa gelet op de unieke positie die Nederland inneemt en verder versterkt in de farmaceutische industrie binnen Europa.

NADP

Het NADP is ingebed in het Netherlands Centre for One Health (NCOH) en verbindt kennis- en onderzoeksinstellingen met bedrijven om zo meer nieuwe 'leads' te genereren, resulterend in een snellere doorontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieve behandelwijzen voor bacteriële infecties. De Nederlandse triple helix van kennisinstellingen, bedrijven en overheid die betrokken zijn bij de ontwikkeling van antibiotica en alternatieven maken zich sterk om een vervolg te geven aan het NADP en NACTAR vanaf 2022. Vanuit de synergetische insteek biedt PharmaNL ruimte om NADP te helpen bij het vergroten van de impact op de snellere doorontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieve behandelwijzen voor bacteriële infecties.

Health-RI

Health-RI is een infrastructuur die het FAIR opslaan van data in de lifesciences en de kliniek faciliteert en standaardiseert. PharmaNL sluit zich aan bij de missie van Health-RI om data voortkomend uit medisch-wetenschappelijk onderzoek zoveel als mogelijk FAIR te maken. Binnen PharmaNL wordt gestreefd waar mogelijk gebruik te maken van de diensten, tools en standaarden van Health-RI, en waar lacunes bestaan zullen in samenspraak met Health-RI nieuwe elementen worden ontwikkeld. PharmaNL zal gebruik maken van de binnen Health-RI opgebouwde expertise om de ambitie t.a.v. het FAIR en toegankelijk (Personal Health Train) maken van data te passen binnen de realiteit van de concurrentiegevoeligheid van veel van de data die PharmaNL zal voortbrengen, en de complicaties rond privacyaspecten van bepaalde (klinische) data.

---

[28] Dutch CardioVascular Alliance; koepel van 12 organisaties die zich sterk maken de genezing van hart- en vaatziekten, waaronder de Hartstichting

[29] VSOP is een samenwerkingsverband van 95 patiëntenorganisatie, de meeste gericht op zeldzame en/of genetisch aandoeningen.

3.2.5. Plan specifieke risico's

De belangrijkste plan-specifieke risico's worden hierna kort beschreven:
Externe risico's

- **Lead generatie**: Gelet op de hoge uitvalratio bij farmaceutische innovaties dient het PharmaNL programma jaarlijks 40 tot 60 medicijn innovaties in in-vitro proof stadium en 40 tot 60 medicijn productietechnologie innovaties op TRL 2 niveau te kunnen beoordelen. Alleen met dit lead volume kan – vanuit statistisch oogpunt - het beoogde aantal succesvol privaat door-gefinancierde innovaties worden gerealiseerd. Kleine of tijdelijke afwijkingen in het lead volume zullen geen wezenlijk impact op het PharmaNL programma hebben. Bij substantiële en aanhoudende lagere lead volumes zal echter het beoogde BBP-effect in het geding kunnen komen. Kans is beperkt aanwezig, maar met het betrekken van de gehele keten en optie om ook buiten Nederland bedrijven aan te trekken wordt dit risico beperkt.

  Om dit risico zo goed mogelijk te beheersen onderhoudt het PharmaNL programma een hechte en actieve relatie met alle relevante farmaceutische hubs, incubators en academische onderzoeksgroepen in Nederland. Bij een aanhoudend lager lead volume zal PharmaNL als mitigatiestrategie haar zichtbaarheid in nabijgelegen Europese landen versterken, om ook leads van buiten Nederland te genereren

- **Risicokapitaal beschikbaarheid:** Bij het brengen van risicovolle innovaties tot private vervolgfinanciering, is de beschikbaarheid van voldoende risicokapitaal in de markt van belang. In de huidige markcondities is relatief veel kapitaal op zoek naar interessante investeringsmogelijkheden, en sprake van voldoende doorfinancieringspotentieel. Indien de kapitaalmarkt in de toekomst significant krapper mocht worden zou de succesvolle private doorfinanciering van medicijninnovaties moeilijk kunnen worden. Mede gelet op het feit dat Nederland in verhouding tot andere landen een relatief lagere beschikbaarheid van risicokapitaal kent.
  Dit beperkte risico wordt enerzijds ondervangen door de schaalgrootte van het Dutch Innovative Medicines Accelerator. De head room binnen het fonds biedt de mogelijkheid om tijdelijke krapte op te vangen, door kansrijke innovaties – bij uitzondering - langer zelf door te financieren, waarna de extra exit inkomsten in een later stadium (a.g.v. verdere de-risking) de tijdelijke doorfinanciering zal compenseren. In aanvulling hierop biedt het beoogde strakke fondsmanagement en de jaarlijkse kritische evaluaties van het PharmaNL programma verdere ruimte om benodigde mitigatiestappen snel en effectief te kunnen implementeren. Kans is aanwezig, maar met het betrekken van het Dutch Innovative Medicines Accelerator en goede sturing op output is het risico beperkt.

- **Prijs van generieke geneesmiddelen:** Om generieke geneesmiddelen duurzamer in Nederland te gaan produceren kent naast het positieve effect (duurzame productie en strategische leverzekerheid) ook een mogelijk nadelige: de kostprijs. Huidige generieke geneesmiddelen worden in Aziatische landen vervaardigd onder andere milieunormen dan gelden in Nederland. Hoewel het streven is om generieke geneesmiddelen met nieuwe technologieën duurzaam te produceren, zullen er ook generieke geneesmiddelen zijn die een iets hogere kostprijs kunnen hebben. Belangrijk is dat in deze gevallen de bekostigingsstructuur aan blijft sluiten bij bijvoorbeeld de zorgverzekeraars. Mitigatie in dit geval kan zijn zoals dit ook in Frankrijk wordt (paracetamol) gedaan door gerichte cofinanciering, maar kan ook structurele door dit bespreekbaar te maken bij de betrokken stakeholders.

- De prijs is een relatief groot risico en blijft aanwezig. Het risico kan worden ondervangen door innovatieve ontwikkelingen die de produceerbaarheid toch goedkoper maken (sturing innovaties) en anderzijds kan op bestuurlijk niveau afspraken gemaakt worden met zorg-autoriteiten om bijvoorbeeld leverzekerheden in de prijs op te nemen.

Interne risico's

- **Geld zoekt project:** De opzet van een omvangrijk overbruggingsfinancieringsinstrument biedt bescherming tegen statistische fluctuaties in de succesratio van innovaties. De omvang houdt echter ook een 'project zoekt geld' risico in zich, waarbij in een periode met weinig kwalitatief goede leads uiteindelijk geld wordt gespendeerd aan onvoldoende kansrijke innovaties. Om dit risico te kunnen beheersen worden de investeringsbesluiten van het DIMA uitbesteed aan een onafhankelijk Investment Committee dat innovaties bij iedere stage-gate poort en doorfinancieringskeuze zal beoordelen op basis van zorgvuldig gedefinieerde stage gate criteria. Uiteindelijk dient ook het Bestuur van de Stichting PharmaNL en de Raad van Toezicht dit risico te bewaken en waar nodig tijdig te interveniëren.

- **Uitval projecten is groter:** Binnen het DIMA-programma is een projectgrote zorgvuldig gekozen om het gewenste effect te kunnen bereiken om de waardeketen in Nederland structureel te versterken. Afhankelijk hoe projecten gaan lopen, is er een risico dat het aantal projecten dat vroegtijdig uitvalt groter is dan verwacht. Gedurende de looptijd van het programma kan dit worden gemitigeerd door een striktere selectie en indien noodzakelijk het tijdig stoppen van sub-projecten en betere begeleiding van kanshebbers om de impact van de projecten die wel de markt kunnen bereiken verder te vergroten met gerichte en intensive aandacht. Dit risico is beperkt aanwezig. Er zullen projecten zijn die de eindstreep niet halen, maar door grondig en adequate begeleiding en een zakelijke aansturing wordt dit risico beperkt.

- **Aansluiting NGF-bijdrage:** Binnen dit project wordt uitgegaan van een gemiddelde subsidiebijdrage van 50% voor de initiatieven. Omdat de subsidie binnen een keten wordt verstrekt aan de hand van call-in-calls is het op voorhand niet altijd te voorspellen of de kostenopbouw gemiddeld de 50% rechtvaardigt. Een mitigatie hiervoor is om de laatste calls van het programma iets te verkleinen of juist nog te vergroten om de beoogde bijdrage te sturen. Dit kans hierop is klein en kan eenvoudig worden ondervangen om dit risico te minimaliseren.

- **Vinden van geschikte mensen:** Binnen dit project worden een aantal commissies ingericht met specifieke (zware) profielen. Omdat het groeifonds niet is toegekend is het momenteel nog niet mogelijk om de exacte invulling van deze posities in te vullen. Gelet op de krapte in de arbeidsmarkt is het mogelijk dat posities niet direct ingevuld kunnen worden. Momenteel lopen een tal van gesprekken met potentiële kandidaten, maar vanwege de huidige fase van PharmaNL qua toekenning voor het groeifonds kan een definitieve keuze nog niet gemaakt worden. Mocht desondanks blijken dat voor specifieke functies geen geschikte kandidaat op de gestelde termijn beschikbaar is, dan is het ook een tijdelijke optie om dergelijke functies te vervullen vanuit de breed aangesloten partijen die hier (tijdelijk) mensen (deels) voor beschikbaar maken. Hoewel dit natuurlijk niet de voorkeur heeft, kan de invulling van PharmaNL desondanks onverminderd opgestart worden, hetzij met een tijdelijke bezetting totdat een geschikte kandidaat beschikbaar komt. De kans is daarmee wel aanwezig, maar de impact kan goed worden beperkt.

3.2.6. Intellectueel eigendom

Stichting PharmaNL is als coördinerend en operationeel manager van het project verantwoordelijk voor het initiëren en overeenkomen van contracten met partijen waarin verantwoordelijkheden en activiteiten worden vastgelegd. Deze contracten definiëren de spelregels van het PharmaNL gefinancierde project. Intellectueel eigendom in de volle breedte, dat wil zeggen niet alleen octrooien maar ook zaken als merken, productdossiers, databanken en publicaties, zijn hiervan een belangrijk onderdeel.

PharmaNL en de betrokken partijen zijn zich bewust van het belang van een goede bescherming van IE en het vastleggen van gepaste toegang tot deze IE voor consortiumpartners en derden. Een tijdige en goede vastlegging van intellectueel eigendom en de bijbehorende toegangsrechten komt ten goede van het verdienvermogen, de concurrentiekracht en concurrentiepositie van de Nederlandse farmaceutische waardeketen. PharmaNL zal een set van minimaal vereisten voor IE eigendom, IE toegangsrechten en disseminatieverplichtingen opnemen die recht doet aan de belangen van de verschillende stakeholders en de publieke financiering van het PharmaNL initiatief. De regels binnen Horizon Europe zullen hierbij als uitgangspunt genomen worden maar wel aangepast worden om de specifieke aspecten te adresseren die de gebieden van essentiële generica, AMR en weesgeneesmiddelen met zich meebrengen. Hierbij wordt dan ook mede gekeken naar de ontwikkelde tool kit Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren. Overeenkomsten die onder goedgekeurde PharmaNL projecten komen, zullen minimaal aan de door PharmaNL opgestelde set van vereisten moeten voldoen. Hier zal dan ook op worden gestuurd als voorwaarde cq. criterium voor indieners van mogelijke PharmaNL projecten. Er wordt bij financiering vanuit PharmaNL tevens uitgegaan dat het IE vanuit Nederland wordt geëffectueerd (door middel van productie of andere vormen van exploitatie).

Met name in programmalijn 1 geldt dan als uitgangspunt dat degene die de resultaten genereert, eigenaar is van die resultaten. Verder betekent dit dat de ontvanger van financiering uit het Dutch Medicines Innovation Fund eigenaar is en blijft van de reeds bestaande background. Daar waar PharmaNL als uitvoerder optreedt voor een ingediend voorstel, zal in beginsel de indiener (=programma-eigenaar) eigenaar worden van de resultaten die binnen het gefinancierde project worden gegenereerd met inachtneming van vooraf opgestelde toegangsrechten voor consortiumpartners en derden. Eventuele additionele financiële compensatie voor PharmaNL en/of specifieke consortiumpartners zal langs vooraf vastgestelde criteria worden bepaald. Er zal onderscheid gemaakt worden tussen de medicijninnovatie en medicijnproductie projecten. De IE rondom medicijninnovatie projecten zullen mogelijk meer rondom een specifiek molecuul en de toepassing daarvan liggen, terwijl bij de medicijnproductie projecten er reeds bestaande IE is en er naar verwachting juist IE gegenereerd gaat worden in nieuwe productieprocessen en technieken. Beide benaderingen zijn essentieel voor het succes van PharmaNL en zullen daarom in detail vastgelegd worden alvorens een mogelijk PharmaNL gefinancierd project start. Een ander belangrijk aspect is eigendom van een eventueel (regulatoir) productdossier voor markttoelating. Ook hiervoor geldt dat PharmaNL, in nauw overleg met FAST, eventuele voorwaarden in detail zal vastleggen alvorens een mogelijk PharmaNL gefinancierd project start.

Het genereren van health data, de opslag in (bio)banken en de toegankelijkheid tot deze data voor consortiumpartners en eventuele derden zullen belangrijke aspecten zijn binnen de PharmaNL projecten.

PharmaNL zal hierbij de samenwerking zoeken met Health-RI om de ambitie t.a.v. het FAIR en toegankelijk (Personal Health Train) maken van data binnen de realiteit van de

concurrentiegevoeligheid van veel van de data die PharmaNL zal voortbrengen, en de complicaties rond privacyaspecten van bepaalde (klinische) data.

Voor wat betreft de versterking van een onderzoek infrastructuur geldt in algemene termen dat een betrokken partij die (mede)investeert in de onderzoek infrastructuur (mede)eigenaar is van die infrastructuur en binnen de staatssteunregels zal exploiteren. Bedrijven kunnen hier tegen marktconforme tarieven gebruik van maken. Deze bedrijven zijn zelf rechthebbende van de resultaten en de hieruit voortvloeiende IE-rechten.

Naar verwachting zullen de betrokken onderwijsinstellingen voor de activiteiten onder het werkpakket Human Capital Groei geen IE-rechten genereren anders dan eventueel auteursrechtelijk beschermde onderwijsmiddelen, aangezien deze activiteiten primair zijn gericht op de verbetering van de educatieve activiteiten, het onderwijs zelf. Voor zover in dit kader wel resultaten worden gegenereerd, is de betreffende onderwijsinstelling hiervan rechthebbende en volledig vrij om hierover te beschikken (denk aan publicaties, lesmateriaal, en andere onderzoeks- en onderwijsactiviteiten).

3.2.7. Praktische uitvoerbaarheid

Door de open en gefocuste opzet is het PharmaNL-project goed gepositioneerd binnen het huidige ecosysteem. Binnen PharmaNL zijn de belangrijkste spelers in Nederland betrokken, en biedt ook toegang tot nieuwkomers.

Voordat het PharmaNL programma van start kan gaan dienen de volgende zaken te worden geregeld:

- Binnen het PharmaNL-programma is met name gefocust op het structureel verbeteren en coördineren van aanwezige farma-potentiaal en borgen dat er een gefundeerde en gefocust roadmap wordt gevormd om de innovaties versneld naar de markt te krijgen en leveringszekerheden en maatschappelijke voordelen behaald gaan worden. Hierin sluit PharmaNL in eerste instantie aan bij bestaande initiatieven in Nederland (incubator-programma's en de in Nederland aanwezige farma-hubs) en zal dit coördineren en vergroten van de synergie vanuit het voorgestelde governance model om een breder en gefocust draagvlak te krijgen en hierin onderbouwde keuzes gaan maken, mede op basis van het aanbod (beschikbare innovaties, arbeidspotentieel, beschikbaarheid en focus fysieke ruimtes en of de activiteiten in de aanwezige omstandigheden kunnen worden uitgevoerd.

- De governance is in hoofdlijnen uitgewerkt, maar voordat het effectief ingezet kan worden dienen er nog enkele praktische zaken nader afgestemd te worden. Dit heeft onder meer betrekking tot de instelling van FAST, alignement van ZonMw/RVO voor de uitvoering van de beoogde subsidieregelingen en kaders hierin vaststellen

- Een derde aspect dat nader uitgewerkt dient te worden is de IP-positie die PharmaNL in wil nemen in de tot stand koming van de innovaties. Hiervoor is een separate IP Holding in de governance opgenomen om deze rol in te vullen, maar zal in de praktijk nader besproken moeten worden of dit wenselijk gaat zijn om toch de innovaties naar de markt te krijgen en in welke vorm dat gaat zijn. Het IP beleid van PharmaNL moet aantrekkelijk zijn voor private investeerders, maar het voortbouwen op de innovatie door de in PharmaNL participerende academische partij

of startup niet in de weg staan (conform de principes van Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren).

- Een vierde praktische punt is het zoeken van een nadere afstemming tussen de geselecteerde Nationaal Groeifonds aanvragen. Dit zal kort voor de start van uitvoer bekend zijn en kan concreet besproken worden waar de synergie mogelijk is en nadere afstemming gewenst is om ongewenste overlap te voorkomen. Dit zal concreet gaan over de in aanvraag zijnde projecten van Oncode-PACT, BioTechBooster en ApolloNL (voorheen Pandemic Preparedness) en aansluiten bij de bestaande programma's zoals RegMEDXB en Health-RI.

- Aanverwant aan het nader afstemmen met geselecteerde Nationaal Groeifondsaanvragen is een ander praktisch punt het nader afstemmen met het CBG en de EMA voor de regulatoire aspecten die PharmaNL voorziet. PharmaNL is voornemens CBG en EMA nauw te betrekken in de innovatie van het preklinische en klinische ontwikkelingstraject, om de valley of death voor geneesmiddeleninnovaties te versmallen. Dit zal nader uitgewerkt gaan worden zodra PharmaNL een positief advies krijgt vanuit het Nationaal Groeifonds.

- Om het project op effectieve en efficiënte wijze te kunnen uitvoeren, dient de PharmaNL **projectorganisatie** te worden ingericht. M.n. de selectie en aanstelling van de brede en inhoudelijk goede samenstelling van een expert review committee, en het bestuur van de stichting PharmaNL verdient daarbij aandacht, omdat gezocht wordt naar zeer ervaren specialisten. Gelet op het belang voor, en de brede betrokkenheid van de waardeketen wordt vooralsnog verwacht dat de betreffende posities tijdig en met de juiste kwaliteit kunnen worden ingevuld.

- Ook zal de **Stichting PharmaNL** moeten worden opgericht, en dienen de stichting statuten te worden opgesteld. Gelet op de toegang van de diverse consortiumleden tot juridische expertise en de huidige alignement van de key betrokkenen worden hierbij geen problemen voorzien.

- De activiteiten van de Stichting PharmaNL zullen hoofdzakelijk gehuisvest worden bij Pivot Park, die daarvoor ruimte ter beschikking stelt, met kleinere dependences op het Leiden Bio Science Park en de Campus Groningen. Gedurende de looptijd van het programma wordt bezien of een fysieke aanwezigheid op andere LSH georiënteerde campussen noodzakelijk is.

- Het PharmaNL programma is geïnitieerd en gedefinieerd door een omvangrijke groep organisaties vanuit de diverse schakels van de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit in nauw overleg met een brede set aan publieke en private stakeholders. Het consortium beoogt PharmaNL als een volledig open programma vorm te geven, en streeft vanuit dat oogpunt naar een **brede actieve betrokkenheid van de sector**. Voordat het PharmaNL programma start zal zo mogelijk een expliciete ondersteuning en committering van alle majeure stakeholders uit de waardeketen moeten worden gerealiseerd. De eerste voorbeelden van brede support zijn reeds binnen, zie ook de support letters van o.a. FIGON, VIG.

3.2.8. Juridische uitvoerbaarheid

Staatssteun

Bij het ontwikkelen en uitwerken van de activiteiten is rekening gehouden met de inpassing in de staatssteunkaders. Wanneer de voorlopige conclusie is dat de gevraagde overheidsbijdrage staatssteun vormt in de zin van artikel 107 Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU) is bezien of deze steun past in een vrijstellingscategorie of op andere wijze kan worden gerechtvaardigd.

In algemene zin geldt dat:

- De activiteiten van Stichting PharmaNL als niet-economisch worden beschouwd. De stichting zonder winstoogmerk wordt opgericht om het PharmaNL voorstel tot uitvoer te brengen. Er worden door Stichting PharmaNL geen diensten of producten tegen vergoeding in de markt aangeboden, met andere woorden geen economische activiteiten verricht. Daarom zijn de NGF-gelden (naast de in-kind bijdragen van consortium partner) de enige inkomstenbron van Stichting PharmaNL in de begroting.
- De subsidieprogramma's die onderdeel zijn van het projectvoorstel worden uitgevoerd door een bestuursorgaan, waarschijnlijk ZonMw en RVO. ZonMw is een zelfstandig bestuursorgaan, en financiert innovatie en onderzoek in de gezondheidszorg. Het is een samenwerkingsverband tussen de organisatie ZorgOnderzoek Nederland en het domein Medische Wetenschappen van NWO. De activiteiten van ZonMw sluiten aan bij diens publieke taak tot het subsidiëren of het verlenen van opdrachten met betrekking tot projecten en onderzoek en ontwikkeling op het terrein van gezondheid, preventie en zorg (zie artikel 3 Wet ZON). De gevraagde 100% steun voor de uitvoeringskosten van ZonMw is niet economisch van aard. RVO is onderdeel van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat; ook diens eventuele kosten voor het uitvoeren van de subsidieprogramma's zijn als niet-economisch aangemerkt.
- De subsidieprogramma's zijn en worden ingericht, rekening houdend met het Europese staatssteunkader, waaronder de AGVV. Vervolgens zal de subsidieverstrekker (ZonMw of RVO) concrete projectaanvragen nog toetsen aan de staatssteunregels voorafgaande aan de subsidiebeschikking. Artikel 4:35 van de Algemene wet bestuursrecht bevat in dit verband een absolute weigeringsgrond, inhoudende dat subsidieverlening wordt geweigerd, indien de steun niet verenigbaar is met het Europese staatssteunverbod.

Deze staatssteunparagraaf is in afstemming met de Directie Wetgeving en Juridische Zaken van het ministerie van VWS tot stand gekomen. De contactpersoon is mr. Charlotte Aardoom ([redacted]@minvws.nl/06-11884854)

Hieronder wordt per programmalijn toegelicht op welke wijze de gevraagde steun past binnen het Europese staatssteunkader.

Programmalijn 1: Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)

De aangevraagde subsidie onder programmalijn 1 heeft betrekking op het opzetten en beheren van het DIMA subsidieprogramma. Stichting PharmaNL is verantwoordelijk voor het operationeel inrichten van DIMA, waaronder de Evaluatie Commissie. Tevens zal Stichting PharmaNL voorzien in een professioneel ondersteunend team dat de via DIMA gesubsidieerde projecten begeleidt. Er wordt 100% subsidie gevraagd voor de hiermee gemoeide loonkosten en aan derden verschuldigde kosten. Zoals hiervoor is toegelicht, is geen sprake van staatssteun, omdat geen economische

activiteiten worden verricht. Om de uitvoeringskosten beperkt te houden, zijn de consortiumpartners bereid in kind bij te dragen aan de door Stichting PharmaNL te maken loonkosten. Meer concreet, wordt 50% van de loonkosten van een deel van het ingehuurd personeel om niet ter beschikking gesteld voor het professioneel ondersteunend team (zie begroting).

Een bestuursorgaan (ZonMw) voert de specifieke calls voor subsidie uit. Deze zijn gericht op medicijnonderzoeks- en ontwikkelingsprojecten of op medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. Ook voor deze kosten wordt 100% financiering vanuit het NGF gevraagd.

De open toegankelijke subsidieprogramma's voor medicijnonderzoeks- en ontwikkelingsprojecten en medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten worden in lijn met de staatssteunregels ingericht. De steun aan ondernemers kan worden vrijgesteld op grond van artikel 25 van de AGVV (steun voor onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten). Er zal rekening worden gehouden met de maximaal toegestane steunintensiteit, conform artikel 25, lid 5 en lid 6 van de AGVV. Voor onderzoeksorganisaties die geen economische activiteiten verrichten, is geen sprake van staatssteun en bedraagt het maximale subsidiepercentage 75% van de subsidiabele kosten.

Programmalijn 2: Shared Development Infrastructuur

De kosten in programmalijn 2 zijn toe te rekenen aan drie deelactiviteiten: (1) infrastructuur monitoring programma door Stichting PharmaNL; (2) het versterken van de beschikbare R&D&I-infrastructuur via een open subsidieprogramma, uitgevoerd door ZonMw (of een ander bestuursorgaan); (3) projectmanagement Shared Development Infrastructuur door Stichting PharmaNL.

Deelactiviteiten (1) en (3) van Stichting PharmaNL zijn als niet economisch aangemerkt en hiervoor wordt 100% steun gevraagd onder het NGF. ZonMw (of een ander bestuursorgaan) voert de tweede deelactiviteit uit, te weten het subsidieprogramma voor de bouw of het upgraden van onderzoek infrastructuur die ten minste voor 50% toegankelijk wordt gesteld aan derden tegen een marktconforme vergoeding op niet-discriminerende criteria. Dit is een economische activiteit (zie ook artikel 26, lid 1 van de AGVV). De aanvrager van een project voor onderzoek infrastructuur kan steun verkrijgen voor maximaal 50% van de subsidiabele kosten, in lijn met artikel 26, lid 6 van de AGVV.

Programmalijn 3: Incubator versterking

De kosten onder deze programmalijn zijn voorzien voor het uitvoeren van een zestal deelactiviteiten: (1) validatietickets; (2) kennisdeling en best practice sharing; (3) Expertcommissie optimale selectie; (4) lead generatie; (5) optimaliseren incubator faciliteiten; (6) Incubator monitorings- en begeleidingsprogramma.

(1) De aangevraagde steun voor de validatietickets van € 50.000 tot € 100.000 landt niet bij de incubator; deze fungeert enkel als intermediair (vgl. par. 2.1.2 van het O&O&I-steunkader). De subsidie is bestemd voor startups/initiatieven en zal in overeenstemming met de staatssteunregels worden verstrekt. Concreet betekent dit dat de activiteiten en kosten van de onderneming dienen te passen binnen de criteria van artikel 22 van de AGVV (startersteun) of artikel 28 van de AGVV (innovatiesteun voor kmo's). Indien dat niet het geval is, kan een onderneming alleen voor een validatieticket in aanmerking komen als voldaan is aan de De-minimisverordening, en een ondertekende de-minimisverklaring is overgelegd.

Voor de activiteiten (2) (3) (4) en (6) ligt de verantwoordelijkheid van de uitvoering bij Stichting PharmaNL, in nauwe samenwerking met FAST, de consortium partners en de vier incubators. De steun is bedoeld voor de kosten die verband houden met het versterken en complementair maken van de farmaceutische incubator faciliteiten. Deelactiviteit 5 betreft investeringen en exploitatiekosten van de vier incubators ten behoeve van het optimaliseren en uitbouwen van de incubator faciliteiten en diensten.

De aangevraagde steun voor Stichting PharmaNL is niet-economisch van aard. De steun aan de vier incubators kan met een beroep op artikel 27 van de AGVV staatssteunproof worden verstrekt. Dit artikel staat investeringssteun toe voor de bouw of het upgraden van innovatieclusters voor ten hoogste 50% en exploitatiesteun gedurende maximaal 10 jaar voor ten hoogste 50% van de in aanmerking komende kosten. Voorwaarde is daarbij dat vergoedingen die voor het gebruik van de faciliteiten van het cluster en voor deelname aan de activiteiten van het cluster worden berekend, overeenstemmen met de marktprijs of de kosten ervan weerspiegelen (artikel 27, lid 4 van de AGVV). De gevraagde steun van de innovatieclusters voor de loonkosten ter optimalisatie van de bestaande incubators zoals kennisdeling, best practice sharing, en leadgeneratie sluit aan bij de in aanmerking komende kosten van artikel 27, lid 8 van de AGVV.
De steun voor incubator Unlock in Leiden is bedoeld voor Stichting Leiden Bio Science Park (of eventueel Stichting PLNT). Deze stichting zonder winstoogmerk ontvangt reeds subsidie als innovatiecluster voor de periode 1 januari 2020 tot en met medio 2023 op grond van de Subsidieregeling campussen Zuid-Holland. Artikel 27 van de AGVV maakt het mogelijk tot maximaal 10 jaar exploitatiesubsidie te verstrekken voor een innovatiecluster; steun voor het PharmaNL voorstel leidt derhalve niet tot overschrijding van deze termijn. Er wordt 50% steun gevraagd voor de in verband met het uitvoeren van het PharmaNL-voorstel te maken additionele loon- en investeringskosten.
De aangevraagde steun voor incubator Groningen is meer concreet bestemd voor Pharma Portal BV, 100% vallend onder Stichting Triade opgericht door UMCG. Pharma Portal werkt samen met haar partners UMCG, Universiteit van Groningen, Hanzehogeschool Groningen, LIFE coöperatieve en Campus Groningen. Pharma Portal NL heeft eerder subsidie ontvangen als partner in een samenwerkingsverband op grond van artikel 25 AGVV voor onder meer het ontwikkelen van de diensten van de incubator. Dit project is door corona verlengd en zal daardoor deels gelijktijdig lopen met het PharmaNL-voorstel. Er wordt 50% steun gevraagd voor de in verband met het uitvoeren van het PharmaNL-voorstel te maken investerings- en exploitatiekosten voor het innovatiecluster.
Pivot Park (waarvan de juridische entiteit nog nader te bepalen is) is een startende incubator en zal als innovatiecluster zoveel mogelijk gebruik maken van het bestaande ecosysteem op Pivot Park. De aangevraagde subsidie ziet op investeringskosten in de benodigde faciliteiten en exploitatiekosten voor het beheer van het innovatiecluster. De gevraagde steun hiervoor bedraagt 50%, conform artikel 27 van de AGVV. Pivot Park heeft nog niet eerder subsidie ontvangen voor de incubator activiteiten en faciliteiten. Daarnaast vraagt Pivot Park subsidie aan voor het realiseren van open acces labs en clean room facilities. Hiermee is een investering gemoeid van ca. € 17,5 miljoen, resp. € 1 miljoen waarvoor 50% NGF-steun wordt gevraagd met gebruikmaking van de vrijstellingscategorie van artikel 26 van de AGVV voor onderzoek infrastructuur.
Tot slot is in het PharmaNL voorstel een vierde incubator voorzien. Beoogd is deze steun eveneens met een beroep op de vrijstelling van artikel 26 en/of artikel 27 van de AGVV in overeenstemming met de Europese staatssteunkaders te brengen.

Programmalijn 4: Ready to go vestigingsplaatsen

De activiteiten in deze programmalijn bestaan uit: (1) het monitoren van de behoefte aan farmaceutische vestigingsplaatsen en het aanbod in de markt; (2) het realiseren van ready to go vestigingsplaatsen; (3) een subsidieregeling voor de uitbreiding van farmaceutische productielocaties; en 4) een garantieregeling voor investeringen in generieke farmaceutische laboratoria en Multi-tenant gebouwen.

Voor deelactiviteit (1), de monitoring van vestigingsplaatsen door Stichting PharmaNL, geldt dat geen sprake is van economische activiteiten (zie hierboven). Ook de subsidie ten behoeve van de uitvoeringskosten van ZonMw (en/of andere uitvoeringsorganisaties) is geen staatssteun.

Deelactiviteit (2), het realiseren van ready to go vestigingsplaatsen voor de farmaceutische sector, wordt als opdracht in de markt gezet. Een opdracht sluit beter aan bij de aard van de rechtsrelatie dan een subsidie, omdat vooraf wordt gedefinieerd aan welke eisen een perceel dient te voldoen om deze geschikt te maken en te houden voor de farmaceutische sector en er geldt een resultaatverplichting ten aanzien van de percelen. Door de opdracht voor ready to go vestigingsplaatsen via open tenderprocedures in de markt te zetten, en op basis van een transparante selectieprocedure van de meest geschikte percelen (prijs/kwaliteit of prijs) de opdrachtnemers te selecteren, wordt een marktconforme prijs gerealiseerd en is geen sprake van staatssteun.

Deelactiviteit (3), de subsidieregeling voor uitbreiding van farmaceutische productielocaties, wordt gekoppeld aan de doelstelling om te verduurzamen. Ondernemers kunnen steun aanvragen voor activiteiten die voldoen aan één of meer van de vrijstellingscategorieën van deel 7 van de AGVV (steun voor milieubescherming). De maximale steunintensiteit per project volgt derhalve uit de toepasselijke vrijstellingscategorie en is daarmee staatssteun proof.

Deelactiviteit (4) bevat een garantieregeling. Van belang is dat de kredietnemer een marktconforme vergoeding betaalt voor de garantie. Er wordt met andere woorden gehandeld conform het Market Economy Operator beginsel. Met als gevolg dat geen sprake is van staatssteun.

Programmalijn 5: Human capital groei

Deelactiviteit (1) onder deze programmalijn heeft betrekking op coördinatie, overleg en afstemming tussen de farmaceutische waardeketen en het onderwijsveld. Deelactiviteit (5) heeft betrekking op het beschikbaar maken van voorlichtingsmateriaal, stageplaatsen, schoolbezoeken en excursies. De aangevraagde kosten worden door Stichting PharmaNL gemaakt voor deze niet-economische activiteit; hiervoor wordt 100% steun gevraagd. Daarbij wordt samengewerkt met FAST, de industrie en het onderwijsveld. Voor zover derden bij de uitvoering worden betrokken (denk aan het maken van voorlichtingsmateriaal) wordt een marktconforme prijs betaald en vindt dit plaats in overeenstemming met het aanbestedingsrecht

Deelactiviteiten (2) (3) (4) en (8) worden gezamenlijk door Stichting PharmaNL, publieke onderwijsinstellingen en private opleidingsinstituten uitgevoerd. Daarbij wordt uitgegaan van een steunpercentage van 100% voor Stichting PharmaNL, 75% voor de publieke onderwijsinstellingen (= niet economisch van aard) en 25% voor de private opleidingsinstituten (experimentele ontwikkeling in de zin van artikel 25 van de AGVV). Deelactiviteit (6), de Medicines Human Capital Growth subsidieregeling wordt in nauwe samenwerking met FAST uitgevoerd en volgt de lijn dat projecten maximaal 75% subsidie kunnen verkrijgen, mits sprake is van niet-economische activiteiten.

Structuur consortium

Er is een consortium actief bestaande uit publieke partijen (Universiteit Leiden&LUMC, U&UMC Groningen, Pivot Park), private partijen (Symeres, Aspen Pharma, Triade, Stichting Lygature) en (semi-)overheid (ZonMw/FAST, RVO, BOM). Hierbinnen vormen Campus Groningen/Life Cooperative, Pivot Park en Universiteit Leiden/LUMC het core team en de initiële gesprekspartners richting VWS. Dit consortium is speciaal opgericht voor de uitvoering van dit voorstel en waarborgt dat de belangrijkste expertises en infrastructurele componenten bij aanvang aanwezig zijn. Er is nog geen overeenkomst gesloten ter totstandkoming van het consortium en ter verdeling van bevoegdheden en verantwoordelijkheden. Zoals vermeld in sectie 3.2.1 moet een fit-for-purpose governance model opgezet worden waarin een stichting, Stichting PharmaNL, als penvoerder een centrale rol krijgt in de besluitvorming, toezicht op - en coördinatie van de uitvoering van het projectvoorstel.

Naast het initiële consortium is het de verwachting dat tijdens de looptijd van het project sub consortia gevormd zullen worden waarbij ook partijen buiten het huidige consortium aan zullen sluiten. De pilotprojecten in sectie 3.1 kunnen hier als voorbeeld dienen. Dit betekent dat zowel bij de oprichting van stichting PharmaNL alsook in de uiteindelijke contracten en uitvoeringsovereenkomsten bindende en heldere afspraken zullen moeten worden gemaakt om de rollen en verantwoordelijkheden van zowel stichting PharmaNL alsook de consortiumpartners vast te leggen. Van belang daarbij is dat voldoende flexibiliteit behouden blijft om nieuwe partners aan te laten haken en/of sub consortia te vormen.

4. Financiële onderbouwing



4.1. Begroting

Leeswijzer

De activiteiten binnen de looptijd van PharmaNL zijn verdeeld over een drietal fasen. Daarnaast kent PharmaNL vijf programmalijnen. Binnen deze drie fasen en vijf programmalijnen zijn de kosten inzichtelijk gemaakt per kalenderjaar voor de volledige looptijd van het PharmaNL programma alsmede ondergebracht in de juiste kostensoort. De begroting wordt in paragraaf 4.1 en 4.2 per fasen, per kostensoorten, per programmalijn, en per jaar – onder vermelding van de daarbij gehanteerde aannames - toegelicht.

Het PharmaNL-project kent de volgende drie fasen over de looptijd van het project.

1. **Voorbereiding**
   De voorbereidingsactiviteiten met betrekking tot de beschreven activiteiten in de programmalijnen en de daarmee gemoeide kosten zullen – afhankelijk van de NGF besluitvormingstermijn – naar verwachting in 2022 en deels in 2023 plaatsvinden.
2. **Uitvoering**
   De uitvoeringsactiviteiten vinden met name plaats in de periode 2023 t/m 2029, met een uitloop naar 2030. Onder de uitvoering vallen de operationele programmalijnkosten en de uitvoeringskosten.
3. **Evaluatie**
   Deze kosten betreffen de mid term en eind evaluatie. Zowel tussentijds als aan het einde van de programmaperiode zullen de activiteiten per programmalijn worden geëvalueerd. Vanzelfsprekend zullen de resultaten en aanbevelingen uit de mid term evaluatie meegenomen worden in de verdere uitvoering van het project gedurende de resterende projectjaren.

Naast de hierboven beschreven fasen kent het project ook een driedeling in de kostenopbouw, te weten:

1. **Operationele programmalijnkosten**
   Binnen de vijf programmalijnen zijn operationele programmalijnkosten gedefinieerd. Dit betreft de kosten voor de operationele uitvoering van de integrale set aan ondersteunende activiteiten en de gecreëerde subsidie instrumenten, inclusief de kosten van het operationeel PharmaNL team.

2. **Uitvoeringskosten**
   Uitvoeringskosten betreffen in hoofdzaak de kosten voor de onafhankelijke evaluatiecommissie leden, de uitvoeringsorganisatie(s) (bijvoorbeeld ZonMW, RVO en/of NWO), het PharmaNL programma management alsmede de externe communicatiekosten. Ook de detailuitwerking van de operationele instrumenten (e.g. vertaling term sheets naar formele subsidieregeling) valt hier binnen. Dit vindt plaats direct na toekenning van een NGF bijdrage.

3. **Evaluatiekosten**
   Deze kosten betreffen de mid term en eind evaluatie. Zoals eerder aangegeven worden zowel tussentijds als aan het einde van de projectduur de activiteiten per programmalijn geëvalueerd.

Naast de indeling per fase en kostensoort, volgt de begroting de opbouw van het PharmaNL programma, en worden de kosten gespecificeerd voor ieder van de vijf programmalijnen, te weten:

1. **Dutch Innovative Medicines Accelerator**
2. **Shared Development Infrastructuur**
3. **Incubator versterking**
4. **Ready-to-go vestgingsplaatsen**
5. **Human Capital groei**

Bij de uitwerking van de begroting zijn een vijftal algemene uitgangspunten gehanteerd die hieronder worden weergegeven. De programmalijn specifieke aannames en uitgangspunten worden per bij de begroting uitwerking per programmalijn toegelicht.

De algemene aannames die deze PharmaNL begroting kent zijn:

1. **Uurtarief** 5.1.1c
   Voor de berekening van de loonkosten is uitgegaan van een gemiddeld uurtarief van 5.1.1c Dit is vastgesteld op basis van de 'loonkosten plus vaste-opslag-systematiek'. Daarbij is een bruto jaarsalaris van circa €90.000 als uitgangspunt genomen. Dit uurloon is bij alle loonkosten toegepast.

2. **Productieve uren fulltime dienstverband**
   Voor een fulltime dienstverband is met een urenaantal van 1600 gerekend. Om een reële schatting te kunnen hanteren, zijn hierin alleen de productieve uren meegenomen.

3. **Inzet evaluatiecommissie**
   Voor de inzet van de betrokken externe evaluatiecommissieleden is een dagtarief van €1500,- vastgesteld. Dit is op basis van een in de markt gebruikelijk (gemiddeld) prijsniveau voor soortgelijke functies binnen en voor andere organisaties.

4. **Kosten per jaar binnen looptijd**
   De looptijd van het PharmaNL programma bedraagt 8,5 jaar. Het consortium verwacht deze periode nodig te hebben om de project doelstellingen te behalen. Het PharmaNL programma start – ingeval van een positief NGF-besluit en afhankelijk van het moment van finale NGF accordering - op 1 juli 2022 en heeft 31 december 2030 als einddatum. De looptijd per

individuele programmalijn is beschreven in paragraaf 3.1.2. Per kostenpost zijn de kosten steeds per jaar weergegeven. Daar waar op dit moment nog geen specifieke verdeling van de besteding over de jaren geschat kan worden, is gekozen voor een lineaire verdeling.

5. **Uitvoeringsorganisaties (bijvoorbeeld ZonMW, RVO, NWO)**
Voor de uitvoeringsorganisaties ZonMw, RVO en/of NWO is binnen elke programmalijn uitgegaan van uitvoeringskosten ter hoogte van 5 % van het budget per subsidie instrument. Dit bedrag is in nauw overleg met ZonMw bepaald, en kent daarmee een hoge uitvoering-efficiëntie. De ruime ervaring van het Ministerie van EZK is dat uitvoeringskosten van subsidie instrumenten typisch in de range van 5% tot 7% ligt.

De verwachte financiële kosten van het voorstel

De totale PharmaNL programmabegroting heeft een omvang van **€ 759.778.960**. Met inachtneming van de staatssteuntoets op activiteitniveau per programmalijn, wordt daarbij verzocht om een NGF bijdrage ter hoogte van **52,5 %** van de totale programmakosten, te weten **€ 398.671.832**,-. De overige **47,5%** wordt gefinancierd via zowel financiële als in-kind bijdragen vanuit de farmaceutische waardeketen en belanghebbende organisaties. Een tabel van de totale omvang, de NGF-steun de cofinanciering is hieronder weergegeven.

Aandeel NGF-steun	**52,5%**
Aandeel Co-financiering	**47,5%**
	100%

Onderstaande tabel geeft de van de budgetopbouw per programmalijnen weer. Daarbij zijn de programmalijn overstijgende kosten ook in beeld gebracht. Het aandeel NGF-steun en de cofinanciering is hierbij per programmalijn gespecificeerd.

	Projectkosten	NGF steun €	Co-financiering
Programmalijn overstijgende kosten	€		
Programmalijn 1: Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)	€		
Programmalijn 2: Shared development infrastructuur	€		
Programmalijn 3: Incubator top-up	€		
Programmalijn 4: Ready-to-go vestigingsplaatsen	€		
Programmalijn 5: Human capital groei	€		
Evaluatiekosten	€		
Totale projectkosten	€ 759.778.960	€ 398.671.832	€ 361.107.128
Percentage	100%	52,5%	47,5%

5.1.1c

De onderbouwing van de hoogte van de bedragen en de aannames die per onderdeel gehanteerd zijn worden in paragraaf 4.2 uitgebreid toegelicht. Ook is een meer gedetailleerd begrotings-overzicht opgenomen in bijlage 4.

Eventuele verwachte inkomsten

PharmaNL verwacht geen directe inkomsten te genereren. De PharmaNL programmabegroting is vooralsnog volledig gebaseerd op private in kind en in cash cofinancieringsbijdragen vanuit de farmaceutische waardeketen. Weliswaar heeft PharmaNL de opbouw van een potentieel inkomsten genererende IP positie in overweging, maar de praktische uitvoerbaarheid met een daadwerkelijk waarde toevoegende invulling is op moment van indiening van deze NGF aanvraag nog zodanig onzeker, dat deze volledig buiten de voorstel bekostiging en begroting is gehouden. Mocht er gedurende de programmaperiode toch een IP gerelateerde inkomstenstroom ontstaan, dan zal deze volledig worden aangewend voor een privaat gefinancierde continuering van het PharmaNL programma na afloop van de NGF ondersteunde programmaperiode.

Het ritme van de uitgaven over de looptijd c.q. tijdspad van bestedingseffecten

De begroting van de kosten binnen PharmaNL per fasen per jaar is hieronder weergegeven.

	Voorbereiding	Uitvoering						Evaluatie	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Totale kosten	€ 53.586.776	€ 76.682.778	€ 83.430.188	€ 102.640.438	€ 103.369.286	€ 99.696.606	€ 91.461.883	€ 80.332.106	€ 68.606.140	€ 759.778.960

Een verbijzondering van het ritme van de uitgaven over de looptijd c.q. het tijdspad van bestedingseffecten zijn toegelicht in paragraaf 3.1.2 “Fasering en planning” (tijdsplanning van activiteiten en deliverables per programmalijn met het GANTT diagram, figuur 3.1) en in paragraaf 4.2 “Onderbouwing begroting” (verdeling van de totale begroting naar operationele kosten van elke programmalijn, uitvoeringskosten en evaluatiekosten).

Ritme van de uitgaven over de looptijd c.q. tijdspad van bestedingseffecten

In onderstaande tabel is de begroting voor de gehele projectduur (periode 2022-2030) en voor de fasen voorbereiding, uitvoering en evaluatie verdeeld naar de operationele kosten van elke programmalijn, uitvoeringskosten en evaluatiekosten. Voor een meer gedetailleerd overzicht wordt verwezen naar § 4.2 en bijlage 4.

	Voorbereiding	Uitvoering						Evaluatie	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn overstijgende kosten										
1. Operationele programmalijnkosten										
Totaal operationele programmalijnkosten										
2. Uitvoeringskosten										
Totaal uitvoeringskosten										
3. Evaluatiekosten										
Totale evaluatiekosten										
Totale kosten										

5.1.1c

(Verwachte) financiële bijdragen van andere deelnemende publieke en/of private partijen.

Zoals weergegeven in onderstaande tabel zal gedurende de PharmaNL programmaperiode in totaal € 361.107.128,- aan financiële (in kind en in cash) bijdragen vanuit een breed scala aan partijen uit de farmaceutische waardeketen worden geleverd.

PharmaNL programma kosten	Eigen bijdragee vanuit core consortium, ondersteunende organisaties en cofinanciering van ondersteunde projecten	Gevraagde NGF bijdrage
€ 759.778.960	€ 361.107.128	€ 398.671.832
Procentueel:	**47,5%**	**52,5%**

De bijdragen bestaan uit (reeds gecommitteerde) bijdragen vanuit de core consortium partners (vrijwel volledig gecommitteerde) bijdragen vanuit PharmaNL partners en voor het overgrote deel uit de cofinanciering door PharmaNL begunstigden op projectniveau. Dit laatste type bijdragen is een formeel vereiste voor de verwerving van PharmaNL ondersteuning en subsidiering en op die wijze geborgd. Een specificatie van de financiële bijdragen per partner is opgenomen in § 4.3.1. Tevens is een reeks aan reeds ontvangen cofinancieringsverklaringen opgenomen in Bijlage 2.

4.2. Onderbouwing begroting

4.2.1. Verwachte financiële bedragen

Onderbouwing van de hoogte van de bedragen en de aannames die hierbij gedaan zijn
In deze paragraaf wordt de hoogte van de bedragen in het PharmaNL budget en de aannames die hieraan ten grondslag liggen per programmalijn toegelicht.

Kosten zijn zoveel als mogelijk onderbouwd door een inschatting van prijzen en hoeveelheden. Ten aanzien van de prijzen is aangegeven uit welke componenten deze bestaan. De onderliggende begroting opgenomen in bijlage 4 geeft hier een nog uitgebreidere inzage in. Ter inleiding bevat onderstaande tabel de geaggregeerde begroting per fase, opgesplitst in de verschillende kostensoorten over de gehele projectduur.

	Voorbereiding	Uitvoering							Evaluatie	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn overstijgende kosten	5.1.1c									
1. Operationele programmalijnkosten										
Programmalijn 1 operationele kosten										
Programmalijn 2 operationele kosten										
Programmalijn 3 operationele kosten										
Programmalijn 4 operationele kosten										
Programmalijn 5: operationele kosten										
Totaal operationele programmalijnkosten	€ 49.463.414	€ 73.906.736	€ 80.704.145	€ 99.914.395	€ 100.588.243	€ 96.970.563	€ 88.735.841	€ 77.606.063	€ 65.755.098	€ 733.644.498
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement	5.1.1c									
b.) Uitvoeringsorganisatie										
c.) Apparaatkosten VWS/EZK										
Totaal uitvoeringskosten										
3. Evaluatiekosten										
Mid term evaluatie					€ 55.000				€ -	€ 55.000
Eind evaluatie					€ -				€ 125.000	€ 125.000
Totale evaluatiekosten					€ 55.000				€ 125.000	€ 180.000
Totale kosten	€ 53.586.776	€ 76.682.778	€ 83.430.188	€ 102.640.438	€ 103.369.286	€ 99.696.606	€ 91.461.883	€ 80.332.106	€ 68.606.140	€ 759.778.960

De relatieve verhouding van de totale kosten per PharmaNL onderdeel is daarbij als volgt:

	Totale kosten	Percentage
Programmalijn overstijgende kosten	€ 5.826.000	0,77%
1. Operationele programmalijnkosten		
Totaal operationele programmalijnkosten	€ 733.644.498	96,56%
2. Uitvoeringskosten		
Totaal uitvoeringskosten	€ 20.155.703	2,65%
3. Evaluatiekosten		
Totale evaluatiekosten	€ 180.000	0,02%
Totale kosten	€ 759.778.960	100,00%

Onderstaand wordt de begroting per programmalijn gepresenteerd.

- **Programmalijn 1 - Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)**

Begroting programmalijn 1 Dutch Innovative Medicines Accelerator

	Voorbereiding		Uitvoering						Evaluatie	
1. Operationele	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn 1										
DIMA Subsidie 'innovatieve medicijnen										
DIMA subsidie productietechnologie voo essentiele geneesmiddele										
DIMA Project support offi										
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement										
Programmalijn 1										
Programmalijn 1										
Projectmanagement exter communicatie										
b.) Uitvoeringsorganisatie										
Programmalijn 1										
Totaal uitvoeringskosten										
Totale kosten	€ 10.179.214	€ 29.988.873	€ 35.186.283	€ 52.351.199	€ 60.670.381	€ 60.652.701	€ 56.422.645	€ 52.338.201	€ 42.087.235	€ 399.876.730

5.1.1c

Binnen programmalijn 1 zijn €389.274.968,- begroot voor de operationele kosten. Deze operationele kosten bestaan uit de uitgaven voor de twee DIMA-subsidieregelingen en de werkzaamheden in het kader van het DIMA Project Support Office. Verder zijn er kosten opgenomen voor het algemene projectmanagement, externe communicatie en voor de uitvoeringsorganisatie (ZonMW, RVO en/of NWO). Onder de uitvoeringsorganisatie zijn ook de kosten voor de evaluatiecommissie opgenomen. Voornoemde kosten worden onderstaand onderbouwd.

Het in Programmalijn 1 opgenomen Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA) kent twee financieringslijnen in de vorm van een subsidie-instrument, die zich respectievelijk richten op:

- A: innovatieve medicijnen, en;
- B: productietechnologie voor essentiële geneesmiddelen.

De volgende aannames zijn per financieringslijn gehanteerd bij het bepalen van de kosten.

- *Financieringslijn A: Innovatieve medicijnen*

Per financieringslijn zijn fases vastgesteld die betrekking hebben op het innovatieproces-deel waarop PharmaNL zich specifiek richt. Voor innovatie medicijnen projecten bestaat de betreffende fasering uit de volgende onderdelen:

- Hit to lead
- Lead optimalisation
- Candidate optimalisation
- IND enabling

Zoals in § 3.1.1 reeds beschreven, is als onderdeel van de voorbereiding van deze NGF-aanvraag een 6-tal hoogwaardige medicijn innovatieprojecten geselecteerd afkomstig vanuit een brede range partijen uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Deze 'proeftuin projecten' vormen de eerste groep te ondersteunen projecten die direct na NGF toekenning begeleid en ondersteund gaan worden (vanaf 2022) en (deels) in de begrote kosten voor 2022 vallen, tezamen met de detailuitwerking van de subsidieregeling (incl. operationele procedures) die onderdeel uitmaakt van de DIMA ondersteuning.

PharmaNL verwacht vanaf 2023 tot 2027 jaarlijks via een open call systematiek gemiddeld circa 7 nieuwe projecten op het gebied van Innovatieve medicijnen te selecteren en ondersteunen. De ervaring leert dat voor dit type innovaties het traject van In-vitro proof-of-concept tot private financierbaarheid een gemiddelde doorlooptijd van 4 jaar heeft. Door PharmaNL te subsidiëren innovaties worden strikt gemonitord en via een stage gate model door-geselecteerd, waarbij subsidie aan de Innovatieve medicijnen projecten in stappen wordt toegekend.

Onderstaand wordt de typische kostenverdeling (binnen de sector gehanteerde ervaringscijfers) per fase van een 4 jarig medicijn O&O project weergegeven, die als uitgangspunt is gehanteerd bij het begroten van de kosten van dit programmaonderdeel. De kosten zijn gebaseerd op financieringsstappen die per gepasseerd stage gate oplopen indien een O&O project doorstroomt in het traject naar private financierbaarheid.

Fase	Kosten per project	Subsidiepercentage	Subsidie vanuit PharmaNL
Hit to lead	5.1.1c		
Lead optimisation			
Candidate optimisation			
IND enabling			

Het DIMA programma hanteert een strikt stage gate model bij de uitvoering van projecten, waarbij ingeval van onvoldoende progressie naar private financierbaarheid de ondersteuning en subsidie uitkering stopt. Bij het doorrekenen van het effect op de begrote kosten zijn de binnen de sector algemeen gehanteerde statistische uitvalpercentages per fase gehanteerd.

In totaal worden circa 50 te ondersteunen en financieren projecten verwacht in dit onderdeel van DIMA, die naar verwachting gemiddeld € 1.916.922,36 per project aan subsidie zullen ontvangen.

- **Financieringslijn B: Productietechnologie voor essentiële geneesmiddelen**

Voor de op productietechnologie gerichte O&O projecten bestaat de fasering – in het specifieke deel van het innovatieproces dat PharmaNL ondersteunt - uit de volgende 2 fases:

- API route scouting + API scale up
- API validation + API manufacture
    -

Ook voor dit onderdeel is reeds een klein aantal hoogwaardige O&O 'proeftuin' projecten voorgeselecteerd, wederom afkomstig vanuit een brede range partijen uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Deze 'proeftuin projecten' vormen de eerste groep te ondersteunen projecten die direct na NGF toekenning begeleid en ondersteund gaan worden (vanaf 2022) en (deels) in de begrote kosten voor 2022 vallen, tezamen met de detailuitwerking van de subsidieregeling (incl. operationele procedures) die onderdeel uitmaakt van de DIMA ondersteuning.

Vanaf 2023 tot 2029 verwacht PharmaNL gemiddeld 7 nieuwe leads per jaar te gaan ondersteunen en cofinancieren in de fases API route scouting en API scale up. De doorlooptijd waarin procestechnologische innovaties tot private financierbaarheid kunnen worden gebracht is korter dan voor medicijn innovaties en bedraagt gemiddeld circa 2 jaar. Er wordt op basis van de sectorspecifieke statistische gemiddelden verwacht dat van de 7 projecten er 4.7 naar de volgende fase, API validation + API manufacture, doorstromen.

Ter indicatie van de kostenontwikkeling is het proces van door-financieren onderstaand ook voor financieringslijn B toegelicht.

Fase	Kosten per project	Subsidiepercentage	Subsidie vanuit PharmaNL
API route scouting + API scale up	5.1.1c		
API validation + API manufacture			

In totaal worden in deze lijn circa 55 projecten verwacht die actief gaan worden begeleid en naar verwachting gemiddeld € 1.758.333 per project aan subsidie zullen ontvangen.

- **Programmalijn 2 - Shared development infrastructuur**

De begroting voor programmalijn 2 is hieronder weergegeven.

Begroting programmalijn 2 Shared Development Infrastructuur										
	Voorbereiding	Uitvoering							Evaluatie	
1. Operationele programmalijnkosten	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn 2 operationele kosten	5.1.1c									
Te financieren shared development infrastructuur voorzieningen										
Infrastructuur monitoringsprogramma										
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement										
Programmalijn 2										
Programmalijn 2 Projectmanagement externe communicatie										
b.) Uitvoeringsorganisatie										
Programmalijn 2										
Totaal uitvoeringskosten										
Totale kosten	€ 15.856.320	€ 19.391.432	€ 20.991.432	€ 23.036.765	€ 15.391.432	€ 11.791.432	€ 9.036.765	€ 1.991.432	€ 391.432	€ 117.878.440

Binnen programmalijn 2 is € 114.000.000 begroot voor de maatwerk subsidieregeling waarmee – via gerichte open calls - investeringen in de versterking van de in Nederland aanwezige shared development infrastructuur worden gerealiseerd. Binnen programmalijn 2 zijn er € 3.660.840 begroot voor de bijbehorende uitvoeringskosten; deze kosten bestaan net zoals bij

programmalijn 1 uit algemene projectmanagement, kosten voor externe communicatie en kosten voor de externe uitvoeringsorganisatie (bijvoorbeeld ZonMW, RVO en /of NWO). Onder de post uitvoeringsorganisatie zijn ook kosten voor de evaluatiecommissie opgenomen. Deze kosten zijn in de onderliggende begroting (bijlage 4) onderbouwd.

PharmaNL verwacht, in het kader van programmalijn 2 circa 32 projecten met te co-financieren gedurende de programmaperiode. De omvang van de betreffende investeringen is significant, in lijn met de aard van de voorziening. Hieronder is schematisch weergegeven wat de verwachting hoeveelheid projecten opgesplitst naar de verwachte PharmaNL co-investeringsbedragen.

Aantal projecten	Bedrag per project	Totaal bedrag
4	5.1.1c	€ 40.000.0000
6		€ 30.000.000
22		€ 44.000.000
32		€ 114.000.000

- **Programmalijn 3 - Incubator versterking**

De begroting voor programmalijn 3 is hieronder weergegeven.

Begroting programmalijn 3 Incubator versterking										
	Voorbereiding	Uitvoering							Evaluatie	
1. Operationele programmalijnkosten	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn 3	5.1.1c									
1. Validatietickets										
2. kennisdeling en best										
3. Expertcommissie										
4. Lead generatie										
5. Optimaliseren incubator faciliteiten										
6. Incubator monitorings- en begeleidingsprogramma										
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement										
Programmalijn 3										
Programmalijn 3 Projectmanagement externe communicatie										
b.) Uitvoeringsorganisatie										
Programmalijn 3										
Totaal uitvoeringskosten										
Totale kosten	€ 9.553.301	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 9.773.886	€ 87.744.390

De kosten voor programmalijn 3 hebben alle betrekking op een landelijk gecoördineerde versterking van de Nederlandse farmaceutische incubator kwaliteit, capabiliteit en infrastructuur, op een 4-tal centrale bestaande hub locaties . De totale operationele programmalijn kosten bedragen € 87.744.390,-. Dit bedrag wordt in onderstaande tabel onderbouwd.

De majeure post binnen de begroting betreft een bedrag van € 76.000.000,- voor gerichte investeringen in de geselecteerde 4 incubators. De omvang van de begrotingspost is tot stand gekomen via uitvoerige gesprekken met bestaande incubators over de concrete investeringen en (tijdelijke) ondersteuning die benodigd is om de beoogde kwaliteitsimpuls qua incubator faciliteiten te kunnen bewerkstelligen.

Onderbouwing operationele programmalijnkosten			
	Uurtarief	Uren	Bedrag
1.validatietickets	€ 85		5.1.1c
2. Kennisdeling en best practise sharing uren per maand	€ 85		
2. Kennisdeling en best practise sharing maanden per jaar	€ 85		
2. Kennisdeling en best practise uren totale looptijd 8,5 jaar	€ 85		
3. Expert commissie optimale selectie uren per maand	€ 85		
3. Expert commissie optimale selectie maanden per jaar	€ 85		
3. Expert commissie optimale selectie uren totale looptijd 8,5 jaar	€ 85		
4. Lead generatie uren per week	€ 85		
4. Lead generatie weken per jaar	€ 85		
4. Lead generatie uren totale looptijd 8,5 jaar	€ 85		
5. Incubator monitorings-begeleidingsprogramma	€ -		
6. Totale gemiddele incubators over programma periode	€ 85		
6. Monitoring individuele incubator in uren per jaar	€ 85		
6. uren totaal in 8,5 jaar	€ 85		
Totaal			€ 86.551.050

De overige €1.193.340 binnen deze programmalijn zijn onder de noemer uitvoeringsorganisatie begroot voor de uitwerking van de subsidieregeling, het projectmanagement en de externe communicatie.

- **Programmalijn 4 - Ready-to-go vestigingsplaatsen**

De begroting voor programmalijn 4 is hieronder weergegeven.

Begroting programmalijn 4 Ready-to-go vestgingsplaatsen										
	Voorbereiding		Uitvoering						Evaluatie	
1. Operationele programmalijnkosten	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten
Programmalijn 4 operationele kosten										
In kaart brengen van beschikbare vestigingsplaatsen										
Open tender voor het gebruiksklaar maken van percelen										
Subsidieregeling voor de uitbreidingskosten										
Garantstelling voor investeerders van multi-tenant gebouwen										
Infrastructuur monitoringsprogramma										
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement										
Programmalijn 4 Projectmanagement										
Programmalijn 4 Projectmanagement externe communicatie										
b.) Uitvoeringsorganisatie										
Programmalijn 4										
Totaal uitvoeringskosten										
Totale kosten	€ 14.303.684	€ 14.179.329	€ 14.179.329	€ 14.179.329	€ 14.179.329	€ 14.179.329	€ 12.929.329	€ 12.929.329	€ 12.929.329	€ 123.988.320

5.1.1c

De totale programmalijnkosten binnen programmalijn 4 bedragen € 123.988.320,-. Dit betreffen de kosten voor:

- het landelijk in kaart brengen van beschikbare farmaceutische vestigingsplaatsen;
- een gerichte open aanbesteding voor het gebruiksklaar doen maken van het benodigd volume aan percelen voor farmaceutische bedrijven;

- een (beperkte) garantstelling voor investeerders in multi-tenant gebouwen, en
- een subsidieregeling voor milieutechnische uitbreidingsinvesteringen;
- een landelijk monitoringprogramma om aanbod en vraag aan farmaceutische vestigingslocaties qua volume en timing optimaal op elkaar te doen aansluiten

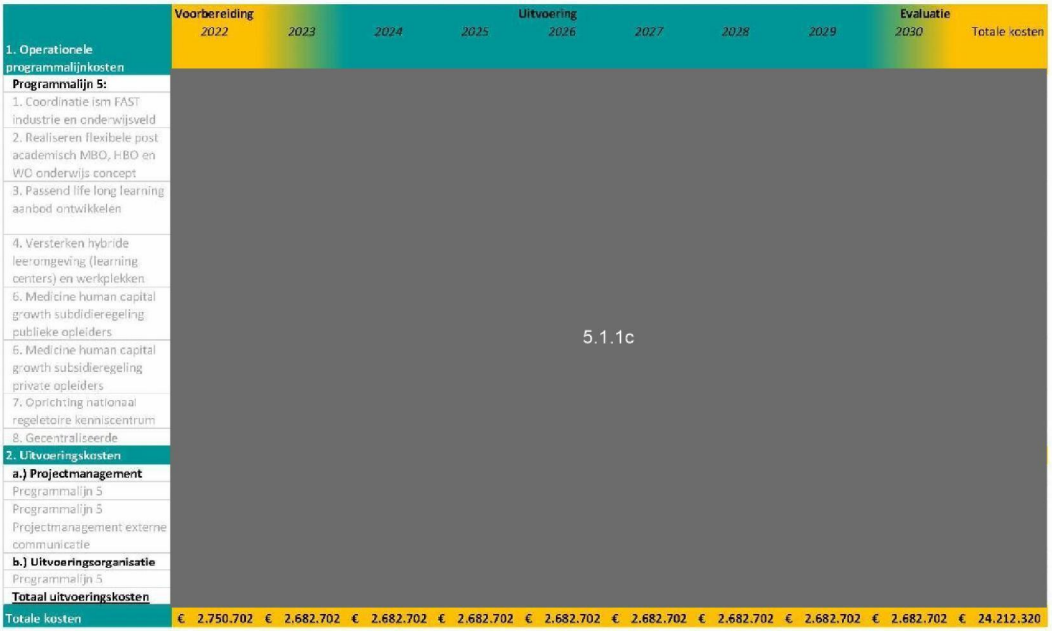
Deze kosten zijn onderbouwd in de onderliggende begroting opgenomen in bijlage 4.

Verder is binnen deze programmalijn € 3.810.840,- begroot aan uitvoeringskosten voor de uitwerking van de steuninstrumenten, de kosten voor de uitvoeringsorganisatie (bijvoorbeeld ZonMW, RVO en/of NWO), het projectmanagement voor externe communicatie.

- **Programmalijn 5 - Human capital groei**

De begroting voor programmalijn 5 is hieronder weergegeven.

	Voorbereiding				Uitvoering				Evaluatie	
	2022	*2023*	*2024*	*2025*	*2026*	*2027*	*2028*	*2029*	*2030*	Totale kosten
1. Operationele programmalijnkosten										
Programmalijn 5:										
1. Coordinatie ism FAST industrie en onderwijsveld										
2. Realiseren flexibele post academisch MBO, HBO en WO onderwijs concept										
3. Passend life long learning aanbod ontwikkelen										
4. Versterken hybride leeromgeving (learning centers) en werkplekken										
6. Medicine human capital growth subdidieregeling publieke opleiders										
6. Medicine human capital growth subsidieregeling private opleiders										
7. Oprichting nationaal regeletoire kenniscentrum										
8. Gecentraliseerde										
2. Uitvoeringskosten										
a.) Projectmanagement										
Programmalijn 5										
Programmalijn 5 Projectmanagement externe communicatie										
b.) Uitvoeringsorganisatie										
Programmalijn 5										
Totaal uitvoeringskosten										
Totale kosten	€ 2.750.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 2.682.702	€ 24.212.320



De operationele kosten bedragen € 23.423.400,- hierin zijn per activiteit de kosten per jaar berekend. De totale uitvoeringskosten zijn begroot op € 788.920,-. De onderbouwing van de operationele programmakosten is hieronder schematisch toegelicht.

Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidprijs	Eenheid	Kosten €
1. Coordinatie i.s.m FAST industrie en onderwijsveld	240*8,5	€ 85	2.040	€ 173.400
2. Realiseren flexibele post academisch MBO, HBO en WO onderwijs concept	6 programma's over programmaduur	€ 1.000.000,00	4	€ 4.000.000
3. Passend life long learning aanbod ontwikkelen	6 programma's over programmaduur	€ 1.000.000,00	4	€ 4.000.000
4. Versterken hybride leeromgeving (learning centers) en werkplekken	6 programma's over programmaduur	€ 1.000.000,00	4	€ 4.000.000
6. Medicine human capital growth subdidieregeling publieke opleiders	1 project per jaar maal 500,000 per project	€ 500.000,00	9	€ 4.500.000
6. Medicine human capital growth subsidieregeling private opleiders	1 project per jaar maal 500,000 per project	€ 500.000,00	8	€ 4.000.000
7. Oprichting nationaal regeletoire kenniscentrum		€ 2.000.000,00	1	€ 2.000.000
8. Gecentraliseerde bijscholingsregelingen		€ 750.000,00	1	€ 750.000
			31	€ 23.423.400

4.3. Bekostigingsmix

4.3.1. Financiële bijdragen van deelnemende partijen

Langs drie routes wordt door partijen die deelnemen aan PharmaNL materieel bijgedragen aan de programmakosten.

A. Eigen bijdragen vanuit PharmaNL core consortium leden.

De core consortiumleden spelen een actieve rol in het PharmaNL programmamanagement en enkelen van hen leveren stellen ook aanvullende bemensing en voorzieningen beschikbaar. De kosten voor deze inbreng zullen de betreffende core consortium leden voor 50% uit eigen middelen betalen. Voor de resterende 50% wordt een bijdrage vanuit het NGF verzocht. Het betreft in alle gevallen een in-kind bijdrage, die in onderstaande tabel is gespecificeerd.

Core consortium lid	Activiteit	Bijdrage vorm	Totale kosten	Eigen bijdrage
Campus Groningen Management B.V.	Stichting bestuur	In kind (uren)	5.1.1c	
FAST	Stichting bestuur	in kind (uren)		
Pivot Park Holding B.V.	Stichting bestuur, bieden van huisvesting, fin/admin ondersteuning, labruimte, e.a.	In kind (uren & faciliteiten)		
Universiteit Leiden	Stichting bestuur	In kind (uren)		
		Totaal:	**€ 2.443.000,00**	**€ 1.221.500,00**

B. Eigen bijdragen vanuit PharmaNL ondersteunende organisaties.

Naast de core consortiumleden zullen een aantal organisaties die het PharmaNL initiatief ondersteunen gedurende de programmaperiode specialisten beschikbaar stellen voor de invulling van het DIMA project support office en/of specialistische ondersteunende taken. Op het moment van indienen heeft een aantal partijen zich hiervoor al spontaan beschikbaar gesteld, zonder dat PharmaNL hier actief om heeft gevraagd. Zij zijn bereid om 50% van hun inbreng uit eigen middelen te betalen. Voor de resterende 50% wordt een bijdrage vanuit het NGF verzocht. Het betreft in alle

gevallen een in-kind bijdrage, die in onderstaande tabel wordt gespecificeerd. In de komende maanden zal het PharmaNL consortium de groep ondersteunende partners gericht uitbreiden.

PharmaNL partner	Activiteit	Bijdrage vorm	Totale kosten	Eigen bijdrage
Stichting Leiden Bio Science Park	Incubator support	In kind (uren)	€ 780.000,00	€ 390.000,00
Ttopstart B.V.	EU subsidieadvies DIMA O&O projecten	In kind (uren)	€ 72.760,00	€ 36.380,00
Nader te werven partners	Diverse support activiteiten	In kind (uren)	€ 1.684.592,35	€ 842.296,17
		Totaal:	**€ 2.537.352,35**	**€ 1.268.676,17**

Een klein deel van de programmakosten (€ 842.296,17-) zal worden ingevuld via in kind bijdragen vanuit de faramceutische waardeketen. Specifiek gaat het hierbij om het leveren van deskundigheid/expertise waarbij 50% van de kosten door de inbrengende PharmaNL partner zelf wordt gedragen. Hiervoor zijn op het moment van indienen nog geen organisaties benaderd, maar de vele in-kind geleverde bijdragen aan de voorbereiding van de PharmaNL NGF aanvraag bevestigen dat het verwerven van deze bijdragen geen reëel risico in zich draagt, mede gelet op de programmaperiode van 8,5 jaar.

C. Eigen bijdragen aan PharmaNL ondersteunde projecten.

PharmaNL beoogt een impuls te geven aan farmaceutische O&O projecten alsmede aan de voorzieningen en randvoorwaarden die vereist zijn om de economische en maatschappelijke baten van deze projecten duurzaam in Nederland te laten neerslaan. In alle gevallen verwacht en vereist PharmaNL echter een inbreng aan eigen middelen – in-kind en/of in-cash – van de te ondersteunen initiatieven. Dit resulteert in een aanzienlijke eigen bijdrage aan het PharmaNL programma door een grote groep verschillende actoren. Omdat een aantal PharmaNL programmalijnen bewust werkt met open call-in-call subsidieregelingen, is voor het majeure deel van de betreffende activiteiten nog niet bekend welke partijen de co-financieringsbijdragen zullen leveren. Omdat PharmaNL direct na NGF toekenning start met de ondersteuning van een klein aantal zorgvuldig geselecteerde 'proeftuin' projecten (ter validatie en fine tuning van de programma-uitvoering en om snel tot concrete resultaten te komen), is de cofinanciering voor dit deel van de activiteiten al wel bekend. Onderstaand overzicht toont zowel de totale omvang aan te genereren eigen bijdragen, als de bekende, formeel toegezegde eigen bijdragen (een onderdeel van voornoemd totaal).

Organisatie	Activiteit		Totale kosten	Eigen bijdrage
Divers	Farmaceutische O&O projecten	€	5.1.1c	
Divers	Shared R&D infrastructuur investeringen	€		
Diverse incubators	Investeringen in incubator faciliteiten	€		
Diverse startups	Validatie tickets	€		
Divers	Ready-to-go vestigingpercelen	€		
Divers	Ready-to-go labs / mult tenant gebouwen	€		
Divers	Uitbreidingsinvesteringen (duurzaamheid)	€		
Diverse opleiders	Ontwikkeling curricula, leermethoden & -middelen	€		
		Totaal:	**€ 724.008.903,00**	**€ 358.616.951,50**

4.3.2. Zekerheid over bijdragen

De eigen bijdragen van zowel de core consortium leden als de PharmaNL ondersteunende organisaties zijn toegezegd. De cofinancieringsverklaringen zijn bijgevoegd in bijlage 2. Deze toezeggingen zijn voorwaardelijk, waarbij de toekenning van een NGF bijdrage aan het PharmaNL programma als enige voorwaarde is gesteld. De in-kind bijdrage wordt beschikbaar gesteld over de looptijd van het programma, conform de PharmaNL tijdplanning van de activiteiten waaraan wordt bijgedragen. Alle genoemde partijen zijn in staat de toegezegde bijdrage te leveren. Wij verwijzen hiervoor naar de jaarrekeningen van de betreffende organisaties.

De eigen bijdrage van de organisaties die actief betrokken zijn bij de geselecteerde 'proeftuin' projecten waarmee het PharmaNL programma wordt gestart en gevalideerd, zijn toegezegd. Ook voor deze projecten zijn de cofinancieringsverklaringen bijgevoegd in bijlage 2. De betreffende toezeggingen zijn voorwaardelijk, waarbij de toekenning en acceptatie van PharmaNL ondersteuning aan de individuele projecten als enige voorwaarde is gesteld. De eigen bijdragen worden beschikbaar gesteld conform de looptijd en het kostenritme van de betreffende projecten. Ook hier zijn alle partijen in staat de toegezegde bijdrage te leveren. Wij verwijzen hiervoor naar de jaarrekeningen van de betreffende organisaties.

De eigen bijdrage van de organisaties die de gedurende de PharmaNL programmaduur te ondersteunen projecten zullen uitvoeren zijn vanzelfsprekend nog niet toegezegd. Deze organisaties zijn op dit moment immers nog bekend. Omdat de cofinanciering van het eigen aandeel in de projectkosten een formele randvoorwaarde is voor toekenning van PharmaNL ondersteuning, hebben de betreffende eigen bijdragen een zeker karakter.

4.3.3. Passende bekostigingsmix

De bekostigingsmix van het PharmaNL programma is als volgt:

PharmaNL programma kosten	Eigen bijdragee vanuit core consortium, ondersteunende organisaties en cofinanciering van ondersteunde projecten	Gevraagde NGF bijdrage
€ 759.778.960	€ 361.107.128	€ 398.671.832
Procentueel:	**47,5%**	**52,5%**

Een onderbouwing van de bedragen in de bekostigingsmix is opgenomen in § 4.1 en § 4.3.1. De bekostigingsmix is m.n. gebaseerd op het principe dat:

- de publieke bekostiging toereikend moet zijn om het structurele marktfalen – dat zonder interventie zou blijven voortbestaan – te kunnen wegnemen;
- de private co-bekostiging moet passen bij de financiële draagkracht van organisaties en deze dient zich tevens te verhouden tot de voordelen die het PharmaNL programma organisaties direct of indirect zal brengen.

Wij achten de PharmaNL begrotingsmix om de volgende redenen passend:

- de gevraagde NGF bijdrage ligt onder de private co-bekostiging vanuit PharmaNL partners en begunstigden;
- de volledige PharmaNL besteding van middelen voldoet aan de staatssteun criteria zoals gesteld in de Algemene Groepsvrijstellingsverordening en andere relevante (EU) wetgeving;
- de core consortium en ondersteunende partners van het PharmaNL programma leveren een eigen bijdrage in de PharmaNL uitvoering en management kosten, terwijl zij – anders dan participanten in NGF voorstellen met een gesloten karakter – géén specifiek eigenbelang hebben bij de programma uitvoering;
- bij elke financiële projectondersteuning vanuit het PharmaNL programma geldt een cofinancieringsvereiste ('no free ride'-uitgangspunt);
- de begrotingsmix bevat geen bestaande, geplande of onvermijdelijke begrotingsuitgave;
- bij de inrichting van het PharmaNL programma is gestreefd naar een zo doelmatig, doeltreffend en efficiënt mogelijke inzet van middelen. In dit kader zijn de uitvoeringskosten zo beperkt mogelijk gehouden, waarbij een significant deel van deze kosten direct voortvloeit uit de inzet van bestaande publieke uitvoeringsorganisaties (m.n. ZonMw en RVO);
- de economische (bbp-groei) en maatschappelijke baten (o.a. invullen van unmet medical needs, en een afbouw van de strategisch leveringsonzekerheid bij essentiële geneesmiddelen) van het PharmaNL programma maken de inzet van de gevraagde NGF middelen tot een kosteneffectieve inzet van publieke middelen;
- het wegnemen van het structureel marktfalen waarop het PharmaNL consortium zich richt, kan naar mening van het consortium niet op een andere, meer effectieve manier worden gerealiseerd;
- op dit moment bestaande andere publieke bekostigings- en financieringsinstrumenten zijn zowel qua focus, omvang als impact niet ingericht op en in staat om de geadresseerde structurele problematiek te verhelpen en de door PharmaNL nagestreefde impuls tot stand te brengen. Zie ter onderbouwing ook onderstaand overzicht van relevante publieke bekostigings- en financieringsinstrumenten.

Publieke additionaliteit

Lijst van relevante publieke bekostigings- en financieringsinstrumenten

Als gevolg van de primaire PharmaNL focus op R&D en Innovatie, vertoont een brede range aan publieke financieringsinstrumenten raakvlakken met het programma, te weten:

Generieke financieringsregelingen (nationaal /regionaal)

- **InvestNL**

Doel:	InvestNL helpt innovatieve ondernemers die werken aan duurzame oplossingen voor het Nederland van morgen. Door knelpunten voor opschaling en groei weg te nemen vergroot InvestNL de investeringsbereidheid. InvestNL biedt 'geduldig kapitaal' voor ondernemers en doet dit via het co-financieren van ondernemingen en investeringsfondsen.
Activiteit:	De financiering van ondernemingen heeft de vorm van een participatie of achtergestelde lening. Bij fondsen gaat het om participaties in het betreffende fonds.

TRL focus: Typische TRL 7 t/m 9
Subsidiebedrag: Invest-NL verschaft aan ondernemingen maximaal 50% van het risicokapitaal met een minimale investering vanuit Invest-NL van € 5 miljoen. Het financieren van investeringsfondsen verloopt direct via Invest-NL of via het Europees Investeringsfonds (EIF), bestaande uit participaties tussen de € 5 miljoen en € 25 miljoen per fonds.
Niet benutbaar: InvestNL richt zich op de financiering van ondernemingen in een verder gevorderd stadium (TRL 7 t/m 9, met een mature business plan) dan het focusgebied van PharmaNL (overbrugging TRL 2 naar TLR 5/6, waarbij in veel gevallen nog geen sprake is van een onderneming met een gedetailleerd business plan). Ook voldoen projecten in de fase waarop PharmaNL zich richt niet aan het minimum-omvang criterium dat wordt gehanteerd door InvestNL. In die zin zijn PharmaNL en InvestNL complementair, en kunnen vanuit het Dutch Innovative Medicines Accelerator gefinancierde initiatieven in een volgende fase een beroep doen op InvestNL.

- **Borgstelling MKB-kredieten (BMKB)**

Doel: Vergroten van de financierbaarheid van ondernemingen.
Activiteit: De overheid stelt zich garant voor bedrijven die een lening willen afsluiten, maar de financier niet genoeg zekerheid kunnen bieden.
TRL focus: TRL 9
Subsidiebedrag: Het BMKB-krediet bedraagt maximaal 1,5 miljoen euro. Op het BMKB-krediet is een overheidsborgstelling van 90% van toepassing.
Niet benutbaar: De borgstellingsregeling richt zich op ondersteuning van ondernemingen op een hoger TRL niveau waardoor de regeling geen passend instrument is voor ondersteuning van PharmaNL en PharmaNL projecten.

- **Dutch Good Growth Fund (DGGF)**

Doel: Ondersteunen van bedrijven die zaken willen doen/investeren in een opkomende markt of ontwikkelingsland
Activiteit: De overheid ondersteunt met leningen, participaties, garanties, exportkredietverzekeringen en exportfinancieringen met terugbetaalverplichting.

TRL focus: *TRL* 9
Subsidiebedrag: Het maximum bedrag dat (startende) bedrijven kunnen lenen is € 600.000. Het daadwerkelijke bedrag wordt bepaald afhankelijk van het financieringsinstrument en de businesscase. DGGF kan maximaal 80% van de investeringen en kosten financieren.
Niet benutbaar: Medicijnontwikkeling valt buiten het kader van het DGGF, waardoor PharmaNL geen gebruik kan maken van deze financieringsstroom.

- **Dutch Trade and Investment Fund (DTIF)**

Doel: Ondersteunen van bedrijven die in het buitenland willen ondernemen en moeite hebben om de financiering rond te krijgen.
Activiteit: DTIF biedt leningen, garanties en exportfinanciering en bestaat uit 3 onderdelen: Investeren, Importeren en Exporteren

TRL focus: *TRL 9*
Subsidiebedrag: Afhankelijk van het onderdeel
Niet benutbaar: Medicijnontwikkeling valt buiten het kader van het DTIF. Vaccinproductie zou wel binnen het DTIF kunnen passen, maar door de gerichtheid op hogere TRL niveau's en export niet toepasbaar voor PharmaNL

- **Garantie Ondernemingsfinanciering (GO)**

Doel: Garantstelling voor (middel)grote ondernemingen die krediet nodig hebben.
Activiteit: De regeling is voor (middel)grote ondernemingen met substantiële activiteiten in Nederland.
TRL focus: TRL 9
Subsidiebedrag: Leningen van maximaal € 150 miljoen zijn tot maximaal € 75 miljoen gegarandeerd. De GO geeft banken een 50% staatsgarantie op middelgrote en grote leningen.
Niet benutbaar: Medicijnontwikkeling valt buiten het kader van de GO.

- **Garantie Ondernemingsfinanciering uitbraak coronavirus (GO-C)**

Doel: Garantstelling tijdens de coronacrisis voor (middel)grote ondernemingen die krediet nodig hebben zodat ze kunnen blijven ondernemen.
Activiteit: De GO-C regeling is voor ondernemers die krediet nodig hebben. .
TRL focus: TRL 9
Subsidiebedrag: Leningen van maximaal € 150 miljoen zijn tot maximaal € 135 miljoen gegarandeerd. De GO-C geeft banken een 80% of 90% staatsgarantie op middelgrote en grote leningen.
Niet benutbaar: De GO-C is een tijdelijke regeling die zich primair richt op continuering van de operationele bedrijfsvoering tijdens COVID. Financiering van risicovolle medicijn innovaties of van een integraal programma als PharmaNL valt buiten de scope van het GO-C instrument.

- **Innovatiekrediet**

Doel: Het financieel mogelijk maken van innovatieve projecten waarvoor een onderneming lastig additionele financiering kan verkrijgen.
Activiteit: Het innovatiekrediet is bedoeld voor de financiering van veelbelovende innovatieve projecten die binnen enkele jaren zullen leiden tot een nieuw, markt-klaar product. Het krediet kan worden aangevraagd voor twee soorten projecten: technische ontwikkelingsprojecten (de technische ontwikkeling van een nieuw product, proces of dienst); klinische ontwikkelingsprojecten (ontwikkeling van medicijnen waarbij klinische studies en testen in de mens noodzakelijk zijn).
TRL focus: Het programma richt zich op de fase tussen bewezen technische haalbaarheid en marktintroductie (de 'proof of principle' moet aantoonbaar zijn uit eerder verricht onderzoek)
Subsidiebedrag: Het maximale krediet is € 10 miljoen voor technische ontwikkelingsprojecten, en maximaal € 5 miljoen voor klinische ontwikkelingsprojecten. Het subsidiepercentage is 25%, 35% of 45% afhankelijk van de grootte van de onderneming.
Niet benutbaar: Het innovatiekrediet sluit relatief goed aan op de doelstellingen van het PharmaNL programma (focus op iets later TRL niveau, maar buiten dat zeker

relevant). Echter, het budget voor klinische projecten is – als gevolg van het structurele en omvangrijke financieringsprobleem binnen de sector - altijd snel uitgeput. Het budget is ook volstrekt ontoereikend om een wezenlijke bijdrage te kunnen leveren aan de oplossing van het structurele financierings-probleem dat PharmaNL adresseert.

- **Investeren in toekomstbestendige industrie 2021 (SITI 2021)**

  Doel: Economische structuur versterken en werkgelegenheid creëren, door het verduurzamen van de bestaande industrie én het aantrekken van nieuwe bedrijven en uitbreidingsinvesteringen in het industriële ecosysteem die bijdragen aan het uitbouwen van de koploperpositie van Groningen op het gebied van groene chemie, biobased grondstoffen, groene waterstof en circulaire economie.

  Activiteit: Investeringen in duurzame bedrijfsuitrusting en daarmee samenhangende investeringen in een bedrijfsgebouw. Investeringen richten zich op het onder bepaalde voorwaarden inzetten van biotische grondstoffen voor nieuwe grondstoffen, hoogwaardige hernieuwbare brandstoffen.

  TRL focus: TRL 9 (marktintroductie product/dienst/procedé)

  Subsidiebedrag: Maximaal 3 miljoen euro. Het subsidiepercentage is 10% of 20%.

  Niet benutbaar: De SITI-regeling richt zich op een aanzienlijk hoger TRL niveau dan relevant is voor het PharmaNL programma. Daarnaast is de regionale focus op Groningen een beperkende factor. Mogelijk kan SITI een kleine rol vervullen bij de eventuele Groningse activiteiten binnen de PharmaNL programmalijnen 2 en 4. Overigens illustreert de SITI regeling het sterk versnipperde karakter van het Nederlands steuninstrumentarium, en de beperkte impact op landelijke structurele uitdagingen.

- **MKB Innovatiestimulering Regio en Topsectoren (MIT)**

  Doel: MKB stimuleren om innovaties te ontwikkelen die van belang zijn voor de Nederlandse topsectoren - waaronder LSH - en de economie van de regio's.

  Activiteit: Haalbaarheidsprojecten of R&D-samenwerkingsprojecten

  TRL focus: Haalbaarheid (TRL 1); R&D-samenwerking: industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling (TRL 3)

  Subsidiebedrag: R&D-samenwerking tot maximaal 350.000 euro

  Niet benutbaar: Hoewel de focus van de MIT regeling deels overlapt met het PharmaNL programma is de ondersteuning aan medicijnontwikkelingsprojecten binnen het totaal aantal goedgekeurde MIT-projecten lijkt gering (< 4%). https://www.rvo.nl/subsidies-regelingen/projecten?query-content=medicijn&undefined=Zoeken. Buiten dit praktisch gegeven is de maximale financiering die vanuit de MIT regeling beschikbaar is voor innovatieprojecten volstrekt ontoereikend om de kloof tussen in-vitro proof-of-concept/TRL 2 en private financierbaarheid te kunnen overbruggen. Wel zullen de innovaties waarin het Dutch Innovative Medicines Accelerator investeert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het MIT programma.

- **REACT-EU/EFRO**

  Doel: Fonds dat zowel financiële hulp biedt bij het economisch herstel na de COVID-19 pandemie alsmede voor de transitie naar een groene en digitale economie. Het fonds maakt deel uit van het speciale coronaherstelfonds (Next Generation EU).

  Activiteit: Het geld dat vrijkomt via het Europese fonds REACT-EU wordt in Nederland verdeeld via de vier operationele programma's voor het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO): Noord, Oost, Zuid en West. De prioriteiten verschillen per regio.

  TRL focus: Vanaf TRL 2 (toegepast onderzoek)

  Subsidiebedrag: Verschilt per regio

  Niet benutbaar: Medicijnontwikkeling valt buiten het kader van de REACT-EU/EFRO-subsidie.

- **Seed Business Angel regeling**

  Doel: Renteloze lening voor investeerders die start-ups tijdens de vroege levensfase willen financieren.

  Activiteit: Opzetten van een Seed Business Angelfonds

  TRL focus: Vroege levensfase

  Subsidiebedrag: Renteloze geldlening van maximaal € 1 miljoen, even groot als het private inlegbedrag van het fonds. Investeerders leggen evenredig hetzelfde bedrag in als de overheid.

  Niet benutbaar: Hoewel de Seed regeling bijdraagt aan het reduceren van het risico voor vroege fase investeerders, is de maximale omvang van de beschikbare renteloze lening niet toereikend om slechts één enkele medicijn innovatie van in-vitro proof-of-concept c.q. TRL 2 naar private financiering te kunnen brengen. Daarbij komt dat een renteloze lening een beperkt de-riskend effect heeft. De schaalgrootte van de problematiek waarop PharmaNL zich richt maakt dat de seed regeling niet van wezenlijke toegevoegde waarde kan zijn.

- **Seed Capitalfonds**

  Doel: Ondersteunen van innovatieve ondernemingen op technologisch en creatief gebied bij het verkrijgen van risicokapitaal.

  Activiteit: De Staat verstrekt via de Seed Capital regeling een renteloze geldlening aan een investeringsfonds, met een maximale looptijd van 12 jaar.

  TRL focus: Vroege levensfase

  Subsidiebedrag: De maximale lening per fonds is € 10 miljoen. Vanaf het moment dat er inkomsten zijn, betaalt het fonds 20% terug, totdat de eigen investering is terugverdiend. Daarna wordt 50% afgedragen, totdat het ministerie van Economische Zaken en Klimaat haar investering eruit heeft gehaald.

  Niet benutbaar: Hoewel ook de Seed Capitalfonds regeling bijdraagt aan het reduceren van het risico voor vroege fase investeerders, is ook hier de maximale omvang van de beschikbare renteloze lening niet toereikend om een wezenlijke impact te kunnen hebben op de sectorbrede valley-of-death financieringsproblematiek.

- **Vroegefasefinanciering (VFF)**

  Doel: Ondersteunen van innovatieve ondernemers bij het succesvol in de markt zetten van hun bedrijf.

Activiteit:	MKB's: Vernieuwingsfasetraject. Innovatieve starters (inclusief academische, HBO- en TO2-starters): Vroegefasetraject.
TRL focus:	TRL 2/3 technisch onderzoek of experimentele ontwikkeling
Subsidiebedrag:	Voor middelgrote MKB's (tot 250 FTE) bedraagt de lening 35% van de verwachte kosten van het vernieuwingsfasetraject, en maximaal € 122.500. Voor kleine MKB's (tot 50 FTE) bedraagt de lening 45% van de verwachte kosten van het vernieuwingsfasetraject, en maximaal € 157.500. Voor Innovatieve starters kan de lening oplopen tot 100% van de verwachte kosten voor het vroegefasetraject, tot het toegestane maximum (€ 350.000 voor innovatieve starters, of € 250.000 voor academische, HBO- en TO2-starters).
Niet benutbaar:	Hoewel de focus van de VFF regeling overlapt met die van het PharmaNL programma, zijn ook in dit geval de maximaal beschikbare bedragen volstrekt ontoereikend om een medicijninnovatie van in-vitro proof-of-concept/TRL 2 naar private financiering te kunnen brengen.

- **Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk (WBSO)**

Doel:	De WBSO regeling is een zeer toegankelijk fiscale innovatieregeling die via Een reductie op de af te dragen loonbelasting een deel van de (loon)kosten en uitgaven van R&D-projecten vergoed.
Activiteit:	Reduceren van innovatiekosten voor ondernemers
TRL focus:	Breed, van TRL 1 t/m TRL 7
Subsidiebedrag:	De reductie op de af te dragen loonbelasting bedraagt 40% over de eerste €350.000 aan bruto R&D-kosten (waaronder loon) en 16% over het meerdere. Voor zogenaamde techno-starters (bedrijven jonger dan vijf jaar) bedraagt de eerste schijf 50% in plaats van 40%.
Niet benutbaar:	De WBSO is in principe als basisfinanciering toegankelijk voor alle innoverende ondernemingen waarin het PharmaNL programma investeert. Echter, de WBSO kan uitsluitend worden benut door ondernemers die onder de inkomstenbelasting vallen. Veel van de innovaties waarop PharmaNL zich richt (m.n. het deel dat ontstaat bij kennisinstellingen) voldoet niet aan dit formeel criterium. Daarbij komt dat de WBSO enkel een klein deel van de R&D kosten vergoed en uitsluitend resulteert in een lagere afdracht loonbelasting. Dit is verre van toereikend om de geadresseerde valley-of-death problematiek te kunnen wegnemen. Wel zullen de innovaties waarin het Dutch Innovative Medicines Accelerator investeert – voor zover ondernemers die onder de IB vallen - actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op de WBSO regeling.

- **PPS-projecttoeslag voor samenwerkingsverbanden**

Doel:	Stimuleren van privaat-publieke samenwerking op het gebied van onderzoek
Activiteit:	Reduceren van private bijdrage aan onderzoeksinstellingen voor contractueel vastgelegde R&D samenwerkingsprojecten die groter zijn dan € 2 miljoen.
TRL focus:	TRL 4 tot TRL 8
Subsidiebedrag:	De PPS-projecttoeslag is 30% van de (cash) private bijdrage aan onderzoeksinstellingen in een R&D samenwerkingsproject

Niet benutbaar: De PPS-projecttoeslag richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is deze regeling ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Mogelijk kunnen projecten die onderdeel zijn van de Dutch Innovative Medicines Accelerator van deze regeling gebruikmaken, wanneer de kosten hoger zijn dan € 2 miljoen. De bijdrage van 30% dekt een relatief beperkt deel van de totale projectkosten waardoor de drempelverlagende werking in het geval van fundamenteel of industrieel onderzoek voor het samenwerkingsverband relatief beperkt is terwijl de risico's in het geval van medicijnonderzoek groot zijn. Indien mogelijk worden ondernemers gestimuleerd van deze regeling gebruik te maken.

- **PPS-toeslag Onderzoek en Innovatie**

Doel: Stimuleren van privaat-publieke samenwerking op het gebied van onderzoek in specifieke geïdentificeerd sectoren zoals Life Sciences

Activiteit: Reduceren van private bijdrage aan onderzoeksinstellingen voor contractueel vastgelegde R&D samenwerkingsprojecten die groter zijn dan € 2 miljoen.

TRL focus: TRL 4 tot TRL 8

Subsidiebedrag: De PPS-projecttoeslag is 30% van de (cash) private bijdrage aan onderzoeksinstellingen in een R&D samenwerkingsproject. Aanvragen moeten worden ingediend bij de TKI Health-Holland die de aanvraag bij RVO indient.

Niet benutbaar: De PPS-projecttoeslag richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is deze regeling ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Mogelijk kunnen projecten die onderdeel zijn van de Dutch Innovative Medicines Accelerator van deze regeling gebruikmaken, wanneer de kosten hoger zijn dan € 2 miljoen. De bijdrage van 30% dekt een relatief beperkt deel van de totale projectkosten waardoor de drempelverlagende werking in het geval van fundamenteel of industrieel onderzoek voor het samenwerkingsverband relatief beperkt is terwijl de risico's in het geval van medicijnonderzoek groot zijn. Indien mogelijk worden ondernemers gestimuleerd van deze regeling gebruik te maken.

Generieke financieringsregelingen (Europees)

- **European Cooperation in Science and Technology (COST)**

Doel: Onderzoeksinitiatieven in Europa en daarbuiten met elkaar verbinden en onderzoekers en innovatoren in staat stellen hun ideeën op elk wetenschappelijk en technologisch gebied te laten groeien door ze met hun collega's te delen.

Activiteit: Het faciliteren van R&D agenda en focus afstemming tussen verschillende reseach groepen binnen Europa.

TRL focus: Lage TRL levels

Subsidiebedrag: Een netwerk kan maximaal vier jaar worden gefinancierd, met een jaarlijkse subsidie tussen 100.000 en 250.000 euro.

Niet benutbaar: COST richt zich uitsluitend op de internationale coördinatie c.q. afstemming van researchactiviteiten (netwerkactiviteiten), maar niet op de financiering van R&D uitvoering of valorisatie. Hierdoor is een benutting in het kader van het PharmaNL programma niet aan de orde.

- **European Investment Bank (EIB)**

Doel: Bijdragen aan de integratie, de evenwichtige ontwikkeling en de economische en sociale cohesie van de EU-lidstaten.

Activiteit: Financiering door middel van leningen, equity en garantstellingen van investeringsprojecten die door de publieke sector of ondernemingen worden uitgevoerd, ook in de sector life sciences.

TRL focus: TRL 9

Subsidiebedrag: Leningen kunnen variëren van € 10 miljoen tot €100 miljoen

Niet benutbaar: De EIB richt zich op financiering van individuele innovatieve investeringsprojecten van ondernemingen en overheden waardoor het niet geschikt is voor ondersteuning van PharmaNL. Farmaceuten kunnen rechtstreeks een beroep doen op de gelden van de EIB, ook voor innovatieve investeringen. Deze dienen echter groter te zijn dan €7,5 miljoen; een drempel die de meeste door PharmaNL ondersteunde projecten niet zullen overstijgen.

- **European Investment Fund (EIF)**

Doel: Bevorderen van investeringen in mkb door het bieden van garanties aan banken en financiële instituten.

Activiteit: EIF verstrekt leningen en equity aan onder meer MKB-ers via intermediare organisaties.

TRL focus: TRL 9

Subsidiebedrag: Afhankelijk van het financiële instrument van de intermediair.

Niet benutbaar: Farmaceuten kunnen niet rechtstreeks een beroep doen op de gelden van het EIF. Het EIF verstrekt financiering d.m.v. intermediairs zoals banken en fondsen van regionale ontwikkelingsmaatschappijen. Door deze gelaagde aanpak is EIF niet past bij PharmaNL zelf. Over het algemeen kan worden gesteld dat R&D&I activiteiten die bijvoorbeeld in het kader van het Dutch Innovative Medicines Accelerator worden uitgevoerd, te risicovol zijn om voor deelfinanciering door het EIF in aanmerking te komen.

- **Eurostars**

Doel: Ondersteunen van internationale samenwerking op het gebied van hightech onderzoek en ontwikkeling.

Activiteit: industrieel onderzoek of experimentele ontwikkeling, dat voldoet aan de EUREKA-criteria

TRL focus: Vanaf TRL 3 (proof of concept: onderzoeken van toepasbaarheid van het concept op experimentele basis). Project is marktgericht. Het eindproduct dient binnen twee jaar na afloop van het project op de markt te kunnen worden gebracht. Een uitzondering hierop geldt voor (bio)medische projecten, waarbij binnen twee jaar na afloop van het project moet worden gestart met klinische testen.

Subsidiebedrag: Het maximale subsidiebedrag per project voor alle Nederlandse deelnemers is € 500.000,-. Het subsidiepercentage ligt tussen de 25% en 50% afhankelijk van het soort activiteit.

Niet benutbaar: Eurostars richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is Eurostars ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Wel zullen de projecten waarin het Dutch Innovative Medicines Acceleratorinvesteert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het Eurostars programma.

- **Horizon Europe**

Doel: Stimuleren onderzoek en innovatie binnen de Europese Unie

Activiteit: Horizon Europe biedt subsidies aan R&D&I projecten op specifieke gedefinieerde terreinen (via een call-for-proposal mechanisme)

TRL focus: Call specifiek, maar normaliter variërend van TRL 1 tot TRL 7

Subsidiebedrag: Call specifiek

Niet benutbaar: Horizon Europe richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is Horizon Europe ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Wel zullen de projecten waarin het Dutch Innovative Medicines Accelerator investeert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het Horizon Europe programma.

- **Interreg** (nog niet definitief bekend)

Doel: Stimuleren van interregionale samenwerking door middel van het opstellen van gezamenlijke best practices

Activiteit: Stimuleren van onderzoek, technologische ontwikkeling en innovatie; Versterken van het concurrentievermogen van het MKB; Bevorderen van de overgang naar een koolstofarme economie; Behoud en bescherming van het milieu en bevordering van efficiënt gebruik van hulpbronnen

TRL focus: Typisch vanaf TRL 7

Subsidiebedrag: Varieert per project

Niet benutbaar: Medicijnontwikkeling valt buiten het kader van Interreg.

Subsidies voor medicijnontwikkeling (Europees)

- **Innovative Health Initiative (IHI)** (programma nog niet definitief bekend)

Doel: IH zal, als opvolger van het Innovative Medicine Initiative (IMI, zich ook richten op de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen en het verbeteren van de toegang van patiënten tot deze geneesmiddelen, met name op gebieden waar er een onbeantwoorde medische of sociale behoefte bestaat.

Activiteit: IHI biedt zal, via het Horizon Europe programma, subsidies bieden voor medicijninnovaties (R&D) op specifieke gedefinieerde terreinen via een call-for-proposal mechanisme.

TRL focus: *TRL 3 tot TRL 7*
Subsidiebedrag: Varieert per project
Niet benutbaar: Ook IHI richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is IHI ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Wel zullen de projecten waarin het Dutch Innovative Medicines Accelerator investeert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het IHI programma.

- **Horizon Europe (excl. IHI)**
  Doel: Het cluster Health binnen het Europese Horizon Europe programma heeft tot doel de gezondheid en het welzijn van burgers van alle leeftijden te verbeteren en beschermen door de generatie van nieuwe kennis, de ontwikkeling van innovatieve oplossingen en waar nodig de integratie van een genderperspectief te stimuleren om ziekten te voorkomen, diagnosticeren, bewaken, behandelen en genezen.
  Activiteit: Horizon Europe biedt subsidies aan R&D&I projecten op specifieke gedefinieerde terreinen (via een call-for-proposal mechanisme)
  TRL focus: Call specifiek, maar normaliter variërend van TRL 1 tot TRL 7
  Subsidiebedrag: Call specifiek
  Niet benutbaar: Horizon Europe richt zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor is Horizon Europe ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Wel zullen de projecten waarin het Dutch Innovative Medicines Acceleratorinvesteert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het Horizon Europe programma.

Innovatieregelingen LSH (generiek)

- **TNO Healthy Living**
  Doel: Domein 'Healthy living': TNO wil sociale en technologische innovaties leveren die mensen kunnen helpen het soort keuzes te maken dat leidt tot een betere gezondheid en een grotere maatschappelijke participatie.
  Activiteit: *doen van* onderzoek en experimentele ontwikkeling van modellen die bijdragen aan een betere gezondheid en gezondere levensstijl.
  TRL focus: TRL 6 tot TRL 9
  Subsidiebedrag: TNO besteedt elk jaar ongeveer € 4 miljoen aan het ontwikkelen van kennis ten bate van medicijnontwikkeling.
  Niet benutbaar: Het programma richt zich op het genereren van kennis en inzichten bij TNO die de organisatie ter beschikking stelt aan anderen zodat zij deze kennis en inzichten kunnen gebruiken voor hun eigen projecten. Het biedt dus geen aanvullende financiering van PharmaNL of PharmaNL. Uiteraard kunnen de kennis en inzichten die het programma genereert wel een bijdrage leveren PharmaNL en PharmaNL projecten.

- **ZonMw**

  Doel: Financieren van gezondheidsonderzoek, stimuleren van het gebruik van de ontwikkelde kennis en signaleren waar meer kennis nodig is

  Activiteit: ZonMW ondersteunt diverse activiteiten zoals fundamenteel onderzoek, translationeel onderzoek, goed gebruik van geneesmiddelen.

  TRL focus: TRL 2 tot TRL 7

  Subsidiebedrag: Variëert per onderzoeksprogramma

  Niet benutbaar: De diverse ZonMW regelingen richten zich op het financieren van individuele innovatieprojecten. Hierdoor zijn deze regelingen ongeschikt voor de financiering van een integraal programma als PharmaNL, dat zelf geen R&D&I activiteiten ontplooid. Wel zullen de projecten waarin het Dutch Innovative Medicines Accelerator investeert actief worden gestimuleerd om een beroep te doen op het Horizon Europe programma

- **Fonds Product Development Partnerships III (PDP's)**

  Doel: bevorderen van de ontwikkeling, van geneesmiddelen, vaccins, diagnostica om aan armoede gerelateerde ziekten en aan SRGR gerelateerde aandoeningen tegen te gaan of te voorkomen

  TRL focus: TRL 4 tot TRL 7

  Subsidiebedrag: tenminste € 1 miljoen en ten hoogste € 4 miljoen per jaar gedurende 5 jaar

  Niet benutbaar: De specifieke focus op geneesmiddelen, vaccins en diagnostica voor armoede gerelateerde ziekten in minder ontwikkelde gebieden maken dit instrument ongeschikt voor financiering van een breed programma als PharmaNL Mogelijk dat een of meerdere projecten binnen het Dutch Innovative Medicines Accelerator wel van dit instrument gebruik kunnen maken, en in dat geval zal PharmaNL hen daartoe stimuleren.

- **Oncode / Oncode-PACT**

  Doel: Versnellen preklinische ontwikkelproces van kankermedicijnen en de kans op succes te vergroten

  TRL focus: TRL 4 tot TRL 7

  Subsidiebedrag: Nog onbekend op dit moment

  Niet benutbaar: PharmaNL heeft een bredere focus dan enkele kankermedicijnen maar de doelen (versnellen ontwikkelproces, vergroten succeskans) sluiten sterk op elkaar aan. Als projecten die gebruik willen maken van de Dutch Innovative Medicines Accelerator, tevens goed aansluiten bij de doelen en focus van Oncode / Oncode-PACT, dan zal PharmaNL actief contact leggen met Oncode om in onderling overleg te bepalen welk van beide programma's de meest effectieve en doelmatige bijdrage en ondersteuning aan het betreffende O&O project kan leveren.

Private additionaliteit:

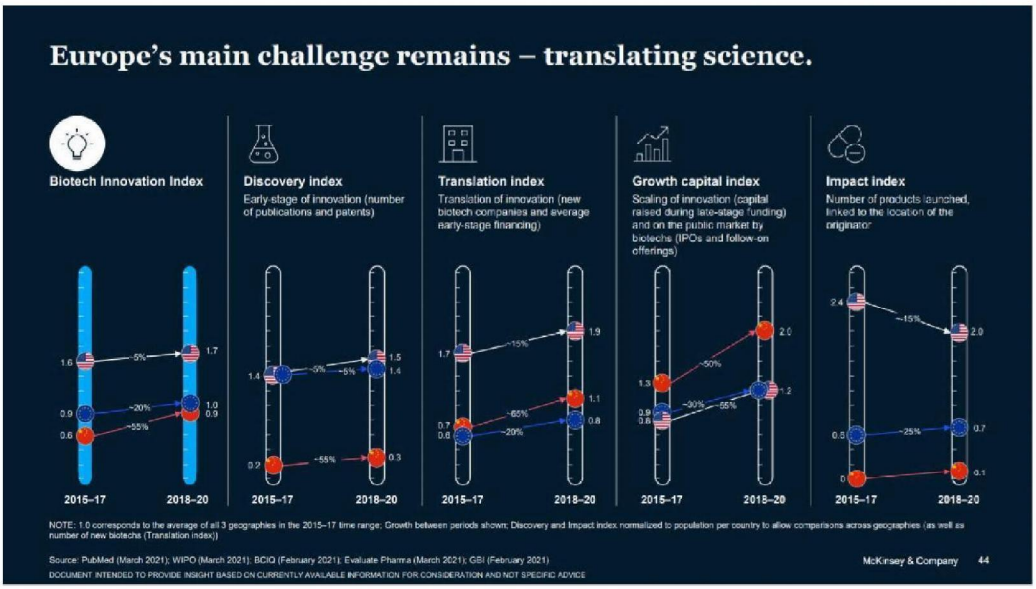
Ontbreken van mogelijkheid tot private financiering

Primair oogmerk van het PharmaNL programma is het wegnemen van het structureel marktfalen dat voortvloeit uit het ontbreken van private vroege fase financieringsmogelijkheden voor een majeur deel van de medicijn- en medicijn productietechnologie innovaties in Nederland. Tegen die

achtergrond zal de Dutch Innovative Medicines Accelerator zich enkel richten op de ondersteuning en financiering van innovatietrajecten waarvoor aantoonbaar geen publieke financiering beschikbaar is (bijv. te toetsen via overlegging van twee afgewezen financieringsverzoeken).

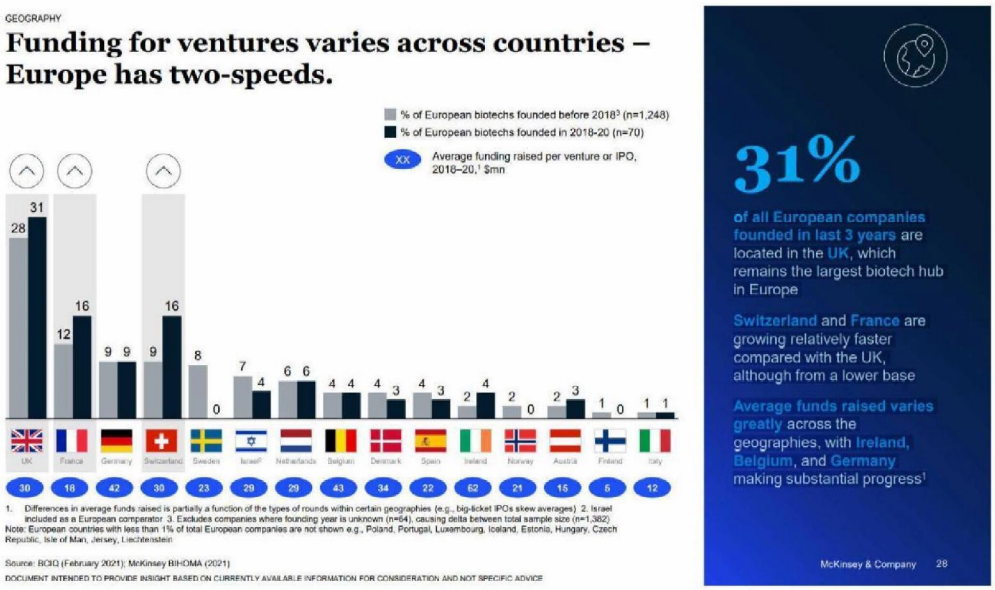
Dat sprake is van het ontbreken van privaat risicokapitaal voor overbrugging van de voor de geneesmiddelensector kenmerkende extended valley-of-death, is in de achterliggende jaren in een veelheid aan studies en rapporten aangetoond. Meest recent nog (17 mei 2021) in het McKinsey report "Innovation hotspots to drive the next act in Europe". Het rapport laat zien dat Europa op mondiaal niveau slechts 25% van de nieuwe biotechnologiebedrijven voortbrengt omdat de beschikbaarheid van aanloopfinanciering nog steeds beduidend lager is dan het niveau in de VS en China (zelfs minder dan de helft van de omvang van China).

Ook toont het rapport aan dat binnen Europa sprake is van onderlinge verschillen, en de beschikbaarheid van risicokapitaal in Nederland relatief lager is dan in andere Europese landen. Daarnaast laat het rapport zien dat de kloof tussen Europa en de VS & China op het vlak private risicokapitaal beschikbaarheid steeds groter wordt (zie figuur 18).



Figuur 18: Private early stage financiering voor translatie van geneesmiddelen innovaties.

Daarbij is binnen Europa sprake van twee snelheden waarop een versterking/uitbreiding van private financiering voor early stage medicijninnovaties wordt gerealiseerd. In vergelijking met andere Europese farmaceutische hubs blijft in Nederland een wezenlijke verbetering uit, en is de beschikbaarheid van risicokapitaal voor de translatie van medicijn en medicijn productietechnologie innovaties vrijwel ongewijzigd laag gebleven (zie figuur 19).



***Figuur 19:**. Beschikbaarheid en ontwikkeling van privaat risicokapitaal voor farmaceutische ventures*

Gelet op de aard van de problematiek wordt niet verwacht dat via andere maatregelen (mededinging, regeldruk, vergunning, etc.) een voldoende wezenlijke impact kan worden gerealiseerd. Het al zeer lang voortbestaan van het structureel gebrek aan risicokapitaal voor medische innovaties illustreert dit. Wel kan de overheid via regelgeving bijdragen aan het creëren van betere randvoorwaarden voor de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen in Nederland. Hierbij dient te worden gedacht aan regelgeving die een level playing field tot stand brengt voor Nederlandse en Aziatische geneesmiddelenproducenten (bijv. een importheffing op geneesmiddelen die worden geproduceerd onder significant minder stringente milieu- en veiligheidsvereisten of regelgeving m.b.t. geneesmiddelenbekostiging die de meerkosten van voornoemde vereisten compenseert). Maar de realiseerbaarheid en impact van voornoemde regelgeving is in zichzelf ontoereikend om het geadresseerde structurele marktfalen weg te nemen.

De vereiste schaalgrote en benodigde integrale aanpak op nationaal niveau maken directe bekostiging uit het Nationaal Groeifonds het meest geschikte instrument.

Het verschil tussen de situatie met en zonder NGF

Het PharmaNL programma richt zich op het wegnemen van een structureel marktfalen en bestaat volledig en uitsluitend uit activiteiten die zonder de ondersteuning en bekostiging vanuit PharmaNL niet zouden plaatsvinden. De ondersteunende activiteiten van PharmaNL (hands-on support, subsidie, garantstelling en landelijke coördinatie) zijn op zichzelf geen economische activiteit. Er worden géén direct inkomsten gegenereerd en het PharmaNL programma zou bijgevolg zonder NGF bijdrage nimmer tot stand kunnen komen.

De toegevoegde waarde en het BBP-effect dat PharmaNL genereert vloeit voort uit de extra – zonder PharmaNL support niet haalbare - economische activiteiten die de PharmaNL eindbegunstigden als gevolg van de programma activiteiten kunnen realiseren. De begunstigde projecten zijn – inherent aan het uitgangsprincipe van PharmaNL - volledig additioneel. Het additionele karakter is ook

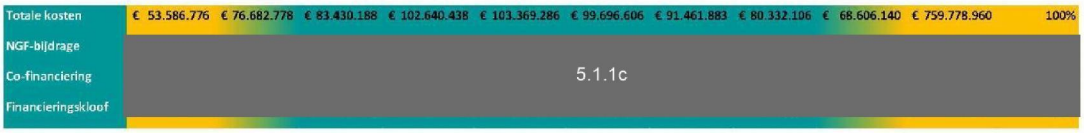
geborgd, bijvoorbeeld via het vereiste van 'aantoonbare niet private financierbaarheid' dat aan O&O projecten wordt gesteld om voor Pharma ondersteuning in aanmerking te komen.

Het verschil dat door PharmaNL wordt gerealiseerd t.o.v. het nulscenario zonder NGF bijdrage c.q. zonder PharmaNL wordt in onderstaande tabel weergegeven. Dit verschil is toegelicht in paragraaf 5.1.1 (omvang structurele BBP effect) ten aanzien van het nulscenario, de bottom-up en de top-down schatting van de extra toegevoegde waarde door PharmaNL.

Toegevoegde waarde farmaceutische sector nulscenario (zonder PharmaNL en daarmee zonder NGF bijdrage)	Toegevoegde waarde farmaceutische sector toekomstig scenario met PharmaNL (met NGF bijdrage)
Ongeveer € 4 – 5 miljard per jaar in 2030 op basis van huidige toegevoegde waarde € 3 miljard en ongeveer 6% groei per jaar.	Ongeveer € 7 miljard per jaar in 2030; € 2 - 3 miljard extra toegevoegde waarde t.o.v. nulscenario (extra groei 3% per jaar) waaraan PharmaNL € 1 - 1,5 miljard bijdraagt

De bekostiging van het voorstel en de eventuele financieringskloof

De bekostiging van het voorstel en de eventuele financieringskloof is hieronder schematisch weergegeven. De financieringskloof binnen dit project is 0,1%, te weten € 842.326



Additionaliteitsrisico's

PharmaNL richt zich primair op het wegnemen van het in Nederland en Europa al geruime tijd bestaande structurele gebrek aan privaat risicokapitaal dat vereist is om farmaceutische innovaties tot succesvolle bedrijven te maken. De meer risico-averse Nederlandse en Europese cultuur en de hieruit voortvloeiende lagere bereidheid tot vroege fase financiering alsmede de impact van de inherent langere en diepere valley-of-death voor medicijninnovaties ligt hieraan ten grondslag. Het structurele karakter van deze factoren maakt dat een private bekostiging van de PharmaNL activiteiten – in het bijzonder van het Dutch Innovative Medicines Accelerator- niet haalbaar en mogelijk is.

Bij de PharmaNL maatregelen binnen de programmalijnen 2 t/m 5 ligt dit genuanceerder. In beginsel komen er door reguliere marktwerking ontwikkelomgevingen, incubators, ready-to-go vestigingsplaatsen en farmaceutische opleidingen tot stand. PharmaNL beoogt deze reguliere marktwerking nadrukkelijk niet te verstoren, maar te versterken. Oogmerk is om de kloof te dichten tussen wat door marktwerking aan voorzieningen tot stand komt, en de feitelijke behoefte in volume en kwaliteit aan voorzieningen die vereist is om de gewenste succesvolle conversie van medicijn en medicijn productie-technologische innovaties tot succesvolle ondernemingen in Nederland mogelijk te maken. Er is dus enkel sprake van een top-up en geen verdringing. Het potentiële additionaliteitsrisico op dit vlak wordt gemitigeerd via een hechte samenwerking met de overheidsinstantie FAST en een gezamenlijk proces van voortdurend monitoring en gap analyses.

4.3.4. Financieel risico

Het PharmaNL programma kent een relatief overzichtelijke kostenopbouw, waarbij de financiële risico's minimaal zijn. Dit wordt onderstaand per hoofdkostensoort toegelicht:

- **Project management:** Op basis van de ruime ervaring van de PharmaNL partners met het managen van grote (deels) publiek gefinancierde projecten, alsmede de ervaring van de Stichting Lygature met het managen van zéér grootschalige PPP projecten in het LSH domein, verwachten wij dat de begrote kosten voor deze post niet significant zullen afwijken van de uiteindelijke feitelijke kosten. Als desondanks een overschrijding optreedt, dan zullen de betreffende kosten bestaan uit extra uren c.q. loonkosten. De consortium partners zijn in dat geval bereid in gezamenlijkheid deze extra kosten in-kind te leveren en daarmee het financieel risico te absorberen.

- **Operationele programmakosten**: Het majeure deel van de operationele kosten bestaat uit geldstromen (call-in-call subsidie) naar begunstigden zoals de uitvoerders van O&O projecten. Deze middelen worden verstrekt onder strikte randvoorwaarden en zijn in alle gevallen gemaximeerd, waardoor een budgetoverschrijding is uitgesloten. De overige kosten betreffen in hoofdzaak de begeleiding van gefinancierde O&O projecten, wat een relatief goed planbare activiteit betreft, werving en begeleiding van externe evaluatoren, een eveneens relatief goed planbare activiteit waarbij in een worstcasescenario (veel hogere aanvraagvolumes dan voorzien) tegen minimale kosten gedegen additionele experts te werven zijn, en een aantal coördinatie werkzaamheden. Ook hier zullen kostenoverschrijdingen – mochten deze onverwacht optreden – bestaan uit uren en loonkosten. Gelet op de aard van de activiteiten (veel experts zien dit deels ook als een 'ere-baan') en de in-kind compenseerbaarheid, zijn de uitvoeringspartners bereid in gezamenlijkheid het financieel risico te dragen.

- **Uitvoeringskosten:** De uitvoeringskosten betreffen de activiteiten van reeds bestaande ervaren uitvoeringsinstanties (zoals ZonMw, RVO, NWO en/of Stichting Lygature). De betreffende kosten zijn in nauw overleg met ZonMw begroot en worden volledig bekostigd vanuit de NGF bijdrage. Een overschrijding van de gebudgetteerde kosten kan ontstaan indien structureel aanzienlijk hogere aantallen aanvragen worden ingediend dan verwacht. Het hieraan verbonden risico kan niet redelijkerwijs worden opgevangen door de consortiumpartners. Daarom houdt PharmaNL zich het recht voor om in geval van onvoorziene, niet absorbeerbare hogere aanvraagvolumes, de uitvoeringspraktijk - in nauw overleg met de betreffende uitvoeringsinstantie en VWS – te wijzigen. Dit om eventuele significante meerkosten tijdig te kunnen voorkomen.
  Randvoorwaarde bij een aanpassing van de uitvoeringspraktijk is dat te allen tijde de instroom en onafhankelijke selectie van hoogwaardige projectvoorstellen wordt geborgd en het aantal te honoreren projecten ongewijzigd blijft. De kans dat een aanpassing van de uitvoeringspraktijk nodig is wordt zeer klein geacht, gelet op het sectorspecifieke type activiteiten dat door het PharmaNL programma wordt ondersteund. Met voornoemde aanpak kan een financieel risico worden voorkomen.

4.4. Uitfinanciering

4.4.1. Financieringslijnen

De financieringslijnen van het PharmaNL programma zijn in bovenstaand overzicht schematisch weergegeven.

De volledige NGF bijdrage zal via het indienende vakdepartement lopen: het **Ministerie van VWS**. Het departement houdt de coördinatie - via de Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie – over de toedeling van de NGF financiering. Dit op basis van de eigen juridische kaders.

Conform de PharmaNL programma inhoud, loopt de financieringslijn vanuit het departement door naar enerzijds de **uitvoerende organisaties** (ZonMw, RVO, NWO en/of Stichting Lygature). Dit betreft zowel de middelen voor de PharmaNL financieringsinstrumenten (de open call-in-call subsidies) als de middelen ter dekking van de uitvoeringskosten van de betreffende uitvoerende instantie.

Anderzijds loopt een financieringslijn vanuit het departement naar de **Stichting PharmaNL**. Dit betreft eveneens de middelen ter (gedeeltelijke) dekking van de bestuur, management en operationele activiteiten die de stichting PharmaNL in samenwerking met de consortiumpartners zal uitvoeren in het kader van de gedefinieerde programmalijnen (o.a. DIMA project support office, coördinatietaken, etc.).

Vanuit de uitvoeringsorganisaties en de Stichting PharmaNL lopen de financierings- en ondersteuningslijnen vervolgens door naar de uiteindelijke **eindgebruikers/begunstigden**. Dit met name in de vorm van nieuw gedefinieerde call-in-call subsidieprogramma's met een geheel open karakter (breed toegankelijk voor de gehele waardeketen) en daarnaast in de vorm van een publieke aanbesteding en in de vorm van expert ondersteuning en coördinatie (niet economische activiteit). De eindgebruikers/begunstigden betreft een brede groep van actoren uit de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Het gaat hierbij in het bijzonder om uitvoerders van farmaceutische O&O projecten, maar ook om exploitanten van shared development infrastructuur, een viertal farmaceutische incubators, publieke en mogelijk private investeerders in ready-to-go vestigingslocaties (provincies, gemeenten, e.a.) en publiek en privaat bekostigde opleidingsinstellingen die actief zijn op farmaceutisch onderwijsgebied.

4.4.2. Open calls en aanbestedingen

Bij de inrichting van het PharmaNL programma is bewust gekozen voor de definitie en inzet van een klein aantal nieuwe call-in-call subsidie-instrumenten, als integraal onderdeel van de bredere PharmaNL aanpak. Het maatwerk dat via het gebruik van nieuwe regelingen kan worden gerealiseerd, biedt de meest doelmatige en efficiënte route naar realisatie van een aantal specifieke PharmaNL doelstellingen. De keuze voor het instrument subsidie is m.n. het gevolg van de aard en inhoud van het primaire marktfalen dat PharmaNL adresseert. Dit betreft een extended valley of death bij medicijnontwikkeling (hoog risico) in combinatie met een structureel geringe beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal in de Nederlandse en Europese markt. Zowel de feitelijke innovatierisico's, hun impact op de business case van farmaceutische innovaties, als de risico-perceptie van investeerders spelen hierbij een rol. Al deze aspecten zijn m.n. financieel van aard. Het wegnemen van het financiële risico in – specifiek en uitsluitend – de fase waarin dit risico

de financiering van kansrijke O&O projecten verhindert, vergt een combinatie van financiële middelen en een strakke, professionele begeleiding van innovators om hen de route van TRL 2/3 naar private financierbaarheid zo effectief en efficiënt mogelijk te laten doorlopen, met een zo laag mogelijk uitvalpercentage.

Eenzelfde problematiek speelt bij het uitbreiden en versterken van een shared development infrastructuur om farmaceutische innovaties sneller en kosten effectiever te kunnen uitvoeren, het tot stand doen komen van farmaceutische uitbreidingsinvesteringen en de realisatie van nieuwe, beter op de farmaceutische marktbehoefte afgestemde curricula en hybride opleidingsvormen. Ook hier vormt - naast een gebrek aan landelijke coördinatie - vooral het gebrek aan financiële middelen de primair beperkende factor. Ook op deze specifieke gebieden is het de combinatie van actieve coördinatie, gerichte inhoudelijke ondersteuning en een complementair subsidie instrument de meest effectief geachte methode om de PharmaNL doelen te realiseren.

Om die ideeën/projecten te kunnen identificeren en benutten die het meest kansrijk zijn en die economisch en maatschappelijke het meeste waarde toevoegen binnen de volledige Nederlandse waardeketen, hanteren alle subsidie instrumenten binnen de integrale PharmaNL aanpak een open call methodiek. Voor ieder van de open call programma's is een **termsheet** met voorwaarden en toetsingscriteria en beoogde deliverables opgesteld (bijgevoegd in bijlage 3). Uitvoering van de subsidie instrumenten zal in handen van ervaren, daartoe bevoegde en best passende, bestaande uitvoeringsorganisaties worden belegd (zoals ZonMw, RVO, NWO). De termsheets zullen direct na toekenning van een NGF bijdrage – in nauw overleg met VWS en de betreffende uitvoeringsinstantie - worden uitgewerkt tot een formele subsidieregeling.

Om tijdig voldoende percelen ter beschikking te hebben die geschikt zijn voor directe vestiging van farmaceutische productiebedrijven, is gekozen voor een periodieke publieke aanbesteding. Door de specifieke en tijdrovende (m.n. vergunning-technische) vereisten waaraan percelen moeten voldoen voordat een farmaceutisch bedrijf zich er kan vestigen, en door de relatief kleine doelgroep van deze percelen, worden deze onder normale marktomstandigheden pas gerealiseerd als een concreet farmaceutisch bedrijf zich meldt met een vestigingsvraag. In veel gevallen is het betreffende bedrijf echter niet in staat of bereid om een lange periode (circa 2 jaar) te wachten totdat een perceel geschikt is, en kiest het bedrijf voor een andere vestigingslocatie. Om landelijke gecoördineerd een goed op de marktbehoefte afgestemd volume aan ready-to-go percelen beschikbaar te maken is een financiële incentive nodig, die een voorinvestering bedrijfseconomisch rechtvaardigt. Met de gekozen invulling via een publieke aanbesteding kan dit volume tegen zo laag mogelijke kosten worden bewerkstelligd.

4.5. Niet structureel

Eenmalige NGF bekostiging

Het PharmaNL programma is erop ingericht om met een eenmalige investeringsimpuls vanuit het NGF een blijvend effect op het verdienpotentieel van de Nederlandse farmaceutische sector en economie te realiseren. Structurele financiering van PharmaNL na de programma einddatum is niet benodigd.

De vanuit het NGF gefinancierde activiteiten zullen – tezamen met de bijbehorende investeringen – plaatsvinden in de periode 1 juli 2022 t/m 31 december 2030 en daarna tot een einde komen of als privaat gefinancierde activiteit worden gecontinueerd.

Exit strategie

Na afloop van de programma periode zullen de PharmaNL activiteiten als volgt worden voortgezet.

- Programmalijn 1. Dutch Innovative Medicines Accelerator.

  PharmaNL beoogt gedurende de programmaperiode – via een succesvolle uitvoering van DIMA – aan private investeerders te demonstreren dat selectieve, goed begeleide investeringen in vroeg fase farmaceutische innovaties vanuit bedrijfseconomisch perspectief zinvol en renderend kunnen zijn.
  Tijdens de programma uitvoering werkt PharmaNL hecht samen met een brede groep private en semipublieke investeerders. Met deze samenwerking genereert PharmaNL meer commitment voor een privaat gefinancierde voortzetting van DIMA na de programmaperiode, al dan niet in aangepaste vorm. Mocht PharmaNL in overleg met stakeholders en de waardeketen tot een waarde toevoegende IP management invulling vanuit PharmaNL komen en bijgevolg een IP positie gaan opbouwen, dan zullen alle hieruit voortvloeiende inkomsten worden ingezet voor een zelfstandig gefinancierde continuering van het PharmaNL initiatief na de programmaperiode. Als PharmaNL hierin slaagt, dan zal het PharmaNL DIMA concept langdurig blijven bestaan, zonder dat aanvullende publieke financiering benodigd is. Gelet op de minder positieve ervaring van eerdere PPP initiateven bij het opbouwen van een eigen IP positie, kan momenteel niet worden bepaald of een toekomstige IP gebaseerde inkomstenstroom realistisch haalbaar is voor PharmaNL.
  Mocht een privaat gefinancierde voortzetting niet haalbaar zijn, dan zal een succesvolle PharmaNL uitvoering bijdragen aan het realiseren van een positieve verandering in de risico en kosten/baten perceptie die private investeerders hebben van vroege fase farmaceutische innovaties. Zo'n perceptieverandering zal normaliter resulteren in een grotere toekomstige beschikbaarheid van seed capital voor farmaceutische O&O trajecten, waardoor ook bij discontinuering van PharmaNL een blijvend effect wordt gerealiseerd. Voor dit effect is geen verdere publieke financiering benodigd.
  Tot slot zal een aantal van de via DIMA ondersteuning tot private financiering gebrachte O&O projecten, daadwerkelijk tot productie en exploitatie in Nederland leiden. Deze exploitatie zal op reguliere bedrijfsmatige basis plaatsvinden (o.b.v. private financiering). De ppb en maatschappelijke effecten hiervan blijven na de PharmaNL programmaperiode behouden.

- Programmalijn 2. Shared Development Infrastructuur

  De subsidie-component van het shared development infrastructuur programma zal na de programmaperiode worden beëindigd, waardoor de behoefte aan publieke doorfinanciering voor dit onderdeel komt te vervallen.
  Het hebben van een gezonde business case voor exploitatie van shared R&D infrastructuur voorzieningen vormt een primaire randvoorwaarde voor een krijgen van een bijdrage uit programmalijn 2. Daardoor zal de exploitatie van de door PharmaNL ondersteunde R&D infrastructuur voorzieningen zonder verdere publieke financieringsbehoefte kunnen worden gecontinueerd door de (semi)commerciële exploitanten van die infrastructuur. Dit leidt tot een versterking van de Nederlandse farmaceutische waardeketen die nog jaren aanhoudt.
  PharmaNL zal de gerelateerde coördinatie activiteiten na afloop van de programmaperiode overdragen aan FAST, deze coördinerende rol hoort in beginsel tot de basistaken van FAST .

- Programmalijn 3. Incubator versterking

  De incubator versterkende activiteiten van programmalijn 3 komen na afronding van de PharmaNL programmaperiode tot een einde, waarmee ook de behoefte tot publieke doorfinanciering komt te vervallen. De door PharmaNL te versterken bestaande incubatoren beschikken in belangrijke mate al over een financieringsbasis voor hun gebruikelijke operationele activiteiten. De versterking van hun functioneren (deling van kennis, best practices, experts en netwerken) heeft een duurzaam effect zonder dat dit doorfinanciering vergt. De landelijke coördinatie van deze versterking behoort reeds tot de FAST focus, en kan na de programmaperiode worden gecontinueerd.

- Programmalijn 4. Ready-to-go vestgingsplaatsen

  Ook voor programmalijn 4 geldt dat de activiteiten na afloop van de PharmaNL programmaperiode tot een einde komen, en daardoor géén aanvullende publieke financiering vergen. Door een periode van 8,5 jaar de risicoperceptie (er is sprake van een perceptieprobleem, en niet van feitelijke onverantwoorde bedrijfseconomisch risico's) van provincies, gemeenten, investeerders en bancaire kredietverstrekkers weg te nemen m.b.t. voorinvesteringen in farmaceutische percelen en generieke laboratoria en multi-tenant gebouwen, wordt een blijvende verandering in de huidige (onjuiste) risicoperceptie nagestreefd. Als PharmaNL hierin slaagt, dan zal de betreffende problematiek blijvend verminderen en/of worden weggenomen, zonder noodzaak voor verdere publiek gefinancierde stimuleringsmaatregelen.

- Programmalijn 5. Human Capital groei

  Tot slot geldt ook voor de activiteiten van programmalijn 5, dat deze na afloop van de programmaperiode worden beëindigd. De noodzaak tot publieke doorfinanciering komt daarmee te vervallen.
  Alle verbeterde en nieuwe opleidingen, hybride leeromgevingen en life-long-learning programma's die m.b.v. PharmaNL ondersteuning tot stand komen, gaan onderdeel uitmaken van het reguliere onderwijsaanbod. Voor MBO, HBO en academische componenten geldt dat deze onderdeel gaan uitmaken van het door deze onderwijsinstellingen aangeboden curriculum. Voor alle private opleidingen geldt dat deze als reguliere commerciële diensten worden aangeboden. Gelet op de beoogde naadloze aansluiting van het opleidingsaanbod op concrete behoeften binnen de Nederlandse farmaceutische waardenketen, zouden deze opleidingen een vanuit bedrijfsmatig oogpunt (zéér) gezond toekomstperspectief moeten hebben binnen een aanhoudend groeiende sector met hoge toegevoegde waarde.
  Ook hier kunnen de coördinatieactiviteiten als onderdeel van de FAST uitvoering worden gecontinueerd.

5. Effectenanalyse



5.1. BBP-effect

5.1.1. Omvang structurele bbp-effect

Nulscenario

De omvang van de toegevoegde waarde in de farmaceutische sector wordt geraamd op tussen € 3 miljard [30] en € 4,5 miljard [31] in 2019. De sector heeft een jaarlijkse productiewaarde van €29 miljard en een jaarlijkse omzet van €33 miljard[32]. De farmaceutische sector heeft in de periode 2012-2019 jaarlijkse een stabiele groei van 6,2% laten zien[33]. Onafhankelijk van toekomstige macro-economische cycli wordt verondersteld dat deze jaarlijkse groei stabiel blijft over de looptijd van PharmaNL (2022-2030). Op basis van deze stabiele groei wordt verwacht dat de toegevoegde waarde van de farmaceutische sector stijgt naar ongeveer €5 miljard tot € 7 miljard in 2030.

Nederland heeft jaarlijks gemiddeld 23,4 biomedische startups die €500.000,- of meer aan publiek-private investering ophalen, waarmee Nederland thans op plaats 7 wereldwijd staat[34].

Ondanks de bemoedigende economische cijfers over de sector, zoals weergegeven in figuur 1 in hoofdstuk 2, en de verwachte PPS investeringen in R&D&I voor de komende jaren blijven in het nulscenario de volgende hordes bestaan om zowel de medicijn- en productietechnologie-innovatie als de uiteindelijke medicijnproductie in Nederland sterk te doen laten stijgen:

- Beperkte publiek-private funding om door lange valley-of-death te komen, in bijzonder tussen de R&D&I fasen van 'Hit to Lead' tot 'IND enabling' voor medicijn-innovaties en tussen de fasen 'API route scouting' en 'API validation' voor productietechnologie-innovatie;
- Hoge attritiepercentage van startups (90%) mede als gevolg van beperkte funding en kwaliteit van begeleiding;

---

30 *TNO rapport 2020 R11529, Groeisectoren in Nederland in internationaal perspectief, tabel 3.1*

31 *Scaling innovation: How Benelux could become Europe's leading biotech hub, McKinsey&Co, november 2019*

32 *"Boston aan de Noordzee", 2020*

33 *TNO rapport 2020 R11529, Groeisectoren in Nederland in internationaal perspectief, tabel 3.1*

34 *"Mapping the European Startup Landscape", 2020, Nature Drug Review*

- De capaciteit aan labruimte, onderzoeksruimte en instapklare productieruimte is in de huidige situatie al onvoldoende gebleken[35]. Dit gebrek zal met de door PharmaNL beoogde stijging en versnelling in innovatietrajecten toenemen;
- Startups hebben afzonderlijk onvoldoende schaal om relatief dure apparatuur en medewerkers voor laboratoria te bekostigen;
- Vestigingsplaatsen voor farma-bedrijven die zich in Nederland willen vestigen, wijken uit naar het buitenland als gevolg van het niet op korte termijn beschikbaar zijn van percelen, dat onder meer is ingegeven door relatief lang vergunningsaanvraagproces (ongeveer 2 jaar).
- Een huidig en blijvend tekort aan personeel in o.a. laboratoria dat zal oplopen door beperkte instroom en doorstroom. De omvang van het arbeidsvolume in de farmaceutische sector is 13.000 arbeidsjaren (FTE) met een jaarlijkse groei van -0,9% (lees: jaarlijkse daling van 0,9%) in de periode 2012-2019[36].

Nulscenario medicijninnovaties in antimicrobiële resistentie (AMR)

De ontdekking en ontwikkeling van nieuwe preventies en behandelingen om AMR aan te pakken is een onbetwiste Europese en mondiale uitdaging die nog wordt verergerd door een laag investeringsrendement (RoI) voor de farmaceutische sector, grotendeels als gevolg van het ontbreken van gevestigde vergoedingsmodellen en standaardmethoden om de werkelijke maatschappelijke waarde van nieuwe technologieën ter bestrijding van AMR tot uitdrukking te brengen. Dit heeft vervolgens geleid tot een vermindering van de middelen die in de farmaceutische industrie worden aangewend en tot een daling van het aantal wetenschappelijke ontdekkingen. In het algemeen heeft deze situatie de levering van nieuwe opties voor de behandeling en preventie van resistente infecties in gevaar gebracht. Dit werd benadrukt in het Europees actieplan voor één gezondheid tegen antimicrobiële resistentie[37].

Nulscenario afhankelijkheid Azië voor ontwikkeling en productie kritische geneesmiddelen

In het nulscenario is sprake van een sterke afhankelijkheid van Azië in de ontwikkeling en de productie van kritische geneesmiddelen. In 2020 is de EU voor 74% afhankelijk van import uit Azië voor 100 kritische geneesmiddelen. In de EU is de markt voor API-import, -export en -productie in totaal 2.988T. De EU is voor die productie en de benodigde precursors voor 2.219T afhankelijk van Azië, waarvan 1.073T API's. Dit blijkt ook uit resultaten van een recente studie [38]:

- Europa's aanvoer van API's is aan diverse risico's blootgesteld:
    - 2/3 van de momenteel geldige CEP's[39] voor API's is in handen van Aziatische fabrikanten
    - Indiase en Chinese productielocaties zijn geconcentreerd in een paar provincies
    - voor 1/6 van de in deze studie geanalyseerde API's is er helemaal geen Europese productie, voor meer dan de helft van de API's zijn er tussen 1 en 5 CEP's en dus slechts zeer weinig fabrikanten wereldwijd;
- Europa heeft zijn sterke positie als API-producent verloren. Van de nieuwe goedkeuringen van CEP's tussen 2000 en 2020, presteerde Azië aanzienlijk beter dan Europa: Aziatische fabrikanten

---

[35] Zoals kenbaar gemaakt in brief van 8 maart 2021 met onderwerp 'tekort aan labruimte' onder coordinatie van gemeente Amsterdam aan ministers EZK en VWS, met verzoek voor een Versnellingfonds.

[36] TNO rapport 2020 R11529, Groeisectoren in Nederland in internationaal perspectief, tabel 3.2

[37] Voor meer informatie, zie https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf

[38] Where do our Active Pharmaceutical Ingredients come from, Mundicare, September 2020

[39] Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia, bewijs van kwaliteit van de API's, gebruikt voor de goedkeuring van geneesmiddelen.

verhoogden het aantal van hun CEP's van 183 tot 2.369, terwijl de Europese fabrikanten slechts van 348 tot 1.260 CEP's zijn gegroeid;
- Ongelijke regelgevingsnormen en kostendruk zijn de voornaamste redenen voor deze ontwikkeling. Hierdoor zijn farma-bedrijven in India en China sterk in het voordeel ten opzichte van Europese bedrijven;
- De verschuiving van de API-productie naar Azië kan de Europese voorziening negatief beïnvloeden:
    - Slechts 33% van de CEP's voor in Europa vereiste API's is in handen van Europese fabrikanten. Meer dan 50% van alle CEP's is in handen van Indiase en Chinese fabrikanten;
    - Voor 93 in Europa sterk benodigde API's zijn er geen CEP's in Europa.

Zonder PharmaNL blijft de buitenlandse afhankelijkheid bestaan en zal deze afhankelijkheid groeien als gevolg van wereldwijde toename in de vraag. Dientengevolge blijft de toekomstige leveringszekerheid van kritische geneesmiddelen voor Nederlandse patiënten in het nulscenario laag.

Bottom up schatting met KPI's van het structurele BBP effect in 2030, 2040 of 2050

Bottom up indicaties van het structurele BBP effect van PharmaNL zijn beschreven aan de hand van KPI's die waar mogelijk zijn gekwantificeerd en/of gemonetariseerd in onderstaande paragrafen. De KPI's die kunnen worden gemonetariseerd geven indicaties dat PharmaNL een structureel BBP effect van **€ 1 miljard tot € 1,5 miljard** per jaar geeft **in 2030**.

Bij het benoemen van KPI's in output en outcome van PharmaNL is rekening gehouden met de principes van de 'impact pathway' volgens de Theory of Change. Het eerste deel van de impact pathway van PharmaNL (input, activiteiten en output) is voornamelijk opgenomen in paragraaf 3.1 Projectplan met de activiteiten en deliverables (output) van elke programmalijn. De aard van het voorstel van PharmaNL heeft een 'dynamische' impact pathway; de projecten voor medicijn- en productietechnologie-innovaties moeten juist nog gedurende de looptijd van PharmaNL worden geselecteerd en diens economische effecten nog onbekend. Wel is in dit voorstel al zo veel mogelijk inzicht geboden in de outputs en eerste outcomes voor de komende 8-9 jaren. Hierdoor is in dit voorstel een monetarisering van het structurele BBP effect van PharmaNL in latere steekjaren **2040** of **2050** nog niet mogelijk en zal tijdens de monitoring met KPI's voor de verschillende programmalijnen plaatsvinden.

KPI's die bottom up indicaties geven van economische meerwaarde programmalijn 1 DIMA

Programmalijn 1 DIMA richt zich op innovatietrajecten die voorheen en in de toekomst niet privaat financierbaar waren c.q. zullen zijn. Daarom betreft dit in het nulscenario alle innovatietrajecten in de ontwikkelfasen van TRL 2/3 (tot aan in-vitro proof-of-concept) naar TRL 6/7 die in het geheel niet tot stand komen. In het nulscenario zijn er wel innovatietrajecten die opstarten en kosten maken tot aan in-vitro proof-of-concept maar stranden in vervolgfasen van R&D&I en derhalve een negatief economisch effect hebben door deze hoge 'costs of failure'.

DIMA richt zich op innovatietrajecten die in het nulscenario minder snel, minder gestructureerd en minder efficiënt de markt bereikt zouden hebben. Daarom creëert PharmaNL economische meerwaarde ten opzichte van het nulscenario voor:

1) innovatietrajecten die de fase van private financierbaarheid bereiken;

2) innovatietrajecten die vervolgens de markt bereiken, die in Nederland worden geproduceerd en geëxploiteerd;
3) een spin-off /indirect effect door het creëren van een volwaardig bedrijven in Nederland waarin op langere termijn blijvend wordt geïnvesteerd in medewerkers en apparatuur.

De eerste twee bovengenoemde effecten resulteren in directe en deels te kwantificeren economische meerwaarde. Hiertoe wordt in onderstaande paragrafen ten eerste toegelicht wat de geschatte extra aantallen innovaties zijn die de fase van private financierbaarheid en vervolgens de markt bereiken ten opzichte van het nulscenario. Ten tweede worden voor deze extra aantallen toegelicht wat in bandbreedte de economische meerwaarde is van de door DIMA ondersteunde medicijn- en productietechnologie-innovaties die de fase van private financierbaarheid bereiken en vervolgens de markt voor toepassing bij patiënten bereiken.

KPI Geschatte aantallen medicijninnovaties; private financierbaarheid en markt bereikt

Met DIMA is gepland om 8 á 9 trajecten voor medicijninnovaties per jaar te honoreren[40] en te laten starten met gefaseerde financiering na de fase 'Hit to Lead' tot en met fase 'IND enabling'. Als een project de fase van 'IND enabling' heeft doorlopen tot aan de start van 'Clinical proof-of-concept (PoC)' dan is dit project dermate ontwikkeld dat private doorfinanciering tot aan marktintroductie mogelijk is. Voor elke reeks van 8 á 9 projecten in medicijninnovaties per jaar dat door DIMA wordt gehonoreerd zijn in onderstaande tabel voor de fasen waarin DIMA ondersteuning verleent, de doorstroompercentages vermeld in het nulscenario en de beoogde, verlaagde doorstroompercentages in het scenario met PharmaNL.

	Lead Optimisation	Candidate optimisation	IND enabling	Clinical PoC (Privaat financier-baar)	Clinical trials	Marketing & Sales (Markt bereikt)
nulscenario	74%	77%	79%	81%	85%	10%
scenario DIMA	85%	89%	92%	94%	95%	20%
DIMA- t.o.v. nulscenario	+11%	+12%	+13%	+13%	+10%	+10%

***Tabel** Doorstroompercentages per fase voor medicijninnovaties*

In de door DIMA te financieren fasen is de doorstroom tot en met private financierbaarheid (tot fase Clinical PoC') gemiddeld 37% in het nulscenario, ofwel een uitval van 63%. Naar verwachting zal DIMA via strenge project selectie en intensieve begeleiding een hogere doorstroming naar private financierbaarheid kunnen realiseren van 65%, ofwel een uitval van gemiddeld 35%. Met de doorstroompercentages per fase is voor de jaarlijkse reeks van gehonoreerde projecten in medicijninnovatie een schatting gemaakt van het aantal projecten dat in elke fase doorstroomt, zowel in het nulscenario als in het scenario met DIMA. Deze aantallen zijn vermeld in onderstaande tabel.

[40] In het eerste jaar van PharmaNL, 2022, worden naar verwachting 6 projecten in medicijninnovaties gehonoreerd.

	Lead Optimisation	Candidate optimisation	IND enabling	Clinical PoC (Privaat financier-baar)	Clinical trials	Marketing & Sales (Markt bereikt)
nulscenario	6,2	4,8	3,8	3,1	2,6	0,3
DIMA	7,1	6,4	5,8	5,5	5,2	1,0
DIMA- t.o.v. nulscenario	+0,9	+1,6	+2,1	+2,4	+2,6	+0,8

***Tabel** aantal doorgestroomde medicijninnovaties per fase, voor een reeks die elk jaar start*

De bovenstaande tabel laat zien dat bij een jaarlijkse start van 8 á 9 medicijninnovaties DIMA zorgt voor 2 tot 2,5 extra projecten ten opzichte van het nulscenario die de fase van private financierbaarheid bereiken en dat daarvan vervolgens 0,75 tot 1 extra innovaties de markt bereiken. Zoals weergegeven in onderstaande tabel resulteert dit aan het einde van de looptijd van PharmaNL (gedurende 8,5 jaar een jaarlijkse reeks van 8 á 9 projecten) tot ongeveer 20 - 21 extra projecten in 2030 die de fase van private financierbaarheid bereiken en ongeveer 6 - 7 extra projecten dat de markt bereikt ten opzichte van het nulscenario. Dit resulteert in een impliciete multiplier van 3,5 meer geregistreerde medicijnen over de looptijd van DIMA ten opzichte van het nulscenario.

	Lead Optimisation	Candidate optimisation	IND enabling	Clinical PoC (Privaat financier-baar)	Clinical trials	Marketing & Sales (Markt bereikt)
Nulscenario	53	41	32	26	22	2
Scenario DIMA	61	54	50	47	44	9
DIMA- t.o.v. nulscenario	+8	+13	+18	+21	+22	+7

***Tabel** aantal doorgestroomde projecten in medicijninnovaties, per fase, aantallen bereikt in 2030*

KPI economische meerwaarde extra aantal medicijninnovaties dat private financierbaarheid bereikt

De economische meerwaarde is geschat voor het extra aantal projecten in medicijninnovaties dat de fase van private financierbaarheid bereikt door PharmaNL ten opzichte van het nulscenario. Deze economische meerwaarde betreft de private doorfinanciering van een project na de fase IND enabling tot en marktintroductie van de innovatie; tussen €32,5 miljoen en € 47,5 miljoen per project. Deze bandbreedte gaat uit van private financiering over de gehele R&D&I keten van €35 miljoen tot €50 miljoen, gecorrigeerd voor een gemiddelde private cofinanciering tot en met de fase 'IND enabling' van €2,5 miljoen. Deze bandbreedte geeft aan dat niet voor elk project dat private financierbaarheid heeft bereikt de private doorfinanciering geheel tot markintroductie plaatsvindt omdat een project nog kan uitvallen in het traject naar marktintroductie, en elk traject kan verschillen in looptijd, benodigde mensen en materieel. Voor het schatten van de economische meerwaarde wordt het gemiddelde aantal extra projecten van 14 voor het steekjaar 2030 genomen. Dit is gebaseerd op het gemiddelde tussen het extra aantal projecten dat de fase van private financierbaarheid bereikt (+21) en dat vervolgens de markt bereikt (+7). De onderstaande tabel geeft aan dat de totale private doorfinanciering van gemiddeld 14 extra medicijninnovaties dat de markt bereikt door PharmaNL wordt geschat tussen €227,5 miljoen en € 950 miljoen in 2030.

	met private doorfinanciering van € 32.5 mln per project	met private doorfinanciering van € 47,5 mln per project
delta DIMA- t.o.v. nulscenario	+ € 227,5 mln.	+ € 950 mln.

***Tabel** Economische meerwaarde in 2030 van extra medicijninnovaties die fase private financierbaarheid bereiken; schatting van de totale private doorfinanciering tot en met marktintroductie*

KPI geschatte aantallen productietechnologie-innovaties; private financierbaarheid en markt bereikt

Met DIMA is gepland om 7 projecten in productietechnologie-innovaties per jaar te honoreren en te laten starten met gefaseerde financiering vanaf de fase 'API route scouting' tot 'API validation'[41]. Als een project de fase van 'API validation' heeft doorlopen dan is dit project dermate ontwikkeld dat private doorfinanciering tot aan marktintroductie mogelijk is. Voor elke reeks van 7 projecten per jaar in productietechnologie-innovaties zijn in onderstaande tabel per fase de doorstroom-percentages vermeld in het scenario met PharmaNL. Elk project in productietechnologie-innovatie dat wordt gehonoreerd door DIMA dat start in fase API route scouting en vervolgens doorstroomt naar andere fasen wordt beschouwd als additioneel ten opzichte van het nulscenario. Namelijk, de ongelijke regelgevingsnormen en kostendruk, waardoor farma-bedrijven in India en China sterk in het voordeel zijn ten opzichte van Europese bedrijven, zorgen ervoor dat veilige en duurzame medicijnproductie van generieke geneesmiddelen in Nederland nog niet haalbaar is.

	van API route scouting to scale up	van API scale up naar API validation (privaat financierbaar)	van API validation naar API manufac-turing (markt bereikt)
Scenario DIMA	75%	85%	95%

***Tabel** Doorstroompercentages per fase voor productietechnologie-innovaties*

In de door DIMA te financieren fasen is de doorstroom van projecten in productietechnologie-innovaties tot en met private financierbaarheid (tot en met fase API validation) gemiddeld 64%, ofwel een uitval van 36%. Met de doorstroompercentages per fase is voor de jaarlijkse reeks van gehonoreerde projecten in productietechnologie-innovatie een schatting gemaakt van het aantal projecten dat in elke fase doorstroomt in het scenario met DIMA. Deze aantallen zijn vermeld in onderstaande tabel.

	van API route scouting to scale up	van API scale up naar API validation (privaat financierbaar)	van API validation naar API manufacturing (markt bereikt)
scenario DIMA t.o.v. nulscenario	+5,3	+4,5	+3,8

***Tabel** aantal doorgestroomde productietechnologie-innovaties per fase, voor een reeks die elk jaar start*

De bovenstaande tabel laat zien dat bij een jaarlijkse start van 7 medicijninnovaties DIMA zorgt voor 4 tot 5 extra projecten ten opzichte van het nulscenario die de fase van private financierbaarheid bereiken en dat daarvan vervolgens 3 tot 4 extra innovaties de markt bereiken. Zoals weergegeven in

[41] In het eerste jaar van PharmaNL, 2022, worden naar verwachting 6 projecten in productietechnologie-innovaties gehonoreerd.

onderstaande tabel resulteert dit aan het einde van de looptijd van PharmaNL (gedurende 8,5 jaar een jaarlijkse reeks van 7 projecten) tot ongeveer 37 - 38 extra projecten in 2030 die de fase van private financierbaarheid bereiken en ongeveer 31 - 32 extra projecten dat de markt bereikt ten opzichte van het nulscenario.

	van API route scouting to scale up	van API scale up naar API validation (privaat financierbaar)	van API validation naar API manufacturing (markt bereikt)
scenario DIMA t.o.v. nulscenario	+44,6	+37,9	+32,2

***Tabel** aantal doorgestroomde projecten in productietechnologie-innovaties, per fase, aantallen bereikt in 2030*

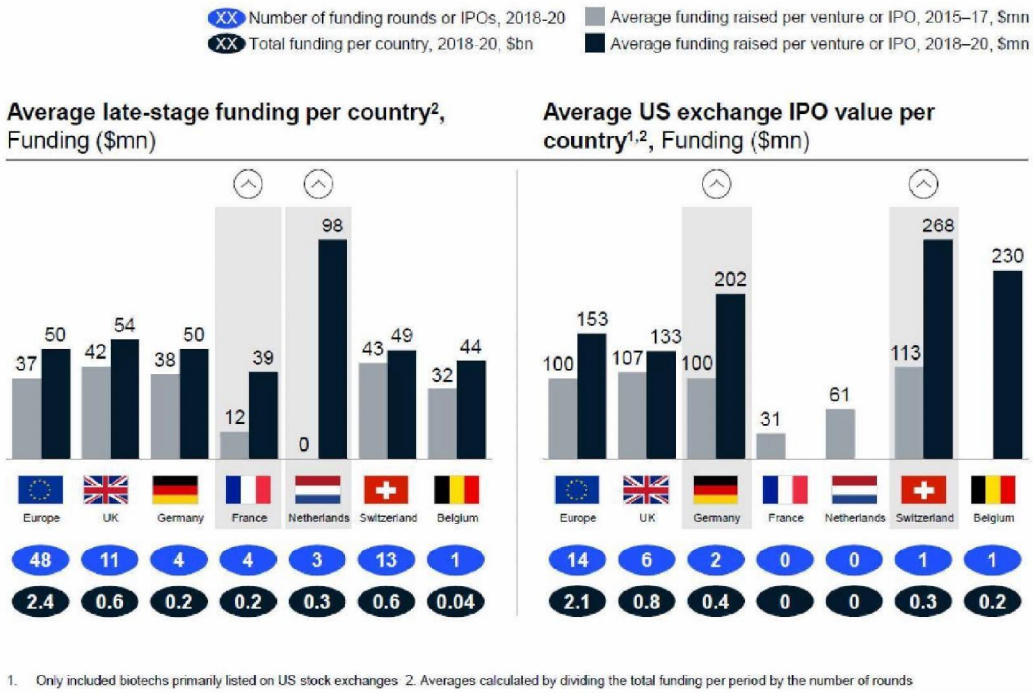
KPI economische meerwaarde extra aantal productietechnologie-innovaties dat private financierbaarheid bereikt

De economische meerwaarde is geschat voor het extra aantal projecten in productietechnologie-innovaties dat de fase van private financierbaarheid bereikt door PharmaNL ten opzichte van het nulscenario. Deze economische meerwaarde betreft de private doorfinanciering van een project na de fase API validation (TRL 6 bereikt) tot en marktintroductie van de innovatie (TRL 9). De private doorfinanciering van TRL 6 naar TRL 7 ('technology operational qualification') is op basis van best practices van PharmaNL's deelnemende consortiumleden geschat op gemiddeld €2,5 miljoen per innovatie. Met het geschatte aantal extra projecten in productietechnologie-innovaties van 38 dat de fase API validation succesvol heeft voltooid is de totale private doorfinanciering naar TRL 7 ongeveer € 95 miljoen in het steekjaar 2030. De private doorfinanciering van de fasen TRL 8 en 9 lopen te sterk uiteen om in een redelijke bandbreedte te monetariseren door onder andere de huidige en te verwachte vraag naar een geneesmiddel en de hiertoe benodigde capaciteit in medewerkers en middelen.

Indicaties van waarde van innovaties bij het bereiken van de markt (waarde-ontwikkeling)

Indirecte economische effecten van medicijn- en productietechnolgie-innovaties die de markt gaan bereiken of hebben bereikt, kunnen indicatief worden weergegeven met de opgehaalde financiering c.q. acquisitie dat wordt ingezet voor commerciële opschaling. Dit vindt plaats met behulp van een financieringsronde met een 'late stage' venture capital fonds, een eerste beursgang (IPO) of een overname door een farmaceutisch bedrijf. Een studie van McKinsey&Co [42] toont voor verschillende Europese innovaties wat de gemiddelde financiering is voor 'late stage' financiering en IPO via een Amerikaanse beurs in de periode 2018-2020, zoals weergegeven in onderstaande figuur. Nederland laat een significant groei zien in het ophalen van 'late stage' venture funding.

[42] Innovation hotspots to drive the next act in Europe, McKinsey&Co, mei 2021



1. Only included biotechs primarily listed on US stock exchanges 2. Averages calculated by dividing the total funding per period by the number of rounds

***Figuur 20**: gemiddelde late fase financiering*

Een voorbeeld van een Nederlandse startup in medicijninnovatie dat eerst late stage venture funding heeft opgehaald en vervolgens door een farmaceut is geacquireerd, is Dezima Pharma . Dezima maakt cholesterolverlagers, die niet alleen de aanmaak van nieuw slecht cholesterol blokkeert maar ook de afvoer van het slechte cholesterol in de celwand bevordert. Dezima Pharma is in 2012 opgericht als spin-off van AMC Amsterdam. Forbion Capital Partners, een Nederlands venture capital partij, was destijds de eerste, grote investeerder. Medio 2015 heeft een klinische studie van Dezima de werking van het medicijn significant aangetoond. Hierop heeft Amgen, een groot Amerikaanse farmabedrijf, Dezima overgenomen van Forbion voor €266 miljoen in cash en daarnaast een bedrag dat kan oplopen tot maximaal oplopen tot € 1,1 miljard, afhankelijk van de ontwikkeling van medicijnen en de verkoopcijfers.

De hoogte van een financieringsronde c.q. acquisitie kan sterk verschillen tussen een medicijn- en een productietechnologie-innovatie. De gestelde voorbeelden moeten worden genuanceerd voor de hoge maatschappelijke relevantie die deze innovaties hebben terwijl deze niet de hoogste financiële 'return on investment' opleveren ten opzichte van andere innovaties ('blockbuster' of 'nichebuster').

KPI's die bottom up indicaties geven van economische meerwaarde programmalijn 2 Shared developed infrastructuur

R&D infrastructuur die met programmalijn 2 wordt gerealiseerd komt ten goede aan enerzijds de projecten die PharmaNL direct ondersteunt tezamen met andere vier actielijnen. Anderzijds levert deze infrastructuur ook capaciteit aan andere innovatietrajecten zonder verdere support van PharmaNL die ook waarde leveren.

De key deliverable van programmalijn 2 is de uitbreiding van de R&D infrastructuur in Nederland met een totale publiek-private investering van € 80 miljoen. PharmaNL financiert voor 50% deze uitbreiding onder de voorwaarde dat deze dan ook voor 50% publieke toegankelijk moet zijn en voornamelijk wordt beoogd voor de geplande 12 innovatieprojecten die PharmaNL met programmalijn 1 DIMA financiert. Doordat 50% van de uitbreiding wordt gefinancierd door PharmaNL komt de gehele uitbreiding van de R&D infrastructuur tot stand. Derhalve komt ook het andere 50%-deel van deze uitbreiding aan capaciteit en voorzieningen beschikbaar voor innovatietrajecten die niet direct door PharmaNL worden ondersteund.

Het bereiken van de fase van private doorfinanciering en het vervolgens bereiken van de markt van innovatietrajecten, die niet direct door programmalijn 1 DIMA worden gefinancierd, wordt mede mogelijk gemaakt door de capaciteit van de nieuwe R&D infrastructuur die voor ten minste 50% beschikbaar is voor derden. Dit resulteert in directe en een indirecte economische meerwaarde die in onderstaande alinea's wordt toegelicht.

KPI's economische meerwaarde medewerkers en omzet in shared developed infrastructuur

Uit de publiek-private investering volgt een directe economische meerwaarde door de exploitatie van laboratoria (R&D infrastructuur). Dat wil zeggen, voor de exploitatie van laboratoria wordt een aantal labmedewerkers (FTE) aangetrokken, wiens R&D-werkzaamheden zorgen voor gerelateerde exploitatieomzet. Bijvoorbeeld, bij de key hub in Groningen is er voor €20 miljoen publiek-privaat geïnvesteerd in twee 'InnoLabs' (één lab voor startups in chemie en één lab voor startups in food-biochemie). Deze investering heeft geleid tot 50 medewerkers voor beide laboratoria in totaal. Met een gemiddelde kostprijs van €130k per medewerker op jaarbasis resulteert dit in een 'exploitatieomzet' van €6,5 miljoen op jaarbasis. Op basis van dit voorbeeld wordt een 'best practice' kengetal vastgesteld dat er gemiddeld 2,5 FTE labmedewerkers worden aangetrokken voor elke €1 miljoen publieke-private investering in een laboratorium, met een bandbreedte van 2 tot 3 FTE labmedewerkers. Daarnaast wordt op basis van dit voorbeeld een 'best practice' kengetal vastgesteld dat elke euro investering leidt tot een gemiddelde exploitatieomzet van €0,325 op jaarbasis, met een bandbreedte van €0,300 tot €0,350.

Op basis van deze kengetallen wordt ingeschat dat de totale publiek-private investering van €80 miljoen in laboratoria door programmalijn 2 Shared Developed Infrastructuur aan het einde van de looptijd van PharmaNL (2030) leidt tot een aantal labmedewerkers in een bandbreedte van 160 tot 240 FTE en een exploitatieomzet in een bandbreedte van €24 miljoen tot €28 miljoen.

KPI bijdrage aan gerealiseerde innovaties ontwikkeld met shared developed infrastructuur

De manier waarop de shared infrastructuur wordt ingezet – R&D medewerkers van academische ziekenhuizen en bedrijven die onderzoek verricht voor innovaties die niet door PharmaNL worden gefinancierd - leidt ook tot innovaties die de markt bereiken. Er kan worden verondersteld dat de shared developed infrastructuur deels heeft bijgedragen aan deze innovaties in Nederland. Namelijk, zonder het realiseren van gedeelde infrastructuur waren deze innovaties minder snel, minder gestructureerd en minder kostenefficiënt tot stand gekomen, of hadden mogelijk buiten Nederland plaatsgevonden. Zonder R&D infrastructuur in Nederland zijn er geen fysieke ruimten om een klinisch innovatietraject fase voor fase te doorlopen en wordt labcapaciteit in het buitenland gezocht.

Startups zouden niet kunnen worden gefinancierd als er geen gedeelde infrastructuur is en deze infrastructuur zelf zouden willen bouwen. Bijvoorbeeld, het Innolab in Groningen kosten ca €25 miljoen (infra en apparatuur) voor ca 50 FTE. Deze 50FTE hebben €50 miljoen te besteden voor

innovatie, niet voor infra. Innovaties vanuit deze 50 FTE zouden zonder gedeelde infrastructuur niet tot stand komen onder de veronderstelling dat er geen PPS-investeerders zijn die een innovatietraject financieren waarbij 50% van het budget naar vastgoed gaat. Startups betalen ongeveer €1,2 miljoen huur per jaar. Door het Innolab kunnen startups hun budget grotendeels besteden aan innovaties. Daar komt bij dat als deze innovatie faalt, de volgende startup de huur overneemt omdat infrastructuur community-/pijplijn-management heeft.

KPI's die bottom up indicaties geven van economische meerwaarde programmalijn 3 Incubator Versterking

Met programmalijn 3 Incubator Versterking wordt de bestaande incubator infrastructuur versterkt. Ten eerste worden de organisaties van de incubators beter gemaakt; best practices over het begeleiden van startups, op basis van inventarisatie, worden op grote schaal toegepast bij incubators in Nederland. Ten tweede ontvangen incubators uit deze programmalijn meer middelen (kapitaal) zodat deze meer validatie tickets aan startups kunnen geven. Hierdoor groeit enigszins het aantal medewerkers bij incubators die een verhoogde kwaliteit aan begeleiding van startups leveren. Deze versterking van de incubators resulteert in het begeleiden van meer startups, waarvan er uiteindelijk meer de markt bereiken, ten opzichte van het nulscenario. De versterking van de incubator infrastructuur leidt tot lagere attritie ratio's over de verschillende R&D&I fasen, zodat een relatief grote progressie wordt verwacht van het aantal startups dat latere fasen van het R&D&I traject bereikt en uiteindelijk tot marktintroducties van innovaties.

Bijvoorbeeld, de incubator in Groningen heeft 40 startups begeleid in de afgelopen vier jaar (periode 2018-2020), met een attritie ratio van 25% heeft dit geresulteerd in 10 startups die de markt hebben bereikt. Ofwel de incubator in Groningen heeft 10 startups per jaar begeleid (periode 2018-2020) dat heeft geleid tot gemiddeld 2,5 startup per jaar die de markt bereiken. Met programmalijn 3 Incubator Versterking kan deze incubator met dezelfde organisatiegrootte (60 FTE) tevens 10 startups per jaar begeleiden met het significante verschil dat de attritie ratio wordt versterkt van 25% naar 40%. Hierdoor bereiken 4 startups per jaar de markt, ofwel gemiddeld 1,5 startup extra per jaar.

KPI's die bottom up indicaties geven van economische meerwaarde programmalijn 4 Ready-to-go vestigingsplaatsen

In de afgelopen jaren worden jaarlijks aanvragen door farmaceutische bedrijven gedaan die zich in Nederland willen vestigen. Een aantal van deze bedrijven hebben zich uiteindelijk genoodzaakt gevoeld en er voor hebben geopteerd om uit te wijken naar het buitenland. Namelijk, er waren geen locaties met passende vergunningen en/of infrastructuur tijdig beschikbaar. Zonder programmalijn 4 kan worden verondersteld dat de vestiging van 1 tot 4 bedrijven per jaar in Nederland wordt misgelopen. Deze voorgaande veronderstellingen worden door NFIA, een provinciaal 'rode loper team' en twee farmaceutische vestigingshubs onafhankelijk van elkaar aangegeven. Met de begrote aantallen voor percelen en lab- en multi-tenantgebouwen en jaarlijks beschikbare uitbreidings-investeringen vanuit programmalijn 4 wordt PharmaNL in staat geacht deze bedrijven wel in Nederland te laten vestigen.

Daarnaast zullen farmaceutische productiebedrijven die gebruik gaan maken van productietechnologie-innovaties, zich gaan vestigen met productiefaciliteiten op percelen in Nederland die met behulp van programmalijn 4 tot stand zullen komen. Een indicatie van de jaarlijkse omzet die op één perceel plaatsvindt is in bandbreedte als volgt. Aan de onderkant van de bandbreedte vestigt zich op een perceel een farmaceutisch bedrijf dat een geneesmiddel produceert

met behulp van een productietechnologie-innovatie, zoals in de voorbeeldprojecten (Aspen beoogt te doen voor Midazolam en Ofichem voor Doxycycline (zie hiertoe projectbeschrijvingen in bijlage 1). Voor de productie van deze geneesmiddelen zijn 25 FTE tot 50 FTE nodig, die een jaarlijkse exploitatieomzet genereren van rond € 8 miljoen op het betreffende perceel. Aan de bovenkant van de bandbreedte vestigt zich op een perceel een farmaceutisch bedrijf met een hoogwaardig product, zoals het Amerikaanse SHINE (Veendam), dat medische isotopen gaat produceren voor diagnosestelling van kanker en hart- en vaatziekten, met directe werkgelegenheid van circa 200 mensen [43]. Deze arbeidsplaatsen, met een prijs van ongeveer €150k per FTE , genereren een jaarlijkse exploitatieomzet van niet minder dan € 30 miljoen (en soms aanzienlijk meer, afhankelijk van het type product).

Er wordt verondersteld dat één op de vier productietechnologie-innovaties, die worden ondersteund door met programmalijn 1 DIMA en die de markt bereiken met een toe te passen technologie, leiden tot het vestigen van productiefaciliteiten op percelen die door programmalijn 4 beschikbaar komen. Dit zou dan gaan om 8 van de 32 innovaties die de markt bereiken. Het andere deel van de succesvol ondersteunde projecten wordt naar verwachting uitgevoerd op bestaande locaties. Een indicatie van de jaarlijkse omzet die wordt gegenereerd op percelen, beschikbaar gemaakt met behulp van programmalijn 4 en voortkomend uit innovaties met behulp van programmalijn 1, is dan tussen € 80 miljoen en € 240 miljoen.

Top-down: toets op bottom-up schatting structurele BBP effect met top-down schatting

Een top-down benadering van de groei in BBP in de farmasector in Nederland c.q. Benelux voor het jaar 2030 is door McKinsey (2019[44]) ingeschat op basis van de ambities die Nederlandse sector heeft om een vergelijkbare positie in te nemen als Boston en London. McKinsey maakt in haar studie onderscheid tussen directe, indirecte en afgeleide effecten op de groei van BBP. Deze studie geeft aan dat "een realistische ambitie voor de Benelux in 2030 is ergens tussen Boston en Londen. Het bereiken van Boston's standaard van 2016 in slechts een decennium lijkt onwaarschijnlijk, omdat Boston 's werelds grootste hub voor jonge biowetenschappelijke bedrijven is, terwijl het niveau van Londen voor 2016 niet ambitieus genoeg is om voor de regio om de toonaangevende biotech hub te worden in Europa te worden". In onderstaande figuur[45] zijn de directe, indirecte en afgeleide ('induced') effecten op het BBP van de Nederlandse sector weergegeven in de huidige situatie en onder meer het realistische geachte scenario in 2030 conform de studie van McKinsey.

De studie geeft aan dat de directe effecten van dit realistische scenario resulteren in een groei van het BBP van €3 miljard en 60.000 meer banen in 2030. Om deze groei te realiseren wordt verondersteld dat er additionele PPS-investeringen en -samenwerkingen nodig zijn ten opzichte van het voortzetten van de huidige aanpak door de hubs en farma-bedrijven (nulscenario). Op basis van de tot doel gestelde additionele PPS-investeringen en intensievere PPS-consortia beoogt PharmaNL over haar looptijd (2022-2030) voor een aanzienlijk deel bij te dragen aan de door McKinsey gestelde groei van het BBP en banen. Dit is onderbouwd met de bottom-up schattingen van de directe en indirecte effecten van de programmalijnen van PharmaNL, die in voorgaande paragrafen zijn

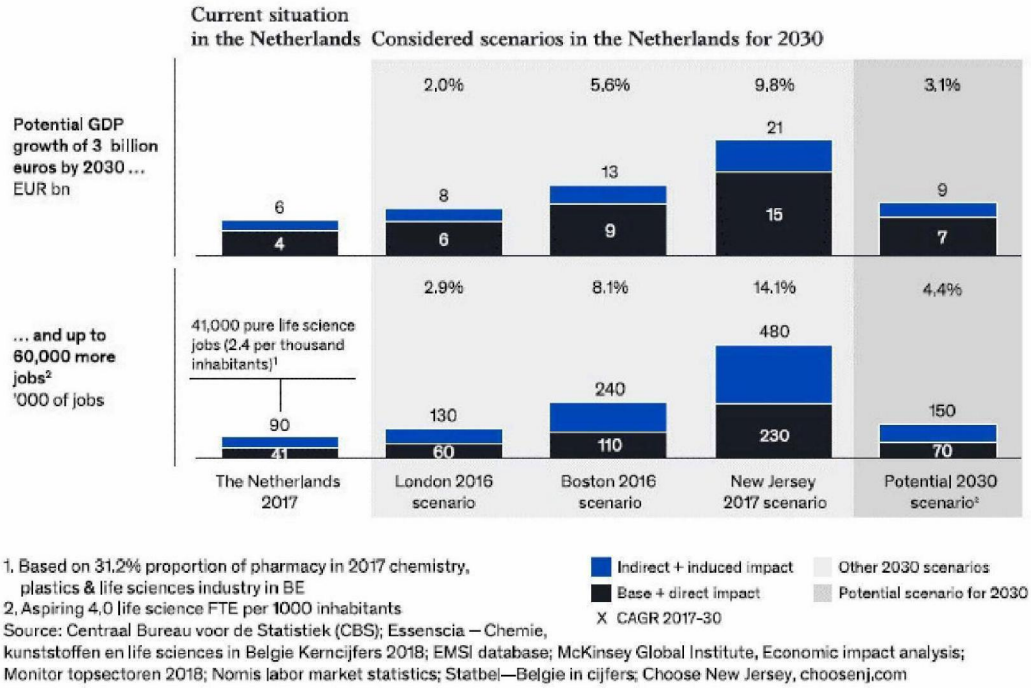
---

[43] https://www.shinetechnologies.com/company-info/locations/netherlands/

[44] *Scaling innovation: How Benelux could become Europe's leading biotech hub, McKinsey&Co, november 2019*

[45] *Scaling innovation: How Benelux could become Europe's leading biotech hub, McKinsey&Co, november 2019*

beschreven, gekwantificeerd en deels kunnen worden gemonetariseerd voor ongeveer €1 miljard tot €1,5 miljard.



Figuur 21: directe, indirecte en afgeleide ('induced') effecten op het BBP

Beschrijving ecosysteem, sterke en zwakke punten, mate waarin PharmaNL aansluit op ecosysteem

Ons land kent een levendig ecosysteem van (bio)farmaceutische bedrijven, kennisinstellingen, universiteiten en academische ziekenhuizen. De academische geneesmiddelenontdekking in Nederland behoort tot de wereldtop, en onze key farmaceutische hubs - in onder meer Leiden, Oss, Groningen, Utrecht en Geleen – bieden een infrastructuur van hoge kwaliteit. De recente vestiging van het European Medicines Agency (EMA) in Amsterdam vormt een waardevolle toevoeging aan het Nederlands landschap. Het recente initiatief Future Affordable and Sustainable Therapies (FAST) van de Nederlandse overheid creëert een platform om de therapieën van morgen snel en efficiënt van het laboratorium naar de individuele patiënt te brengen en richt zich vooral op therapieontwikkeling.

Het marktfalen dat PharmaNL beoogt weg te nemen (primair de structurele financieringskloof tussen TRL 2/3 en het moment van private financierbaarheid bij TRL 5/6) kan alleen worden gerealiseerd via een integrale versterking van de volledige farmaceutische waardeketen en het hieraan verbonden kennisecosysteem. Dit vergt een landelijke aanpak en coördinatie en kan enkel op nationaal niveau worden gerealiseerd. Eenmalige investeringen in de gedeelde R&D research infrastructuur, het incubator ecosysteem, vestigingsplaatsen en betere aansluiting van het onderwijs op de behoeften van de markt zullen een langdurig effect op de Nederlandse geneesmiddelen waardeketen uitoefenen, en een aanzienlijk langere impact hebben dan de PharmaNL programmaduur. Met name het belang van productie in Nederland en Europa van de essentiële actieve grondstof, het API, en/of

tussenproducten daarvan, is een wezenlijke accentverschuiving vanuit het PharmaNL initiatief en een aanvulling op het FAST rapport "nieuwe kansen voor Topsector LSH".

Op de sterke en zwakke punten van het ecosysteem wordt verder gereflecteerd in paragrafen 5.2.3 en 5.3.1.

5.1.2. Omvang incidentele BBP-effect

Kennis spill overs

Kennisontwikkeling staat aan de basis van innovatie en is cruciaal voor groei van het BBP. Uit verschillende nationale en internationale publiek-private programma's uit het verleden is gebleken dat deze een bovengemiddelde bijdrage leveren aan de kennisontwikkeling. Het feit dat verschillende typen partijen (mensen met ervaring in de omgang met een ziekte, academische groepen, industriële partijen, midden- en kleinbedrijf, gezondheidsfondsen, regulatoire instanties, etc.) betrokken zijn in de verschillende projecten levert nieuwe inzichten op die elk van deze partijen in hun eigen 'silo' niet zouden opdoen. Dit leidt aantoonbaar[46] tot publicaties met een vergelijkbare en in veel gevallen hogere wetenschappelijke impact dan reguliere academische kennisontwikkeling.

Beoogde KPI's om te monitoren op voortgang in kennis spill overs zijn:

- Aantal gedeelde background IP in consortia
- Aantal projectbijeenkomsten met alle verschillende deelnemers; uitwisseling van personeel tussen met name verschillende soorten organisaties
- Aantal gezamenlijke publicaties met auteurs uit verschillende organisaties, en citaties van deze publicaties. Op basis van de gegeven voorbeeldprojecten in medicijninnovaties (bijlage 1) kan worden verondersteld dat elk innovatie leidt tot publicaties verspreid over meerdere jaren; naar schatting twee publicaties bij een medicijninnovatie gedurende gemiddeld vier jaar voor het traject dat PharmaNL ondersteunt en naar schatting één publicatie bij een productietechnologie-innovatie gedurende gemiddeld twee jaar voor het traject dat PharmaNL ondersteunt.

Andere incidentele BBP-effecten die worden verwacht tijdens de looptijd van PharmaNL zijn:

- De private investeringen in faciliteiten voor verdere R&D en pilotproductie van productietechnologische innovaties door farma-bedrijven na het bereiken van TRL 6 met 'API validation'. De omvang en het moment van deze eenmalige investeringen in deze faciliteiten lopen uiteen. Deze zijn voor de voorbeeldprojecten in productietechnologie-innovaties opgenomen in de projectbeschrijvingen: €600k tot €5 miljoen per productietechnologische innovatie (bijlage 1);
- Wetenschappelijke en industriële excellence; op basis van de gegeven voorbeeldprojecten in medicijninnovaties (bijlage 1) kan worden verondersteld dat elk ontwikkeld nieuw medicijn en productietechnologie leidt tot patenten c.q. licenties. Op basis van het geschatte aantal innovaties in medicijn- en productietechnologie-innovaties dat de markt bereikt (zie schattingen bij vraag 5.1.1), worden 9 patenten verwacht voor de productie van medicijninnovaties en 32 licenties verwacht voor de toepassing van productietechnologie-innovaties.

[46] *Vrueh et al, Frontiers in Medicine, mei 2019*

- Meer en intensievere publiek-private samenwerking die worden geïllustreerd met de samengestelde projectconsortia van de voorbeeldprojecten in medicijn-productietechnologie (bijlage 1). Voor elke van de 12 voorbeeldprojecten worden een zelfde aantal PPS-consortia verwacht voor komende ongeveer vijf jaar.
- Het aantrekken, ontwikkelen en behoud van talent; dit wordt geconcretiseerd met de FTE's (Postdoc's, PhD students en technici) die voor 1 tot 4 jaar worden aangetrokken voor de voorbeeldprojecten in medicijninnovaties (projectbeschrijvingen in bijlage 1).

5.1.3. Externe onzekerheden

Toelatingscriteria van Europese en Nederlandse autoriteiten

Toelatingscriteria van Europese en Nederlandse autoriteiten zijn van invloed op het realiseren van doelstellingen die PharmaNL stelt om ca. 75% van de ontwikkelde technologieën commercieel toe te passen in productie en ca. 25% van de startups tot een succesvolle latere go-to-market te laten komen. Voor toelating op de markt, en dus toegang tot de patiënt, zijn naast goedkeuring door EMA/CBG (werkzaamheid versus risico) ook afspraken over vergoedingen door zorgbudget (ZIN) en opname in zorgpakket (NZa) nodig. Dit leidt tot complexe prijs- en toelatingsdiscussies, en uiteindelijk -afspraken, die ook nog behoorlijk kunnen verschillen op landenniveau. Ofschoon de drijvers achter deze discussie (goede medicijnen, goed gebruikt; betaalbare zorg volgens de nieuwste inzichten; transparante regels en transparante vergoedingen) niet ter discussie staan, leveren de stijgende zorgkosten toenemende druk op deze discussies. De vraag naar meer transparantie in de ontwikkel- en productiekosten (inclusief geclaimde 'cost of failure') aan de ene kant en meer duidelijkheid over financieringsstructuren voor generieke medicatie (zowel 'essential medicines' als 'repurposing'), weesgeneesmiddelen, medicijnen tegen of ter voorkoming van AMR, personal medicine en zgn. tropische ziektes, zorgen voor een patstelling en daardoor grote onduidelijkheid in de (hoogte van) daadwerkelijke investeringsrisico's. Zolang deze patstelling niet op een (meer) blijvende wijze is opgelost, is er grote onzekerheid hoe (kandidaat)medicijnen die vanuit PharmaNL worden ontwikkeld, worden opgepakt door de stakeholders die deze daadwerkelijk op de markt moeten gaan zetten en ook hun eventuele investeerders. Dit brengt de mate van impact op het geschatte BBP- c.q. maatschappelijke effect met zich mee dat gedurende de looptijd van PharmaNL weliswaar een korte significant financiële impuls is gegeven aan bedrijvigheid en veel kennis is ontwikkeld maar deze niet bestendigt in een blijvende infrastructuur en de beoogde (kandidaat)medicijnen alsnog niet - of ernstig vertraagd - de patiënt bereiken.

Mobilisatie privaat kapitaal in DDDM keten

De hoogte van het mobiliseren van privaat kapitaal door PharmaNL en NGF. Dat wil zeggen, de omvang en op welke momenten in het R&D&I traject de in Nederland gevestigde farmabedrijven en durfkapitalisten financieel kunnen bijdragen aan de verschillende actielijnen van PharmaNL. Toch blijkt al wel uit de beschreven 12 voorbeeldprojecten voor productie-innovaties dat farmabedrijven in lead zijn van de projectconsortia of er in plaatsnemen waarbij investeringen in productiefaciliteiten zijn geconcretiseerd (b.v. Aspen Oss en Ofichem voor API's). Ook blijkt de brede support uit de co-financieringsverklaringen en support-letters die bij deze aanvraag zijn bijgevoegd.

5.2. Kwalitatieve onderbouwing bbp-effect

5.2.1. Kwalitatieve onderbouwing bbp-effect

Hoe draagt het voorstel bij aan economische groei?

Productie van innovaties in Nederland met exportmogelijkheden

Nieuwe in Nederland ontwikkelde medicijnen kunnen ook met PharmaNL, in de meeste gevallen alleen de markt bereiken met private participatie. Het klinisch traject is voor de meeste nieuwe geneesmiddelen dusdanig kostbaar (in de orde van grootte van tientallen tot honderden miljoenen euro's) dat de ontwikkeling van het IP van het nieuwe medicijn op een bepaald moment door een private partij met significante investeringsmogelijkheden moet worden overgenomen.

Het is gebruikelijk dat investeerders en farmaceuten, die dikwijls internationaal opereren, de productie en exploitatie van een medicijn na overname van het IP lokaliseren waar de operationele kosten laag zijn, of waar zij hun activiteiten al concentreren. Dat betekent dat het IP, met het economische potentieel, uit Nederland verdwijnt.

PharmaNL stelt als voorwaarde dat de productie van het uiteindelijke medicijn voor de eerste acht jaar in Nederland moet plaatsvinden. Nieuwe medicijnen die binnen PharmaNL worden ontwikkeld worden vanuit Nederland geëxporteerd naar andere markten, met een direct effect op het BBP. De exacte omvang daarvan is moeilijk te voorspellen: er is een aanzienlijk risico dat elke ontwikkeling strandt gaandeweg het traject, en de commerciële potentie van medicijnen varieert enorm.

Nieuwe medicijnen die worden ontwikkeld en geproduceerd in Nederland hebben ook indirecte effecten op het BBP. Op systeemniveau heeft het verhogen van de 'dealflow' van publieke naar private IP overdracht een aanzuigende werking op investeringskapitaal, wat een positief effect heeft op de gehele waardeketen. De productielocaties bieden hoogwaardige werkgelegenheid en trekken ook andere bedrijvigheid aan: de R&D, logistiek en dienstverlening zullen zich ook concentreren rond de nieuwe productiefaciliteiten.

Doorbreken horde bij farma-bedrijven voor O&O projecten met hoge investeringen en zeer lage ROI

Bij de keuze van O&O projecten worden projecten met een hoge O&O investering en verwachte, zeer lage ROI op basis van prijsdruk, worden niet gestart in de industrie omdat er aantrekkelijker opties zijn ('block buster en niche buster medicijninnovaties'). Deze O&O projecten kunnen met DIMA een technologisch verbeterde route ontwikkelen die uiteindelijk wel tot een aantrekkelijk ROI voor farma-bedrijven op levert. Een "onaantrekkelijk" project kan met DIMA mogelijk wel starten als er gerede kans op succesvolle innovatie is met een passend rendement.
Een recente studie van McKinsey&Co[47] sluit aan ook aan op de stelling om onderzoekers in staat stellen om succesvolle nieuwe ondernemingen op te richten; "Nederland kan meer doen om onderzoekers en nieuwe ventures te positioneren voor succes door ervoor te zorgen dat financiering voor nieuwe ventures op het juiste moment en op de juiste plaats beschikbaar is. Elke stap in de vroege vertaling van onderzoek vereist financiële steun binnen specifieke tijdlijnen, zoals IP-aanvraag en proof-of-concept studies. Vroegtijdige beschikbaarheid van budgetten verhoogt de kans op succes van nieuwe ondernemingen, bijvoorbeeld door het mogelijk te maken binnen de registratieperiode degelijke gegevens te verzamelen om een octrooi te versterken".

[47] *Scaling innovation: How Benelux could become Europe's leading biotech hub, McKinsey&Co, november 2019*

Nationaal samenwerkend farma-netwerk met gezamenlijk effectief beleid en governance

Met een extra investering van kennisinstellingen, bedrijven en (semi-)overheden, gemobiliseerd door een bijdrage van het NGF aan PharmaNL, zal de hierin voorgestelde PPS (PharmaNL) zorgdragen voor effectieve vormgeving, inrichting en coördinatie van inzet op product-, procestechnologie- en faciliteit-ontwikkeling. Deze inzet resulteert in een nationaal samenwerkend farma-netwerk dat gezamenlijk effectief beleid maakt en tot uitvoering brengt in een extra aantal startups voor de ontwikkeling van maatschappelijk-kritische medicijnen en wees medicijnen en extra aantal projecten voor ontwikkelde productietechnologieën. Middels de voorwaarden van projecten bewaakt in de governance van de PPS wordt verzekerd dat zij resulteren in wetenschappelijke en (bovenal) industriële excellence, een versterkte profilering, toenemende investeringen en groeiend verdienpotentieel van de Nederlandse farma-sector. Zo doende wordt de in Nederland breed beschikbare kennis en kunde effectief omgezet in noodzakelijke, nieuwe en commercieel haalbare producten, processen en faciliteiten die vervolginvestering van marktpartijen mogelijk maken én resulteert in meer onafhankelijke leveringszekerheid van maatschappelijk-kritische medicijnen en wees medicijnen voor Nederlandse / Europese patiënten.

Menselijk kapitaal

De cruciale factor voor economische groei is uiteindelijk menselijk kapitaal. Verschillende onderzoeken laten zien dat de toegevoegde waarde per FTE in de life sciences & health sector één van de grootste, zo niet de grootste, is van alle economische sectoren. Binnen het PharmaNL zullen een groot aantal onderzoekers en ontwikkelaars gaan werken in multidisciplinaire teams. De samenstelling van deze teams is een belangrijke input parameter, zoals bijvoorbeeld welke experts betrokken zijn. Hoe de mensen die werkzaam zijn in de teams die de verschillende PharmaNL projecten uitvoeren zich ontwikkelen is volgende belangrijke factor. Het zal leiden tot een generatie van professionals met een bredere blik en voor wie samenwerking tussen verschillende typen organisaties vanzelfsprekender is.

Werkingsmechanisme economische groei en op welke determinanten van het voorstel aangrijpt.

Het werkingsmechanisme voor economische groei en de determinanten waarop PharmaNL aangrijpt, zijn beschreven per programmalijn bij vraag 5.1.1 met een toelichting op de gehanteerde KPI's.
Het werkingsmechanisme en de determinanten worden ook concreet aan de orde gesteld in de beschrijvingen van de voorbeeldprojecten in medicijn- en productietechnologie-innovaties, met de paragraaf 'economische en maatschappelijke relevantie van het voorbeeldproject (zie bijlage 1).
Voor elke van deze voorbeeldprojecten in productietechnologie-innovatie is tevens de impact pathway met de beoogde output, intermediate outcome en outcome beschreven (bijlage 1).

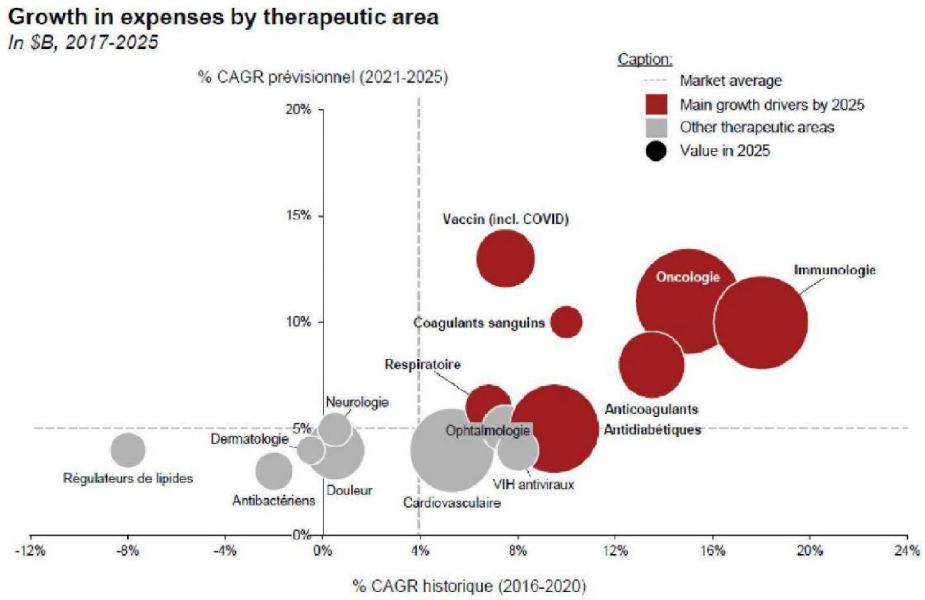
5.2.2. Toekomstbestendigheid en groeipotentieel

Zeker in de beginfase zal het vooral gaan om in Nederland ontwikkelde vindingen (producten, maar ook technologie) beter en sneller naar de markt te brengen. Bij gebleken succes, kan dat ook uitstekend worden benut om Nederland nog beter te positioneren als aantrekkelijk ontwikkel- en vestigingsland voor initiatieven vanuit het buitenland, zowel van startups als initiatieven die binnen of in de omgeving van grotere farmabedrijven ontstaan. Daarmee zal Nederland ook aantrekkelijker worden als vestigingsland voor buitenlandse biotech/farma-bedrijven. Dit zal naar verwachting steun ondervinden bij het Netherlands Foreign Investment Agency (NFIA, onderdeel RVO) en bij de Foreign Direct Investment-teams binnen de ROM's. Daardoor wordt de economische impact van de bijdrage

door NGF groter. Over toekomstbestendigheid wordt ook verwezen naar de relevante alinea hierover in hoofdstuk 2.

Toename wereldwijde vraag naar medicijnen met meervoudige impact op waardeketen van API's

De feitelijke stijging van de leveringszekerheid van kritische geneesmiddelen voor de Nederlandse bevolking is afhankelijk van de omvang van de toename in de wereldwijde vraag naar kritische geneesmiddelen als gevolg van bevolkingstoename en vergrijzing en de uitvoering van nationale programma's van andere Europese landen (b.v. programma Relance in Frankrijk) voor lokale medicijnontwikkeling en -productie. Verwacht wordt dat de wereldwijde vraag naar farmaceutische producten tot 2025 met 4% per jaar zal groeien[48]. Deze groei in wereldwijde vraag wordt voornamelijk 7 belangrijke therapeutische gebieden, zoals deze met rode cirkels zijn weergegeven in onderstaande diagram[49].



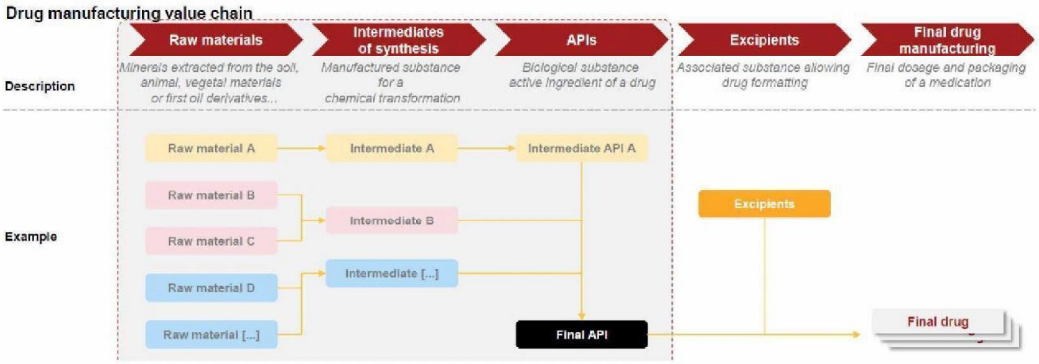
Figuur 22: Groei in uitgaven per therapeutisch gebied

Om aan deze groeiende vraag te voldoen in een sterk gereguleerde omgeving, is in de loop der tijd een complexe, geglobaliseerde en gefragmenteerde waardeketen van grondstoffen/mineralen tot en met de finale medicijnproductie ontstaan zoals geïllustreerd met onderstaande figuur[50]. Hierdoor worden een aanzienlijk aantal API's en/of synthetische halffabricaten niet meer of vrijwel niet meer in de EU geproduceerd en kan het gebrek aan controle over deze API's en/of hun tussenpersonen de toeleveringsketen onder druk zetten en leiden tot verstoringen downstream van de waardeketen.

[48] *Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry, SICOS, Leem, Gemme, juli 2021*

[49] *Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry, SICOS, Leem, Gemme, juli 2021*

[50] *Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry, SICOS, Leem, Gemme, juli 2021*



Figuur 23: Farmaceutische waardeketen

Op basis van het belang van API's in de waardeketen en de geschetste trends over productie en controle van deze API's worden in een recent gepubliceerde studie[51] vijf segmenten met gedifferentieerde kwetsbaarheden geïdentificeerd:

1. API's met een kwetsbare aanvoer van grondstoffen. Dit betreffen moleculen op basis van grondstoffen, reagentia en tussenproducten die van een beperkt aantal spelers en/of buiten Europa worden betrokken, bijvoorbeeld voor medicijnen Docetaxel / Paclitaxel;
2. API's met complexe productieketens die moeilijk te controleren zijn (instabiele fabricageprocessen, groot aantal stappen of specifieke technologie), bijvoorbeeld voor medicijn Ibuprofen;
3. API's die afhankelijk zijn van productie inclusief te behandelen verontreinigende stoffen, waarvan de productiekosten om aan de Europese normen te voldoen te hoog zouden zijn, bijvoorbeeld voor medicijnen Doxycycline en Midazolam;
4. API's met lage prijsniveaus die geen duurzame economische positionering mogelijk maken, bijvoorbeeld voor medicijnen Paracetamol;
5. API's met een onstabiele vraag die de fabrikanten niet de nodige zichtbaarheid verschaft, bijvoorbeeld voor medicijn Codeine.

5.2.3. Maatschappelijke kansen

Laboratoria: hoge kosten en beperkte capaciteit

Het hebben van een laboratorium (lab) is duur door hoge kosten voor equipment en personeel. Om de hoge kosten te ondervangen moet een lab zo goed mogelijk bezet zijn. Voor een voldoende bezettingsgraad van een lab is een zekere schaalgrootte nodig die niet alle ondernemers hebben, zeker wanneer het om de nieuwste technologieën voor medicijn- en productie-innovaties gaat. Dus wanneer er 'Shared development infrastructuur' is in een ecosysteem dan scheelt dat in investeringen voor individuele start ups en scale ups.
Lab werkzaamheden zoals bioanalyses zijn van groot belang in de preklinische en in de klinische fases van medicijnontwikkeling en zoals al in de 'Lab brief' wordt aangegeven is hieraan een gebrek. Wanneer er nog meer medicijnen moeten worden ontwikkeld en dit ook nog sneller wordt beoogd dan is er nog meer labcapaciteit nodig dan in de huidige situatie. En daaraan is nu al een gebrek.

[51] *Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry, SICOS, Leem, Gemme, juli 2021*

Dit kan dus een groot knelpunt worden wanneer er geen nieuwe capaciteit bij komt. De economische gevolgen zonder ingrijpen zijn illustratief weer te geven. Bijvoorbeeld, wanneer door gebrekkige labcapaciteit een half of een heel jaar vertraging ontstaat in een in 8-jarig traject van lab-to-life dan leidt dit tot latere marktintroductie met negatieve economische gevolgen. Te hoge kosten en te weinig capaciteit van labs hebben ook negatieve maatschappelijk gevolgen; een weesmedicijn later op de markt betekent óf latere genezing óf goede behandeling met gevolgen voor kwaliteit van leven, arbeidsinzetbaarheid en mogelijk ook zorgkosten.

Lange en diepe valley-of-death

PharmaNL biedt een oplossing voor de maatschappelijke uitdaging dat vrijwel alle geneesmiddel innovaties door universiteiten, kennisinstellingen, start-up en MKB-bedrijven stranden in de lange en diepe valley-of-death, en zij zelden tot nooit de markt en patiënt bereiken. Hier is sprake van een structureel marktfalen. Een marktfalen dat enerzijds tot gevolg heeft dat de Nederlandse medicijnensector een significant deel van de aanwezige innovatie en verdienpotentie niet realiseert. Anderzijds zorgt het marktfalen er voor dat een brede categorie van 'unmet medical needs' blijft voortbestaan, inclusief de verbonden menselijke en economisch impact en kosten.

Human capital

Een andere maatschappelijke uitdaging die PharmaNL aanpakt is het structureel versterken van de Human capital, namelijk, de productietechnologische kennis in Nederland en Europa is afgenomen en op sommige terreinen zelfs verloren gegaan als gevolg van de verplaatsing van medicijnproductie naar Azië.

Verduurzamen van productietechnologieën voor kritische geneesmiddelen

Productieprocessen van kritische geneesmiddelen die nu worden geïmporteerd vanuit Azië (met name China) zijn in het geheel niet duurzaam:

- Kwetsbare inputs (grondstoffen);
- Moeilijk te beheersen productieketens (afhankelijkheid);
- Productie vindt plaats met verontreinigende stoffen, waarvan de productiekosten om aan de Europese normen te voldoen onbetaalbaar zouden zijn. De huidige procestechnologie die in Azie wordt gehanteerd, zou onmogelijk in Europa kunnen worden uitgevoerd door wet-en regelgeving.

5.3. Maatschappelijke effecten

5.3.1. Saldo van maatschappelijke kosten en baten

PharmaNL leidt tot de volgende hoofdthema's in maatschappelijke effecten:

- Bijdrage aan een vitale bevolking (beschikbaarheid, betaalbaarheid, toegankelijkheid);
- Leveringszekerheid van generieke medicijnen;
- Verduurzaming van productietechnologieën;
- Versterking van het huidige ecosysteem LSH sector (kennisontwikkeling, valorisatie, human capital groei, versterking vestiging en innovatieklimaat en netwerken voor de toekomst).

Deze hoofdthema's zijn hieronder toegelicht. Deze maatschappelijke effecten zijn 'bottom up' geïllustreerd door de voorbeeldprojecten in medicijn- en productie-innovatie, zoals opgenomen in

elke projectbeschrijving in de paragraaf 'economische en maatschappelijke relevantie van het project' (bijlage 1).
Alle beschreven maatschappelijke effecten hebben een positief effect. De maatschappelijk risico's (potentiële negatieve effecten) komen neer op het inherente risico aan medicijnontwikkeling, een kandidaat-medicijn dat na forse investeringen toch niet levensvatbaar blijkt. PharmaNL kan die risico's niet wegnemen, maar wel meer beheersbaar maken zoals toegelicht in hoofdstuk 3 met o.a. concrete selectiecriteria, evaluatiecommissie en governancestructuur.
Als er in de selectie en governance van de innovaties aandacht is voor het inherente risico en daarmee de negatieve (maatschappelijke) effecten worden voorkomen is er een positief saldo van maatschappelijke effecten. Dit saldo kan op voorhand nog niet in omvang worden gekwantificeerd mede aangezien voor de huidige situatie c.q. het nulscenario op de maatschappelijke thema's onvoldoende gegevens bekend zijn. Echter, met de beoogde KPI's die tijdens de looptijd van PharmaNL kunnen worden gemeten en gemonitord zullen maatschappelijke effecten wel kunnen worden gekwantificeerd. Dit kan dan tevens als input dienen voor de evaluatie.

Bijdrage aan een vitale bevolking

Krachtenbundeling en de systeemaanpak binnen PharmaNL realiseert een grote maatschappelijke impact door het betaalbaar, beschikbaar en toegankelijk maken en houden van geneesmiddelen voor de Nederlandse bevolking. Daarnaast is er specifiek aandacht voor de ontwikkeling van middelen voor ernstige aandoeningen met een kleine patiëntpopulatie (weesgeneesmiddelen) of middelen voor 'unmet medical needs'. Hierin neemt PharmaNL structurele knelpunten weg en heeft het daarmee een positieve impact op het verdienvermogen van Nederland doordat een grotere groep mensen toegang heeft tot deze medicijnen en daarmee vitaler kan participeren in de samenleving en op de arbeidsmarkt.

Betaalbaarheid van medicijninnovaties

De zorgkosten in Nederland blijven stijgen en het medicijngebruik neemt toe met name door de vergrijzende populatie. De prijzen van geneesmiddelen vormen op dit moment ongeveer 6.5% van totale zorgkosten en de betaalbaarheid hiervan staat onder druk. Het is daarom van groot belang om de succeskans van nieuwe middelen te verhogen en zo de kostenstijging in de hand te houden om betaalbaarheid te kunnen blijven garanderen. Dit is essentieel voor de duurzaamheid van ons stelsel.

Beschikbaarheid van medicijninnovaties

Op dit moment worden 80% van de generieke middelen geproduceerd in China. De Covid-19 pandemie en voorbeelden met acute problemen in het productieproces heeft pijnlijk duidelijk gemaakt dat leveringszekerheid van geneesmiddelen en een minder afhankelijke positie ten opzichte van andere landen cruciaal is. Patiënten moeten altijd kunnen beschikken over hun medicijnen en door de productie terug naar Nederland te halen verkleint PharmaNL de kwetsbaarheid van het Nederlandse systeem voor een brede categorie kritische medicijnen. Maatschappelijke kosten alsmede menselijk lijden door medicijn tekort wordt hierdoor voorkomen. De beoogde KPI om dit effect te monitoren is een daling van (risico op) medicijntekorten.

Toegankelijkheid van medicijninnovaties

De beperkte toegankelijkheid van medicijnen wordt veroorzaakt door het huidige model van geneesmiddelenontwikkeling . Er begint meer en meer consensus te ontstaan dat naast meer transparantie in de ontwikkelkosten ook een meer fit-for-purpose regelgeving is één van de onderdelen is die ervoor kan zorgen dat elke Nederlandse burger zou kunnen beschikken over het

juiste medicijn. PharmaNL investeert in het regulatoir kenniscentrum om markttoelating te versnellen en daarmee toegang tot medicijnen voor Nederlandse burgers te waarborgen.
De beoogde KPI om dit effect te monitoren is het aantal patiënten dat wordt bereikt met door PharmaNL ondersteunde medicijnen.

Verduurzamen van productietechnologieën die betrouwbaar en veilig zijn

Dit gaat over het effect dat PharmaNL teweeg brengt voor de verduurzaming van productietechnologieën via de totstandbrenging van duurzamere en veiligere geneesmiddel-productietechnologieën in vergelijking tot de huidige Aziatische processen. Met PharmaNL is er steun voor innovatie in nieuwe fabricageprocestechnologieën (inputs en API's) die concurrentievermogen, betrouwbaarheid, duurzaamheid, veiligheid, kwaliteit en respect voor het milieu combineren.
Hiertoe worden de volgende te bereiken maatschappelijke deeleffecten in ogenschouw genomen[52]:

- De bouw of modernisering van faciliteiten voor de productie van kritische moleculen in Europa te ondersteunen;
- Instandhouding en ontwikkeling van de productiecapaciteit in Nederland c.q. Europa van essentiële werkzame bestanddelen en tussenproducten tegen aanvaardbare kosten en met inachtneming van de strengste veiligheids- en milieunormen;
- Het - naast kwaliteitseisen en prijsstelling - in aanmerking nemen van minimumcriteria betreffende de eerbiediging van het milieu, de gezondheids- en veiligheidsvoorschriften en de kwaliteit voor leveranciers van geneesmiddelen, API's of grondstoffen;
- Het niet respecteren van een voldoende niveau van veiligheid voor de werknemers en respect voor het milieu leiden tot de mogelijkheid om sancties op te leggen (belasting, douanerechten, invoerverbod, enz.) aan elke leverancier die niet aan de Europese normen voldoet en dus niet duurzaam is;
- Het versnellen van de transformatie van industriële processen om de waardeketen voor moleculen van groot therapeutisch belang die in Europa zeer kwetsbaar zijn, te verplaatsen of te versterken;
- Het bevorderen van de overdracht van technologie tussen de academische wereld en het bedrijfsleven enerzijds en binnen het bedrijfsleven anderzijds (intra-disciplinaire kruisbestuiving);
- Het ondersteunen van de ontwikkeling van de vaardigheden van de werknemers in de toepassing van deze nieuwe technologieën.

Versterking van het huidige ecosysteem

Het duurzaam borgen van de ontwikkeling, marktintroductie en beschikbaarheid van maatschappelijk kritische en/of benodigde geneesmiddelen heeft een directe impact op de Nederlandse LSH sector en draagt bij aan het structureel versterken van het verdienvermogen, de concurrentiekracht en concurrentiepositie van de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Een publiek-privaat programma uit het verleden dat gefocust was op het R&D domein liet een multiplier van meer dan 6 zien voor elke geïnvesteerde euro. Daarbij moet worden opgemerkt dat dit geanalyseerd is kort na afloop van het programma, en daarmee een onderschatting is aangezien de langere termijneffecten nog niet zijn meegenomen. In het kwalitatieve effect op het ecosysteem onderscheiden we vier domeinen: kennisontwikkeling en valorisatie, human capital, ontwikkeling, versterking vestiging en innovatieklimaat, en netwerken voor de toekomst. Deze uitkomsten zijn hieronder kwalitatief uitgewerkt.

---

[52] *Gebaseerd op 'Study of API supply vulnerabilities for the European pharmaceutical industry', SICOS, Leern, Gemme, juli 2021*

Kennisontwikkeling en valorisatie

Kennisontwikkeling staat aan de basis van innovatie en is cruciaal voor groei van het BBP. Uit verschillende nationale en internationale publiek-private programma's uit het verleden is gebleken dat deze een bovengemiddelde bijdrage leveren aan de kennisontwikkeling53. Het feit dat verschillende typen partijen (mensen met ervaring in de omgang met een ziekte, academische groepen, industriële partijen, midden- en kleinbedrijf, gezondheidsfondsen, regulatoire instanties, etc.) betrokken zijn in de verschillende projecten levert nieuwe inzichten op die elk van deze partijen in hun eigen 'silo' niet zouden opdoen. Dit leidt aantoonbaar tot publicaties met een vergelijkbare en in veel gevallen hogere wetenschappelijke impact dan reguliere academische kennisontwikkeling[54] [55]. De beoogde KPIs om dit effect te monitoren zijn:

- Kennisdeling, bijvoorbeeld door meten van gedeelde background IP in consortia
- Aantal projectbijeenkomsten met alle verschillende deelnemers; uitwisseling van personeel tussen met name verschillende soorten organisaties
- Aantal gezamenlijke publicaties met auteurs uit verschillende organisaties, en citaties van deze publicaties

Human Capital ontwikkeling

De cruciale factor voor groei van de LSH sector is uiteindelijk de beschikbaarheid van voldoende en gekwalificeerd personeel. Verschillende onderzoeken laten zien dat de toegevoegde waarde per FTE in de life sciences & health sector één van de grootste, zo niet de grootste, is van alle economische sectoren. Binnen de actielijn 5 Human Capital ontstaat er meer instroom en doorstroom in de pharma sector in Nederland en binnen het PharmaNL zullen een groot aantal onderzoekers en ontwikkelaars gaan werken in multidisciplinaire teams. De samenstelling van deze teams is een belangrijke input parameter, zoals bijvoorbeeld welke experts betrokken zijn. Hoe de mensen, die werkzaam zijn in de teams die de verschillende PharmaNL projecten uitvoeren, zich ontwikkelen is volgende belangrijke factor. Het zal leiden tot een generatie van professionals met een bredere blik en voor wie samenwerking tussen verschillende typen organisaties vanzelfsprekender is. De beoogde KPI om dit effect te monitoren is bijvoorbeeld het percentage onderzoekers werkend in R&D.

Versterking vestiging en innovatieklimaat

Nederland is door de komst van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) in Nederland nog interessanter voor farmaceutische bedrijven om te investeren of zich te vestigen. Pharma NL realiseert Ready-to-go vestigingsplaatsen en versterkt hiermee de aantrekkelijkheid van Nederland voor (startende) bedrijven omdat minder grote eigen investeringen nodig zijn en ze versneld tot resultaat en private financierbaarheid kunnen omen. Deze ontwikkeling brengt ook hoogwaardige en duurzame werkgelegenheid naar Nederland. De beoogde KPI's om dit effect te monitoren zijn:

- Aantal R&D afdelingen in Nederland
- Aantal productielocaties in Nederland

Netwerken voor de toekomst

De in PharmaNL opgebouwde netwerken vormen een basis voor toekomstige samenwerkingen, en (internationale) investeringen. Belangrijke parameters om uiteindelijk het effect op het BBP te

---

[53] *bron: In 10 jaar IMI article: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00275/full*

[54] *Vrueh et al, Frontiers in Medicine, mei 2019*

[55] *citatie studie uit New tracks to medicine, pag.19, NWO 1,83, TI Pharma 1,80 – gemiddelde is 1*

kunnen duiden zijn onder andere de diversiteit en het aantal verschillende partners dat participeert in de verschillende projecten. Daarbij is naast de uitwisseling van kennis ook de uitwisseling van informatie over processen en werkwijzen van belang. Naar de toekomst toe zijn de continuering van samenwerkingsprojecten en het starten van nieuwe samenwerkingen van belang. De beoogde KPI om dit effect te monitoren is het aantal nieuwe publiek-private samenwerkingen.

Bijlage 1: Informatie 'proeftuin' projecten



In deze bijlage zijn beknopte projectbeschrijvingen opgenomen van 'proeftuin' projecten. PharmaNL is voornemens deze projecten direct na NGF toekenning als eerste set van projecten te beoordelen en waar mogelijk te honoreren, en te voorzien van een subsidiebijdrage en inhoudelijke ondersteuning en begeleiding. Dit met als tweeledig doel om de PharmaNL aanpak en werk procedures direct bij aanvang te valideren en op basis van de eerste uitvoeringservaring waar nodig te fine-tunen, alsmede om snel tot concrete programmaresultaten te komen.

Pharma NL
future focused pharma

DIMA 'Proeftuin' projecten

Inhoudsopgave

WP1-1 Resitant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform producing nature-inspired lead compounds .....

WP1-2: Nieuwe geneesmiddelen voor erfelijke aandoeningen: de ziekte van Pompe .....

WP1-3: Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs .....

WP1-4: Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten .....

WP1-5: Therapeutische modulatie van de onstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen .....

WP1-6: Personalized translational drug safety assessment to minimize drug attrition rates. .....

WP2-1: 3-Hydroxyboterzuur .....

WP2-2: ABC Pharma – registratie en valorisatie van specialty- en weesgeneesmiddelen .....

WP2-3: Dimethyldoxorubicine en aclarubicine .....

WP2-4: Midazolam en evt Bisoprolol .....

WP2-5: Doxyxycline .....

WP2-6: Nanomedicines .....

WP1-1 Resitant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform producing nature-inspired lead compounds

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Resistant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform producing nature-inspired lead compounds

De ontwikkeling van antibiotica en het omzeilen van antimicrobiële resistentie

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde optie:

☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium

5.1.2e

Beknopte projectbeschrijving

Doel van dit project is om een kandidaat-antibioticum naar de kliniek te brengen dat al een uitgebreide pre-klinische studie heeft doorstaan en tegelijk het prioriteren van nieuwe leads beter mogelijk te maken. Een potentieel *best-in-class* lipopeptide antibioticum (Martin lab) zal verder worden ontwikkeld richting de kliniek. Parallel daaraan zal een geoptimaliseerd technologieplatform worden gebruikt om nieuwe kandidaat-antibiotica te genereren die Anti-Microbiële Resistentie (AMR) omzeilen en ongunstige bijwerkingen reduceren. In dit platform uit het Van Wezel lab worden vele (soms honderden) natuurlijke varianten van reeds bekende antibiotica geanalyseerd, met als uniek voordeel dat ook actieve varianten die nauwelijks worden geproduceerd, worden ontdekt. Het Minnaard lab heeft nieuwe chemie ontwikkeld om deze natuurlijke varianten te kunnen modificeren zonder deze geheel chemisch te hoeven maken. Samen met het platform vormt dit een zeer sterke combinatie. Een recent ontwikkelde translationele farmacologische pipeline zal met deze kandidaat antibiotica een sterke basis te leggen voor fase 1 klinische studies (van Hasselt groep).

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Antimicrobiële resistentie (AMR) is één van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid en een dreigende pandemie die onze gezondheidszorg ernstig onder druk zet. Nieuwe medicijnen zijn essentieel, zowel geheel nieuwe antibiotica als varianten van bestaande antibiotica waartegen geen resistentie is opgetreden. Dit project draagt hieraan als volgt bij:

- Een kandidaat-antibioticum met veelbelovende werking zal een flinke stap dichter naar de kliniek gebracht worden. Hiermee komt uiteindelijk een antibioticum op de markt, dat een goed alternatief vormt voor *last resort* antibiotica als daptomycine en vancomycine. Dit leidt tot concrete economische baten; productie van een nieuw antibioticum met wereldwijde toepassing, maar ook met grote maatschappelijke baten, namelijk een oplossing voor de snel oprukkende antimicrobiële resistentie.
- Een technologieplatform wat een gedegen "academisch" ontwikkelingstraject achter de rug heeft en ook in lead discovery zijn sporen heeft verdiend, zal worden ingezet voor de ontdekking van nieuwe kandidaat-antibiotica. Door sterk verbeterde technologie, kunnen stoffen die verwant zijn aan bestaande antibiotica maar door hun lage concentratie nooit door de farmaceutische industrie zijn ontdekt, nu wel worden gevonden. Dit kan de antibiotica-pijplijn in een verder stadium vullen met kansrijke kandidaten, gebaseerd op door FDA en EMA goedgekeurde antibiotica. De directe economische baten zijn het op afzienbare

termijn verzelfstandigen van (delen van het) technologieplatform, maar bovenal een basis vormen voor nieuwe spin-off bedrijven die kandidaat-antibiotica verder gaan ontwikkelen en vermarkten. De maatschappelijke baten zijn de verbreding van ons pallet van antibiotica met daarmee de mogelijkheid om AMR te omzeilen en de mogelijkheid om ongunstige bijwerkingen van bestaande antibiotica te verminderen en resistentie te omzeilen.

- De ontwikkelde geïntegreerde translationele pipeline voor kandidaat-antibiotica kan ook toegepast worden in andere discovery/development projecten, zoals voor chemotherapeutica.
- Families van kandidaat-antibiotica kunnen in de toekomst mogelijk worden verkocht aan geïnteresseerde farmabedrijven.

Huidige status van het project

Het gaat in dit project om zowel fundamenteel als translationeel onderzoek. Het lipopeptide antibioticum zit in de translationele fase. Het technology platform en de laat-stadium modificatie zijn reeds ontwikkeld en hebben zich op onderzoeksniveau bewezen.

Het technology platform kan als volgt worden geïllustreerd. Het bekende antibioticum kanamycine wordt geproduceerd door streptomyceten, bacteriën waar van Wezel de grote expert in is. Kanamycine wordt echter steeds minder effectief vanwege AMR issues. Het nanofractionation platform (van Wezel) heeft laten zien dat streptomyceten honderden verwante moleculen maken, maar in zulke kleine hoeveelheden dat deze niet isoleerbaar zijn en in het verleden nooit zijn gezien. Nanofractionation toepassen op kanamycine is zeer veelbelovend want kan familieleden van kanamycine opleveren die AMR omzeilen. De groep van Minnaard heeft al aangetoond dat door kanamycine selectief te modificeren, de resistentie in een aantal gevallen wordt opgeheven en het antibioticum weer effectief is. Een eenvoudige modificatie van een bekend antibioticum op basis van "background biochemistry" levert dus een potentieel antibioticum tegen resistente bacteriën op.

Van Hasselt heeft verschillende goedlopende farmacologische / farmacokinetische-farmacodynamische (PKPD) testen voor het karakteriseren van farmacologisch effecten en resistentie-ontwikkeling voor kandidaat antibiotica beschikbaar. Daarnaast is er uitgebreide ervaring met computationele PK/PD modeling voor het selecteren van optimale doseringsstrategieën en voorspelling van humane PK/PD. Van Hasselt ontwikkelt momenteel ook (combinatie) behandelstrategieën om resistentie-ontwikkelingpotentieel in te perken, een strategie die van belang is voor nieuw ontwikkelde antibiotica om hun lange-termijn werkzaamheid te kunnen behouden.

De Martin groep heeft recent een nieuwe klasse van ultra-potente semi-synthetische glycopeptide antibiotica ontwikkeld, de guanidino lipoglycopeptiden, die >10.000 keer potenter zijn dan het verwante en klinisch gebruikte antibioticum vancomycine en met activiteit tegen de belangrijkste vormen van resistente Gram-positieve pathogenen. De guanidino lipoglycopeptiden zijn gepatenteerd door de Universiteit Leiden. Experimenten met humane cellijnen en studies in proefdieren hebben laten zien dat deze verbindingen veilig en effectief lijken te zijn. In *in vivo* studies hebben wij laten zien dat met deze guanidino lipoglycopeptiden, MRSA infecties effectiever behandeld kunnen worden dan met vancomycine. Er zijn nu meer geavanceerde preklinische vervolgstudies nodig om toxiciteit, efficacy en PK/PD verder te bepalen, op basis waarvan verdere investeringen verkregen kunnen worden om het preklinische ontwikkeltraject af te kunnen ronden en een IND goedkeuring te verkrijgen voor het starten van fase 1 studies in de mens.

Beoogde projectactiviteiten

Werkpakketten

De activiteiten in dit project zijn verdeeld over 4 werkpakketten (WPs):

WP1: Preklinische ontwikkeling van een guanidino lipoglycopeptide antibioticum

WP2: Toepassing van het technologieplatform voor selectie van kandidaat-antibiotica

WP3: Chemische optimalisatie en gram-schaal productie van kandidaat-antibiotica

WP4: Toepassing van de translationeel farmacologische karakterisatie pipe line

WP1: Preklinische ontwikkeling van een guanidino lipoglycopeptide antibioticum
(Martin, IBL/ULEI)
De onlangs ontdekte guanidino lipoglycopeptiden zijn veel actiever dan vancomycine en zijn niet giftig voor zoogdiercellen. Tegen bekende ziekteverwekkers als MRSA en VRE zijn de guanidino lipoglycopeptiden 100-10.000 maal krachtiger dan vancomycine. Bijzonder opmerkelijk is ook dat er tegen de guanidino lipoglycopeptiden nauwelijks resistentie optreedt. Voortbouwend op deze bemoedigende *in vitro* resultaten zijn onlangs *in vivo* tolerability- en mode of action studies uitgevoerd met een representatief guanidino lipoglycopeptide (Fig. 1). Bij een MRSA-muismodel voor dij-infectie bleek de verbinding ook zeer effectief te zijn in het verminderen van de bacteriële titers. Een 7-daagse overlevingsstudie van sepsis toonde aan dat het guanidino lipoglycopeptide veel doeltreffender is dan vancomycine bij de behandeling van *Staph. aureus*-infecties bij immuno-competente muizen.

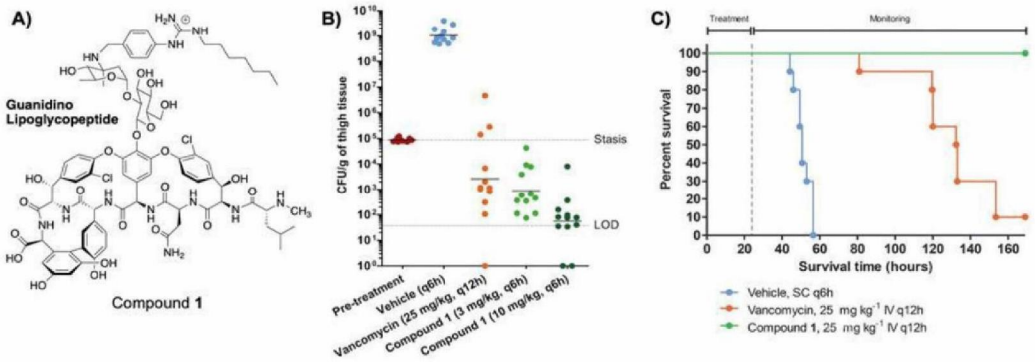


Figure 1. A) *Structuur van compound* ***1****, een representatief guanidino-lipoglycopeptide;* ***B)*** *Compound* ***1*** *is actiever dan vancomycin, aangezien het MRSA infecties bij een veel lagere dosis reduceert;* ***C)*** *Compound* ***1*** *geeft ook superieure bescherming ten opzichte van vancomycine in een 7-daagse sepsis* overlevings-studie *met immuno-competente muizen die geïnfecteerd zijn met S. aureus.*

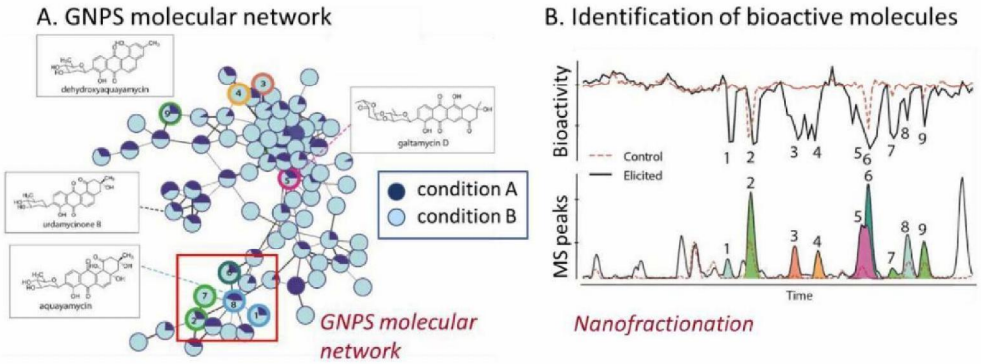
Deze resultaten vormen een veelbelovende basis voor verdere preklinische ontwikkeling van de guanidino lipoglycopeptiden. De volgende stappen zijn het verder onderzoeken van de toxiciteit en de farmacokinetische eigenschappen van deze verbindingen met behulp van geavanceerde in vitro en in vivo studies. Deze studies zijn nodig om de risico's van de guanidino lipoglycopeptiden verder te beoordelen en te reduceren. Dit is van groot belang voor het aantrekken van additionele financiering om deze nieuwe antibiotica verder door het preklinische traject te krijgen, om goedkeuring van de IND te verkrijgen.

WP2: Toepassing van het Technologieplatform voor selectie van kandidaat-antibiotica
(van Wezel, IBL/ULEI)
Antibiotica die nu in de kliniek worden gebruikt, worden minder effectief door bacteriële resistentie. Ze zijn vaak vroeg in de 20e eeuw ontdekt, en nu blijkt dat behalve dit antibioticum, de producerende stammen veel meer verbindingen maken (vaak meer dan 100). Enkele daarvan, die slecht in zeer kleine hoeveelheden voorkomen, blijken veel actiever dan het antibioticum dat in de kliniek wordt gebruikt. Die willen we vinden en klinisch toepassen. Tevens is het doel om precies in kaart te brengen welke modificaties de antibiotica effectiever maken, zodat effectiviteit en "resistentie tegen resistentie" beter kan worden voorspeld.
De groep van Van Wezel heeft een **beyond state-of-the-art metabolomics pijplijn** ontwikkeld om actieve stoffen te identificeren in complexe mengsels van culturen of in synthetische reactiemengsels; daarbij kunnen actieve moleculen die in zeer lage concentraties voorkomen toch worden beoordeeld op bio-activiteit en dat zelfs in extreem kleine volumes. Daarbij worden via statistische methoden verbindingen en vooral ook substructuren gecorreleerd aan bio-activiteit. Bij nanofractionering wordt 10 µl extract verdeeld in 384 fracties, die elk afzonderlijk worden getest op bio-activiteit (Fig. 2). Via een post-

kolomsplitsing wordt MS-analyse van de effluent parallel uitgevoerd met bioactiviteitstests op basis van een resazurine-assay. Hiermee wordt de bio-activiteit (antibacterieel, antischimmel of antikanker) gecorreleerd aan individuele moleculaire kenmerken. Leden van molecuulfamilies worden geïdentificeerd en hun structurele verwantschap wordt bepaald aan de hand van massaspectra. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS)[2] in combinatie met MolNetEnhancer[3] om mass shifts en motieven te annoteren die geassocieerd zijn met specifieke substructuren.

Belangrijke toepassingen zijn:

1. Antibiotica die in zeer geringe concentratie voorkomen kunnen worden gedetecteerd en *at line* getest voor bio-activiteit. Antibiotica die in grote hoeveelheden voorkomen zullen de identificatie van kleinere pieken niet in de weg zitten.
2. Elke massa en modificatie kan worden gekoppeld aan bio-activiteit en de relatieve bio-activiteit kan per molecuul worden bepaald. Zo kunnen we een ranking maken van moleculen afhankelijk van hun activiteit, zelfs in complexe mengsels van >100 moleculen. Door veel verschillende stammen te analyseren kunnen we een zeer groot aantal verbindingen analyseren en beoordelen op klinische geschiktheid.
3. Structuur-activiteitsrelaties worden bepaald voor honderden gerelateerde verbindingen. Zo kan nauwkeurig worden vastgesteld welke modificaties en combinaties daarvan de activiteit van bestaande antibiotica (bijv tetracyclines of aminoglycosides) verhogen en welke juist niet, wat uiterst belangrijk is voor goede voorspelling van het succes van toekomstige Medchem benaderingen. Zo wordt de voorspelbaarheid van medchem benaderingen sterk verbeterd.

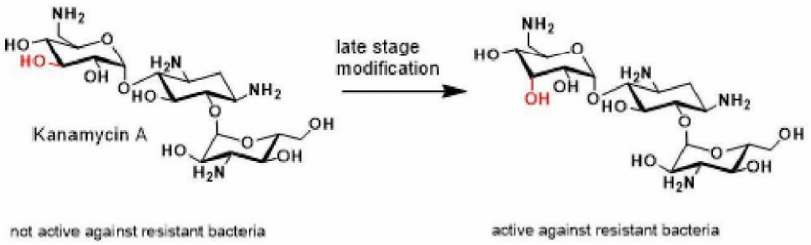


Figuur 2. Structuur-activiteitsrelaties bepaald via nanofractionering. (A) *GPNS moleculair netwerk van alle moleculen van een familie van tetracyclische polyketiden (angucyclines) geproduceerd door één enkele streptomyceet. Het netwerk is gebaseerd op extracten van twee groeicondities. omkaderd zijn 5 gerelateerde moleculen 1, 2, 6, 7 en 8 (zie B);* ***(B)*** *schematische representatie van output, met bio-activiteit (boven) en MS pieken (onder). Van de 5 gerelateerde verbindingen hebben de minor compounds 1 en 7 relatief veel meer bio-activiteit dan 2, 5, 6 en 8. Compounds 1 en 2 hebben dezelfde bio-activiteit, ondanks het feit dat 2 een ongeveer 20x hogere concentratie heeft dan 1.*

WP3: Chemische optimalisatie en gram-schaal productie van kandidaat-antibiotica

(Minnaard, RUG).

Wij zullen nieuw-ontwikkelde synthesemethoden en productietechnologie gebruiken om kandidaat antibiotica uit WP2 te optimaliseren om daarmee de activiteit te maximaliseren, de toxiciteit te minimaliseren en het risico op resistentie ontwikkeling te beperken. De groep van Minnaard heeft recent een aantal "late-stage modification" methoden ontwikkeld die geschikt zijn om complexe natuurstoffen heel specifiek te modificeren. Het gaat om katalysatoren en fotoreacties die gericht functionele groepen in kandidaat antibiotica kunnen aanpassen zodat uit de familie van actieve stoffen de beste *lead* kan worden gemaakt. Dit kan vervolgens ook op grotere schaal worden gedaan zodat snel voldoende van de stof beschikbaar is om de experimenten in WP4 te kunnen uitvoeren. Een aansprekend voorbeeld staat in Fig. 3.



Figuur 3. *Kanamycin is een veel gebruikt antibioticum, o.a. tegen tuberculose, maar bacteriële resistentie is wijdverbreid. Late stage modification brengt een subtiele wijziging aan en omzeilt deze resistentie. De reactie werd opgeschaald tot 7 gram, meer dan voldoende voor de eerste series testen.*

We willen deze late stage modification verder inzetten voor aminoglycoside antibiotica maar ook voor de tetracyclines en lipopeptiden. Daarvoor moeten de methoden worden aangepast en waarschijnlijk moeten nieuwe methoden worden ontwikkeld. De ontwikkelingen wereldwijd in met name de fotochemie gaan momenteel zo snel dat dit grote kans van slagen heeft. Groningen heeft zeer recent een lab geopend voorzien van state-of-the-art fotochemische en electrochemische apparatuur en high-end analyse faciliteiten. Dit maakt deze late-stage modification steeds beter en sneller toegankelijk.

WP4: Toepassing van de translationeel farmacologische karakterisatie pipe line
(van Hasselt, LACDR/ULEI).
De farmacologische activiteit van compounds uit WP2-3 (van Wezel, Minnaard) zullen uitgebreid gekarakteriseerd worden middels een innovatieve translationele pipeline die bestaat uit een combinatie van experimentele assays en computationele modellen die data integreren en vertalen naar verwachte effecten in de mens. Door vroegtijdig aandacht naar PK/PD, toxiciteit, en resistentierisico op te nemen verwachten wij de progressie van compounds richting klinische fase 1 studies te versnellen. Er zal er in de translationele pipeline nadrukkelijk ook aandacht bestaat voor het verder ontwikkelen en toepassen van innovatieve strategieën om resistentieontwikkelingsrisico in te perken.

Deliverables
D1.1. Uitgebreid overzicht van orgaan-specifieke toxiciteit van de guanidino lipoglycopeptiden middels 7-daagse dose-range finding studie in ratten (WP1)
D1.2. *In silico* modeling en *In vivo* karakterisatie van PK/PD van de guanidino lipoglycopeptiden (WP1, WP4)
D1.3. Preklinisch pakket voor 3 lipoglycopeptide kandidaat-antibiotica als basis voor vermarkting (WP1, WP4)
D2.1. Technologieplatform voor identificatie/selectie van antibiotica-kandidaten (WP2)
D2.2. Identificatie en karakterisatie van alternatieve lead compounds
D2.3. Structuur-activiteitsrelatie voor de optimalisatie van lead compounds en antibiotica-kandidaten
D3.1 Ontwikkeling van 2 late-stage modification methoden voor tetracyclines. (WP3)
D3.2 Optimalisatie van 3 kandidaatmoleculen (tetracyclines, aminoglycosiden) voor wat betreft hun chemische structuur: activiteit en toxiciteit
D3.3 Productie van de kandidaat-antibiotica op gramschaal voor preklinische ontwikkeling (WP3)
D4. Translationeel farmacologische karakterisatie pipeline voor het stroomlijnen
van preklinsche antibioticageneesmiddel ontwikkeling met aandacht voor inperking resistentie-risico (WP4)

Projectplanning

Table 1. Time table and distribution of tasks.

Workpackage	Deliverable	Personeel	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
WP1: Preklinische ontwikkeling van een guanidino lipoglycopeptide antibioticum						
In vivo dose finding en toxiciteit studie.	1.1	PD				
PK/PD karakterisatie	1.2	PD				
Voorbereiding preklinisch pakket	1.3	PD				
WP2: Toepassing van het Technologieplatform voor selectie van kandidaat-antibiotica						
Technologieplatform	2.1	PD +TA				
Alternatieve lead compounds voor diverse molecuulfamilies	2.2	PhD + TA				
Structuur-activiteitsrelatie voor Medchem optimalisatie	2.3	PD				
WP3: Chemische optimalisatie en gram-schaal productie van kandidaat-antibiotica						
Late-stage modificatie methoden	3.1	PhD				
Optimalisatie structuren	3.2	PD				
Productie gramschaal	3.3	PD				
WP4: Toepassing van de translationeel farmacologische karakterisatie pipe line						
Translationele nanoscale pipeline voor PK/PD en resistentierisico	4.1	PD+TA				
Farmacologische & resistentie karakterisatie compounds WP1-3	4.2	PD+TA				
PK/PD, resistentie en toxicity modeling compounds WP1-3	4.3	PD+SWP				

Projectbegroting & gevraagde financiering

Personeel		FTE-months	Cost (€)	Matching	UL/RUG/ companies
Postdoc	WP1 (Martin)	48	427,634	213,817	UL
Postdoc	WP2 (van Wezel)	36	317,626	158,813	UL
PhD student	WP2 (van Wezel)	48	332,885	166,442	UL
Technician	WP2 (van Wezel/Martin)	36	305,220	152,610	UL
PhD student	WP3 (Minnaard)	48	332,885	166,442	RUG
Postdoc	WP3 (Minnaard)	36	317,626	158,813	RUG
Postdoc	WP4 (van Hasselt) - computational	36	311,398	155,699	UL
Postdoc	WP4 (van Hasselt) - experimental	36	317,626	158,813	UL
Materiaal/benchfee	15 kEUR per fte-jaar WP		255,000	127,500	UL
			105,000	52,500	RUG
Investeringen					
In vivo studies CRO	WP1		1,000,000	500,000	companies
Mass spec platform	WP2 Orbitrap Fusion with robotics		1,200,000	600,000	UL
Financiering & matching					
Totaal kosten			4,151,161		
Totaal gevraagde bijdrage			3,067,278		
Cofinanciering UL				1,555,325	
Cofinanciering RUG				325,256	
Cofinanciering third parties				500,000	

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Mogelijke investeringspartners:
Farmaceutische industrie; investering in lipopeptide antibiotica wordt momenteel besproken met industriële partners.
De NOM (Noordelijke Ontwikkelingsmaatschappij) heeft mogelijk interesse in dit project in verband met investeringen op de Zernike Campus Groningen.
UG Venture heeft mogelijk interesse om te investeren in een start-up op de Zernike Campus Groningen.
Het bedrijf Symeres BV (Nederlands farmaceutisch bedrijf) heeft expliciet aangegeven dit projectplan te ondersteunen en in een volgend stadium te bepalen welke steun beschikbaar is.
Klinische studies zullen uitgevoerd worden in nauwe samenwerking met
het Netherlands Antibiotic Development Platform (NADP), waarbij de matching voorzien wordt door bedrijven of fondsen, zoals ook PharmaNL zelf.

Project locatie

Universiteit Leiden - Instituut Biologie (IBL)
Universiteit Leiden - Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)
Rijksuniversiteit Groningen - Stratingh Instituut voor Chemie

Shared research infrastructuur behoefte

Leiden: Organische chemie (WP1). MS and NMR facilities, met 500, 600 en 850 MHz NMR, LC-triple quad MS en diverse LC-qTOF MS systemen (WP1 en WP2). Laboratoria voor groei en manipulatie van Actinobacteriën, fermentatie faciliteit met technische support, ML1-, ML2- and ML3-certified laboratoria (WP2). State of the art moleculaire biologie en genomics, met DNA sequencing, high-throughput PCR en geavanceerde proteomics faciliteit (WP2).
Laboratoria infrastructuur voor microbiologisch en farmacologische assays (WP4) op ML2/BSL2 niveau, en met beschikbare automatiseringsinfrastructuur. High-performance computing faciliteiten voor computationele PK/PD analyses (WP4)
Een Orbitrap fusion met robotics voor automated sample handling zal worden aangekocht specifiek voor dit project en kan breed ingezet worden binnen pharmaNL, voor identificatie en medchem van alle natural products. Denk ook aan Anthracyclines (coordinator Neefjes).
Groningen: Volledig ingericht lab infrastructuur voor organische synthese (WP3) bij RUG. De RuG beschikt over een zgn Synthese en Katalyse hub (600 m2 aan laboratoria met bijbehorende technische ondersteuning) die de toepassing en eerste opschaling van lead compounds mogelijk maakt. Tevens beschikt het Stratingh Instituut voor Chemie over state of the art analysefaciliteiten.

Incubator support

Van Wezel is zeer ervaren in AMR onderzoek, management en valorisatie. Hij was CSO van Biotechbedrijf Mycobics van 2001-2010 en coordineert vele PPS projecten met grote en middelgrote industrie, zoals Pfizer, Dupont, BASF, Corbion, Batavia Biosciences, Merck, Fundacion Medina, Baseclear, ENZA, BeJo etc. Hij heeft zes toegekende patenten in zijn portfolio en 6 in aanvraag. Van Wezel is directeur van het instituut Biologie en bestuurslid van Netherlands Centre for One Health (NCOH) en het Netherlands Antbiotic Development Platform (NADP, gefinancierd door VWS). Hij heef teen groep van ongeveer 20 wetenschappers die werken aan Actinobacteriëm en productie van antibiotica en andere bioactieve stoffen voor humane toepassing, alsmede microbiële bescherming van gewassen.
Minnaard is mede-oprichter van de succesvolle start-up TBCertain BV (12 FTE). Daarnaast is zijn onderzoek de basis geweest voor de start-up AgileBiotics BV. Deze activiteiten worden financieel ondersteund en begeleid door de RuG Ventures (rugventures.com). Dit jaar heeft Minnaard met collega's het *Groningen Center for translational Chemistry in Drug Development* opgericht. De groep van Minnaard omvat twee WP collega's, en 20 postdocs en promovendi. Het onderzoek in de groep richt zich op de synthese van nieuwe stoffen (natuurproducten en niet-natuurproducten) waaronder nieuwe middelen tegen tuberculose. Ook worden er nieuwe aminoglycoside antibiotica ontwikkeld.
Martin heeft sterke expertise in het ontdekken en ontwikkelen van nieuwe antibiotica en werkt veel samen met TTO's. Hij heeft zeven octrooiaanvragen ingediend. Martin was in 2014 medeoprichter van een spin-outbedrijf (Karveel Pharmaceuticals) met als specifieke doel de ontwikkeling van lead compounds voor

antibiotica in een vroeg stadium, in samenwerking met academische onderzoekers. Martin is nauw betrokkenheid bij de BEAM-alliance, een netwerk van >40 kleine en middelgrote Europese biofarmaceutische bedrijven die zich inspannen om innovatieve producten te ontwikkelen om antibiotica-resistente pathogenen te bestrijden (www.beam-alliance.eu). Daarnaast is Martin bestuurslid van het Netherlands Centre for One Health (NCOH).
Van Hasselt is een ervaren groepsleider op het gebied van farmacologie en PK/PD van antibiotica en AMR; zijn groep omvat 15 onderzoekers met financiering vanuit ZonMW en de EU. Hij is coördinator van het H2020-gefinancierde TIPAT consortium met daarin 6 academische en >15 industriepartners, met een focus op translationeel en klinisch antibiotica onderzoek met als doel AMR te voorkomen.

Beoogde exploitatie

Te bespreken in het kader van medicijnontwikkeling binnen PharmaNL en haar partners. We voorzien diverse scenario's: spin-off bedrijf, bestaande farmaceutische bedrijven of ook een meer academisch traject ism third parties (denl aan IMI etc) in de eerste fase van ontwikkeling.

Human capital

Er is funding aangevraagd voor 16 jaar postdoc (WO), 2 promovendi (4 jaar elk; WO) en een analist (3 jaar; HBO). Daarnaast zullen de betrokken kennisinstellingen eigen personeel inzetten, zoals betrokken principal investigators en technische ondersteuning. We voorzien geen belemmering bij het aantrekken van het juiste personeel voor deze posities.

WP1-2: Nieuwe geneesmiddelen voor erfelijke aandoeningen: de ziekte van Pompe

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel
Nieuwe geneesmiddelen voor erfelijke aandoeningen: de ziekte van Pompe

Dit project richt zich primair op
☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium
Universiteit Leiden (hoofdaanvrager; Herman Overkleeft, Marta Artola en 5.1.2e), Radboud Universiteit Nijmegen (Floris Rutjes), Vrije Universiteit van Amsterdam (Iwan de Esch).

Beknopte projectbeschrijving
De ziekte van Pompe (Glycogen Storage Disease type II) is een zeldzame, erfelijke spierziekte die veroorzaakt wordt door genetische mutaties in het lysosomale alfa-glucosidase enzym. Als gevolg hiervan stapelt het alfa-glucosidase substraat, glycogeen, zich op in spiercellen, met spier falen en uiteindelijk de dood tot gevolg. Op dit moment worden Pompe patiënten behandeld met recombinant enzym. Deze therapie is echter duur en vaak weinig effectief. In dit programma bundelen onderzoekers van de Universiteit Leiden, de Vrije Universiteit van Amsterdam en de Radboud Universiteit Nijmegen de krachten om effectieve moleculaire medicijnen voor de ziekte van Pompe te ontwikkelen. Het onderzoek volgt de strategie die het team met succes heeft toegepast voor de ontwikkeling van kandidaat-geneesmiddelen voor aanverwante erfelijke aandoeningen en richt zich op twee complementaire therapeutische benaderingen. De eerste ontwikkellijn behelst de zoektocht naar stoffen die het recombinante enzym in omloop stabiliseren, en de tweede het ontwikkelen van stoffen die de aanmaak van glycogeen blokkeren. Met deze dubbele benadering hopen de onderzoekers op korte termijn de bestaande therapie effectiever te maken. Tegelijkertijd is het streven om op de middellange termijn een nieuwe therapie te ontwikkelen die effectief is voor alle Pompe patiënten. Tenslotte zal de gekozen benadering een blauwdruk opleveren voor de ontwikkeling van effectieve medicijnen voor een reeks van erfelijke metabole aandoeningen, waaronder de Glycogen Storage disease types I, III, IV en V.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project
De ziekte van Pompe wordt veroorzaakt door een deficientie van het lysosomale alfa-glucosidase, een enzym dat glucose afsplitst van glycogeen. In Pompe patienten hoopt glycogeen op in lysosomen van met name spiercellen. De ziekte van Pompe (Glycogen Storage disease type II) kent verschillende verschijningsvormen: de infantiele, juveniele en adulte varianten die correleren met de mate van deficientie van het lysosomale alfa-glucosidase. Enzym vervangingstherapie (enzyme replacement therapy; ERT) is op dit moment de enige geristreerde therapie en behelst een behandeling die twee-wekelijkse infusie van een recombinant alfa-glucosidase behelst. ERT verlengt de levensverwachting en verbetert de kwaliteit van leven van Pompe patienten met de ernstige infantiele en juveniele variant, maar voorkomt langere termijn klachten niet. Voor adulte Pompe patienten biedt ERT een verbeterde kwaliteit van leven maar een protectie tegen voortschrijdende klachten wordt niet bereikt. De kosten van ERT voor volwassen patienten zijn zeer hoog. Patiënten die leiden aan ernstige vormen van de ziekte – die zich al bij pasgeborenen kunnen manifesteren – overleven langer met ERT maar

gedurende de tijd wordt de therapie steeds minder effectief voor alle patiënten. De kosten per volwassen patiënt zijn hoog (oplopend tot 500,000 Euro per jaar) en het effect van behandeling neemt af naar verloop van tijd.
Moleculaire medicijnen zijn een stuk goedkoper te produceren dan recombinante eiwitten. Door, zoals in de eerste ontwikkellijn beoogd wordt, de bestaande therapie effectiever te maken wordt er én bezuinigd op het kostbare enzym én de kwaliteit van leven voor Pompe patiënten verhoogd. De tweede ontwikkellijn die beoogd wordt betreft een therapeutische benadering die in beginsel effectiever is: het (gedeeltelijk) afknijpen van de aanmaak van het Pompe stapelingsproduct, glycogeen. Ook hier betreft het de ontwikkeling van moleculaire medicijnen welke ook weer én effectiever én goedkoper in de productie zullen zijn. De moleculaire medicijnen die in beide lijnen ontwikkeld worden zijn voorts te patenteren en de oprichting van nieuwe biotechnologie bedrijvigheid dan wel het licenseren aan bestaande private partijen wordt dan ook voorzien in de loop van het programma. Het programma draagt zo bij aan de verhoging van de kwaliteit van leven van Pompe patiënten; aan het beheersbaar maken van de ziektekosten én aan het creëren van nieuwe bedrijvigheid. Tenslotte genereert het programma een blauwdruk op basis waarvan therapieën kunnen worden ontwikkeld voor andere glycogeen stapelingsziekten, zoals type I (Von Gierke disease), Type III (Cori's disease), Type IV (Andersen's disease) en Type V (McArdle's disease), die allemaal in principe te behandelen zijn met substraat-reductie medicijnen.

Huidige status van het project

Het programma vindt zijn basis in meer dan twintig jaar fundamenteel onderzoek aan lysosomale stapelingsziekten, de biomoleculaire basis daarvan en hoe geschikte diagnoses en kandidaat-medicijnen voor deze ziekten te ontwikkelen. Dit jarenlange onderzoek heeft recent tot een belangrijke doorbraak geleid voor een specifiek aantal lysosomale aandoeningen gecentreerd rondom glycolipide metabolisme. Voor het eerst is er een set aan nanomolair actieve gluycosyltransferase remmers ontwikkeld die als gunstig bijeffect hebben dat een tweede enzym betrokken bij de pathofysiologie van de ziekten geblokkeerd wordt. De verbindingen zijn gelicenceerd aan de biotech start-up, Azafaros, dat nu een fase 1 klinische studie uitvoert richting nieuwe medicijnen voor de lysosomale stapelingsziekten GM1 gangliosidosis en GM2 gangliosidosis. Conceptueel heeft dit onderzoek een schat aan ervaring, kennis, assays, en reagentia opgeleverd waarmee de vertaling naar andere doel-eiwitten, en dus andere ziekten, realistisch is. Dergelijke translaties kosten echter geld, financiering die kennisinstellingen te boven gaat en welke voor (start-up) biotech bedrijven niet beschikbaar is: de valorisatiekloof, ofwel de valley of death. Met dit programma, waarvan de doelen hieronder weergegeven staan, wordt dan ook beoogt om, bouwend op de academische successen zoals behaald, versneld én de strategie te vertalen naar een nieuwe categorie van lysosomale erfelijke aandoeningen én deze te verfijnen en optimaliseren, opdat op korte termijn nog weer andere aandoeningen in beeld komen voor de ontwikkeling van nieuwe kandidaat-medicijnen.
Het programma bevindt zich voor wat betreft ontwikkellijn 1 (stabiliseren recombinante enzym in ERT) in een translationele fase en voor wat betreft ontwikkellijn 2 in een fundamentele fase.
Ontwikkellijn 1: Middels rationeel ontwerp is een zogeheten farmacologische chaperonne gevonden welke in vitro en in vivo in zebravissen het recombinante alfa-glucosidase enzym stabiliseert en daarmee de afbraak van glycogeen stimuleert. Deze verbinding staat klaar om verder geprofileerd te worden in relevante (muis)modellen om vervolgens als Lead richting fase 1 clinical trials ontwikkeld te worden.
Ontwikkellijn 2: Gebaseerd op het succes in de ontwikkeling van remmers van het verwante enzym, glucosylceramide synthase, heeft het team de beschikking over ontwerpschetsen voor de ontwikkeling van glycogeen synthase remmers. Verder heeft het team de beschikking over een grote en diverse bibliotheek aan glucose- en glycogeen analoga en verschillende relevante fragment bibliotheken waaruit middels screening nieuwe startpunten geselecteerd kunnen worden; de beschikking over een uitgebreid palette aan organisch chemische technieken om deze te optimaliseren; alsook de beschikking over verschillende in vitro en in vivo assays om deze te profileren.

Beoogde projectactiviteiten

Ontwikkellijn 1 – Farmacologische chaperonnes voor het efficiënter maken van de huidige ERT-therapie. Fundamenteel onderzoek door het programmateam aan zogeheten glycomimetica heeft een zeer actieve en selectieve competitieve remmer van het lysosomale alfa-glucosidase opgeleverd. Deze verbinding is, in tegenstelling tot gangbare glycosidase remmers, niet basisch, zal dus niet ophopen in lysosomen en is daarmee de ideale kandidaat om recombinant alfa-glucosidase dat de basis is van ERT in de bloedbaan te stabiliseren. Als eerste doel in deze ontwikkellijn is voorzien deze verbinding in diermodellen te testen, zowel op effectiviteit als toxiciteit. Hiertoe en met de kennis in synthetische organische chemie aanwezig in Leiden en Nijmegen zal de kandidaat-Lead op gramschaal gesynthetiseerd worden, waartoe de syntheseroute geoptimaliseerd dient te worden (het betreft een molecuul dat nu op milligram schaal voorhanden is en waarvan de bereiding via de bestaande route een 20 stap synthese vergt). Bij deze opschaling wordt tegelijkertijd een route ontwikkeld die zich leent voor GMP-productie voor op het moment dat de Lead onderworpen zal worden aan een fase 1 klinische studie. Afstemmen van de route met Pharma-NL partners gespecialiseerd in de (kilo)gram synthese van klinisch-zuivere verbindingen wordt voorzien in dit stadium van de ontwikkeling. Farmacologische chaperonnes zijn niet alleen geschikt om recombinant eiwit in ERT te stabiliseren, maar ook om het endogene, gemuteerde eiwit te helpen de plaats van bestemming (het lysosoom) te bereiken. Deze 'farmacological chaperon therapy' (PCT) benadering zou op papier moeten werken voor die Pompe patiënten die weliswaar een genetisch defect hebben dat echter leidt tot een partieel, maar niet (bijna) volledig ontbreken van enzymatische activiteit. (Proefdier) modellen zullen worden ontwikkeld die zullen worden gebruikt om vast te stellen of ook deze PCT-benadering met de kandidaat-Lead een werkbare therapie kan opleveren. Voorts en om de PCT-mogelijkheden uit te breiden zullen middels een fragment-based drug discovery benadering (het testen van bibliotheken van kleine moleculen op binding en remming, om van daaruit voldragen kandidaat-Leads te ontwikkelen) en gebruik makend van expertise voorhanden aan de Vrije Universiteit van Amsterdam nieuwe enzym stabilisatoren ontwikkeld worden. Deze stabilisatoren kunnen net als de bestaande Lead aangrijpen op het katalytische centrum van het enzym, maar ook daarbuiten (zogeheten allostere stabilisatoren). Assays, recombinant eiwit en structuur daarvan zijn bij aanvang van het programma voorhanden. Voorts en om de PCT-mogelijkheden uit te breiden zal middels een *fragment-based drug discovery* benadering en gebruik makend van expertise voorhanden aan de Vrije Universiteit van Amsterdam nieuwe enzym stabilisatoren ontwikkeld worden. Deze stabilisatoren kunnen net als de bestaande Lead aangrijpen op het katalytische centrum van het enzym, maar ook daarbuiten (zogeheten allostere stabilisatoren). Assays, recombinant eiwit en structuur daarvan zijn bij aanvang van het programma voorhanden.

Ontwikkellijn 2 – Remmers van glycogeen synthase. Substraat reductie therapie (substrate reduction therapy; SRT) is een aantrekkelijk alternatief voor ERT. Daar waar ERT gebaseerd is op recombinant (en daarmee kostbaar; en met beperkingen in termen van bio-beschikbaarheid) eiwit gaat SRT uit van moleculaire medicijnen. Een intrinsiek probleem dat de ontwikkeling van SRT-medicijnen voor verschillende erfelijke lysosomale stapelingsziekten, inclusief de ziekte van Pompe, heeft opgehouden was het ontbreken van geschikte ontwerpschetsen voor remmers die de aanmaak van het stapelingsmateriaal blokkeren: de glycosyltransferases. Het baanbrekende werk van het programma-team aan glucosylceramide synthase (GCS) remmers, nu in ontwikkeling genomen door de Biotech spin-out, Azafaros (zie www.azafaros.com) heeft een dergelijke ontwerpschets opgeleverd. In deze ontwikkellijn zal worden onderzocht of de strategie die aan de basis gestaan heeft van de ontwikkeling van de fase 1 klinische kandidaat-GCS remmer zich laat vertalen naar de ontwikkeling van een fase 1 klinische kandidaat-glycogeen synthase remmer. Hiertoe en dankzij de complementaire organisch chemische en medicinaal chemische slagkracht van het programmateam zullen een aantal variaties onderzocht worden. In lijn met de ervaring opgedaan in het traject naar de GCS remmer zullen moleculen gebaseerd op het glycogeen synthase substraat (Nijmegen) en de overgangstoestand die ontstaat tijdens de enzymatische synthese van glycogeen (Leiden) ontworpen worden. In een complementaire lijn zullen kandidaat-remmers met behulp van *fragment-based drug discovery* (fbdd)

gegenereerd worden. De expertise op het gebied van fragment bibliotheken (inclusief 3D fragmenten die zijn afgeleid van suikers), fragment screening, *computer-aided drug design* en de ontwikkeling van structuur-activiteit relaties is aanwezig (Amsterdam). In de tweede fase van deze ontwikkellijn zullen structuurelementen uit succesvolle remmers die voortkomen uit bovengenoemde drie benaderingen in tweede-generatie glycogeen synthase remmers geïncorporeerd worden, om zo tot een kandidaat-Lead te convergeren. Assays en in vivo modellen om geselecteerde remmers verder te profileren zullen in Leiden ontwikkeld worden. De activiteiten in deze ontwikkellijn zullen tenslotte gevoed worden door structuurgegevens van het doel-enzym (glycogeen synthase). Tijdens dit project zal worden beoogd om het humane doeleiwit in zuivere vorm in handen te krijgen, mede om structuurinformatie te genereren. Bij de start van het project zal met behulp van *computer-aided drug design (CADD)* gewerkt worden met de structuur van het yGsy2p enzym waarvan gebleken is dat het een geschikte surrogaat van het humane enzym voor medicinale chemie doeleinden is.

Projectplanning

Startdatum: 01-01-2022
Einddatum: 31-12-2026

Projectbegroting & gevraagde financiering

Totale budget 4.800.000 Euro
Financiering Pharma-NL 2.400.000 Euro
Matching instellingen 2.400.000 Euro
De Pharma-NL middelen zullen worden aangewend om op iedere locatie (UL, RU en VUA) 2 fte voor de looptijd van 4 jaar aan te stellen, inclusief benchfee, en waarvan de kosten op 100,000 Euro per jaar per fte worden gesteld.
De drie instellingen nemen ieder 800,000 Euro matching voor hun rekening, welke gedeeltelijk uit nieuw personeel bestaat en gedeeltelijk uit in kind matching van stafleden en infrastructuur.

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Dit programma is voorgelegd aan de 5.1.2e die zijn interesse in het onderwerp heeft uitgesproken. Hoewel de ziekte van Pompe geen primair doel van Azafaros is (zie www.azafaros.com voor de doelstellingen van het bedrijf) valt niet uit te sluiten dat Azafaros interesse zal hebben in het verder ontwikkelen van Leads mochten zich die op termijn aandienen.

Project locatie

UL, RU en VUA, in de chemische, biochemische, biofysische en CADD-laboratoria.

Shared research infrastructuur behoefte

Alle infrastructuur om het beoogde onderzoek uit te voeren is aanwezig.

Incubator support

De leden van het Team hebben uitgebreide kennis en ervaring in het valoriseren van hun werk. De glucosylceramide synthase remmer ontwikkeld aan de Universiteit Leiden en waarop dit programma in strategische zin gebaseerd is heeft aan de basis van de oprichting van Azafaros gestaan. Dit bedrijf heeft in 2020 25 miljoen Euro verworven om een fase 1 klinische trial, die op dit moment loopt, mogelijk te maken. De bewuste glucosylceramide synthase remmer komt voort uit fundamenteel onderzoek van de teamleden Overkleeft en Aerts, en om uitspinnen van de resultaten mogelijk te maken hebben deze twee Teamleden in 2018 een Proof of Concept subsidie van de European Research Council verworven.
De Esch is mede-oprichter van drie academische spin-out bedrijven. De Novo Pharmaceuticals Ltd. is opgezet vanuit de *University of Cambridge*, UK om de expertise op het gebied van *drug design* te valoriseren. Het academische werk aan de Vrije Universiteit Amsterdam heeft geleid tot de spin-outs IOTA Pharmaceuticals Ltd (dit bedrijf valoriseert de FBDD-expertise) en Griffin Discoveries BV (dit

bedrijf ontwikkelt medicijnen die inwerken op G-eiwit gekoppelde receptoren, werk dat heeft geleid tot een kandidaat medicijn voor allergische conjunctivitis - verdere ontwikkeling is afhankelijk van financiering voor fase 2 klinische studies).
Vanuit de afdeling van Rutjes (RU) zijn in de loop der jaren zeven spin-off ondernemingen opgericht, waarvan Synaffix en Protinhi zich met drug development bezighouden. Synaffix is uiterst succesvol in het ontwikkelen van antibody-drug conjugates (ADCs) op basis van in de Rutjes groep ontwikkelde technologie voor het conjugeren van biomoleculen (BCN, van Delft, Rutjes): meerdere van deze ADCs worden momenteel in samenwerking met grote farmabedrijven getest in fase 1 klinische studies. De basis van Protinhi Therapeutics wordt gevormd door proteaseremmers die eerder in de Rutjes groep zijn ontwikkeld (Feiters, Rutjes) en inmiddels hebben geleid tot een preclinical candidate tegen Dengue. Verder zijn in de Rutjes groep zogenaamde pantothenamides ontwikkeld (Rutjes, Schalkwijk), die naderhand doorde Radboud-UMC spin-off TropIQ in samenwerking met Medicines for Malaria Venture (MMV) verder zijn ontwikkeld tot een clinical candidate, die in de komende maanden in fase 1 kliniek zal worden getest.

Beoogde exploitatie

Op het moment dat er Leads beschikbaar komen zullen deze (en de bijbehorende IP) in eerste instantie aan het management van Azafaros voorgelegd worden. Mocht deze partij niet geïnteresseerd zijn zal een nieuwe academische biotech spin-out overwogen worden. Het licht in de lijn der verwachting dat de geneesmiddelen in Nederland, bijvoorbeeld bij Symeres, geproduceerd gaan worden; dit vanwege de intentie om deze PharmaNL partijen in een vroeg stadium bij het programma te betrekken.

Human capital

Indien succesvol zullen de twee ontwikkellijnen nieuwe Leads voor fase 1 klinische studies opleveren. Op dat moment dienen er routes voor de synthese van de Leads onder GMP-condities ontwikkeld te worden (2 fte, WO, 1 jaar, voor iedere Lead) en benut te worden voor de productie van de Leads op kilogram schaal (4 fte, HBO, 2 jaar, voor iedere Lead).
EN DAN STEL IK VOOR DIT UIT TE BREIDEN MET DE ACTIVITEITEN, IN ALGEMENE ZIN, ZOALS DIE VOOR EEN FASE 1/2 STUDIE GEDAAN WORDEN, WERK BIJ CHARLES RIVER EN ZO – WAAR GEEFT AZAFAROS NU ZIJN GELD AAN UIT EN HOE VERTAALD ZICH DAT IN FTE (heb ik allemaal geen verstand van).

WP1-3: Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling
☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Sjaak Neefjes is main applicant. For the development and production of N,N-dimethyldoxorubicin and aclarubicin, we have the following consortium members operational.

1. 5.1.2e (KWF/LUMC): 5.1.2e
2. 5.1.2e LIC, Leiden): 5.1.2e 5.1.2e
3. 5.1.2e Symeres, Groningen): 5.1.2e
4. 5.1.2e (LUMC, Leiden): 5.1.2e
5. 5.1.2e (NIHM, Flevoland): 5.1.2e
6. 5.1.2e (Turku, Finland): 5.1.2e
7. AvL Pharmacy (Amsterdam): QC and release drugs.
8. Olon spa (Milano): GMP production API N,N-dimethyldoxorubicin.
9. Concord (Ahmedebad, India): GMP fermentation and production API aclarubicin.
10. Junmin Li (Shanghai, China): clinical studies AML patients with aclarubicin.
11. KWF (Amsterdam): sponsoring Phase III trial for aclarubicin.
12. Charles River (Leiden, Den Bosch): tox studies N,N-dimethyldoxorubicin.

Beknopte projectbeschrijving

- Anthracycline anti-cancer drugs are cornerstones in cancer therapies and are very toxic
- Cardiotoxicity is the major side effect and is treatment limiting.
- We have identified two drugs that are not cardiotoxic and thus allow treatment of relapsed cancer patients for whom no other treatment options are available.
- These drugs have a poor patent position and investors do not have any interest in developing these.
- We propose a new model including patient organizations (KWF), academia and investors as shareholders in an SME aimed at producing such drugs at low costs. As these drugs are difficult to make, other parties will simply buy such drugs from our SME rather than investing in own development.
- We aim to build up academic experience in the steps required for GMP production, and downstream activities (tox studies, PK/PD, stability etc) to produce a registration file for EMA. The basic material has to be handled and distributed which would require a Drug Distribution facility that is able for robotic handling, freezing and lyophilization and storage for Class A drugs, which are the most harmful drugs.
- Investment in the last steps in drug development and a drug distribution center will yield a new Dutch Pharma based on 2 active cancer drugs with unmet need for cancer patients.

At present, cancer patients are treated with max 6 courses of anthracyclines, because of the accumulated cardiotoxicity risks. Treatment is thus limited due to the side effects! We have developed two variant drugs that have lost this side effect and can be used for relapsed cancer patients with no further treatment options. There is a clear unmet need for the two drugs that we aim to generate.

The patent position is poor (aclarubicin has been registered in Europe until 2004). However, this also limits the risks of an unsuccessful drug! Since these drugs are difficult to make, competitors will not embark on their production as long as the profit in making these is limited (thus resulting in low cost drugs). This is our market strategy.

We aim to generate a new Dutch Pharma based on these two active cancer drugs, *N,N*-dimethyldoxorubicin and aclarubicin for respectively solid and blood cancers. The company will have the registration files and will have a unit to distribute the drugs in 25 mg vials followed by lyophilization, stability control and storage for distribution by other parties. Registration of the drugs will be in the EU, UK, India, China, Japan and the USA. Protection for use as Orphan drugs will be acquired where possible.

The company will then produce low cost detoxified versions of a major class of anti-cancer drugs. The sales volume of anthracyclines like doxorubicin is currently around 1.4 billion dollar, which illustrates the economic potential of detoxified forms of this drug.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

The project is developing two detoxified anthracycline cancer drugs: aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. These are in different phases of development.

1. Aclarubicin. This compound is used in Japan and China in the treatment of AML and other blood tumors. It is made by fermentation and the only producer of this compound has terminated production. This implies that we are the only producers in the world. We have clinical data from Shanghai on relapsed AML patients showing that aclarubicin based treatment is superior to any other treatment currently available for relapsed AML patients. This includes Venetoclax that costs 85K€ annually per patient and yields about a 6 months increased life expectancy. Aclarubicin showed a 45% 5 years survival of relapsed AML patients in Shanghai, which is spectacularly better.
   NIHM (including Neefjes and Grimmelikhuysen) owns the bacterial strains and fermentation procedure. We have GMP produced by fermentation about 400 gr of aclarubicin that is ready for shipping to the Netherlands. The original European registration file is obtained. In a KWF sponsored project, the QC of the API is done at AvL and a multicenter Phase III trial for relapsed AML patients is already organized. This is important for confirming the results obtained in Shanghai but also to convince clinicians to the superiority of aclarubicin (as part of the CAG therapy) in the treatment of relapsed AML patients. This will also be a basis for testing the effects of aclarubicin for other indications.
2. *N,N*-dimethyldoxorubicin. This drug has originally been made by NCI who tested it in cell culture, mice, rats and rabbits. A limited cardiotoxicity was reported in all cases and development stopped here, likely because they failed to find the route to scaled up GMP production. We generated *N,N*-dimethyldoxorubicin to show that it does not generate DNA breaks which also eliminates a second side effect of current anthracyclines; therapy induced second tumor formation. We showed the absence of cardiotoxicity in mice and human cardiomyocyte cultures and the safe use after max dose of doxorubicin. We also showed that full anti-cancer activities were maintained. We then developed the GMP synthesis route and are now negotiating with Olon spa (Milano) for the production of 1 kg of *N,N*-dimethyldoxorubicin. We will aim to test this drug in patients that have tumors strongly responding to doxorubicin and that are out-treated due to the accumulated maximal dose of this drug. We are working on the exact schemes for the pretox studies and are preparing a clinical Phase I/tox protocol for relapsed soft tumor cancer patients as well as osteosarcoma and SCLC and mesothelioma. These activities may be sponsored by KWF and KiKa, who will possibly participate as 'investors'.

We anticipate to have **TWO** cancer drugs in patient studies in 2022. Aclarubicin is a low risk activity as there is already clinical efficacy data on relapsed AML patients available. *N,N*-dimethyldoxorubicin should be considered a medium risk activity as this compound is safe in various species and shows a biodistribution and activity similar to doxorubicin but is not (yet) tested in human. For both compounds there is unmet need for many cancer patients.

Huidige status van het project

We have identified two cancer drugs with unmet need for blood cancer patients and solid tumor patients. Aclarubicin has been registered before in Europe and extensively tested for AML and show superior effects on relapsed AML (by our studies with Junmin Li in Shanghai). *N,N*-dimethyldoxorubicin has been studied in many species except human and shown to lack the major treatment limiting side effect, cardiotoxicity. This implies that many relapsed patients after maximal dosing of the current anthracyclines can use this drug potentially even in a more chronic manner.

There is no strong patent position on the chemical structure but -as we are the only ones producing these drugs- can be build on indications either as a single drug or in combination therapies. The drugs are also difficult to make, which limits the competition and -when priced mildly- will not attract other companies. They then tend to buy it from the producer who also owns the registration.

The net result is the production of two complementary broad acting cancer drugs with unmet need. By developing these in a semi-academic setting, the costs for clinical trials will be limited and first-in-man studies can be performed in Dutch hospitals.

The drugs are at different phases of development and it is anticipated that aclarubicin can be prepared for market introduction within 2-4 years while *N,N*-dimethyldoxorubicin will require more clinical studies and will follow market introduction some 2 years later. Both drugs will be discussed separately below.

Aclarubicin.

Aclarubicin is an anthracycline that was produced in Japan and had been registered in Europe for the treatment of relapsed AML. Studies in Denmark reported that aclarubicin performed better in the treatment of AML than the standard anthracyclines, which has been observed in many studies in China as well. All studies were performed on the use of aclarubicin in first line. A number of small studies shown a 60% complete response when aclarubicin (in the form of CAG therapy) was used for relapsed AML patients. We have shown that aclarubicin lacks the two major side effects of anthracycline cancer drugs: cardiotoxicity and second tumors. It is safely used for elderly AML cancer patients in China. The latest data show that it has superior activity for relapsed AML patients with an overall 5 years survival of around 45%. This implies that there is a great unmet need and commercial opportunity for bringing this drug back to the clinic and by extension the market. This is especially urgent as the only producer of aclarubicin in Japan has stopped producing it due to production problems. We are then the only producer of aclarubicin in the world.

A small SME called NIHM (with Neefjes, Grimmelikhuysen, van Veen and Kummer as shareholders and founders) has started with the development of aclarubicin. NIHM associated with Kristiina Ylihonko who had the bacterial strains for production of GMP aclarubicin and the fermentation procedure. For a share in the sales, she transferred the ownership of strains and fermentation methods to NIHM. NIHM subsequently produced aclarubicin at Turku university in Finland to ensure that the method and strains were indeed making aclarubicin proper. An API producer was found in India (Concord) that also produces many other drugs under GMP including doxorubicin and a contract for the production of aclarubicin was negotiated. Concord has started producing aclarubicin and -with support from Ylihonko, Neefjes and others- has the production under control albeit that the yield should be increased. At present (October 2021), the last and most easy step is being done (making a salt of aclarubicin) before the compound can be shipped to Europe for clinical testing in a KWF sponsored multicenter Phase III study on relapsed AML. The procedure for clinical testing (including validation of procedure, release by Pharmacy, the written clinical protocol etc) are all under control.

Beoogde projectactiviteiten

The procedure for clinical testing (including validation of procedure, release by Pharmacy as IMP, stability testing of clinical product, the written clinical protocol for a Phase II/III study etc) are all been in place.

In order to prepare aclarubicin as a commercial product, we have to make a number of defined steps.

1. Improving the yield of production of aclarubicin. This involves further discussions about one step in the procedure that is not sufficiently efficient and should increase yield some 4-fold.
2. Registration of aclarubicin. We are building up the expertise to generate a proper registration file with support of experienced third parties. This also includes discussions with EMA on the clinical study protocol and supportive data.
3. Discussions with parties on the costs of aclarubicin. This involves both shareholders and regulatory parties, depending on country.
4. Providing aclarubicin for further testing by academic hospitals on other blood-born tumors to expand indications.
5. Establishing an SME for the aliquoting of aclarubicin in vials, including lyophilization and storage for distribution and sales (by other parties).

Points 2-5 are generic and also apply to *N,N*-dimethyldoxorubicin. A new company should obviously find a market name and ensures quality control both at the production and distribution phase. In addition, it will actively involves the participation of shareholders such as KWF and patient organizations in strategic decisions related to indications, distribution and costs of the drug.

***N,N*-dimethyldoxorubicin.**

N,N-dimethyldoxorubicin is developed by academic research of the Neefjes and Overkleeft labs. It was also made and further tested in the late 1980s by the National Cancer Institute (NCI) in the USA during attempts to generate a detoxified doxorubicin. We and NCI discovered the lack of cardiotoxicity of *N,N*-dimethyldoxorubicin in mice, rats and rabbits while the drug remained effective as an anti-cancer drug. NCI development stopped after animal testing, likely as they failed to find the procedure for GMP synthesis of the drug. Overkleeft and Neefjes hired Symeres (Groningen) for support in the development of the procedure for GMP synthesis of *N,N*-dimethyldoxorubicin starting from doxorubicin. This scheme gives a 50% yield with a purity of over 97%. We are working on the last improvements of this procedure and in discussion with CBG and EMA on the procedures and the development and production of an acceptable Registration file.

N,N-dimethyldoxorubicin would be of unmet need for relapsed cancer patients with tumors that responded favorably to doxo- or daunorubicin treatment. These are many tumors including soft tissue tumors, bone tumors (osteosarcoma), asbestos cancer and many more. In addition, it is an option that *N,N*-dimethyldoxorubicin can be used for old cancer patients with a poor cardio status, patients that are now excluded from optimal treatment with anthracycline drugs. This implies that there is an unmet need as well as a commercial opportunity.

Again, the patent position on the chemical compound is poor. But protection on applications, formulations and orphan drug status can be obtained. In addition, producing and providing *N,N*-dimethyldoxorubicin at low cost would discourage competitors, as they have to produce a corresponding file at the same purity and under heavy safety levels as the starting material is highly toxic (Grade A).

The production and clinical preparation is to a large extent funded. Neefjes will use his Spinoza award for the production of around 1 kg GMP produced *N,N*-dimethyldoxorubicin. Neefjes, Overkleeft, Symeres and others are now negotiating with Olon spa in Milano for the GMP production of this compound. A testbatch will be made first for various tox, chemical stability and metabolic stability, PK/PD studies under GLP conditions as this will be used in the building up of the registration file. This will be sourced out to 5.1.2e At the same time preparations for a Tox/Phase I study of *N,N*-dimethyldoxorubicin for soft tumor relapsed cancer patients as well as mesothelioma patients will start. This implies preparations for the testing and release by Pharmacy as well as the preparations

for testing PK/PD and metabolites from *N,N*-dimethyldoxorubicin in patient serum. After kilogram production of *N,N*-dimethyldoxorubicin, the clinical studies can start swiftly.
For the preparation of *N,N*-dimethyldoxorubicin as a commercial product, we have to make a number of defined steps.

1. GMP synthesis of *N,N*-dimethyldoxorubicin by Olon spa in Milan.
2. Test batch testing for tox and PK/PD, metabolites, stability and more by Charles River.
3. Generation of Registration file for *N,N*-dimethyldoxorubicin.
4. Release by Pharmacy of *N,N*-dimethyldoxorubicin for clinical studies
5. Tox/Phase I study of *N,N*-dimethyldoxorubicin for soft tissue tumors and other doxorubicin sensitive tumors.
6. If possible, protection of application *N,N*-dimethyldoxorubicin (orphan status) and formulation, combination therapies
7. Providing *N,N*-dimethyldoxorubicin for further testing by academic hospitals on other doxorubicin sensitive tumors to expand indications.
8. Aliquoting of *N,N*-dimethyldoxorubicin in vials, including lyophilization and storage for distribution, stability testing and sales by external company.

Projectbegroting & gevraagde financiering

This program is the result of extensive private and public funding. Aim is to establish an SME with both private and public funders as shareholders. This may include parties such as KWF to ensure cost control and -when revenues are available- to return these for further expansion of their research activities. The SME will then provide expertise and support of drug development that are the result of academic activities and fill a gap in the developmental program in The Netherlands.
Cost estimates.

1. The GMP production of aclarubicin by Concord followed an investment of NIHM of around 1M€ and will require another 200K€. This is privately funded.
2. Improving the yield of aclarubicin production. 150K€.
3. The testing and release of aclarubicin by the AvL Pharmacy cost around 150K€ and is supported by KWF (program grant to Neefjes).
4. The total costs for a Phase III study with aclarubicin for relapsed AML patients is also supported by KWF with a total investment of 1.5M€
5. Registration of aclarubicin is supported by Stichting Nationaal Farmaceutisch KennisCentrum for around 2M€.
6. Designing the GMP route for *N,N*-dimethyldoxorubicin was supported by Overkleeft and Neefjes and done with support of Symeres. Costs from their grants: 100K€
7. Production of 1 kg GMP *N,N*-dimethyldoxorubicin by Olon spa is likely around 1.5M€ and is supported by a Spinoza grant by Neefjes.
8. Pretox, PK/PD, metabolite etc testing by Charles River will cost around 700K€ and we have submitted an application (on request) to KWF and KiKa for support. This will also include the testing and release by AvL Pharmacy (another 150K€).
9. Testing *N,N*-dimethyldoxorubicin in the clinic. The KWF/KiKa program will support further investment including a tox/Phase I trial on soft tissue and osteosarcoma patients in the LUMC in Leiden. The cost are around 1M€. If successful, we will start a Phase II trial and expand the indications of *N,N*-dimethyldoxorubicin to other doxorubicin sensitive tumors (such as mesothelioma) and patients with a poor heart conditions, mainly elderly patients.
10. Building an SME for the production, storage and sales of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. Both drugs are toxic and then need robots for aliquoting in vials, lyophilization and storage under Toxicity Grade A safety conditions. This SME will also have all expertise for the further development of drugs from academia, after selection for interesting ones. The facility has to be build with dedicated equipment. This

has to be done according to all national and international regulations and will take certainly 2 years before becoming operational. The costs to build such an SME will be around 3M€ and we need around 2 M€ to allow the team to work before the first revenues can be expected.

Projectplanning

We expect to have at least one compound -aclarubicin- sufficiently tested for market entry. The testing is important to show colleagues the use and response to aclarubicin, which is also essential to get a market position. We expect that aclarubicin will be available for these studies early 2021 and that we will have sufficient clinical data within 1-2 years for a publication (albeit that we have already strong retrospective 5 years survival data on aclarubicin as part of CAG therapy with relapsed AML patients).

Commercial production of aclarubicin can then start in 2024. This implies:

1. That we finance a distribution facility/SME for aliquoting, lyophilization and storage.
2. That we establish interest for aclarubicin and a merge with a company with a sales activity. This has to be negotiated.
3. That we have a Registration file and protection of aclarubicin for treatment of relapsed AML patients in the company (Orphan status). We will go for an FDA and EMA approved status.
4. That we have a structure in place with representation of private and public investors, a board with experience in the different steps for drug approval and further commercialization.
5. We have to train personal for this activity.

N,N-dimethyldoxorubicin will follow suit after the Phase II studies are successfully completed. This implies that within 4-8 years a viable Pharmaceutical company selling **TWO** cancer drugs under low costs will be established in The Netherlands. The investment requested will be 5 M€ for building a distribution center with dedicated personnel for the GMP handling of the drugs and the commercial development. Revenues will be generated and the mix of private and public support will be a basis for other drugs -that will not be developed because of patent reasons or low patient numbers- may follow a similar route to development. The company has all expertise for supporting the steps between bench-and-bedside.

Projectbegroting & gevraagde financiering

The development of the two drugs is at a later stage. Additional funding is requested for:

1. Improving yield production aclarubicin: 200K€
2. Production of 2 kg aclarubicin: 700K€
3. Legal advice, EMA, FDA registration etc will be considered investment by NIHM or other parties. We will use -if possible- academic legal support to reduce costs and build expertise.
4. Building a Facility for aliquoting the Class A drugs in vials, followed by lyophilization and storage (estimated costs will be around 3 M€).
5. Manning the company. While our intention is to team up with an existing Pharmacy, where we will share/borrow expertise, we will also need some additional dedicated personnel (and we will have to pay for the time of the 'borrowed' personnel). We expect that support for 5 years will be sufficient to arrive at a point where the company is making revenues. The costs will be 1-2M€ for CEO and other hired or fully connected personel.

Total costs to allow establishing a viable Pharmaceutical company in a new segment in medicine (poorly patentable drugs) and with 2 bioactive drugs with unmet need will be: 5M€

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Aclarubicin is developed by NIHM, a small SME. This is an investment by Neefjes and three other persons that have in total now contributed over 1M€ in this activity.As mentioned above, the patent position limits interest of investment funds. Yet, this also allows full control of the development and location of activities that result from the development of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. A new Pharma will then be located in the Netherlands.

KWF is interested in a model where their grants are considered investment. If they are shareholders in these activities, they can support further testing in the Netherlands academia but also have a say in the pricing of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. This model is currently further developed and may act as a template for other academically developed drugs where the profits are limited due to low patient number, patent position or cheap (more toxic) alternatives.

Important in this model is that it does not compete with Pharma as it focuses on a drug category that is not yielding high profits. Low profits (100M€ orso) will not be of interest for most Pharma to start their own development as the drugs are difficult to make and toxic. Patients do not care whether a drug is patented or not. In addition, this is -in pharmaceutical terms- a low risk project. The activity and safety of aclarubicin is already well established. *N,N*-dimethyldoxorubicin is also safe upto rabbits and bioactive. It is already extensively studied and unlikely to fail in human studies. We believe that this will be an example for an expertise center and production center (that you need to have for in human studies) that will further support Academic development of drugs in the Netherlands.

Project locatie

The clinical work will be organized by LUMC in Leiden but involve many Dutch Academic Medical Centers. The SME/Company will be located in a biocentre with sufficient knowledge of sales of drugs and quality/regulation issues. Since the private and public investors have control on the SEM, this will be located in the Netherlands to also ensure that knowledge about the various steps between bench-and-bedside is maintained. Building the new activity along Innogenerics in Leiden would be an option.

Shared research infrastructuur behoefte

There is no commercial facility for handling potentially toxic (Grad A) drugs like aclarubicin or *N,N*-dimethyldoxorubicin in the Netherlands. This has to be build and is the purpose of this proposal.

This can be part of shared infrastructure, which means that the facility will be located next to other drug aliquoting facilities where the expertise in administration, QC and distribution can be shared. This would result in an activity that runs more swiftly with better quality control. But the SME will also ensure build up knowledge and expertise in the bench-to-bedsite pipeline for viable drug candidates. The public-private structure will ensure access to academia with candidate drugs of a type that are not of interest to private parties but still critical for patients (as in our examples). If revenues allow, it will also start of semi-academic program aimed at improving drugs that are too cheap to be considered by other parties. The SME is therefore not competing with Big Pharma but simply acting as an add-on to Academic drug discovery and improvement to support the development beyond the lab bench.

Incubator support

The team involved in this initiative has already managed to do the original discoveries and bring the process to GMP manufacturing. The next steps require further commercialization into a viable SME to produce the cancer drugs and make them available to all relevant cancer patients. This requires further professionalization and dedication to aliquoting, storing and selling the drugs. This will be a viable basis for a drug company specialized in a segment not of interest to the big Pharma; new but also cheap drugs to ensure that competitors will not be interested in making these. The patent is in principle the pricing (albeit that we will generate also other forms of protection).

.

Beoogde exploitatie

The aim of this proposal and all activities that have already started over the last 6 years, is to establish a new Pharmaceutical company focused on drugs with a poor patent positions or drugs that do not get any interest from Pharma (as they may be too cheap or for a small patient group). The shareholders are private and public, implying that Academia and Disease organizations such as KWF participate in the company. KWF investment in trials would then -for example- be retumed in shares in such a company. If revenues will be generated, this would then return to the various shareholders. This is the only way to finance and support development of drugs with a poor patent position, but of clear and immediate benefit for patients (as in our examples).

While the basic materials can be made in India or Italy, the company will be located in the Netherlands as local shareholders have a majority stake. The company than includes a distribution center for the two cancer drugs (and hopefully expanding). These will yield revenues (as they are of unmet need for many cancer indications) and ensure a viable company after some 4-8 years. The company will also ensure the knowledge and the stakeholders will ensure a focus on supporting other drug candidates from the bench to the clinic. The gap in knowledge is currently a limiting factor in academic drug development and will be filled in this initiative. If revenues allow, the company can also expand their activities and actively supporting such developments in collaboration with the Dutch Academia for research and Academic University Hospitals for clinical testing. It should be noted that Academic research and clinical testing will be considerably less expensive in such a construction.

A major investment will be done in establishing an aliquoting facility for Grade A drugs as the basis for a new Pharma specialized in drugs that are not of interest for competing Pharma. The manning of such a facility is quite extensive but we aim to locate next to an existing drug aliquoting facility and simple hire their expertise for various steps in establishing the facility, in the legislation for this facility and for running the facility. We will pay for hiring these people by either direct payment for the hours invested in our facility or by simply paying in shares. We will have a steering board to overlook the building up of the facility and the Pharma company under correct conditions. The operation will be run by an CEO with experience in building such facilities supported by 2 fte for administration and legislation issues. 1 fte is experienced in the full pipeline between academic identification of drugs and the steps towards the clinic. He/She will give advice to other academic partners that have interest in these steps and the facility can then invest in such activities as shareholder and ultimately support the drug to patient step through their production facility for new low cost academically developed drugs. The CEO will also be involved in the communication and activities of the companies where the raw materials are being produced and the clinics where these are tested. Later in the development we will hire personnel dedicated to run the aliquoting etc activity. We will have time to train such people in the other company that make the raw materials.

These different steps are expected to establish a viable SME with drugs that otherwise would not be developed for patients. We expect it to expand, certainly when the activities of the two cancer drugs are being realized by scientists, clinicians and patients alike.

WP1-4: Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

WP 1.4 Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium

Afdeling Kindergeneeskunde, UMCG (**hoofdaanvrager**), Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, UMCG, Afdeling Hepatologie en Gastroenterologie, UAMC, Afdeling Endocrinologie, LUMC

Beknopte projectbeschrijving

Doel van dit project is om via gerichte pre-klinische studies in innovatieve cel systemen, organoïden, "liver-on-a-chip" en gehumaniseerde muismodellen en klinische studies bestaande toepassingen van geneesmiddelen (bijvoorbeeld 3-hydroxyboterzuur en natriumfenylboterzuur) door te ontwikkelen voor daadwerkelijke plaatsbepaling en registratie voor zeldzame ziekten **(Lijn 1** en i.s.m. **WP2.1)**. Genezing van betreffende erfelijke ziekten is tot op heden niet mogelijk. Innovatieve toepassingen gebruik makend van CRISPR/Cas9 technologie en orgaan-specifieke gen-editing bieden hiervoor mogelijkheden, met name voor ziekten met oorsprong in de lever (**Lijn 2**). In deze lijn zullen deze technieken verder worden ontwikkeld en getest in gekweekte cel, orgaan modellen en in preklinische muismodellen voor glycogeen stapelingsziekten (GSDs) en Progressieve Familaire Intrahepatische Cholestase (PFICs). Samen met **WP2.6** worden nieuwe afgiftesystemen ontwikkeld om het CRISPR/Cas9 systeem effectief naar de lever te brengen om deze zeldzame ziekten te behandelen. Opgebouwde kennis en ervaring om het genoom van levercellen d.m.v. het CRISPR/Cas9 systeem aan te passen kunnen vervolgens worden toegepast bij andere, meer voorkomende metabole aandoeningen, zoals erfelijke dyslipidemieën.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

- Maatschappelijke impact:
  - Impact van aangeboren stofwisselingsziekten op kwaliteit van leven (healthy ageing) van patiënten en hun omgeving is enorm en zal worden verbeterd door betere behandelingen
  - De beschikbaarheid van donorlevers voor transplantatie van patiënten met erfelijke leverziekten is zeer beperkt en 20% van de patiënten op de wachtlijst overlijdt vroegtijdig?
  - Weesgeneesmiddelen en specialties komen tegen aanvaardbare tarieven beschikbaar
  - De productie en beschikbaarheid van deze geneesmiddelen houden we in NL zelf in de hand (zie ook WP1.1 en WP2.1)
- Economische impact:
  - Huidige kosten voor (levenslange) behandeling van zeldzame ziekten zijn over het algemeen zeer hoog
  - Levertransplantatie kost ~0.5 mio/patient en vereist vervolgens levenslange behandeling met een grote kans op afstoting
  - Kennis Expertise Centra UMC wordt via dit WP omgezet in waarde (zie WP1.1 en WP2.1)
  - Een faciliteit om nieuwe gen-bewerkingsmethodes en afgiftesystemen op te zetten om ernstige erfelijke metabole ziekten te behandelen en om nieuwe preklinische modellen te generen om ziekteprocessen beter in kaart te brengen.
  - Door met NLse partijen te werken wordt (API's, dienstverleners, ziekenhuizen) het ecosysteem zelfvoorzienend

Huidige status van het project

UMCG is NL/EU-expertise centrum voor diverse erfelijke stofwisselingsziekten en cholestatische leverziekten en het enige centrum in Nederland voor levertransplantatie bij kinderen. UMCG is eerste centrum in EU waar gentherapie voor GSD type Ia wordt toegepast en is leidend in diverse internationale consortia of gebied aangeboren stofwisselingsziekten en cholestatische leverziekten. Binnen kaders van langlopende onderzoekslijnen zijn innovatieve modellen (iHEPs, organoïden, gehumaniseerde muismodellen) ontwikkeld waarin (nieuwe) geneesmiddelen worden getest. Met partners is in diverse consortia (TI Pharma, DCVA, NWO) reeds productief samengewerkt.

Klinische Farmacie en Farmacologie/Apotheek UMCG, in samenwerking met partners (andere UMCs en apotheek A15), produceert diverse "speciality" geneesmiddelen met potentie voor behandeling van zeldzame ziekten: in samenwerking met WP2.1 wordt een platform gecreëerd voor innovatie, pre-klinische en klinische testen/onderzoek, farmaceutische productontwikkeling tot registratie, waarbij WP1.4 zich initieel pre-klinisch en op basis van POC klinisch zal richten op een selectie van (bestaande) stoffen voor specifieke aandoeningen.

Research Laboratorium Kindergeneeskunde heeft veel ervaring opgebouwd om het genoom van levercellen met behulp van CRISPR/Cas9 technologie aan te passen. Op dit moment wordt er vooral gebruik gemaakt van adeno-associated virus (AAV), een veel gebruikt afgiftesysteem voor gentherapie. Dit systeem zal worden ingezet in pre-klinische proof-of-concept studies. In kader van WP2.6 zal worden gewerkt aan een nanopartikel-gemedieerd afgiftesysteem.

Beoogde projectactiviteiten

Lijn 1

1. Initiële en aanvullende studies naar effecten re-purposed drugs (bv natriumfenylbutyraat in PFIC, 3-hydroxyboterzuur in GSD type 3a en empagliflozine in GSD type Ib) in bestaande *in vitro* en *in vivo* pre-klinische modellen als onderbouwing van klinische toepassing en noodzakelijk voor o.a. doorontwikkeling en registratie in WP2.1.
2. Opheldering van werkingsmechanismen van re-purposed drugs in combinatie met standaard therapie in specifieke experimentele modellen
3. Uitvoeren van POC klinische studies en eventueel vervolg klinische studies met als doel voldoende data te genereren voor het registratiedossier van het geneesmiddel voor betreffende zeldzame ziekte (i.s.m. WP2.1).

Lijn 2

1. Ontwikkelen en validatie van methoden om GSD/PFIC-mutaties te repareren middels gen-editing technologie.
2. Doorontwikkeling huidige preklinische GSD en PFIC-muismodellen en "proof-of-concept" testen van gentherapie met behulp van AAV-systeem
3. Ontwikkelen van lipide nanopartikels (LNP) als nieuwe CRISPR/Cas9-afgiftesysteem naar de lever en het *in vivo* testen van dit systeem.
4. Initiëren van eerste POC-studies in patiënten

Projectplanning

Lijn 1

Fase 1: Definitie van meest kansrijke weesgeneesmiddelen voor testen in preklinische modellen van GSDs en PFICs, gebaseerd op voorwerk en genotype-fenotype relaties en testen van 3 middelen in bestaande modellen (jaar 1 en 2)

Fase 2: Doorontwikkeling en karakterisatie van GSD en PFIC-muismodellen (jaar 1 en 2, samen met Lijn 2)

Fase 3: Testen van 2 weesgeneesmiddelen in specifieke modellen van GSD en PFIC (jaar 3 en 4)

Fase 4: Klinische ontwikkeling (jaar 4-6)

Lijn 2

Fase 1: Synthese van gRNAs en reparatie templates en testen van reparatie in cel systemen zoals iHeps en organoïdes van GSD I / PFIC patiënten (jaar 1)

Fase 2: Doorontwikkeling en karakterisatie van preklinische GSD I/PFIC muismodellen (jaar 1 en 2)

Fase 3: Ontwikkelen van LNPs als nieuwe afgiftesysteem (met WP2.6) en testen van het systeem in muismodellen (jaar 1, 2 en 3, 4)

Fase 4: initieren van klinische trials (jaar 4)

Projectbegroting & gevraagde financiering

4 fte 4 jaar, post-doc: €1.520.000,-

2 fte 4 jaar technician: €540.000,-

2 fte 4 jaar PhD student: €500.000,-

Bench fees labwerk: €100.000,-

Kosten in vitro experimenten (differentiëren iHEPs, organoïden, "liver-on-a-chip"): €250.000,-

Ontwikkeling muismodellen: €60.000,-

Kosten dierexperimenten: €50.000,-

Ontwikkeling en synthese, testen van gRNAs and reparatie templates in cellen: €30.000,-

Ontwikkeling en in vivo testen van LNPs: €150.000,-

Klinische ontwikkeling (lijn 1): €2.000.000

Totaal : €6.200.000

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Zowel op gebied van metabole stofwisselingsziekten als cholestatische leverziekten is er intensieve samenwerking met het bedrijfsleven, zowel op niveau startup biotech, MKB als big pharma. De UMCs (UMCG, UMCU, Radboud UMC, ErasmusMC) investeren mee in een gezamenlijke faciliteit via Apotheek A15 voor de registratie van geneesmiddelen. Er is een directe lijn met het investeringsfonds Pharma Connect Capital waarin NOM, provinciefonds Groningen en UMCG samenwerken en dat als doel heeft te investeren in o.a. vroege fase ontwikkeling van geneesmiddelen.

Project locatie

Research Laboratorium Kindergeneeskunde (www.labpediatricsrug.nl)

Klinische Farmacie en farmacologie/Apotheek UMCG

Beatrix kinderziekenhuis en netwerk van centra voor klinische studies

Shared research infrastructuur behoefte

Infrastructuur Centrale Dienst Proefdieren, UMCG

Beschikbare CRISPR/Cas9-, organoïden- en massaspectrometrie faciliteiten, UMCG

Alle analytische methodologie, proefdier-technische aspecten en celkweek technieken zijn operationeel

Weesgeneesmiddelen platform ism WP1.1

Apotheek A15 ism WP2.1

Nanotechnologie ism WP2.6

Incubator support

Interacties met potentiele private partners worden ondersteund door het Center for Development and Innovation (UMCG), Pharma Portal BV en Biomarker Bay BV, allen onder de vlag van het UMCG. Betreffende diverse aspecten van publiek-private interacties wordt gebruik gemaakt van de infrastructuur van de Healthy Ageing Campus Groningen en contacten met de Life Cooperative Groningen

Specifiek ondersteuning op gebied weesgeneesmiddelen onderzoek is gewenst tijdens latere fases van dit project

Beoogde exploitatie

Voor lijn 1 kan voor levering gebruik worden gemaakt van NL MKB bedrijven, de uiteindelijke formulering en levering door Apotheek A15 (of spin-off van A15)

Human capital

Voor uitvoering van dit project zijn 4 post-docs (WO) met substantiële ervaring in geneesmiddelen onderzoek en moleculaire technieken benodigd – carrière mogelijkheden in dit veld zijn beperkt in NL waardoor opbouw van een nieuwe generatie onderzoekers en kennis in gevaar zijn. Deze posities bieden kansen om tekort te verminderen. PhD posities (WO) zijn relevant voor verdere uitbouw van het vakgebied. Voor de uitvoering van het klinische onderzoek is uitgebreide expertise beschikbaar al of niet in combinatie met locale CRO's.

Gezien de technische aard van het beoogde werk is aanstelling van gekwalificeerde laboranten (HBO) essentieel: ook hiervoor geldt dat ervaring met geneesmiddelen onderzoek en specifieke moleculaire technieken in NL behouden moet blijven

WP1-5: Therapeutische modulatie van de onstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

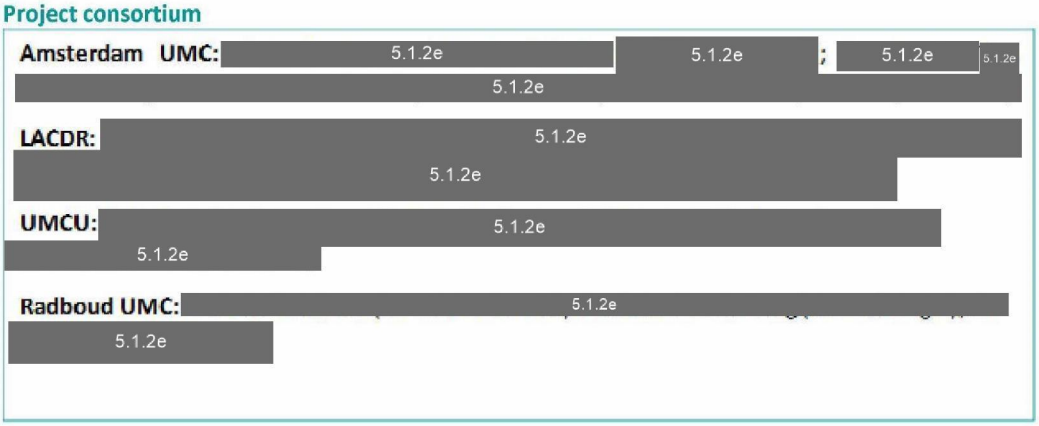
Project titel

Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium



Beknopte projectbeschrijving

Co-morbiditeit ten gevolge van hart- en vaatziekten is een groot klinisch probleem bij patiënten die leiden aan immuunziekten zoals reumatoïde artritis of psoriasis. Retrospectieve analyses van klinische trials geven een indicatie dat ingrijpen met biologics zoals monoclonale antilichamen soms niet alleen gunstig uitwerken op het ontstekingsproces onderliggend aan reuma maar ook op het ontstekingsproces onderliggend aan hart- en vaatziekten. Van bepaalde biologics, zoals een anti-TNF monoklonaal, zijn echter ook negatieve effecten op de uitkomst van hart- en vaatziekten beschreven. Gezien de cardiovasculaire co-morbiditeit is het van belang om het gunstige dan wel ongunstige effect van de behandeling van immuunziekten zoals reuma en psoriasis op het ontstekingsproces in hart- en vaatziekten nauwkeurig te bepalen. Het einddoel van dit project zal zijn om een biologic of nieuwe behandeling te identificeren die in beide ziekteprocessen een gunstig effect heeft op het ziekte verloop. Hierbij zullen we met in vitro modellen en ex vivo plaque weefsel een doelgericht advies kunnen opstellen welke behandeling ideaal is voor de groep van patiënten leidend aan immuunziekten, die een risico loopt op HVZ complicaties.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Cardiovasculaire co-morbiditeit is een duidelijk klinisch probleem voor patiënten die leiden aan ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en psoriasis. Aanpak van de ontstekingscomponent in deze ziektes vindt vaak plaats door middel van anti-inflammatoire biologics maar het effect van deze behandeling op cardiovasculaire complicaties is onbekend. Door te bepalen welk biologic een gunstig effect heeft op het verloop van zowel de ontstekingsziekten als HVZ kan een enorme winst in de gezondheidszorg worden geboekt voor de patiënten (vertegenwoordigd door Hartstichting, Reumafonds) maar economisch ook door een sterke verlaging van de gezondheidskosten die gepaard gaan met de complicaties van deze ziektes door bv langdurige arbeidsongeschiktheid. Andere economische baten zullen komen uit de ontwikkeling van geschikte biologics zoals monoklonale antilichamen, anti-inflammatoire geneesmiddelen en

Huidige status van het project

Het fundamentele onderzoek naar de ontstekingsstatus van cardiovasculaire (atherosclerose) patiënten is grotendeels afgerond en op basis daarvan zijn we aan het onderzoeken welke ontstekingsremmers (Biologics, vaccins) nodig zijn om de atherosclerotische ontsteking te remmen. De volgende stap zal zijn om deze data te combineren met soortgelijk geavanceerd onderzoek in patiënten die leiden aan immuunziekten als reuma en psoriasis en ontstekingsroutes te detecteren die aan het verloop van beide ziekteprocessen bijdragen. Hierbij zullen nu gebruikte therapieën die gebruik maken van ontstekingsremmende biologics worden geïncorporeerd in het onderzoek. Aan de hand hiervan kunnen we op zoek gaan naar een biologic of een therapeutisch biologic of vaccin ontwikkelen dat gunstig is voor de uitkomst van beide ziektebeelden. Hiervoor zullen de in de verschillende labs en klinieken reeds opgezette onderzoekmodellen en aanwezige patiënten cohorten worden gebruikt om de stap van data analyse naar selectie van een optimale therapie snel te kunnen zetten. Ook de voor de ontwikkeling van een therapie benodigde knowhow om humane proof-of-concept studies te verrichten is in ruime mate aanwezig in ons consortium.

Beoogde projectactiviteiten

Achtergrond

Patiënten met chronische, inflammatoire ziekten (b.v. reumatoïde artritis of andere auto-immuunziekten zoals psoriasis, systemische lupus erythematodes of vasculitis) hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Dit risico op cardiovasculaire co-morbiditeit ontstaat vooral door de ontwikkeling van slagaderverkalking (atherosclerose), een door lipiden geïnitieerde vaatwandontsteking, waarbij atherosclerotische plaques ontwikkelen die bestaan uit ophopingen van vet, immuun cellen en bindweefsel. Bij progressie kan atherosclerose leiden tot klinische complicaties zoals hartinfarcten, beroertes of orgaanproblemen zoals nierfalen. Hoewel dyslipidemie als oorzaak van atherosclerose tegenwoordig goed te behandelen is door cholesterolverlagende middelen, blijft in veel patiënten het risico op hart- en vaatziekten hoog; het 'residuele risico' en lokale vaatwandontsteking speelt hier waarschijnlijk een belangrijke rol in. Bovendien ondervinden patiënten die eenmaal een cardiovasculair event hebben gehad een sterk verhoogd risico op daaropvolgende klinische complicaties ten gevolge van atherosclerose, zelfs bij een adequate behandeling van het cholesterolgehalte. Recent is duidelijk geworden dat het remmen van de ontsteking die mede ten grondslag ligt aan atherosclerotische complicaties, nieuwe therapeutische mogelijkheden biedt voor het voorkomen van hart- en vaatziekten. Het verhoogde risico op hart- en

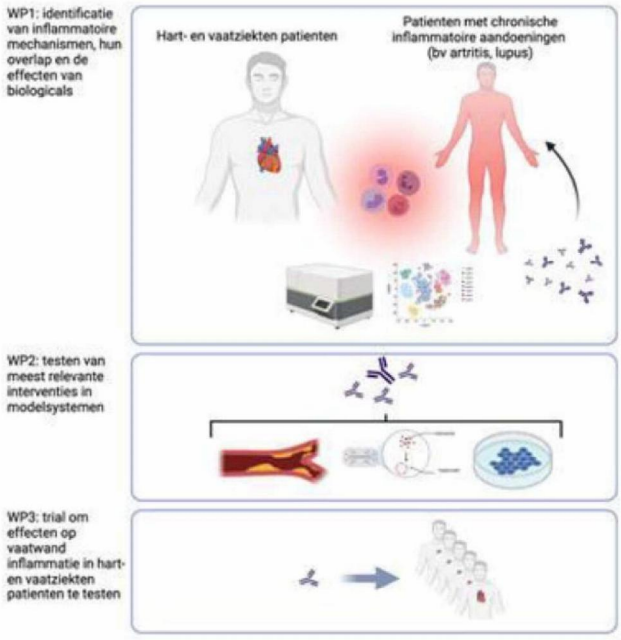
vaatziekten dat patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis ondervinden, suggereert dat er mogelijk een gemeenschappelijk ontstekingsmechanisme ten grondslag ligt aan beide ziektes of dat het ontstekingsproces van bijvoorbeeld de gewrichten het proces van atherosclerose kan versnellen.

Deze ontstekingsmechanismen in ziektebeelden als reuma, psoriasis en SLE zijn te remmen zijn door een scala aan anti-inflammatoire middelen, zoals monoklonale antilichamen ('biologics') die ontstekingsprocessen remmen. De voor deze ziekten gebruikte biologics zijn maar in zeer beperkte mate getest voor hun effect op hart- en vaatziekten. Recent is aangetoond in een fase III klinische trial, de CANTOS trial, dat behandeling van hart- en vaatziekten patiënten met het biologic Canakinumab (blokkade van IL-1beta, een medicijn toegepast in bepaalde patiënten met chronische inflammatoire ziekte) effectief was in het verminderen van cardiovasculaire ziekten. Andere anti-inflammatoire benaderingen (anti-TNF monoklonaal, methotrexaat) blijken echter geen gunstig effect te hebben op het verloop van hart- en vaatziekten. Aan de andere kant zijn vele andere anti-inflammatoire behandelingen met biologics, zoals monoklonalen gericht tegen ontstekingseiwitten zoals IL-17, IL-15 en IL-23, die bij de behandeling van RA effectief blijken niet getest voor hun effect op atherosclerose en HVZ.

Doel van het project

Overall willen we in dit project een adequate therapie op basis van een biologic ontwikkelen die gebruikt kan worden om de ontsteking die ten grondslag ligt aan auto-immuunziekten, zoals reuma, en de ontsteking in hart- en vaatziekten te remmen. Hierdoor willen we de cardiovasculaire co-morbiditeit in de patiënten die leiden aan immuunziekten sterk verlagen.

In WP1 van dit project willen we in humaan weefsel verkregen van reuma, HVZ, psoriasis patiënten in detail in kaart brengen welke ontstekingskenmerken en ontstekingseiwitten verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van chronische inflammatoire ziekten als voor hart- en vaatziekten om zo overlappende mechanismen te ontdekken (WP1). Vervolgens willen we analyseren hoe interventies op basis van biologics en andere nieuwe therapieën in chronische inflammatoire ziekten aangrijpen op deze in WP1 geïdentificeerde, gemeenschappelijke ontstekingsmechanismen. De laatste preklinische stap die we voorzien is om deze nieuwe kennis toe te passen in humaan relevante modelsystemen om effecten op zowel hart- en vaatziekten als de andere ontstekingsziekte(n) te kunnen kwantificeren (WP2). Het volgende stadium zal klinisch zijn: in proof-of-concept klinische trials laatste willen we (WP3) de meest succesvolle biologicals toepassen in patiënten met hart- en vaatziekten om daarmee de eerste stap te zetten naar nieuwe vormen van behandeling voor patiënten.



Werkpakketten en activiteiten

WP1: Identificatie van gemeen-schappelijke inflammatoire pro-cessen die bijdragen aan het hart- en vaatziekten als aan chronische inflammatoire aandoeningen.

In dit werkpakket willen we gebruik makend van de nieuwste technologieën zoals single cell RNAseq, multidimensional flow cytometrie en state-of-the-art weefselanalyse de inflammatoire processen in de verschillende ziekten in kaart gaan brengen. Gebruik makend van de

expertise van de verschillende partners (immunologie, celbiologie, bioin-formatica) en gecombineerd met verschillende unieke patiënten cohorten (bloedmonsters, lymfeklierbiopten, verschillende ontstekingsweefsels zoals synovium, huid- en nierbiopten, atherosclerotische plaques) die reeds beschikbaar zijn, te weten patiënten met reumatoïde artritis, systemische lupus erythematodes, vasculitis en atherosclerose, zullen we in detail in kaart gaan brengen welke cellen bijdragen aan de ziekten en welke ontstekingsmechanismen (cytokines, receptoren, cel-cel interacties etc.) bijdragen aan de verschillende ziektebeelden. We zullen ziekte-geassocieerde celsubsets definiëren, de onderliggende mechanismen die bijdragen aan het ontstaan van deze subsets bepalen en identificeren via welke interacties met andere cellen deze cellen bijdragen aan immuun- en inflammatie activatie in ziekte en daarmee ziekte verergeren. Daarnaast zullen we in patiënten die al behandeld worden met anti-inflammatoire geneesmiddelen, zoals biologics, analyseren hoe deze interventies de inflammatoire- en immuun mechanismen beïnvloeden en zo het ziekteproces afremmen of zelfs verslechteren. Dit werkpakket levert dus een atlas op van de belangrijkste inflammatie en immuun-spelers die bijdragen aan ziekte en levert dus handvatten die gebruikt kunnen worden om met biologics de gemeenschappelijke ontstekingsmechanismen te remmen en zo de het ziekte proces van hart- en vaatziekten en de overige auto-immuun ziekten te interveniëren.

WP2: Testen van biologics en andere ontstekingsgerichte therapieën in modelsystemen voor autoimmuunziekten en atherosclerose ontwikkeling.

Gebaseerd op de uitkomsten van WP1, gecombineerd met bestaande kennis en adviezen van een in te stellen 'therapeutics' adviescommissie zullen samen met de farmaceutische industrie biologics geselecteerd worden om te testen in relevante modelsystemen. Daarnaast zullen we op basis van de in WP 1 verkregen data ook protocollen ontwerpen om middels RNA-vaccins tolerantie in T cellen tegen gemeenschappelijke ontstekingseiwitten te induceren (zgn. therapeutische vaccins). De biologics zullen op 3 niveaus getest worden. Ten eerste worden humane cel-systemen (monocyt/macrofaag, T cel) gebruikt om effecten op inflammatoire en activatie parameters in kaart te brengen. Ten tweede zullen ze getest worden in complexere multi-cel systemen waarbij interacties tussen cellen worden bestudeerd, zoals een in vitro model voor de humane slagader. Ten derde zullen biologics getest worden in full-organ systemen waarbij atherosclerotische plaques uit hart- en vaatziekten patiënten worden behandeld met de biologics en de effecten op plaque activatie kunnen worden uitgelezen. Preklinische modellen waarin het effect van de geselecteerde therapieën in proefdieren die gecombineerd SLE en atherosclerose; reuma en atherosclerose of psoriasis en atherosclerose ontwikkelen worden onderzocht en zullen leiden tot selectie van anti-inflammatoire benaderingen die beide ziektebeelden gunstig beïnvloeden.

WP3: Validatie van biologicals in patiënten.

De meest veelbelovende biologics zullen vervolgens in proof-of-conceptstudies getest worden in patiënten die zowel leiden aan immuunziektes als hart- en vaatziekten. We zullen in deze studies kijken naar verschillende parameters die iets zeggen over het lokale ontstekingsproces in de vaatwand en de systemische inflammatie. In WP2 geselecteerde biologics zullen worden getest in een klinische trial (Amsterdam UMC, RUMC). Patiënten zullen worden gerandomiseerd en kortdurend worden behandeld met de geselecteerde middelen in een placebogecontroleerde studie. Gedurende de behandelperiode zullen verschillende metingen worden verricht die als maat dienen voor systemische en arteriële vaatwandinflammatie en immuunziekte gerelateerde inflammatie. Voor atherosclerose is het primaire eindpunt de arteriële opname van Fluorodeoxyglucose (FDG) gemeten met FDG-PET scan als maat voor vaatwandinflammatie. Tevens kan hiermee worden gekeken naar activatie van het beenmerg, waarvan ook bekend is dat dit gerelateerd is aan het ontstaan van hart- en vaatziekten. Ook zullen we uitgebreid kijken naar circulerende inflammatoire stoffen (cytokines, proteomics) en naar het fenotype van circulerende immuun cellen (met flow cytometrie, cytokineproductiecapaciteit).

Taakverdeling

Amsterdam UMC: 5.1.2e

5.1.2e **Universiteit Leiden:** 5.1.2e

5.1.2e

Deliverables

1. Inzichten in de inflammatoire processen die samengaan met chronische inflammatoire ziekten en hart- en vaatziekten.
2. Nieuwe interventie targets voor de gemeenschappelijke behandeling van hart- en vaatziekten en immuunziekten.
3. Modelsystemen om nieuwe interventies te testen.
4. Preklinisch geselecteerde biologics en nieuwe therapieën, die toepasbaar zijn voor de behandeling van de gevolgen van hart- en vaatziekten patiënten en auto-immuun ziekten.
5. Biologics die bewezen hebben vaatwand inflammatie in cardiovasculaire patiënten te verminderen plus de ontsteking in immuunziekten verminderen.Pagina-einde

Projectplanning

1-6-2022: start project

1-7-2026: einddatum (en doorstart van het project gezamenlijk met private financiering)

Projectbegroting & gevraagde financiering

Voor dit project zijn verschillende fases aan te geven (inclusief personeel):

Target identificatie fase: genetische en proteomics analyse (1.000.000 €)

IN vitro en ex vivo testfase van geneesmiddelen (1.000.000 €)

In vivo testfase in preklinische modellen (1.500.000 €)

Fase I/II testen: (1.000.000 €)

Het grootste gedeelte van dit bedrag zal ten laste komen van PharmaNL, maar we verschillende onderdelen worden ondersteund worden door de DCVA vanuit de bestaande consortia "GENIUS II" en "In Control" en Holland Health. Ook andere fondsen (zoals reumafonds) zullen hiervoor benaderd worden. Verder kunnen we door samenwerking met private partners de kosten voor de in vitro vaatmodellen verminderen (Mimetas, Charles River Leiden). Ook voor de kosten van te gebruiken biologics zal in samenwerking met de Farmaceutische industrie een reductie worden bereikt (Janssen biologics, Galapagos, Almirall, Oxitope)

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Voor de ontwikkeling en het testen van een specifiek biologic is interesse en private ondersteuning (Oxitope). De Hartstichting heeft ook door het GENIUS II en In Control project te kennen gegeven middels additionele financiering (Dutch Cardiovascular Alliance (DCVA)) bij te willen dragen aan de financiering van het testen en ontwikkelen van geneesmiddelen. Overige interesse zal moeten komen van ontwikkelaars van ontstekingsremmende biologics zoals bv. Janssen biologics en Almirall

Project locatie

Amsterdam UMC; Universiteit Leiden (LACDR); Radboud UMC en Utrecht UMC.

Shared research infrastructuur behoefte

Voor deze aanvraag is het grootste gedeelte van de infrastructuur bij de partners afdoende: faciliteiten voor genetische (single cell) analyse, cel kweek, ex vivo onderzoek aan atherosclerotische plaques, pre-klinische in vivo modellen voor atherosclerose zijn voorradig.

Behoefte aan shared infrastructuur: in vitro humane vaatwandmodellen voor atherosclerose en vaatwandontsteking (in combinatie met bedrijven als Mimetas, Charles River Leiden); toegang tot panels van ontstekingsremmende geneesmiddelen (monoklonale antilichamen, biologics). Genetische data analyse infrastructuur (toegang tot grote servers) zal ook noodzakelijk zijn.

Incubator support

a) Dit consortium bouwt verder op een cardiovasculair onderzoek consortium dat ruim 10 jaar onderzoek verricht aan het proces van atherosclerose op het gebied van immunologie aen genetische analyse. Dit team is ook betrokken geweest bij de uitvoering van klinische trials op het gebied van vaccin onderzoek en op het gebied van cardiovasculair onderzoek. Zowel in fase I/II onderzoeker gedreven trials als in deelname aan grote fase III trials. Voor dit onderzoek vindt frequent overleg plaats met private financiers.

b) Als consortium zijn we op zoek naar aangrijpingspunten voor geneesmiddelen en hebben meerdere biologics en vaccin benaderingen getest in in vitro en in vivo modellen voor atherosclerose, reumatoïde artritis, Lupus, vasculitis (SLE). Verder is ons consortium de laatste jaren actief geweest in het testen van geneesmiddelen in cardiovasculaire patiënten, inclusief anti-inflammatoire biologics gericht tegen oxidatieve stress.

c) Aanvullende steun zal vooral nodig zijn in het translatie project en contact met het bedrijfsleven om de samenwerking richting klinische trials en het gebruik van de (geregistreerde) biologics vorm te geven.

Beoogde exploitatie

De primaire toepassing zal zijn in de gezondheidszorg: verbetering van de gezondheidsstatus van de patiënten en vermindering van de uitgaven ten gevolge van ziekenhuisopname, operatief ingrijpen en langdurige arbeidsinactiviteit.

We richten ons specifiek op de mogelijkheid om bestaande biologics in te zetten voor de behandeling van hart- en vaatziekten complicaties bij patiënten die lijden aan onderliggende immuun ziekten zoals reuma, psoriasis, SLE en vasculitis. Indien we in deze nauw-geformuleerde patiënten groepen een gunstig effect op het verloop van hart- en vaatziekten kunnen aantonen, zal de stap daarna gemaakt kunnen worden om dezelfde aanpak te gebruiken voor de grote groep mensen die lijden aan hart- en vaatziekten ten gevolge van atherosclerose. Als aanvulling op de succesvolle behandeling van hoge cholesterol niveaus zal de impact op de volksgezondheid in Nederland potentieel zeer groot zijn aangezien 20-25% van alle mensen in Nederland overlijden aan cardiovasculaire complicaties

Human capital

Voor de uitvoering van dit project zal met name een beroep gedaan worden op mensen die een master of PhD bezitten in biomedisch onderzoek en analyse van grote sets aan biologische data. Voor het huidige project denken we aan de inzet van 5 fte gedurende 4 jaar. Hiernaast zullen we behoefte hebben aan HBO geschoold personeel voor een gedeelte van het preklinisch laboratorium onderzoek (2 fte gedurende 4 jaar). Voor stap 3 in het project, de proof-of-concept trials, zullen gedurende 2 jaar 2 fte artsen nodig zijn. Supervisie van het gehele project zal plaatsvinden door de betrokken stafmedewerkers.

WP1-6: Personalized translational drug safety assessment to minimize drug attrition rates.

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Personalized translational drug safety assessment to minimize drug attrition rates.

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium

5.1.2e

Beknopte projectbeschrijving

Het falen van kandidaat geneesmiddelen in de klinische fase van de ontwikkeling is een groot probleem. Het voortijdig stoppen van de ontwikkeling van geneesmiddelen, zogenaamde drug attrition, leidt niet alleen tot het later beschikbaar komen van behandelingsmethoden maar ook tot een enorm financieel verlies van eerdere investeringen. Er zijn verschillende redenen voor drug attrition: geen effectiviteit bij de mens, ongeschikte farmacokinetisch gedrag van kandidaat geneesmiddel, optreden van ernstige ongewenste bijwerkingen. Door het gebruik van proefdieren of dierlijk materiaal binnen het preklinisch geneesmiddelenonderzoek, is het vanzelfsprekend dat juist die parameters die vaak verschillend zijn tussen mens en dier, ook verantwoordelijk zijn voor drug attrition in de klinische fase. Het toepassen van technologie die het mogelijk maakt om in een vroeger stadium gegevens te verzamelen met humaan materiaal of zelfs in de mens, i.e. al tijdens de vroege preklinische fase, hebben daardoor een grote meerwaarde voor het verlagen van het risico van latere klinische drug attrition. In dit project zullen we technologieën en strategieën ontwikkelen en toepassen om vroegtijdig, voor het uitvoeren van kostbare klinische studies, te besluiten om ontwikkeling voort te zetten of te stoppen. In het project zullen we daarbij gebruik maken van bestaande inzichten over humane pathobiologie, humaan materiaal alsook vroege kleinschalige humane studies. Een focus zal liggen op het farmacokinetisch gedrag in relatie tot onvoorspelbare ongewenste effecten van geneesmiddelen, omdat deze generiek kunnen worden toegepast, ongeacht het te behandelen ziektebeeld.

Beoogde projectactiviteiten

In het project zullen we gebruik maken van bestaande kennis over humane pathobiologie, humaan materiaal alsook vroege kleinschalige humane studies. Een focus zal liggen op het farmacokinetisch gedrag in relatie de tot nu toe onvoorspelbare ongewenste effecten van geneesmiddelen. Deze aspecten kunnen worden toegepast, ongeacht het te behandelen ziektebeeld. Het brede doel van dit project is om een gevalideerde teststrategie te definiëren om drug attrition in klinische studies te beperken. De specifieke doelstellingen in het project zijn:

1. Het ontwikkelen van betrouwbare en kosteneffectieve testmethoden voor het vroegtijdig identificeren van de effecten van kandidaat geneesmiddelen in patho-fysiologische processen middels in silico en high throughput in vitro methoden. (WP 1)
2. Het ontwikkelen van innovatieve testmethoden om farmacokinetische aspecten en toxicologische effecten vroegtijdig te bepalen in geavanceerde humaan weefsel modellen in vitro. (WP2)
3. Het ontwikkelen van microdoserings studies voor het evalueren van farmacokinetische en toxicologische effecten in kleinschalige humane studies in vivo. (WP3)
4. Het valideren en integreren van nieuwe methoden voor geneesmiddelontwikkeling in regelgeving voor registratie van nieuwe geneesmiddelen. (WP4)

In dit project zullen internationaal vooraanstaande onderzoeksgroepen en instituten met ervaring op bovenstaande thema's samenwerken: 5.1.2e (Universiteit Leiden); high throughput in vitro test systemen en transcriptomics); 5.1.2e (CHDR; klinische studies), dr.

5.1.2e (TNO; metabolisme en microdosering), prof. Henk- 5.1.2e (LUMC; farmacogenetica/personalized medicine), 5.1.2e (Universiteit Utrecht; organ-on-a-chip en weefsel organoiden, geneesmiddeltransport), prof. 5.1.2e (Universiteit Groningen; primaire humane weefsel plakjes). De verschillende groepen zijn leidend in verschillende Europese onderzoeksprogramma's op dit thema.

***WP 1:* Het vroegtijdig identificeren van de effecten van kandidaat geneesmiddelen in patho-fysiologische processen middels efficiënte en kosteneffectieve in silico en high throughput in vitro methoden. 5.1.2e (TNO))**

Taak 1.1: In silico drug target veiligheidsbeoordeling: Het belang van het zo vroeg mogelijk inschatten van de risico's van drug targets is als gevolg van de jarenlange hoge faalkans van geneesmiddelen inmiddels onderkend. De groeiende hoeveelheid biomedische data en data bronnen vraagt daarnaast om innovatieve strategieën om op een efficiënte en volledige manier data te verzamelen en te interpreteren. TargetTri voorziet hierin door middel van algoritmes die relevante data uit tekst en databases haalt, die gerelateerd zijn aan de werking van drug targets. Met behulp van het
platform kunnen in een vroege fase van geneesmiddelenontwikkeling bijwerkingen worden geïdentificeerd, die gerelateerd zijn aan het werkingsmechanisme van het drug target.
In een vervolg stap kunnen deze mogelijke bijwerkingen worden gemitigeerd. Dit laatste vindt plaats door een screenings batterij te ontwikkelen, die specifiek gericht is op de geïdentificeerde bijwerkingen. De voorspellingen gedaan met dit platform zullen we toetsen met de resultaten verkregen in de experimentele
Taak 1.2: Fluorescente reporters in vitro stamcel test systemen: Toxicologische effecten gaan gepaard met de activering van verschillende cellulaire schadeherstel programma's. De programma's kunnen worden gevisualiseerd op individueel cellulair niveau met specifieke fluorescente reporter eiwitten. Middels CRISPR genoom technologie hebben we geinduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) gelabeld met een serie van fluorescente reporter eiwitten voor verschillende schadeherstel programma's. We zullen deze iPSC reporters differentiëren in verschillende weefseltypen die van belang zijn voor toxiciteit zoals lever-, nier-, hart- en hersencellen. M.b.v. live cell high throughput confocale microscopie zullen we de toepassing van deze reporters voor het vroegtijdig evalueren van mogelijke schadelijke effecten systematisch analyseren. Deze methoden kunnen worden toegepast om efficiënt de concentratie effect relaties te evalueren op individueel celniveau. Omdat de test systemen langdurig kunnen worden gekweekt kunnen ze gebruikt worden voor dosering scenario's die voor de mens relevant zijn. We zullen ook methoden opzetten om middels CRISPR technologie ziekte gerelateerde mutaties in te bouwen in de reporters om zo de eventuele verhoogde gevoeligheid van patiënten.
Taak 1.3: High throughput transcriptomics en gennetwork activatie analyse: De reporter assays in Taak 1 vormen slechts een eerste evaluatie van mogelijke schadelijke effecten van kandidaat geneesmiddelen. Deze reporter assays dekken niet alle mogelijke cellulaire verstoringen af. Transcriptomics kan worden toegepast om meer nauwkeurig het werkingsmechanisme aan te tonen. We zullen hier een high throughput transcriptomics toepassen voor het maken van orgaan specifieke zogenaamde TXG-MAPr tools. Deze TXG-MAPr tool is gebaseerd op gen co-expressie netwerk analyse en geeft inzicht in de specifieke activatie van gen netwerken die representatief zijn voor biologische processen. Deze methode heeft grote voordelen boven bestaande pathway analyse methoden, omdat ze kwantitatief zijn en specifiek voor een bepaald testsysteem. De TXG-MAPr tool is daarnaast een intuitieve web-based applicatie die toegepast kan worden door wetenschappers zonder bioinformatica expertise. Door gebruik te maken van high throughput transcriptomics kan inzicht verkregen worden in de dosis afhankelijke werkingsmechanisme van nieuwe kandidaat geneesmiddelen in verschillende target organen. We zullen hier TXG-MAPr tools bouwen voor de humaan relevante translationele test systemen van WP1 en WP2 en valideren m.b.t. toepassen binnen voorspellen van mogelijke bijwerkingen van kandidaat geneesmiddelen.

WP 2 Het detecteren van farmacokinetische en toxicologische effecten in geavanceerde humaan weefsel modellen in vitro. (Masereew (UU), 5.1.2e (RUG), 5.1.2e (TNO), 5.1.2e (CHDR), 5.1.2e (UL))

Taak 2.1: Weefsel organoïde voor bepalen van metabolisme en neveneffecten: Organoïden verkregen uit weefsel stamcellen zijn een belangrijke bron voor translationele studies. Een belangrijk voordeel van deze weefsel organoïde test systemen is dat ze ongelimiteerd kunnen worden gebruikt. Het systematisch toepassen van weefsel organoïden binnen farmacokinetische en toxicologische studies biedt uitzonderlijke mogelijkheden. We zullen gebruik maken van organoïden voor lever, galgang, nier en darm; dit zijn belangrijke doel organen voor zowel metabolisme als toxiciteit. We zullen de verschillende weefsels systematisch evalueren in relatie tot

metabolisme in vergelijking met het chirurgisch materiaal in Taak 2.2. Metabolieten zullen worden gemeten middels het AMS platform (zie WP 3). Voor organoiden die een nauwe vertaling vormen voor primair weefsel zullen we TXG-MAPr tools bewerkstelligen samen met WP1. Deze TXG-MAPr zal dan inzicht verschaffen in het dosis afhankelijke werkingsmechanisme van kandidaat geneesmiddelen en mogelijke bijwerkingen voorspellen in de meest kritische doelwit organen van toxiciteit.

Taak 2.2: Chirurgisch rest materiaal en 'precision-cut tissue slices' (PCTS): We zullen gebruik maken van zowel "gezond" en ziek humaan materiaal van lever, darm, nier, long en placenta. Dit materiaal zal gebruikt worden voor het evalueren van toxiciteit in ex vivo model PCTS van humane organen, in zowel gezond humaan materiaal als in materiaal van patiënten. Van belang is dat we in gezond weefsel het metabolisme kunnen meten in verschillende organen. Verandering van metabolisme in ziek weefsel kan de effecten van geneesmiddelen beïnvloeden waardoor geneesmiddelstudies in gezonde mensen niet altijd goed de situatie in de zieke patient weerspiegelt. We zullen data genereren voor het maken van TXG-MAPr tools voor het kwantitatief meten van mode-of-action in verschillende weefsels. Tevens zullen we middels proteomics kandidaat translationele biomarkers bepalen in de PCTS. Door gebruik te maken van een breder panel van chirurgisch rest materiaal van verschillende patiënten zullen we inzicht verschaffen in de variabiliteit van zowel metabolisme als toxiciteit. Vroeg inzicht in het metabolisme en toxiciteit kan de proefdier keuze voor noodzakelijke preklinische studies versterken.

Taak 2.3: Humane PMBCs voor translationele mode-of-action analyse: Witte bloedcellen (PBMCs) zijn bij uitstek geschikt om zowel gewenste als ongewenste effecten door geneesmiddelen op het afweersysteem van mensen te bepalen. Het grote voordeel van PBMCs is dat ze als 'weefsel' read-out gebruikt kunnen worden in vitro experimenten, in ex-vivo experimenten en bij in vivo experimenten. Daarmee is het dus mogelijk om in hetzelfde weefsel een identieke biomarker te gebruiken hetgeen de waarde voor de gehele translationele keten verhoogt. Dit geldt zowel voor gewenste als ongewenste effecten en verschaft daarmee een ratio voor de keuze van de dosering. Door het toepassen van transcriptomics worden ook processen in beeld gebracht die kunnen ontsnappen aan analyse met read-outs die bijvoorbeeld met klassieke eiwitanalyses worden verricht. Daarom wordt ook gebruik gemaakt van targeted proteomics, dat een veel completer beeld geeft en gevoeliger is dan de klassieke eiwitanalyse. Metabole flux analyses (MFA) zal worden gebruikt om een goed/compleet beeld te krijgen van de intracellulaire stofwisseling van weefsels. Het begrijpen van deze stofwisseling is belangrijk omdat het informeert over de gezondheidsstatus van het weefsel. We zullen high throughput transcriptomics profielen definiëren voor een serie van geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme en daarvan een TXG-MAPr voor samenstellen die zowel in vitro als ook voor in vivo samples (Taak 3.2) kan worden gebruikt.

WP3 Het toepassen van microdoserings studies voor het evalueren farmacokinetische en toxicologische effecten in kleinschalige humane studies in vivo. 5.1.2e **(TNO),** 5.1.2e **(LUMC))**

Taak 3.1: Evaluatie van metabolisme en excretie paden: Farmacokinetiek wordt bepaald door opname, distributie en eliminatie processen. Distributie processen zijn in het algemeen goed te modelleren met PBPK, hoewel transportinformatie natuurlijk niet altijd voorhanden is. Eliminatie processen worden grotendeels bepaald door de lever (metabool en gal) en de nieren en dus is de beste manier om dit te onderzoeken (voordat humaan onderzoek mogelijk is) door het gebruik van deze organen. Metabolisme en eliminatie kinetiek van kandidaat geneesmiddelen kunnen worden onderzocht in het normothermic hele lever en nier perfusie model dat TNO ontwikkelt samen met het LUMC. Het model is geschikt om te gebruiken met weefsel van varkens of mensen en er is goede similariteit zowel in transporter als metabolisme eiwitten tussen deze twee species. Doel is om het model verder te verbeteren zodat de viability van de weefsels langer onder controle blijft zodat ook voor langere half-life kandidaat geneesmiddelen voldoende informatie kan worden verzameld. De parameters uit dit model kunnen dan worden opgenomen in de PBPK modellen. Deze PBPK modellen dienen te worden aangepast om de ex vivo PK data optimaal te implementeren en tegelijkertijd PK voorspellingen voor parent drug en de (eventueel toxische of effectieve) metabolieten vorm te geven.

Taak 3.2: Microdosering in humane setting: TNO in Leiden heeft de beschikking over het enige Europese en wereldwijd toonaangevende biomedische accelerated mass spectrometry (AMS) laboratorium. Met deze AMSen wordt het mogelijk om reeds in de vroege preklinische fase, microdosing studies uit te voeren in de mens. Dit zeer vroeg klinisch onderzoek waarbij de humane biologische beschikbaarheid, farmacokinetiek en het metabolisme van nieuwe kandidaat geneesmiddelen op extreem lage dosering wordt onderzocht. Microdosering studies geven ook informatie om het fase 1 onderzoek veel effectiever uit te voeren. We zullen hier orale en intraveneuze lage radioactivitiet 14C formuleringen ontwikkelen. Door de expertise van TNO in dit consortium te combineren met de expertise in vroege klinische ontwikkeling van het CHDR, de kennis van het LUMC in klinische farmacologie en door de kennis binnen de LUMC-apotheek verder door te ontwikkelen ten aanzien van 14C-gelabelde microtracer formuleringen, kan de drempel worden verlaagd voor de grootschalige toepassing

van microdosing. De inzet van 3D-printers zal worden toegepast bij de productie van geneesmiddelen voor de microdosering studies. In Nederland werken kennisinstituut TNO en start-up bedrijf Doser, in een consortium met een aantal UMCs aan het formuleren van geneesmiddelen met 3D-printers in een gekwalificeerd proces. De huidige AMS faciliteit zal verder worden uitgebreid en de sample preparation zal verder worden doorontwikkeld zodat de bestaande capaciteit niet rate-limiting wordt voor de toepassing van deze technologie. In dezelfde studies zullen we PBMC samples analyseren in relatie tot Taak 2.3. Binnen deze studies zal ook in exosomen de expressie van 14 farmacogenen worden vastgesteld en dus een maat vormen voor de enzymactiviteit van bv cytochromen in de lever. De exosomen worden geisoleerd vanuit perifeer bloed; ook zal de relatie tussen genotype en fenotype, en bv de rol hierbij van verstorende zaken zoals ziekte en co-medicatie, worden vastgesteld (fenoconversie).

WP 4: Het valideren en integreren van nieuwe methoden voor regelgeving en registratie van nieuwe geneesmiddelen. (5.1.2e (LUMC), 5.1.2e (CHDR), 5.1.2e (LACDR).

Taak 4.1.: Valideren en integreren van nieuwe testmethoden voor regelgeving: De laatste jaren wordt door verschillende kennisinstellingen geïnvesteerd in de academische geneesmiddelontwikkeling. De expertise op het gebied van "regulatory affairs" binnen academische farma is beperkt. Deze kennis is nodig om te zorgen dat de keten van onderzoeken die uiteindelijk een registratiedossier moeten vormen compleet is. De ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen is omgeven door een complexe regelgeving, waarmee ook Technology Transfer Offices (TTOs) doorgaans nauwelijks ervaring hebben. De toepassing van de technologie in dit project voor onderbouwen van veiligheid van de kandidaat nieuwe geneesmiddelen is van groot belang. Deze nieuwe test methoden zijn geen onderdeel van de standaard studies naar veiligheid van geneesmiddelen. In 2020 is een start gemaakt om deze veel gevraagde expertise op te bouwen, dankzij een subsidie die is verstrekt aan het Nationaal Farmaceutisch Kennis-, Ontwikkel- en Opleidingscentrum (www.nfkc.nl). Het is van groot belang dat na de looptijd van deze subsidie (3 jaar) de verworven kennis en ervaring wordt vastgehouden en beschikbaar wordt gemaakt voor volgende (geneesmiddelontwikkeling) projecten. In nauwe samenwerking met het CBG en het EMA zal beoordeeld worden in welke mate de test systemen en test strategieen ontwikkeld in dit project kunnen bijdragen aan regulatoire dossiers. De toepassing van de verschillende testmethoden in relatie tot regulatoire affairs zal ook worden ondergebracht in een specifiek trainingsprogramma van het 5.1.2e 5.1.2e Future Lab, en zodoende een continuering van voornoemde subsidie.

In het project zullen we werken met case studies. We zullen de haalbaarheid voor toepassing van onze methoden toetsen met een aantal geneesmiddelen die zijn gefaald zijn in klinische studies vanwege farmacokinetische en/of ernstige ongewenste bijwerkingen. Tevens zullen we aan het eind van het project in additionele case studies een aantal kandidaat geneesmiddelen meenemen vanuit andere projecten binnen PharmaNL.

Projectbegroting & gevraagde financiering

Totale budget 6.000.000 Euro
Financiering Pharma-NL 3.000.000 Euro
Matching instellingen 3.000.000 Euro

De Pharma-NL middelen zullen worden aangewend om op iedere locatie (UL, CHDR, LUMC, TNO, UU en UMCG) 1 fte voor de looptijd van 4 jaar aan te stellen. Bij de locatie UL zal een additionele fte worden aangesteld die zich aanwendt om de transcriptomics analyse van alle partners uit te voeren. Per fte zullen de kosten op 100,000 Euro per jaar per fte worden gesteld, inclusief de benchfee. Voor de bioinformatica ondersteuning geldt een fte per jaar van 80,000 Euro. Additionele centrale middelen voor alle transcriptomics analyse worden begroot op 280,000 Euro gedurende de looptijd van het project en dekken de kosten voor alle instellingen; deze kosten vallen onder het budget van UL.

De instellingen nemen allen 400,000 Euro matching voor hun rekening; behalve UL, die 1,000,000 aan matching zal bijdragen. De matching bestaat gedeeltelijk uit nieuw personeel en gedeeltelijk uit in kind matching van stafleden en infrastructuur.

Shared research infrastructuur behoefte

Het project heeft toegang nodig tot de infrastructuur van het Cell Observatory High Throughput Microscopy platform van UL. Tevens heeft het project toegang nodig tot NectsGen stamcel laboratorium infrastructuur binnen het Mirai House gebouw.

WP2-1: 3-Hydroxyboterzuur

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Ontwikkeling van productietechnologie weesgeneesmiddelen met als prototype/voorbeeld 3-Hydroxyboterzuur (3HB) om geschikt te maken voor registratie als medicijn voor Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD) -patiënten.

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Hoofdaanvrager is UMCG Apotheek met mogelijke betrokkenheid van A15 apotheek, Ofichem, Lucane Pharma en samenwerking met Amsterdam UMC / Medicijn voor de Maatschappij.

Beknopte projectbeschrijving

Op basis van gegevens van patiënten wereldwijd is een studie gedaan naar de werkzaamheid van 3-HB. Op basis van die resultaten kan worden aangetoond dat 3-HB van toegevoegde waarde is voor patiënten met de metabole ziekte Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD), een ultra-weesindicatie. De volgende stap is om een efficiënt GMP productie systeem op te zetten en de uiteindelijk formulering te kunnen registreren, met ultieme doelstelling om 3-HB op een kostenefficiënte manier beschikbaar te kunnen maken voor MADD patiënten.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

De incidentie van MADD is (gelukkig) zo laag dat het geen voor de hand liggende indicatie is voor commerciële ontwikkeling. Door gebruik te maken van een groot consortium van academische partners is toch een omvangrijk retrospectieve klinische studie uitgevoerd, als basis voor de registratie van dit medicijn. Wanneer dit project slaagt, zal de patiëntengroep (maatschappij) geholpen kunnen worden bij deze vaak letale aandoening. De opzet van ontwikkeling, productie, registratie en vermarkting, zal er voor zorgen dat het medicijn op een inzichtelijke kosteneffectieve manier beschikbaar komt, zonder onnodige extra kosten voor de maatschappij.

Huidige status van het project

Productie proces wordt op kleine schaal uitgevoerd (ziekenhuisapotheek bereiding), maar vergt nog verdere aanpassingen om voor registratie in aanmerking te komen → TRL 5-6

Beoogde projectactiviteiten

WP1 Productie proces: verdere aanpassing, ontwikkeling en opschaling van het GMP productie proces en de GMP productie van 3-HB, inclusief flexibiliteit in de gebruikte kationen voor het uiteindelijke zout.

WP2 Formulering, verpakking van het 3-HB eindproduct om het geschikt te maken voor distributie.

WP3 Registratieproces van de formulering en aanbieden voor registratie bij de EMA, inclusief eventuele aanvullende studies.

WP4 Uitwerken van de gevolgde route van dit proces om als handleiding te dienen voor volgende producten welke op een vergelijkbare manier ontwikkeld kunnen worden.

Projectplanning

Dit product en proces laat zich moeilijk financieren door commerciële entiteiten. Het is juist de bedoeling om het hele proces tot aan vermarkting uit te kunnen voeren om daarna onder maatschappelijk verantwoord ondernemerschap te laten vermarkten door een partij met een voldoende groot netwerk om het in eerste instantie in NL, daarna Europa en uiteindelijk wereldwijd beschikbaar te maken voor patiënten. De planning is om binnen 3 jaren het tot dat stadium te brengen, dus begindatum 1 jan 2022 en einddatum 31 dec 2024.

Projectbegroting & gevraagde financiering

Geschatte kosten:

WP1: 250k

WP2: 100k

WP3: 750k

WP4: 50k

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Samenwerking met de voornoemde partijen is reeds verkend en onder voorwaarden van succesvolle doorontwikkeling en een zinvol bedrijfseconomisch model als kansrijk aangemerkt. Verdere verkenning van de business case en samenwerking (incl. investeringsbereidheid) wordt in Q4 2021 ingevuld.

Project locatie

- UMCG (coordinatie uitvoering eventueel aanvullende studies)
- Apotheek A15 (productontwikkeling; registratieplatform)
- GRIP/RUG (farmaceutische technologie en productontwikkeling)
- Lucane (vermarkting)

Shared research infrastructuur behoefte

Een platform / instrument als ABC Farma zal zich moeten ontwikkeling voor de vermarkting van een dergelijk middel, naast A15. Hiervoor zal bij voldoende aanleiding op een andere manier aansluiting bij Pharma-NL gezocht.

Incubator support

Kennis en expertise op gebied productontwikkeling, klinische studies en vermarkting is bij de verschillende betrokkenen aanwezig.

Beoogde exploitatie

Apotheek A15 eventueel in combinatie met andere GMP faciliteiten UMCs (als contractproducenten) samen met Lucane.

Human capital

Bij de uiteindelijke exploitatie (dus na de ontwikkeling en registratie) gaat het om relatief geringe capaciteit die nodig is voor productie en het beschikbaar stellen voor de geringe/kleine patiënten populatie. Dit kan binnen de exploitatie van de betrokken organisaties (apotheek A15, UMCs, Lucane).

WP2-2: ABC Pharma – registratie en valorisatie van specialty- en weesgeneesmiddelen

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

WP 2.2 ABC Pharma – registratie en valorisatie van Nederlandse 'speciality' geneesmiddelen

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

- Hoofdaanvrager: **Apotheek A15 B.V.** (penvoerder)
- Ziekenhuizen: **ErasmusMC, UMC Groningen, Radboudumc, UMC Utrecht**
- Potentiele partners:
  - Registratiehouder/Commercialisering: **ABC Pharma B.V. (nog op te richten)**
  - Registratie: **n.t.b.**
  - API's: **Symeres, Ofichem**
  - Eindproductie: **Apotheek A15** en mogelijk andere **loonfabrikanten**

Beknopte projectbeschrijving

- Kans:
  - Ziekenhuisapotheken maken reeds decennia speciality geneesmiddelen die commercieel niet verkrijgbaar zijn ten behoeve van effectieve en veilige medisch-specialistische zorg.
  - Het gaat om off-patent (generieke) moleculen in een toedieningsvorm en/of sterkte die aansluit bij het gebruik en de patiëntenpopulaties van het ziekenhuis. Productie momenteel als apotheekbereiding/niet-geregistreerd product.
  - Schaalgrootte heeft geleid tot producten met een dusdanige omvang dat registratie financieel haalbaar is.
  - Door dit initiatief komen deze geneesmiddelen als geregistreerd product beschikbaar
- Uitdaging:
  - Het bouwen van een financieel solide portfolio van geregistreerde 'specialy' geneesmiddelen is zonder subsidie niet haalbaar.
- Doel:
  - In dit project wordt een registratie- en verkoopbedrijf opgericht (werknaam **ABC Pharma**) en in eerste instantie 18 bestaande en bewezen 'speciality' geneesmiddelen geregistreerd als generiek middel.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

- Maatschappelijke impact:
  - De beschikbaarheid van deze speciality geneesmiddelen wordt verbeterd
  - Productie van geneesmiddelen in Nederland wordt uitgebreid (±40 FTE)
  - Voorkomen 'kaping' van deze producten met een grote prijsstijging als gevolg
  - Prijzen geneesmiddelen worden inzichtelijk
- Economische impact:
  - Primair: valorisatie is mogelijk doordat verkoop zowel in Nederlanden de EU mogelijk wordt (marktpotentieel in NL: 16 Mio € | in EU 300 Mio €)
  - Secundair: valorisatie van UMC drug repurposing research wordt via dit platform mogelijk (zie Workpackages 1.1-14 en 2.1)
  - Secundair: door met Nederlandse partijen te werken (API's, dienstverleners, ziekenhuizen) wordt het ecosysteem in Nederland versterkt (''Boston aan de Noordzee'')

Huidige status van het project

- De 18 producten worden reeds in de ziekenhuizen gebruikt. De focus ligt nu op productie en registratie (TRL 7 volgens EU definitie).
- Een taskforce werkt aan de haalbaarheid/business case voor oprichting van **ABC Pharma** welke in 2022 Q1 gereed zal zijn. De entiteit is nodig om de producten naar TRL 8 en 9 te brengen

Beoogde projectactiviteiten

- Business case/haalbaarheid: taskforce zelfregistratie (gereed: 2022 Q1)
- Oprichting/Inrichting van registratiehouder: ABC Pharma (gereed: 2022 Q2)
- Start doorontwikkeling & registratie: ABC Pharma, Apotheek A15 en partners (2022-2028)
- Biobeschikbaarheidstudie (tablet en zetpil): n.t.b.

Projectplanning

Het project begint zodra dat mogelijk is binnen Pharma-NL en verwacht zichzelf financieel te kunnen onderhouden na ± 5 jaar

Zie bijlage 1: Productplanning doorontwikkeling & registratie

Projectbegroting & gevraagde financiering

Projectbegroting: zie bijlage 2

Gevraagde financiering: 7 Mio €

- Apotheek A15: 33% (±2 Mio €)
- Investeerders of WBSO: 33% (±2 Mio €)
- Pharma-NL: 33% (±3 Mio €)

Apotheek A15 brengt daarnaast haar producttechnologie en GMP-productiefaciliteit in om de Nederlandse productie (met partners) te dekken.

Interesse vanuit (semi-)private financiers

De aandeelhouders van Apotheek A15 (ErasmusMC, UMCG, Radboudumc en UMCU) hebben de beleidskeuze gemaakt om gezamenlijk een registratieplatform te willen oprichten.

Er is interesse in vervolgfinanciering, zoals via Invest-NL of private equity; voorwaarde is voldoende schaal en onderbouwing van potentie, waar Pharma-NL de doorslag in kan geven.

Project locatie

- Gorinchem: Apotheek A15 (productie & R&D)
- N.t.b.: (registratie)
- N.t.b.: ABC Pharma (registratie en marketing/verkoop)
- Rotterdam: ErasmusMC (klinische research/toepassing)
- Groningen: UMCG (klinische research/toepassing), Symeres (API's), Ofichem (API's)
- Nijmegen: Radboudumc (klinische research/toepassing), Symeres (API's)
- Utrecht: UMC Utrecht (klinische research/toepassing)
- N.t.b.: licensering voor Europa

Shared research infrastructuur behoefte

ABC Pharma dient opgericht te worden als entiteit

- Registraties te managen (Markting Authorisation Holder en Wholesale Distribution authorisation Holder)
- Marketing/verkoop te uitvoeren
- Opbouwen registratie expertise
- Opbouwen competentie registratie projectmanagement

Voorzieningen: kantoorpand op een bioscience park

Incubator support

- Apotheek A15 is nu 7 jaar actief op het gebied van 'speciality' geneesmiddelen voor ziekenhuizen en heeft een groei laten zien van 450% (2014-2021).
- Valorisatie expertise wordt betrokken vanuit de aangesloten UMC's
- Registratiekennis wordt ingekocht (bijv. Starodub)
- Distributie wordt uitbesteed bij een farmaceutische groothandel (n.t.b.)
- Marketing & verkoop expertise wordt aangetrokken via incubator support of ingehuurd.

Beoogde exploitatie

Productie ten behoeve van Nederland:

- Apotheek A15 te Gorinchem NL (EU Manufacturing license aanwezig maar dient uitgebreid te worden)
- Andere loonfabrikanten

Productie ten behoeve van EU: nader te bepalen

Human capital

- Voor doorontwikkeling en registratie: 2 FTE/product (WO)
- Voor de commerciele fase loopt het personeelsbestand op (op geleide van de productintroducties) naar 22,0 FTE (zie onderstaande tabel)

		FTE			
Entiteit	Functie	FTETOT	WO	HBO	MBO
ABC	Directeur	1,0	1,0		
ABC	QARA manager	2,0	2,0		
ABC	Verkoop manager	0,5		0,5	
ABC	Administratieve ondersteuning	2,0		1,0	1,0
A15	Productie	6,6	1,0	1,0	4,6
A15	Laboratorium	4,1	1,0	0,5	2,6
A15	Magazijn	0,7			0,7
A15	QA	2,0	1,0	1,0	
A15	Techniek	1,0		1,0	
A15	R&D | OPS SUPPORT	2,0	2,0		
	Totaal	**22,0**	**8,0**	**5,0**	**9,0**

Werving wordt als haalbaar ingeschat omdat betrokken organisaties bewezen hebben deze mensen te kunnen werven en behouden.

Bijlage 1: Productplanning registratie en commerciele lancering

Onderstaande geanonimiseerde producten worden momenteel geproduceerd door Apotheek A15. Het gaat om 16 parenterale producten (infusie- en injectievloeistoffen veelal ten behoeve van de IC) en 2 niet-steriele toedieningsvormen (tablet en zetpil). Deze producten worden toegepast in het kader van de medisch-specialistische zorg en ingekocht en betaald door het ziekenhuis.

Productinfo			Start (S) / Registratie (R) / Launch (L)						
Product	Marktpotentieel (aantal)	Marktpotentieel (omzet)	Jaar 0	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5	Jaar 6
P1	58.250	€ 1.217.789				S	R	L	
P2	110.570	€ 2.312.422			S	R	L		
P3	140.000	€ 1.837.500			S	R	L		
P4	71.855	€ 1.708.961			S	R	L		
P5	195.365	€ 2.243.474				S	R	L	
P6	21.015	€ 1.669.079		S	R	L			
P7	96.030	€ 1.674.523				S	R	L	
P8	39.100	€ 817.434	S	R	L				
P9	155.950	€ 1.012.805					S	R	L
P10	667.875	€ 951.722			S	R	L		
P11	38.280	€ 800.291		S	R	L			
P12	72.000	€ 685.800		S	R	L			
P13	24.300	€ 325.500		S	R	L			
P15	11.700	€ 141.863		S	R	L			
P16	20.000	€ 200.000	S	R	L				
P17	23.000	€ 230.000		S	R	L			
P18	28.340	€ 1.600.502					S	R	L
Totaal									

Bijlage 2: Samenvatting van de projectbegroting per jaar (18 producten)

Activiteit	Kosten	Periode	Partner
Klinische studies	€ 1.000.000	Jaar 1-5	UMC's
Doorontwikkelen & Registratie	€ 6.480.002	Jaar 1-5	ABC Pharma, Dienstverleners
Productie registratiebatches	€ 2.781.863	Jaar 1-5	Apotheek A15
ABC Pharma	€ 2.000.000	Jaar 1-5	ABC Pharma
Totaal	€ 12.261.865		

WP2-3: Dimethyldoxorubicine en aclarubicine

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs: N,N-dimethyldoxorubicin and aclarubicin

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling
☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Sjaak Neefjes is main applicant. For the development and production of N,N-dimethyldoxorubicin and aclarubicin, we have the following consortium members operational.

1. Laurel Schunselaar (KWF/LUMC): coordinator
2. Hermen Overkleeft/Dennis Wander (LIC, Leiden): chemistry/ GMP production development
3. Jim van Wiltenburg and Ton Vries (Symeres, Groningen): GMP synthesis development
4. Teun van Gelder & Henk-Jan Guchelaar (LUMC, Leiden): Pharmacy development, QC
5. Erik Grimmelikhuysen (NIHM, Flevoland): Aclarubicin development, coordination
6. Kristiina Ylihonko (Turku, Finland): advisor aclarubicin fermentation.
7. AvL Pharmacy (Amsterdam): QC and release drugs.
8. Olon spa (Milano): GMP production API N,N-dimethyldoxorubicin.
9. Concord (Ahmedebad, India): GMP fermentation and production API aclarubicin.
10. Junmin Li (Shanghai, China): clinical studies AML patients with aclarubicin.
11. KWF (Amsterdam): sponsoring Phase III trial for aclarubicin.
12. Charles River (Leiden, Den Bosch): tox studies N,N-dimethyldoxorubicin.

Beknopte projectbeschrijving

- Anthracycline anti-cancer drugs are cornerstones in cancer therapies and are very toxic
- Cardiotoxicity is the major side effect and is treatment limiting.
- We have identified two drugs that are not cardiotoxic and thus allow treatment of relapsed cancer patients for whom no other treatment options are available.
- These drugs have a poor patent position and investors do not have any interest in developing these.
- We propose a new model including patient organizations (KWF), academia and investors as shareholders in an SME aimed at producing such drugs at low costs. As these drugs are difficult to make, other parties will simply buy such drugs from our SME rather than investing in own development.
- We aim to establish academic experience in the steps required for GMP production, and downstream activities (tox studies, PK/PD, stability etc) to produce a registration file for EMA. The basic material has to be handled and distributed which would require a company that is able for robotic handling, freezing and lyophilization and storage under Grade tbd conditions, as these drugs are considered highly toxic.
- Investment in the last steps in drug development and a drug distribution center will yield new Dutch Pharma based on 2 active cancer drugs with unmet need for cancer patients.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

At present, cancer patients are treated with max 6 courses of anthracyclines, because of the accumulated cardiotoxicity risks. Treatment is thus limited due to the side effects! We have developed 2 variant drugs that have lost this side effect and can be used for relapsed cancer patients with no further treatment options. There is a clear unmet need for the two drugs that we aim to generate.

The patent position is poor (aclarubicin has been registered in Europe until 2004). However, this also limits the risks of an unsuccessful drug! Since these drugs are difficult to make, competitors will not embark on their production as long as the profit in making these is limited (thus resulting in low cost drugs). This is our market strategy.

We aim to generate a new Dutch Pharma based on these two active cancer drugs, *N,N*-dimethyldoxorubicin and aclarubicin for respectively solid and blood cancers. The company will have the registration files and will have a unit to distribute the drugs in 25 mg vials followed by lyophilization, stability control and storage for distribution by other parties. Registration of the drugs will be in the EU, UK, India, China, Japan and the USA. Protection for use as Orphan drugs will be acquired where possible.

The company will then produce low cost detoxified versions of a major class of anti-cancer drugs. The sales volume of anthracyclines like doxorubicin is currently around 1.4 billion dollar, which illustrates the economic potential of detoxified forms of this drug.

Huidige status van het project

The project is developing two detoxified anthracycline cancer drugs: aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. These are in different phases of development.

1. Aclarubicin. This compound is used in Japan and China in the treatment of AML and other blood tumors. It is made by fermentation and the only producer of this compound has terminated production. This implies that we are the only producers in the world. We have clinical data from Shanghai on relapsed AML patients showing that aclarubicin based treatment is superior to any other treatment available for relapsed AML patients. This includes venetoclax that costs 85K€ annually per patient and yields about a 6 months increased life expectancy. Aclarubicin showed a 45% 5 years survival of relapsed AML patients in Shanghai, which is spectacularly better.
   NIHM (including Neefjes and Grimmelikhuysen) owns the bacterial strains and fermentation procedure. We have GMP produced by fermentation about 400 gr of aclarubicin that is ready for shipping to the Netherlands. The original European registration file is obtained. In a KWF sponsored project, the QC of the API is done at AvL and a multicenter Phase III trial for relapsed AML patients is already organized. This is important for confirming the results obtained in Shanghai but also to convince clinicians to the superiority of aclarubicin (as part of the CAG therapy) in the treatment of relapsed AML patients. This will also be a basis for testing the effects of aclarubicin for other indications.
2. *N,N*-dimethyldoxorubicin. This drug has originally been made by NCI who tested it in cell culture, mice, rats and rabbits. A limited cardiotoxicity was reported in all cases and development stopped here, likely because they failed to find the route to scaled up GMP production. We generated *N,N*-dimethyldoxorubicin to show that it does not generate DNA breaks which also eliminates a second side effect of current anthracyclines; therapy induced second tumor formation. We showed the absence of cardiotoxicity in mice and human cardiomyocyte cultures and the safe use after max dose of doxorubicin. We also showed that full anti-cancer activities were maintained. We then developed the GMP synthesis route and are now negotiating with Olon spa (Milano) for the production of 1 kg of *N,N*-dimethyldoxorubicin. We will aim to test this drugs in patients that have tumors strongly responding to doxorubicin and that are out-treated due to the max dose of this drug. We are working on the exact schemes for the pretox studies and are preparing a clinical Phase I/tox protocol for relapsed soft tumor cancer patients including those with bone cancer. These activities may be sponsored by KWF and KiKa, who will possibly participate as 'investors'.

We anticipate to have **2** cancer drugs in patient studies in 2022. Aclarubicin is a low risk activity as there is already clinical efficacy data on relapsed AML patients available. *N,N*-dimethyldoxorubicin should be considered a medium risk activity as this compound is safe in various species and shows a biodistribution and activity similar to doxorubicin but is not (yet) tested in human. For both compounds there is unmet need for many cancer patients.

We have identified two cancer drugs with unmet need for blood cancer patients and solid tumor patients. Aclarubicin has been registered before in Europe and extensively tested for AML and show superior effects on relapsed AML (by our studies with Junmin Li in Shanghai). *N,N*-dimethyldoxorubicin has been studied in many species except human and shown to lack the treatment limiting side effect, cardiotoxicity. This implies that many relapsed patients can use this drug potentially even in a more chronic manner.

There is no strong patent position on the chemical structure but -as we are the only ones producing these drugs- can be build on indications either as a single drug or in combination therapies. The drugs are also difficult to make, which limits the competition and -when priced mildly- will not attract other companies. They then tend to buy it from the producer who also own the registration.

The net result is the production of 2 complementary broad acting cancer drugs with unmet need. By developing these in a semi-academic setting, the costs for clinical trials will be limited and first-in-man studies can be performed in the Dutch hospitals.

The drugs are at different phases of development and it is anticipated that aclarubicin can be prepared for market introduction within 2-4 years while *N,N*-dimethyldoxorubicin will require more clinical studies and will follow market introduction some 2 years later. Both drugs will be discussed separately below.

Aclarubicin.

Aclarubicin is an anthracycline that was produced in Japan and had been registered in Europe for the treatment of relapsed AML. Studies in Denmark reported that aclarubicin performed better in the treatment of AML that the standard anthracyclines, which has been observed in many studies in China as well. All studies were performed on the use of aclarubicin in first line. A number of small studies shown a 60% complete response when aclarubicin (in the form of CAG therapy) was used for relapsed AML patients. We have shown that aclarubicin lack the two major side effects of anthracycline cancer drugs: cardiotoxicity and second tumors. It is safely used for elderly AML cancer patients in China. The latest data show that it has superior activity for relapsed AML patients with an overall 5 years survival of around 45%. This implies that there is a great unmet need and commercial opportunity for bringing this drug back to the clinic and by extension the market. This is especially urgent as the only producer of aclarubicin in Japan has stopped producing it due to production problems. We are then the only producer of aclarubicin in the world.

A small SME called NIHM (with Neefjes, Grimmelikhuysen, van Veen and Kummer as shareholders and founders) has started with the development of aclarubicin. NIHM associated with Kristiina Ylihonko who had the bacterial strains for production of GMP aclarubicin and the fermentation procedure. For a share in the sales, she transferred the ownership of strains and fermentation method to NIHM. NIHM subsequently produced aclarubicin at Turku university in Finland to ensure that the method and strains were indeed making aclarubicin proper. An API producer was found in India (Concord) that also produces many other drugs under GMP including doxorubicin and a contract for the production of aclarubicin was negotiated. Concord has started producing aclarubicin and -with support from Ylihonko, Neefjes and others- has the production under control albeit that the yield should be increased. At present (October 2021), the last and most easy step is being done (making a salt of aclarubicin) before the compound can be shipped to Europe for clinical testing in a KWF sponsored multicenter Phase III study on relapsed AML. The procedure for clinical testing (including validation of procedure, release by Pharmacy, the written clinical protocol etc) have all been under control.

Beoogde projectactiviteiten

The procedure for clinical testing (including validation of procedure, release by Pharmacy, the written clinical protocol etc) have all been under control.

In order to prepare aclarubicin as a commercial product, we have to make a number of defined steps.

1. Improving the yield of production of aclarubicin. This involves further discussions about one step in the procedure and should increase yield some 4-fold.
2. Registration of aclarubicin. We are building up the expertise to generate a proper registration file with support of experienced third parties. This also includes discussions with EMA on the clinical study and supportive data.
3. Discussions with parties on the costs of aclarubicin. This involves both shareholders and regulatory parties, depending on country.
4. Providing aclarubicin for further testing by academic hospitals on other blood-born tumors to expand indications.
5. Establishing an SME for the aliquoting of aclarubicin in vials, including lyophilization and storage for distribution and sales.

Points 2-5 are generic and also apply to *N,N*-dimethyldoxorubicin. A new company should obviously find a market name and ensures quality control both at the production and distribution phase. In addition, it will actively involves the participation of shareholders such as KWF and patient organizations in strategic decisions related to indications, distribution and costs of the drug.

***N,N*-dimethyldoxorubicin.**

N,N-dimethyldoxorubicin is developed by academic research of the Neefjes and Overkleeft labs. It was also made and further tested in the late 1980s by the National Cancer Institute (NCI) in the USA during attempts to generate a detoxified doxorubicin. We and NCI discovered the lack of cardiotoxicity of *N,N*-dimethyldoxorubicin in mice, rats and rabbits while the drug remained effects as an anti-cancer drug. NCI development stopped, likely as they failed to find the procedure for GMP synthesis of the drug. Overkleeft, Neefjes and Symeres (Groningen) developed the procedure for GMP synthesis of *N,N*-dimethyldoxorubicin starting from doxorubicin. This scheme gives a 50% yield with a purity of over 97%. We are working on the last improvements of this procedure and in discussion with CBG and EMA on the procedures and the production of an acceptable Registration file.

N,N-dimethyldoxorubicin would be of unmet need for relapsed cancer patients with tumors that responded favorably to doxo- or daunorubicin treatment. These are many tumors including soft tissue tumors, bone tumors (osteosarcoma), asbestos cancer and many more. In addition, it is an option that *N,N*-dimethyldoxorubicin can be used for old cancer patients with a poor cardio status, patients that are now excluded from optimal treatment with anthracycline drugs. This implies that there is an unmet need as well as a commercial opportunity.

Again, the patent position on the chemical compound is poor. But protection on applications, formulations and orphan drug status can be obtained. In addition, producing and providing *N,N*-dimethyldoxorubicin at low cost would discourage competitors, as they have to produce a corresponding file at the same purity and under heavy safety levels as the starting material is highly toxic.

The production and clinical preparation is to a large extent funded. Neefjes will use his Spinoza award for the production of around 1 kg GMP produced *N,N*-dimethyldoxorubicin. Neefjes, Overkleeft, Symeres and others are now negotiating with Olon spa in Milano for the GMP production of this compound. A testbatch will be made first for various tox, stability and metabolic stability, PK/PD studies under GLP conditions as this will be used in the building up of the registration file. This will be sourced out to Charles River. At the same time preparations for a Tox/Phase I study of *N,N*-dimethyldoxorubicin for soft tumor relapsed cancer patients as well as mesothelioma patients will start. This implies preparations for the testing and release by Pharmacy as well as the preparations for testing Pk/PD and metabolites from *N,N*-dimethyldoxorubicin in patient serum. After kilogram production of *N,N*-dimethyldoxorubicin, the clinical studies can start swiftly.

For the preparation of *N,N*-dimethyldoxorubicin as a commercial product, we have to make a number of defined steps.

1. GMP synthesis of *N,N*-dimethyldoxorubicin by Olon spa in Milan.
2. Test batch testing for tox and Pk/PD, stability and more by Charles River.
3. Generation of Registration file *N,N*-dimethyldoxorubicin.
4. Release by Pharmacy of *N,N*-dimethyldoxorubicin for clinical studies
5. Tox/Phase I study of *N,N*-dimethyldoxorubicin for soft tissue tumors and other doxorubicin sensitive tumors.
6. If possible, protection of application *N,N*-dimethyldoxorubicin (orphan status) and formulation, combination therapies
7. Providing aclarubicin for further testing by academic hospitals on other doxorubicin sensitive tumors to expand indications.
8. Aliquoting of aclarubicin in vials, including lyophilization and storage for distribution and sales by same SME as handling aclarubicin.

Estimated costs and funding.

This program is the result of extensive private and public funding. Aim is to establish an SME with both private and public funders as shareholders. This may include parties such as KWF to ensure cost control and -when revenues are available- to return these for further extension of their research activities. The SME will then provide expertise and support of drug development that are the result of academic activities and fill a gap in the developmental program in The Netherlands.

Cost estimates.

1. The GMP production of aclarubicin by Concord followed an investment of NIHM of around 1M€ and will require another 200K€.
2. Improving the yield of aclarubicin production. 150K€.
3. The testing and release of aclarubicin by the AvL Pharmacy cost around 150K€ and is supported by KWF (program grant to Neefjes).
4. The total costs for a Phase III study with aclarubicin for relapsed AML patients is also supported by KWF with a total investment of 1.5M€
5. Registration of aclarubicin is supported by Stichting Nationaal Farmaceutisch KennisCentrum for around 2M€.
6. Designing the GMP route for *N,N*-dimethyldoxorubicin was supported by Overkleeft and Neefjes and done with support of Symeres. Costs from their grants: 100K€
7. Production of 1 kg GMP *N,N*-dimethyldoxorubicin by Olon spa is likely around 1.5M€ and is supported by a Spinoza grant by Neefjes.
8. Pretox, PK/PD, metabolite etc testing by Charles River will cost around 700K€ and we are preparing an application (on request) to KWF and KiKa for support. This will also include the testing and release by AvL Pharmacy (another 150K€).
9. Testing *N,N*-dimethyldoxorubicin in the clinic. The KWF/KiKa program will support further investment including a tox/Phase I trial on soft tissue and osteosarcoma patients in the LUMC in Leiden. The cost are around 1M€. If successful, we will start a Phase II trial and expand the indications of *N,N*-dimethyldoxorubicin to other doxorubicin sensitive tumors (such as mesothelioma) and patients with a poor heart conditions, mainly elderly patients.
10. Building an SME for the production, storage and sales of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. Both drugs are toxic and then need robots for aliquoting in vials, lyophilization and storage under Grade tbd safety conditions. This SME will also have all expertise for the further development of drugs from academia, after selection for interesting ones. The facility has to be build with dedicated equipment. This has to be done according to all regulations and will take certainly 2 years before becoming operational. The costs to build such an SME will be around 2M€ and we need around 2 M€ to allow the team to work before the first revenues can be expected.

Projectplanning

We expect to have at least one compound -aclarubicin- sufficiently tested for swift market entry. The testing is important to show colleagues the use and response to aclarubicin, which is also essential to get a market position. We expect that aclarubicin will be available for these studies early 2021 and that we will have sufficient clinical data within 1-2 years for a publication (albeit that we have already strong retrospective 5 years survival data on aclarubicin with elapsed AML).

Commercial production of aclarubicin can then start in 2024. This implies:

1. That we finance a distribution facility/SME for aliquoting, lyophilization and storage.
2. That we establish interest for aclarubicin and a merge with a company with a sales activity. This has to be negotiated.
3. That we have a Registration file and protection of aclarubicin for treatment of relapsed AML patients in the company (Orphan status). We will go for an FDA and EMA approved status.
4. That we have a structure in place with representation of private and public investors, a board with experience in the different steps for drug approval and further commercialization.
5. We have to train personal for this activity.

N,N-dimethyldoxorubicin will follow suit after the Phase II studies are successfully completed. This implies that within 4-8 years a viable Pharmaceutical company selling 2 cancer drugs under low costs will be established in The Netherlands. The investment requested will be 4 m€ for building a distribution center with dedicated personnel for the GMP handling of the drugs and the commercial development. Revenues will be generated and the mix of private and public support will be a basis for other drugs -that will not be developed because of patent reasons or low patient numbers- may follow a similar route to development. The company has all expertise for supporting the steps between bench-and-bedside.

Projectbegroting & gevraagde financiering

The development of the two drugs is at a later stage. Additional funding is requested for:

1. Improving yield production aclarubicin: 200K€
2. Building a Grade (tbd) Facility for aliquoting the drugs in vials, lyophilization and storage (estimated costs will be around .... M€).
3. Manning the company (CEO, ...). We expect that support for 2-4 years will be sufficient to arrive at a point where the company is making revenues.

Total costs to allow estabilishing a viable Pharmaceutical company in a new segment in medicine (poorly patentable drugs) and with 2 bioactive drugs with unmet need will be: 4M€

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Aclarubicin is developed by NIHM, a small SME. As mentioned above, the patent position limits interest of investment funds. Yet, this also allows full control of the development and location of activities that result from the development of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. A new Pharma will then be located in the Netherlands.

KWF is interested in a model where their grants are considered investment. If they are shareholders in these activities, they can support further testing in the Netherlands academia but also have a say in the pricing of aclarubicin and *N,N*-dimethyldoxorubicin. This model is currently further developed and may act as a template for other academically developed drugs where the profits are limited due to low patient number, patent position or cheap (more toxic) alternatives.

Project locatie

The clinical work will be organized by LUMC in Leiden but involve many Dutch Academic Medical Centers. The SME/Company will be located in a biocentre with sufficient knowledge of sales of drugs and quality/regulation issues. Since the private and public investors have control on the SEM, this will be located in the Netherlands to also ensure that knowledge about the various steps between bench-and-bedside is maintained.

Shared research infrastructuur behoefte

There is no knowledge of an available facility for handling potentially toxic drugs like aclarubicin or *N,N*-dimethyldoxorubicin in the Netherlands. This has to be build and is the purpose of this proposal. This can be part of shared infrastructure. But the SME will also ensure build up knowledge and expertise in the bench-to-bedsite pipeline for viable drug candidates. The public-private structure will ensure access to academia with candidate drugs of a type that are not of interest to private parties but still critical for patients (as in our examples). If revenues allow, it will also start of semi-academic program aimed at improving drugs that are too cheap to be considered by other parties. The SME is therefore not competing with Big Pharma but simply acting as an add-on to Academic drug discovery and improvement to support the development beyond the lab bench.

Incubator support

The team involved in this initiative has already managed to do the original discoveries and bring the process to GMP manufacturing. The next steps require further commercialization into a viable SME to produce the cancer drugs and make them available to all relevant cancer patients. This requires further professionalization and dedication to aliquoting, storing and selling the drugs. This will be a viable basis for a drug company specialized in a segment not of interest to the big Pharma; new but also cheap drugs to ensure that competitors will not be interested in making these. The patent is in principle the pricing (albeit that we will generate also other forms of protection).

Beoogde exploitatie

The aim of this proposal and all activities that have already started over the last 6 years, is to establish a new Pharmaceutical company focused on drugs with a poor patent positions or drugs that do not get any interest from Pharma (as they may be too cheap or for a small patient group). The shareholders are private and public, implying that Academia and Disease organizations such as KWF participate in the company. KWF investment in trials would then -for example- be retumed in shares in such a company. If revenues will be generated, this would then return to the various shareholders. This is the only was to finance and support development of drugs with a poor patent position, but of clear and immediate benefit for patients.

While the basic materials can be made in India or Italy, the company will be located in the Netherlands as local shareholders have a majority stake. The company than has on the one hand a distribution center for the two cancer drugs. These will yield revenues (as they are of unmet need for many cancer indications) and ensure a viable company after some 4-8 years. The company will also ensure the knowledge and the stakeholders will ensure a focus on supporting other drug candidates from the bench to the clinic. The gap in knowledge is currently a limiting in academic drug development and will be filled in this initiative. If revenues allow, the company can also expand their activities and actively supporting such developments in collaboration with the Dutch Academic University Hospitals.

Human capital

The project depends heavily on the availability of appropriate expertise, experience and talent. Further details about the specific requirements will be explored in a detailed project plan.

WP2-4: Midazolam en evt Bisoprolol

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Midazolam, duurzame, veilige en kosteneffectieve productie.

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Dit project betreft een samenwerking tussen Aspen Oss BV en Symeres, met academische partners de RUG 5.1.2e en de Universiteit van Amsterdam 5.1.2e en als technologiepartners Innosyn BV en Flowid BV. Afhankelijk van de voortgang en uitdagingen in het project en de benodigde specifieke kennis kunnen andere partners (Ardena, Chemtrix, Radboud 5.1.2e aansluiten.

Beknopte projectbeschrijving

Dit project heeft als doelstelling de ontwikkeling van een veilige, duurzame en kosteneffectieve productiemethode voor Midazolam ten behoeve van productie in Nederland bij Aspen Oss BV. Midazolam is een WHO geclassificeerd "essential medicine" gebruikt in de anesthesie. Jaarlijkse productie wereldwijd wordt geschat op 3-4 Mt waarvan ca 50% afkomstig uit Azië. Beschikbaarheid van Midazolam tijdens de Covid19 pandemie was kritisch. Midazolam is een API dat past in de Aspen "hospital care" portfolio, echter bestaande syntheseroutes maken kosteneffectieve productie in Nederland onmogelijk gezien de wereldmarktprijs van ca 3500-4000 $/kg. Dit project moet resulteren in een innovatieve en veilige productiemethodiek op laboratoriumschaal die doorontwikkeling naar economische verantwoorde productie in Nederland en verkopen in met name de EU en US mogelijk maakt. Via technologieontwikkeling moet het mogelijk gemaakt worden essentiële conversie stappen naar startmaterialen en building blocks geschikt te maken voor duurzame concurrerende productie in Nederland, opdat afhankelijkheid van huidige Aziatische producenten voorkomen kan worden.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

In de recente Covid19 pandemie bleek Midazolam een essentieel middel voor de behandeling van ic-patiënten en ontstonden tekorten. Recentelijk meldde de KPMG opnieuw tekorten aan o.a. Midazolam (zie https://nos.nl/artikel/2365337-opnieuw-groot-medicijntekort-nederland-vaak-achteraan). Doelstelling van dit project is de leveringsonzekerheid voor Midazolam weg te nemen door concurrerende productie in Nederland.

Voor Aspen Oss BV is het project "Midazolam" een hoog risicoproject gezien de relatief lage API-wereldmarktprijs, de in de organisatie aanwezige kennis, en de benodigde investeringen ten behoeve van ontwikkeling. Samenwerking met een researchorganisatie en ondersteuning vanuit PharmaNL verlaagt deze barrière aanzienlijk.
Indien succesvol is Midazolam een waardevolle aanvulling van de "hospital care" portfolio van Aspen Oss als producent van hoog actieve complexe API's. Dit betekent een versterking van de marktpositie van Aspen Oss als API-producent en bijdrage aan de "business-continuity" van het bedrijf. Productie in Nederland heeft voor Nederland en de EU de meerwaarde dat productie plaats vindt bij een API producent binnen de EU die voldoet aan de hoge Europese standaarden ten aanzien veiligheid, milieu, kwaliteit en ethiek.
Voor zover bekend zijn er 2 Europese bedrijven met een US-DMF en een CEP voor de EU (Cambrex en FIS uit Italië). Andere bedrijven met toegang tot zowel de Amerikaanse als Europese markt zijn Lake chemicals en RA Chem uit India, en Wavelength uit Israël.

Huidige status van het project

Dit project bevindt zich in de initiatie fase waarbij een eerste marktverkenning en literatuurstudie is uitgevoerd, overeenkomend met een TRL van 2. Doel van dit project is TRL 6 te realiseren met een bewezen succesvolle uitkomst op laboratorium schaal. Midazolam is een generiek "small molecule" zodat het onderzoek vooral chemisch en procestechnologisch van aard zal zijn. Beoogd wordt het project in 2 delen uit te voeren. In deel A zullen industrie en academische partners proberen een innovatie duurzame productiewijze voor Midazolam te ontwikkelen in de laboratorium omgeving. In deel B zal doorontwikkeld worden tot demonstratie/pilot schaal TRL 6 om volledige technische en bedrijfseconomische evaluatie mogelijk te maken.

Beoogde projectactiviteiten

Project deel A, technology development TRL4/5

In een eerste fase van dit project zal Symeres in samenwerking met de academische partners op basis van literatuur en IP-landschap een ideeën generatie en 1e screening fase starten om potentieel haalbare route en grondstof opties te evalueren. In een tweede fase zullen de ontwikkelde en door de partners geselecteerde Leads op laboratorium schaal verder onderzocht worden op haalbaarheid waarbij (atoom) efficiëntie en gebruik van kritische (ZZS) chemicaliën essentiële criteria zijn. In een derde fase van ontwikkeling zal de meest veelbelovende route verder ontwikkeld worden met behulp van optimalisatie via DOE, proces-intensificatietechnieken, hergebruik van oplosmiddelen, afvalreductie, etc. om uiteindelijk op laboratoriumschaal een proof of concept te kunnen realiseren. In samenhang met de chemisch ontwikkeling zal ook de benodigde analytische techniek moeten worden ontwikkeld.

Parallel aan de tweede fase van het onderzoek zullen de andere partners (Aspen Oss, Innosyn, Flowid) de procestechnologische aspecten van de voorgestelde chemische denkrichtingen evalueren en proberen te vertalen naar apparatuur- en procescriteria. Naar verwachting zal in de te ontwikkelen syntheseroute een nitreringsreactie aanwezig zijn om de benodigde stikstofatomen in Midazolam te introduceren. Op dit moment is in Nederland de technologie om deze uitdagende conversie op industriële schaal veilig uit te voeren niet voorhanden. Deze omzetting en technologie is in de farmaceutische chemie een essentiële bouwsteen in de productie van een zeer groot aantal generieke "small molecule" API's. Onderdeel van dit project is dan ook deze technologie beschikbaar te maken voor de shared research infrastructuur in Nederland (v.i.), opdat deze technologie breder beschikbaar komt voor toekomstige projecten op dit terrein.

Uiteindelijke deliverable en stage-gate van het project deel A is een technologiepakket dat geschikt is om doorontwikkeling naar demonstratie/pilot schaal TRL 6 mogelijk te maken. Afhankelijk van het IP en literatuur landschap moet in dit stadium geëvalueerd worden of het zinvol is een IP-positie te verwerven op de verworven kennis of dat academische publicatie resp. geheimhouding onder partners de beste business strategie is. Indien IP aangevraagd wordt kan alsnog tot academische publicatie worden over gegaan.

Project deel B Technology demonstration TRL 6

In dit onderdeel van het project zullen industriële partners de verdere doorontwikkeling naar TRL 6 niveau ter hand nemen. In deze fase ligt een zwaartepunt op de ontwikkeling van de benodigde apparatuur om de voorgesteld productiewijze op demonstratieschaal te realiseren. Indien de benodigde technische infrastructuur aanwezig is bij een van de partners in het consortium (Innolab, Innosyn, Flowid) of in een technologie hub in Nederland kan die ontwikkeling daar gestart worden. Essentiele aspecten in dit verband zijn de juiste vergunningen en mogelijkheden om veilig met grotere hoeveelheden hoogactief API te kunnen werken. Verwacht wordt echter dat geïnvesteerd moet worden in assets als nitrerings- en flow chemie units. Deze investering zal mogelijk in het Innolab in Groningen worden gerealiseerd aansluitend bij de reeds aanwezige procestechnologische shared infrastructuur van deze pharma hub. Uiteindelijke doel van deze fase is demonstratie van de technologie op schaal van enkele honderden grammen tot max enkele kilogrammen Midazolam. Tevens een "technology transfer pakket" waarmee een industriële partner in staat moet zijn een doorontwikkeling naar een veilige, duurzame en economische verantwoorde productie in Nederland (TRL 9) te realiseren, die verkopen van Midazolam in met name de EU en US mogelijk maakt.

Projectplanning

Project deel A.
Fase 1 zal naar verwachting 9 maanden door looptijd vergen. Fase 2 en 3 zullen elk ca 6 maanden in beslag nemen. Het technologietraject zal grotendeels parallel aan fase 2 en 3 kunnen worden uitgevoerd, met een kleine uitloop van 3 maanden t.o.v. fase 3 om een definitief proces en apparatuur ontwerp geschikt voor fase B te realiseren.

Project deel B
Dit deel van het project wordt geschat op ca 6 maanden onderzoektijd. De totale doorlooptijd zal echter afhankelijk van de procestechnologie en benodigde apparatuur mogelijk minimaal 6 maanden langer zijn i.v.m. levertijd en kwalificatie van die benodigde apparatuur.

Projectbegroting & gevraagde financiering

Begroting €2-3 miljoen

Fase A
500-750k € FTE en lab chemicaliën, consumables, kleine investering in lab apparatuur

Fase B
500-750k € FTE, chemicaliën, consumables.
1.000-1.500k €, Apparatuur inclusief installatie en kwalificatie.

Commerciële exploitatie (v.i.)
Via een consortium gedreven startup met investering in een productiefaciliteit in Oss voorzien van de gewenste innovatieve technologie voor Midazolam en vergelijkbare projecten.

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Voor Aspen Oss BV is het project "Midazolam" een hoog risicoproject gezien de relatief lage API-wereldmarktprijs, de in de organisatie aanwezige kennis, en de benodigde investeringen ten behoeve van ontwikkeling. Samenwerking met een researchorganisatie en ondersteuning vanuit PharmaNL verlaagt deze barrière aanzienlijk. Desalniettemin heeft Aspen zeker interesse in dit project omdat mogelijk een waardevolle aanvulling van de "hospital care" portfolio van Aspen Oss kan worden verkregen.
Potentieel levert de ontwikkelde procestechnologische kennis ook een verlaagde entree barrière voor de ontwikkeling van vergelijkbare benzodiazepine API's als bijvoorbeeld diazepam, alprazolam, of temazepam, of voor API's die geproduceerd kunnen worden met dezelfde technologie.

Vanuit bovengenoemde optiek wil Aspen Oss graag gebruik maken van het recht op "first refusal" van de ontwikkelde technologie. De commerciële inschatting of geproduceerd kan worden voor de EU en US-markt is hierin alles bepalend. De te produceren Midazolam zal namelijk tegen wereldmarkt prijzen via reguliere Drug Product manufacturers geregistreerd en vermarkt moeten worden.

Voor de uiteindelijke commerciële exploitatie zullen partners en risicodragend kapitaal verschaffers als de ROM's in Nederland gezocht worden, met subsidiering en facilitering vanuit van PharmaNL en/of ander bronnen als bijvoorbeeld het EU Horizon programma.

Project locatie

Fase A (TRL 2 naar 4).
Het onderzoek in deze fase zal uitgevoerd worden in academische laboratoria en de industriële labs van Symeres. Zwaartepunt van de industriële ondersteuning van het onderzoek zal in eerste instantie liggen bij de Symeres organisatie waarbij de andere partners zowel consultatie als ondersteunende werkzaamheden (bijvoorbeeld analytiek) kunnen verrichten. In de delen 2 en 3 van fase A zullen ook activiteiten bij Aspen Oss, Innosyn en Flowid uitgevoerd worden.

Fase B (TRL 4 naar6)
In deze laatste fase van het project, indien positieve resultaten zijn behaald in fase A, zal de beschikbaarheid en/of de investering in de benodigde apparatuur bepalen waar deze fase uitgevoerd gaat worden. In eerste aanleg wordt gedacht aan het Innolab in Groningen maar indien de benodigde infrastructuur reeds aanwezig is in Nederland of en van de consortium partners zal die optie gerealiseerd worden.

Industriële exploitatie is voor zien bij Aspen in Oss, mits aan economische en duurzaamheid randvoorwaarden is voldaan (v.i.).

Beoogde exploitatie

Op basis van de uitkomsten van het project zou Aspen het "right of first refusal" willen claimen om productie in Nederland mogelijk te maken. Gezien het internationale karakter van de pharma wereld is hierbij de primaire doelstelling om uiteindelijk minimaal de EU en US markt op een economisch haalbare manier te kunnen bedienen.
In geval van succesvolle afronding van dit project, zowel technisch als financieel/commercieel, zal doorontwikkeling tot TRL 9 en uiteindelijke productie in principe bij Aspen Oss plaats vinden. Aspen Oss heeft de benodigde infrastructuur, kennis, en vergunningen om dit type API en benodigde grondstoffen, chemicaliën en reagentia veilig te kunnen hanteren.

Voor de uiteindelijke commerciële exploitatie en de benodigde investeringen is een van de mogelijkheden het oprichten van een startup tussen partners en risicodragend kapitaalverschaffers als de ROM's in Nederland, met subsidiering en facilitering vanuit van PharmaNL en/of het Europese Horizon programma.
Concreet zou Aspen als API-producent terrein en infrastructuur beschikbaar kunnen stellen voor de bouw van een industriële installatie voor de productie van Midazolam en andere API's die op dezelfde technologische basis gerealiseerd kunnen worden (synergie-effecten). Hierbij bestaat er de doelstelling om indien proces-technisch mogelijk de in Nederland ontwikkelde procestechnologie en apparatuur van consortium partners Flowid en Innosyn te implementeren in de finale industriële omgeving.
Via delen van risico's en subsidiering door PharmaNL kan zo mogelijk productie in Nederland van een portfolio van essentiële generieke API's gerealiseerd worden. Hiermee kan op termijn de Nederlandse en Europese afhankelijkheid van niet westerse leveranciers van API's en startmaterialen verminderd worden. Uiteraard kunnen projecten voor innovatieve (orphan) API's ook gebruik maken van deze infrastructuur indien dezelfde technologiebasis benodigd is.

Human capital

Productie en exploitatie van Midazolam zal in eerste instantie geabsorbeerd worden door de bestaande personeelsbezetting van Aspen Oss. Indien na succesvolle doorontwikkeling bij Aspen Oss registratie van Midazolam wordt gerealiseerd op basis van de drug product registraties van eerste klanten zal het waarschijnlijk nog enkele jaren duren voor dat een zodanig marktaandeel is bereikt dat effect op de werkgelegenheid geregistreerd kan worden. Indien een volwaardige industriële installatie in Oss gerealiseerd en geëxploiteerd kan worden heeft dit (op termijn) significante werkgelegenheidseffecten bij Aspen Oss met naar schatting in totaal 40-50 arbeidsplaatsen, waarvan 30 direct op LO en MBO niveau en 15-20 indirect op MBO en HBO niveau.

Shared research infrastructuur behoefte

Voor het uitvoeren van het voorgestelde projectfase A zijn volledig ingerichte laboratoria voor organische synthese en ontwikkeling benodigd, in combinatie met hiervoor uitgeruste analytische labs. Zowel de universiteiten, Innolab, Symeres, Innosyn als Aspen Oss hebben uitgebreide beschikking over deze infrastructuur en er is geen behoefte aan support vanuit PharmaNL.
Voor de procestechnologische ontwikkeling in fase B van het project is er zeer waarschijnlijk investering in shared infrastructuur benodigd omdat in Nederland geen industriële installaties voor nitrering aanwezig zijn; mogelijk geldt dit ook voor benodigde grote schaal flow-chemie installaties. Realisatie van deze investering maakt toekomstige projecten in het zelfde werkveld gemakkelijker toegankelijk (synergie effecten).

Nevendoelstelling is in Nederland ontwikkelde procestechnologie en apparatuur van consortium partners Flowid en Innosyn indien mogelijk te implementeren in een shared development infrastructuur als ook in de finale industriële omgeving voor commerciële productie.

Incubator support

Zowel Symeres als Aspen Oss hebben via hun langjarige ervaring als CRO en API-producent bewezen geschikte partners te zijn voor een dergelijk innovatieproject. Ook partners Innosyn en Flowid zijn gerenommeerde ondernemingen. Ondersteuning vanuit PharmaNL vanuit business perspectief is dan ook niet nodig.

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Duurzame en kosten effectieve synthese van Bisoprolol (fumarate)

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Dit project betreft een samenwerking tussen Aspen Oss BV en Symeres/Innolab Groningen met als academische partners de RUG 5.1.2e en de Universiteit van Amsterdam 5.1.2e en als technologiepartners Innosyn BV en Flowid BV. Afhankelijk van de voortgang en uitdagingen in het project en de benodigde kennis kunnen andere partners (Ardena, Chemtrix, Radboud (5.1.2e aansluiten.

Beknopte projectbeschrijving

Dit project heeft als doelstelling de ontwikkeling van een veilige, duurzame en kosteneffectieve productiemethode voor het API Bisoprolol (fumarate) ten behoeve van productie in Nederland bij Aspen Oss BV. Bisoprolol (fumarate) is een WHO geclassificeerd "essential medicine" gebruikt bij hart falen en hoge bloeddruk. Bisoprolol is een wereldmarkt product met geschat productievolume van ca 90 Mt. Op basis van een IQVIA-rapport kan gesteld worden dat 80% van de wereldbehoefte geproduceerd wordt buiten Europa. Doelstelling van dit project is te onderzoeken of een duurzame productie in Nederland op basis van startmaterialen uit Europa mogelijk is. Dit moet gerealiseerd worden door toepassing van innovatieve procestechnologische technieken, waaronder geautomatiseerde flow-chemie, die doorontwikkeling naar economische verantwoorde productie in Nederland en verkopen in met name de EU en US mogelijk maakt.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Voor Aspen Oss BV is het project "Bisoprolol (fumarate)" een hoog risicoproject gezien de relatief lage API-wereldmarktprijs van ca 400 $/kg en de benodigde investeringen ten behoeve van ontwikkeling. Samenwerking met een researchorganisatie en ondersteuning vanuit PharmaNL verlaagt deze barrière aanzienlijk. Indien succesvol is Bisoprolol (fumarate) een waardevolle uitbreiding van de portfolio van Aspen Oss als producent van hoog actieve complexe API's. Dit betekent een versterking van de marktpositie van Aspen Oss als API-producent en bijdrage aan de "business-continuity" van het bedrijf. Productie in Nederland heeft voor Nederland en de EU de meerwaarde dat productie plaats vindt bij een API-producent binnen de EU die voldoet aan de hoge Europese standaarden ten aanzien veiligheid, milieu, kwaliteit en ethiek. Daarnaast vergroot productie in Nederland de leveringszekerheid voor patiënten in de gehele EU. Voor zover bekend zijn er 5 Europese producenten met een US-DMF en van de 14 producenten met een CEP voor de EU zijn er 6 Europese bedrijven (Kinsy, CordenPharma, Arevipharma, Merck Kga, Egis, Moehs Iberica).

Huidige status van het project

Dit project bevindt zich in de initiatie fase waarbij een eerste marktverkenning en literatuurstudie is uitgevoerd, overeenkomend met een TRL van 2. Doel van dit project is TRL 6 te realiseren met een bewezen succesvolle uitkomst op laboratorium schaal *NB. De voorinformatie, via literatuur en IP-landschap en ideeën generatie, wordt uitgewerkt via private investering van partijen om de aanvraag te versterken.*

Beoogde projectactiviteiten

Dit project heeft als doelstelling de ontwikkeling van een veilige, duurzame en kosteneffectieve productiemethode voor het API Bisoprolol (fumarate) ten behoeve van productie in Nederland bij Aspen Oss BV. Dit moet gerealiseerd worden **door toepassing van de modernste procestechnologische technieken, waaronder geautomatiseerde flow-chemie**, die doorontwikkeling naar economische verantwoorde productie in Nederland en verkopen in met name de EU en US mogelijk maakt.

Bestaande routes maken gebruik van het carcinogene epi-chloorhydrine als centraal building block met functionalisatie door enerzijds een alkoxyalkyl gesubstitueerd fenol derivaat en anderzijds isopropylamine, waarna isolatie als fumaraat plaats vindt. Voor dit project worden 3 fasen van uitvoering beoogd.

In **fase A** is de eerste uitdaging de schijnbaar eenvoudige deel reacties tegen 100% conversie en met minimale bijproductvorming te laten verlopen, opdat kristallisatie via het fumaraat in hoge opbrengst en met hoge zuiverheid kan verlopen, dit is een absolute noodzaak gezien de lage wereldmarktprijs voor dit API. De verwachting is dat de benodigde procescondities en de beheersing daarvan alleen bereikt kunnen worden door toepassing van zgn., "flow-chemie". Door toepassen van bijvoorbeeld membraan technologie zouden ook de in de procesvoering benodigde scheidingen en concentraties in flow moeten worden uitgevoerd. Toepassing van PAT (proces analytical technology) moet de borging van de optimale procescondities garanderen. De in flow-chemie intrinsiek aanwezige miniaturisatie moet het ook mogelijk maken op een verantwoorde en veilige wijze met het carcinogene epi-chloorhydrine om te gaan. Toepassen van DOE, hergebruik van zijstromen, afvalreductie en procesintensificatie zijn randvoorwaarden voor het onderzoek. Overall is de doelstelling van fase A een volledig geïntegreerd en geautomatiseerd laboratoriumproces op basis van epi-chloorhydrine en isopropylamine met aankoop van het fenolderivaat. Hierbij wordt gestart met epi-chloorhydrine en geëindigd met kristallijn Bisoprolol (fumarate), met intrinsieke kwaliteitscontrole via PAT.

In **fase B** van dit project wordt op basis van de opgedane ervaringen in fase A beoordeeld of het zinvol en mogelijk is het in fase A ontwikkelde laboratoriumproces te koppelen aan een proces voor de synthese van het fenol derivaat. Criteria hierbij zijn de kosten van aankoop van de diverse chemicaliën en de verkrijgbaarheid van het fenolderivaat. Uiteindelijke doel is een productieroute te ontwikkelen op basis van volledig in Europa verkrijgbare chemicaliën, mits dit kosten effectief kan worden uitgevoerd. Afhankelijk van het IP en literatuur landschap moet in dit stadium geëvalueerd worden of het zinvol is een IP-positie te verwerven op de verworven kennis of dat academische publicatie resp. geheimhouding onder partners de beste business strategie is. Indien IP aangevraagd wordt kan alsnog tot academische publicatie worden over gegaan.

In **fase C** van dit project zal de vertaling van de laboratorium fase (TRL 4) naar en opschaling in een industriële pilot omgeving zijn om een proof of concept te kunnen demonstreren en kosten effectiviteit te kunnen bevestigen (TRL6). Technologiepartners Innosyn BV en Flowid BV zullen in deze fase zeer waarschijnlijk een grote rol spelen om de juiste apparatuur en procestechnologische condities te selecteren.

Bij succes van fase C zal Aspen investeren in de toepassing op industriële schaal en de productie van de API in Oss.

Projectplanning

Project fase A.
Fase A zal naar verwachting 9-12 maanden doorlooptijd vergen, uitdaging is hier de selectiviteit van de chemische processen in combinatie met de keuze van de juiste apparatuur voor reactie, scheidingen en isolatie, en de online analytiek.

Project fase B.
Fase B kan op basis van de in fase A opgedane ervaring in 6 maanden gerealiseerd worden. Gedurende de looptijd van fase A en op basis van commerciële overwegingen kan besloten worden fase B over te slaan. Gedurende deze fase kan ook de evaluatie van de benodigde en beschikbare apparatuur voor opschaling plaats vinden.

Project fase C
Dit deel van het project wordt geschat op ca 6 maanden onderzoektijd. De totale doorlooptijd zal echter afhankelijk van de procestechnologie en benodigde resp. beschikbare apparatuur mogelijk minimaal 6 maanden langer zijn i.v.m. levertijd en kwalificatie van die benodigde apparatuur.

Projectbegroting & gevraagde financiering

Begroting €1,5 – 2,5 miljoen

Fase A 250-500 k€ FTE en lab chemicaliën, consumables, kleine investering in lab apparatuur.

Fase B 250-500 k€ FTE en lab chemicaliën, consumables.

Fase C 250-500 k€ FTE, chemicaliën, consumables.
750-1.000 k€, Apparatuur inclusief installatie en kwalificatie.

Commerciële exploitatie (v.i.)
Via een consortium gedreven startup met investering in een productiefaciliteit in Oss voorzien van de gewenste innovatieve technologie voor Midazolam en vergelijkbare projecten

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Voor Aspen Oss BV is het project "Bisoprolol (fumarate)" een hoog risicoproject gezien de relatief lage API-wereldmarktprijs van ca 400 $/kg en de benodigde investeringen ten behoeve van ontwikkeling. Samenwerking met een researchorganisatie en ondersteuning vanuit PharmaNL verlaagt deze barrière aanzienlijk. Indien succesvol is Bisoprolol (fumarate) een waardevolle uitbreiding van de portfolio van Aspen Oss als producent van hoog actieve complexe API's. Dit betekent een versterking van de marktpositie van Aspen Oss als API producent en bijdrage aan de "business-continuity" van het bedrijf. De commerciële inschatting of geproduceerd kan worden voor de EU en US-markt is hierin alles bepalend. De te produceren "Bisoprolol (fumarate)" zal namelijk tegen wereldmarktprijzen via reguliere Drug Product manufacturers geregistreerd en vermarkt moeten worden, waarbij een geschat marktaandeel van minimaal 5% een vereiste zal zijn.

Potentieel levert de ontwikkelde procestechnologische kennis ook een verlaagde entree barrière voor de ontwikkeling van vergelijkbare API's als bijvoorbeeld metroprolol, nebivolol, etc. Ontwikkeling van de juiste productietechnologie maakt het voor Aspen wellicht mogelijk het terrein van high-volume producten en de bijbehorende kostenstructuur te verkennen. Voor de uiteindelijke commerciële exploitatie zullen partners en risicodragend kapitaalverschaffers als de ROM's in Nederland gezocht worden, met subsidiering en facilitering vanuit van PharmaNL en/of ander bronnen als bijvoorbeeld het EU Horizon programma.

Project locatie

Fase A en B (TRL 2 naar 4).
Het onderzoek in deze fase zal uitgevoerd worden in academische laboratoria en de industriële labs van Symeres. Zwaartepunt van de industriële ondersteuning van het onderzoek zal in eerste instantie liggen bij de Symeres organisatie waarbij de andere partners zowel consultatie als ondersteunende werkzaamheden (bijvoorbeeld analytiek) kunnen verrichten. In de voorbereiding naar fase C zullen Innosyn en wellicht Flowid een grote rol spelen om de juiste apparatuur en procestechnologische condities te selecteren .

Fase C (TRL 4 naar6)
In deze laatste fase van het project, indien positieve resultaten zijn behaald in fase A, resp. B, zal de beschikbaarheid en/of de investering in de benodigde apparatuur bepalen waar deze fase uitgevoerd gaat worden. In eerste aanleg wordt gedacht aan het Innolab in Groningen maar indien de benodigde infrastructuur reeds aanwezig is in Nederland of en van de consortium partners (bijv. Innosyn/Chemelot) zal die optie gerealiseerd worden.

Shared research infrastructuur behoefte

Voor het uitvoeren van het voorgestelde project zijn volledig ingerichte laboratoria voor organische synthese en ontwikkeling benodigd, in combinatie met hiervoor uitgeruste analytische labs. Zowel de universiteiten, Innolab, Symeres, Innosyn als Aspen Oss hebben uitgebreide beschikking over deze infrastructuur en er is geen behoefte aan support vanuit PharmaNL.

Voor de procestechnologische ontwikkeling in fase C van het project is er zeer waarschijnlijk investering in shared infrastructuur benodigd omdat in Nederland nagenoeg geen industriële (pilot) installaties voor flow chemie, membraanscheiding, en kristallisatie in flow aanwezig zijn. Tevens moeten voorzieningen en vergunningen aanwezig zijn voor het op grotere schaal hanteren van epi-chloorhydrine. Realisatie van deze investering maakt toekomstige projecten in het zelfde werkveld gemakkelijker toegankelijk (synergie effecten).
Nevendoelstelling is in Nederland ontwikkelde procestechnologie en apparatuur van consortium partners Flowid en Innosyn indien mogelijk te implementeren in een shared development infrastructuur als ook in de finale industriële omgeving voor commerciële productie.

Incubator support

Zowel Symeres als Aspen Oss hebben via hun langjarige ervaring als CRO en API-producent bewezen geschikte partners te zijn voor een dergelijk innovatieproject. Ondersteuning vanuit PharmaNL vanuit business perspectief is dan ook niet nodig.

Beoogde exploitatie

Op basis van de uitkomsten van het project zou Aspen het "right of first refusal" willen claimen om productie in Nederland mogelijk te maken. Gezien het internationale karakter van de pharma wereld is hierbij de doelstelling om uiteindelijk minimaal de EU en US markt op een economisch haalbare manier te kunnen bedienen.
In geval van succesvolle afronding van dit project en geschatte economische haalbaarheid zal doorontwikkeling en uiteindelijke productie in principe bij Aspen Oss plaats vinden. Aspen Oss heeft de benodigde infrastructuur, kennis, en vergunningen om dit type API en benodigde grondstoffen, chemicaliën en reagentia veilig te kunnen hanteren. Op dit moment is nog niet duidelijk of aanvullende vergunningen noodzakelijk zullen zijn. Op het gebied van productie-installaties zijn nagenoeg zeker investeringen benodigd omdat op dit moment binnen de Nederlandse API-industrie bovengenoemde flow- en membraan technologieën niet voor handen zijn.

Om dit project uiteindelijk succesvol te kunnen finaliseren zal een partner gezocht moeten worden voor de finished dosage form ontwikkeling en productie, aangezien alleen via deze finished dosage form registratie en toegang tot de pharma markt kan worden verkregen. Om succesvolle exploitatie van Bisoprolol (fumarate) mogelijk te maken zal hierbij minimaal ca 5% van het wereldwijde API marktvolume van ca 90 Mt commercieel verantwoord geproduceerd en vermarkt moeten kunnen worden.

Voor de uiteindelijke commerciële exploitatie en de benodigde investeringen is een van de mogelijkheden het oprichten van een startup tussen partners en risicodragend kapitaalverschaffers als de ROM's in Nederland, met subsidiering en facilitering vanuit van PharmaNL en/of het Europese Horizon programma. Concreet zou Aspen als API-producent terrein en infrastructuur beschikbaar kunnen stellen voor de bouw van een industriële installatie voor de productie van Bisoprolol (fumarate) en andere API's die op dezelfde technologische basis gerealiseerd kunnen worden (synergie-effecten). Hierbij bestaat er de doelstelling om indien proces-technisch mogelijk de in Nederland ontwikkelde procestechnologie en apparatuur van consortium partners Flowid en Innosyn te implementeren in de finale industriële omgeving.
Via delen van risico's en subsidiering door PharmaNL kan zo mogelijk productie in Nederland van een portfolio van essentiële generieke API's gerealiseerd worden. Hiermee kan op termijn de Nederlandse en Europese afhankelijkheid van niet westerse leveranciers van API's en startmaterialen verminderd worden. Uiteraard kunnen projecten voor innovatieve (orphan) API's ook gebruik maken van deze infrastructuur indien dezelfde technologiebasis benodigd is.

Human capital

Productie en exploitatie van Bisoprolol (fumarate) zal in eerste instantie geabsorbeerd worden door de bestaande personeelsbezetting van Aspen Oss. Indien na succesvolle doorontwikkeling bij Aspen Oss registratie van Bisoprolol (fumarate) wordt gerealiseerd op basis van de drug product registraties van eerste klanten zal het waarschijnlijk nog enkele jaren duren voor dat een zodanig marktaandeel is bereikt dat effect op de werkgelegenheid geregistreerd kan worden.
Indien een volwaardige industriële installatie in Oss gerealiseerd en geëxploiteerd kan worden, door de realisatie van meerdere projecten, heeft dit (op termijn) significante werkgelegenheidseffecten bij Aspen Oss met naar schatting in totaal 40-50 arbeidsplaatsen, waarvan 30 direct op LO en MBO niveau en 15-20 indirect op MBO en HBO niveau.

WP2-5: Doxyxycline

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Doxycycline: van API tot tabletten

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn-productietechnologie ontwikkeling

Project consortium

Hoofdaanvrager en beoogd producent:

- Laboratorium Ofichem

Potentiële partners:

- EV Biotech: fermentatietechniek van intermediate 'oxytetracycline' o.b.v. graan
- Innosyn: ontwikkeling innovatieve en duurzame productie technieken (bijv. Flowchemie)
- Symeres en R&D van Lab Ofichem: verdere chemieontwikkeling
- InnoGenerics: afnemer API en producent van tabletten

Beknopte projectbeschrijving

Doxycycline is een cruciaal antibioticum (700 miljoen tabletten per jaar voor humane markt in Europa, cijfers 2011). Het Chinese Yangzhou Liberty is de enige (op een paar kleine chinese na) die de wereld van deze stof voorziet en de levering lijkt kunstmatig te worden gestuurd. De Nederlandse en Europese afhankelijkheid en de kwetsbaarheid van beschikbaarheid is daarom bijzonder groot. Laboratorium Ofichem beoogt samen met partners een duurzamer productieproces te ontwikkelen waarmee in het grootste deel van de Nederlandse vraag kan worden voorzien vanaf eigen bodem. De mogelijkheden voor export van zowel het product als het productie proces worden bijzonder kansrijk geacht. Innogenerics wordt als mogelijke afnemer van de API en producent van de tabletten beschouwd.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

In de eerste plaats voorziet dit project aan laboratoria in heel Nederland bijzonder relevant werk. Daaraan zullen naar verwachting zo'n 10 FTE werkzaam zijn worden gedurende 3 jaren. In de testfase zullen daar nog 5 FTE aan toegevoegd worden gedurende circa 1 jaar. In de productiefase (vanaf jaar 4) zijn structureel circa 10 FTE nodig. Naar schatting bedraagt de toegevoegde waarde van dit project aan de Nederlandse economie gedurende de looptijd van aan Pharma-NL daarmee meer dan 100 FTE-jaren en de potentiële omzet van meer dan € 8 mio per jaar.

Huidige status van het project

De haalbaarheid van het project wordt sinds 2018 onderzocht. Gezien de omvangrijke financiële risico's, het gebrek aan landelijke samenwerking en (risico) financiering is het voor Laboratorium Ofichem tot nu toe onhaalbaar gebleken. Pharma-NL kan een dergelijk project haalbaar maken. Daarnaast is sinds Covid-19 de maatschappelijke teneur verandert en zijn we er in Nederland meer van bewust dat we voor cruciale medicatie erg afhankelijk zijn van het buitenland. Het beoogde consortium bevat alle benodigde kennis en kunde van het productieproces en de benodigde technologie en de markt en afzetkanalen.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Laboratorium Ofichem zal, met ondersteuning van Pharma-NL, de benodigde diensten bij het beoogde consortium inkopen en op eigen terrein de benodigde faciliteiten inrichten. Middels haar verkoopkanalalen, Ofiharma BV (humae markt) en Ofichem BV (veterinaire markt) heeft ze ook een goed beeld van de commerciële mogelijkheden van dit product. Daarin kan zij voortbouwen op haar huidige GMP faciliteit en op diens vergunning.

Projectbegroting & gevraagde financiering

De exacte kosten moeten nog door het consortium worden berekend. Een eerste schatting is als volgt:

- Laboratorium Ofichem: circa €7 miljoen voor R&D&I en benodigde faciliteit-inrichting
- EV Biotech: circa €1,5 miljoen voor R&D&I en benodigde faciliteit-inrichting
- Innosyn: circa €750.000 voor R&D&I
- Symeres: circa €750.000 voor R&D&I

Totale begroting circa €10 miljoen

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Laboratorium Ofichem is bereid om een groeiend deel van het risico te dragen, wanneer het consortium voldoende vertrouwen biedt in de haalbaarheid. Als zodanig is het aannemelijk dat zij tot 50% van R&D&I voor eigen rekening en risico inbrengt. Bij positieve tussentijdse resultaten zal een investeren in de vervolginvestering ten behoeve van faciliteit-inrichting een eigen bijdrage van tot 80% mogelijk rechtvaardig zijn.

Project locatie

Ter Apel, Groningen, Geleen, Leiden

Shared research infrastructuur behoefte

Er wordt voor het grootste deel aanspraak gedaan op de bestaande infrastructuur van de betrokken R&D&I partijen. Daarbij zijn mogelijk innovatieve voorzieningen nodig, voor fermentatie en flowchemie bijvoorbeeld. Dit wordt als onderdeel van de R&D&I begroting beschouwd. Voor TRL 6-7 zullen nieuwe, toegewijde pilot-faciliteiten en commerciele faciliteiten moeten worden ingericht, waarvoor separaat en voor zover mogelijk ook aanspraak moeten worden gedaan op Pharma-NL.

Beoogde exploitatie

De API wordt onder GMP vergunning van Laboratrium Ofichem geproduceerd. De eindproducten (tabletten) door een ervaren partij als Innogenerics.

Human capital

Voor het benodigde talent wordt aanspraak gedaan op de Human Capital strategie van de Life Cooperative en de andere partners van Pharma-NL.

WP2-6: Nanomedicines

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Project titel

Nanomedicines

Dit project richt zich primair op

☒ Medicijn ontwikkeling

Project consortium

Hoofdaanvrager: 5.1.2e 5.1.2e (Radboudumc & TU/e),

5.1.2e Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP), Universiteit Groningen

5.1.2e Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR), Universiteit Leiden.

Genoemde personen zijn de coordinatoren vanuit hun instituten en coordineren de activiteiten van verschillende andere betrokkenen (zie onder).

Beknopte projectbeschrijving

Nanogeneeskunde, de toepassing van nanotechnologie in geneesmiddelen, is een veelbelovende strategie voor het ontwikkelen van innovatieve therapeutica. De COVID-19 pandemie heeft de definitieve doorbraak van nanogeneeskunde geforceerd. Het ongeëvenaarde succes van mRNA vaccins is gerealiseerd met de hulp van nanotechnologie die bestaat uit lipide nanodeeltjes. Die nanodeeltjes stabiliseren mRNA en zorgen ervoor dat het wordt afgeleverd aan cellen die het eiwit vervolgens gaan produceren. Voor vaccinatiedoeleinden is intramusculaire toediening afdoende. Echter, om de potentie van nanogeneeskunde volledig te benutten is het van belang dat nanomedicijnen lokaal, daar waar de problemen zich voordoen, therapeutische werking vertonen, terwijl ze gezonde weefsels ongemoeid laten. Daarom is gerichte aflevering en activatie een essentieel onderdeel van de ontwikkeling van nanomedicijnen. Dit project beoogt het uitwerken van drie (complementair) beschikbare strategieën hiervoor.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

De ontwikkeling van nieuwe nanomedicijnen is wereldwijd een snelgroeiende tak in de wetenschap en ook een snelgroeiende bedrijfstak, ook in Nederland. De succesvolle toepassing van nanopartikles in het COVID-19 vaccin zal deze ontwikkeling alleen maar versnellen.

In het algemeen geldt:

- De ontwikkeling van nanomedicines is de ontwikkeling van een platform technologie: vele geneesmiddelen kunnen in een nanopartikel geincorporeerd worden, dus het aantal toepassingen in de geneeskunde is onbeperkt.
- De huidige nanomedicijnen richten zich vooral op de behandeling van kanker, met name op patientengroepen die met de huidige therapieen moeilijk te behandelen zijn, en op andere ziektes met grote patientengroepen met een "unmet medical need" zoals cardiovasculaire en fibrotische ziektes. Een succes heeft dus grote maatschappelijke en economsiche impact.
- Het huidige Nanomedicijn-project richt zich ook op kanker en fibrotische ziektes en zal bovenstaande activiteiten dus direct ondersteunen.
- Nanomedicijnen zijn toepasbaar voor zowel de therapie als de diagnostiek (een nanopartikel kan naast een geneesmiddel ook een diagnostisch label transporteren). De vroege diagnostiek van diverse soorten kanker en van fibrotische ziektes in lever, nier, hart, darm en long vormen een groot maatschapelijk en klinisch probleem. Deze nieuwe technologie biedt ook daarvoor nieuwe kansen voor grote groepen patienten.
- Het aantal bedrijven gericht op de productie van Nanomedicines in Nederland groeit sterk en het huidige project zal de technologische ontwikkeling van de therapie en de productie van nanopartikels ondersteunen. Ook de technologische ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek gaan snel (oa door bedrijven als Philips e.a.) en dit project zal door een doelgerichte afgifte van partikels ook die ontwikkeling ondersteunen.
- De ontwikkeling van nanomedicines is een technologisch hoogwaardige bedrijfstak en bij uitstek een gebied waar de academie en het bedrijfsleven (moeten) samenwerken. De interactie tussen universiteiten, UMC's en tientallen private partners in diverse Science Parks in Nederland is hiervan een voorbeeld. Alleen al in Nijmegen werken bijna 20 private partners op het specifieke gebied van Nanomedicijnen samen met het RadboudUMC in het Living Nanomedicine Network, maar ook in Pivot Park (Oss), Zernike Campus Groningen, en Leiden BioScience Park zijn vele SMEs en grote industrieen op het gebied van Nanomedicijnen actief.

Huidige status van het project

Project 1: De partners hebben al aangetoond dat het poylpept(o)ide-platform van peptobrushes intratumorale activatie kan bereiken met behulp van pretargeting en radiotracers. Hetzelfde concept zal nu worden toegepast voor lokale afgifte van peptidegeneesmiddelen en laag moleculaire immuunmodulatoren, die al een groot therapeutisch potentieel voor lokale toepassing hebben laten zien. Samen met onze partner TagWorks zijn we er ook in geslaagd om de vereiste IP veilig te stellen en we hebben er daarom alle vertrouwen in om binnen 4 jaar na de start van dit project de klinische ontwikkelings-fase met enkele lead-producten in te gaan in patienten met kanker en auto-immuunziekten.

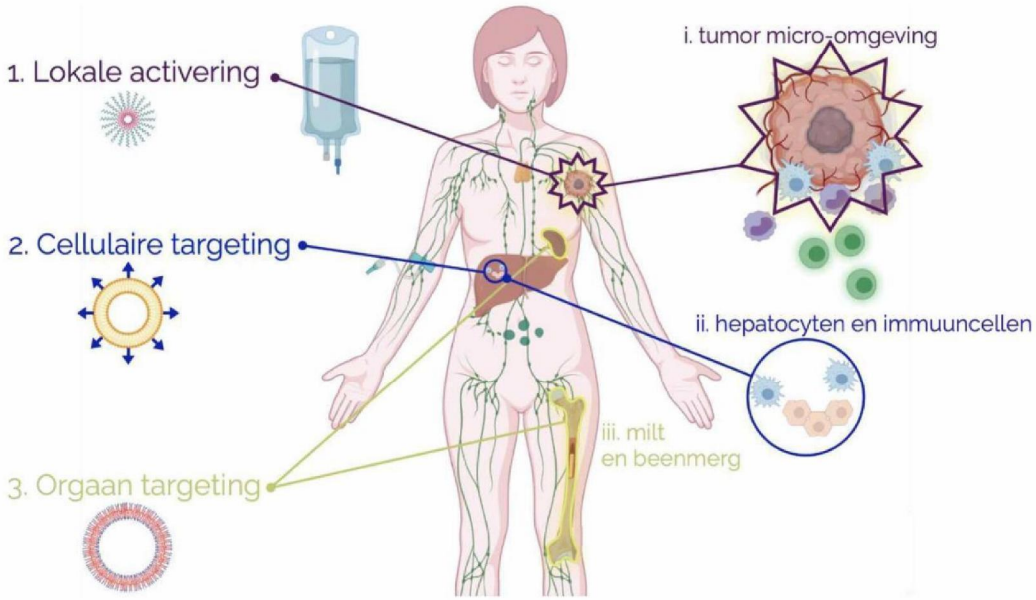
Project 2: Het Nanomedicine en drug targeting onderzoek in Groningen heeft geleid tot het spin-off bedrijf Biorion Technologies BV. Dit bedrijf ontwikkelt o.a. een geneesmiddeldrager gericht op de PDGF-receptor (onderdeel van deelproject 2) voor de diagnostiek en therapie van darm kanker en leverfibrose. Het product bevindt zich nu in de klinisch onderzoeksfase 1-2: in kleine patientgroepen wordt het concept getest voor de diagnostiek in Uppsala (Zweden) in patienten met metabole leverziektes.

Het huidge projectvoorstel (onderdeel 2) ondersteunt onder andere deze activiteit en zal dus mogelijk op korte termijn (< 2 jaar) al in de kliniek getest kunnen worden. NB: Het huidige projectvoorstel is onafhankelijk van BiOrion opgezet. Een ander doel van deelproject 2 betreft de toepassing van een reeds beschreven concept (lokale CRISPR/Cas9 aflevering) waarbij door de huidige samenstelling van het expertiseteam binnen 4 jaar een product gereed kan zijn voor klinische trails.

Project 3: Een immunoregulatoir nanomedicine dat bestaat uit polymeerdeeltjes die heel efficient ophopen in de milt zijn ontwikkeld in samenwerking met 5.1.2e. Dit nanomedicine is ook uitgebreid gestest in tumormuizen en primaten. Het nanomedicine heeft sterke anti-tumor effectiviteit in muizen, moduleert het cytokine profiel van humane immuuncellen en is veilig in primaten. We verwachten dat het benodigde tox werk in twee tot drie jaar zal leiden tot een klinische trial.

Beoogde projectactiviteiten

In dit project gaan 5.1.2e 5.1.2e (Radboudumc & TU/e), 5.1.2e 5.1.2e (RUG) en 5.1.2e (Universiteit Leiden) samenwerken om nanogeeskundige strategieën te ontwikkelen die specifieke lokale therapeutische effecten hebben voor de behandeling van kanker. Zij zullen nanomedicijnen ontwikkelen die op drie verschillende manieren lokale effecten veroorzaken door (i) lokale activatie van de tumor micro-omgeving, (ii) specifieke targeting van cel populaties en lever, (iii) targeten van belangrijke immuunorganen, namelijk beenmerg en de milt. **Zie figuur**.



De innovatie ontwikkelingsstrategie bestaat uit drie fasen:
1. Het synthetiseren en opschalen van de nanomedicijnen.
2. Met behulp van geavanceerde imaging en deep sequencing technieken zal biodistributie in groot detail worden bestudeerd in relevante proefdiermodellen, zodat we het gedrag van de nanomedicijnen begrijpen op moleculair, cellulair, weefsel en systeemniveau.
3. Het testen van de effectiviteit in de relevante proefdiermodellen.

Beschrijving deelproject 1 (Barz). Lokale activatie van nanomedicijnen.
Een innovatie manier om lokae effecten te bewerkstelligen is met behulp van *pretargeting*. Hierbij worden de accumulatie van de nanodeeltjes en medicijn afgifte strikt gescheiden (Steen et al. Biomaterials 2018). De ophoping van nanomedicijnen in bijvoorbeeld een tumor wordt bereikt door gebruik te maken van innovatieve nanomaterialen, in ons geval polypept(o)iden, en door ze te functionaliseren met targeting moleculen, terwijl de activatie wordt geïnduceerd door een tweede component, die pas wordt toegediend als ophoping van het nanomedicijn met behulp van imaging is bereikt. Middels deze strategie wordt het nanomedicijn alleen geactiveerd in de tumor en niet op plekken waar het ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

We zullen gebruik maken van in vivo clickchemie, via tetrazine-trans-cyclooctene ligatie (Rossin et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2010 & Nature Comm. 2018) door een prodrug die bestaat uit trans-cyclooctene groepen te koppelen aan polymeer nanodeeltjes (Steen et al. ACS Nano 2019). Bij lage dosis die nodig is voor imaging, medicijnafgifte is minimaal, terwijl bij hogere doses de therapeutische moleculen worden geknipt en lokaal geactiveerd. Ideaal voor deze startegie zijn smal molecule drugs en cytokines, die worden lokaal omgezet van inactieve prodrugs naar actieve drug.
Het voorwerk dat is gedaan door onze partner TagWorks, het brede IP en de GMP-productie zullen ervoor zorgen dat we klinische translatie binnen 4 jaar zullen bereiken voor lokale

afgifte van immuunmodulatoren bij antitumor therapieën. Verdere toepassingen bij chronische ontstekingen zullen worden ontwikkeld.

Het team dat zal werken aan lokale activatie nanomedicijnen bestaat uit:
1) 5.1.2e (LACDR, synthese en karakterisatie nanodeeltjes)
2) 5.1.2e (LACDR, peptide medicijnen)
3) 5.1.2e (LACDR, chronische inflammatie)
4 5.1.2e (LUMC, tumor immunologie)

Beschrijving deelproject 2 (Poelstra). Cel-specifieke afgifte van nanomedicijnen.
Opname van nanomedicijnen in de doelcellen in het lichaam is een groot probleem. Meestal vindt opname na systemische toediening plaats in excretieorganen of macrofagen, zonder significante opname in de zieke cellen, of zelfs het doelorgaan. Zelfs voor de succesvolle vaccins tegen COVID-19 geldt dat slechts een heel klein deel van het toegediende mRNA tot expressie komt. Er valt dus nog veel winst te behalen.

Er zijn diverse strategieën om een doelgerichte opname te bewerkstelligen en een daarvan is de koppeling van cel-specifieke entiteiten aan het oppervlak van nanodeeltjes. Het doel van het project is het testen van nanodeeltjes gecoat met succesvolle entiteiten:
een nanodeeltje gecoat met Apolipoproteine E, voor de opname van een effectief CRISPR-Cas9 systeem in hepatocyten voor de behandeling van metabole ziekten. En
een nanodeeltje gecoat met een PDGF-Receptor bindend peptide voor de opname van geneesmiddelen voor de behandeling van leverfibrose en stromale tumoren.

Het team dat zal werken aan cel-specifieke afgifte bestaat uit
1 5.1.2e (GRIP), expertise: ontwikkeling van cel-specifieke geneesmiddel-dragers naar levercellen en tumoren,
2 5.1.2e (GRIP); mechanismen van binding, opname en intracellulaire verwerking van nanopartikels in doelcellen,
3) 5.1.2e (GRIP): ontwikkeling van wiskundige modellen voor het voorspellen van de effectiviteit en optimale samenstelling van nanopartikels,
4) 5.1.2e (UMCG); synthese en analyse van nanomedicijnen,
5 5.1.2e (UMCG), metabole ziektes
6) 5.1.2e (UMCG): CRISPR-Cas9 en experimentele knock out-proefdiermodellen
7) BiOrion Technologies BV, commercialisatie en organisatie van klinische trials.

Beschrijving deelproject 3 (5.1.2e). Orgaan-specifieke afgifte van nanomedicijnen.
De immuunrespons wordt georkestreerd door de beenmerg en milt. Het targeting van deze organen met nanodeeltjes zou daarom een unieke manier zijn voor therapeutische immuunregulatie. Dit kan worden bereikt met nanomaterialen waarvan we de unieke fysische eigenschappen, zoals grootte en vorm, nauwkeurig kunnen controleren.

Polymeerdeeltjes die bekend staan als polymeersomen zijn ontwikkeld door de groep van 5.1.2e van de TU/e. Dit platform is uniek, het bestaat uit één co-polymeer (de moleculaire bouwsteen) die met behulp van innovatieve formuleringsmethoden kan worden gebruikt voor het creeeren van nanodeeltjes die varieren in grootte van 75 to 500 nm en die

kunnen bestaan uit bolletjes en platte structuren die wat betreft vorm lijken op rode bloedcellen. 5.1.2e heeft samen met 5.1.2e 5.1.2e vastgesteld middels PET imaging en immunologische technieken dat deze deeltjes heel efficiënt ophopen in beenmerg en de milt. Dit nanomedicijn was heel effectief in het induceren van een anti-tumor immuunrespons en is veilig bevonden in primaten. Ons doel is om alle studies (opschaling en testen in de betreffend diermodellen) uit te voeren die nodig zijn om de vervolgstap te maken, namelijk de eerste studies in gezonde vrijwilligers en patiënten.

Het team dat zal werken aan beenmerg/milt targeting:
1) 5.1.2e (Radboudumc & TU/e, nano-immuuntherapie en imaging)
2) 5.1.2e (TU/e, nanogeneeskunde)
3) 5.1.2e (Radboudumc, immunologie)
4) 5.1.2e (TU/e, RNA therapeutics)
5) 5.1.2e (TU/e, chemische biologie)

Projectplanning

Startdatum project: mid-2022

Het project bestaat uit drie fasen (met verwacht eindniveau):

1 Het synthetiseren en opschalen van de nanomedicijnen: Jaar 1 (TLR 3-4)
2. Met behulp van geavanceerde imaging en deep sequencing technieken zal biodistributie in groot detail worden bestudeerd in relevante proefdiermodellen, zodat we het gedrag van de nanomedicijnen begrijpen op moleculair, cellulair, weefsel en systeemniveau. Middels een iteratief proces zullen de ontwerpen van de nanomedijnen op basis van de resultaten aangepast worden waar nodig. Jaar 1-3 (TLR 4-5).
3. Het testen van de effectiviteit in de relevante proefdiermodellen. Jaar 3-4 (TLR 5-6]

Projectbegroting & gevraagde financiering

Totale project begroting:

	Subsidie (mln Euro)	Matching (mln Euro)
UL	750	750
RUG	750	750
RUMC/TUe	750	750
Totaal	2250	2250

Interesse vanuit (semi-)private financiers

Indien na in vivo studies is aangetoond dat **a)** de ontwikkelde nanomedicijnen specifiek accumuleren of specifiek geactiveerd worden in de doelcellen dan wel het doelwitorgaan, en **b)** de nanomedicijnen therapeutisch actief zijn in het doelgebied dan verwachten wij dat diverse bedrijven geinteresseerd zullen zijn in onze lead-compounds. Binnen het huidige team is ruime ervaring met patent aanvragen, samenwerking met bedrijven en eventueel het oprichten van spinn-offs.

BiOrion Technologies BV is een spinn-off van de Universiteit Groningen gericht op het ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategien tegen kanker en fibrotische ziektes. Hun compounds zijn gebaseerd op de toepassing van cel-specifieke geneesmiddel-dragers, deels ontwikkeld in Groningen. De verwachting is dat BiOrion geintersseerd is in overname van de IP op het terrein van de tumor - en fibroblast-targeting m.b.v. receptor-bindende liganden.

Project locatie

Universiteit Leiden en LUMC:

Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR), Universiteit Leiden, Afdeling BioTherapeutics 5.1.2e and Drug Delivery & Safety 5.1.2e 55, 2333 CC Leiden, The Netherlands.

Leiden University Medical Center, Department of Immunology, Tumor Immunology Group Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, The Netherlands

Universiteit Groningen en UMCG:

Groningen Reseach Institute of Pharmacy (GRIP), Faculteit Science & Engineering: Afdeling Nanomedicie & Drug Targeting 5.1.2e, en afdeling Farmaceutische Analyse 5.1.2e Antonius Deusinglaan 1, Groningen

Universiteit Medisch Centrum Groningen (UMCG), afdeling Biomedical Engineering (5.1.2e 5.1.2e, Hanzeplein 1, Groningen

Centrale Dienst Proefdieren (CDP), Groningen

Radboud Universiteit Nijmegen & TU Eindhoven

Department of Internal Medicine and Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, 6525 GA Nijmegen, (5.1.2e 5.1.2e)

Laboratory of Chemical Biology, Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven, (5.1.2e 5.1.2e)

Bio-Organic Chemistry, Institute for Complex Molecular Systems, Eindhoven University of Technology, P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven 5.1.2e

Department of Internal Medicine and Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, 6525 GA Nijmegen, 5.1.2e

Laboratory of Chemical Biology, Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven, (5.1.2e

Laboratory of Chemical Biology, Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven, 5.1.2e

Shared research infrastructuur behoefte

In de laboratoria in Leiden, Groningen, Nijmegen en Eindhoven zijn state-of-the-art faciliteiten aanwezig voor het maken, modificeren en karakteriseren van alle beschreven soorten nanomedicijnen. Ook alle faciliteiten voor het bepalen van de (sub)cellulaire - en lichaams-verdeling alsmede het uitlezen van de effectiviteit van nanomedicijnen zijn aanwezig, deels binnen de eigen laboratoria, deel als centrale voorzieningen binnen het instituut:

- ML-II faciliteiten voor het cultiveren van organoiden, weefsels, cellen en celllijnen.
- Laboratoria voor immunohistochemische technieken, PCR-analyses etc.
- Centrale faciliteiten voor het huisvesten van proefdieren en het uitvoeren van proefdierstudies inclusief professionele ondersteuning.
- State-of-the art Imaging Centers zijn beschikbaar in Leiden, Groningen, Nijmegen en Eindhoven, voor imaging, imaging processing en imaging alayse van proefdieren (t.b.v. verdelingsstudies), en voor weefsels en (levende) cellen. Dit alles zowel op licht- en electronen micropscopisch niveau als met (confocale) fluorescentie microscopie.
- Interfactultaire Massa Spectrometrie Centra zijn beschikbaar met vele verschillende massa spectrometers, inclusief de benodigde professionele ondersteuning.

Incubator support

Voor alle bij dit project betrokken groepen is toegang tot incubator faciliteiten gegarandeerd:

Zowel in Groningen, Leiden, Nijmegen als in Eindhoven zijn actieve ecosystemen voor interacties op het gebied van academische onderzoeksgroepen en bedrijven werkzaam op het terrein van de life sciences.

Actieve platforms voor publiek-private interacties in Groningen zijn het Healthy Ageing Netwerk Noord, Life Cooperation Groningen en Pharma Portal BV. Het Meditech Center is de incubator van de Healthy Ageing Campus en Zernike Campus Groningen bevat incubator faciliteiten zoals het Zernike Nanolab.

In Leiden vormt het Leiden BioScience Park een groot netwerk van meer dan 215 organisations, inclusief 150 Life Sciences & Health (LSH) bedrijven – van start-ups tot multinationals.

In Nijmegen werken bijna 20 private partners op het specifieke gebied van Nanomedicijnen samen met het RadboudUMC in het Living Nanomedicine Network.

Het Pivot Park (Oss) is a life sciences campus speciaal gericht op farmaceutische innovaties met diverse bedrijven specifiek gericht op de ontwikkeling en productie van nanomedicijnen. De missie van Pivot Park omvat o.a. het functioneren als een incubator op het terrein van de geneesmiddelontwikkeling en diagnostiek.

Daarnaast zal de biotech incubator BIOTRIP.nl, opgericht door Tue/e en Radboudumc, actief support leveren aan dit project.

Beoogde exploitatie

Na het vaststellen van gelokaliseerde geneesmiddelafgifte en therapeutische responsen in preklinische modellen, streven we naar een snelle vertaling van de ontwikkelde systemen naar klinische ontwikkeling op het terrein van de behandling van bepaalde tumoren (o.a. darm tumoren), lever ziektes (leverfibrose, metabole leverziektes) en immuunziektes. Voor de ontwikkelde systemen zijn materialen en productieprocessen snel beschikbaar in overeenstemming met GMP, zoals blijkt uit een gevestigde samenwerking met de farmaceutische industrie. Daarom kan klinische ontwikkeling op alle drie de locaties worden uitgevoerd.

Human capital

Bij honorering van deze aanvraag zullen ongeveer 12 personen op WO niveau kunnen worden aangesteld.

Bij the **Universiteit Leiden** worden voor het huidige project 2 PhD studenten en 1 post-doc ingezet gedurende 4 jaar. Voor de uitvoering van dit project zal met name een beroep gedaan worden op mensen die een master of PhD bezitten in biomedisch onderzoek en analyse van grote sets aan biologische data. Daarnaast is er de behoefte aan HBO geschoold personeel voor een gedeelte van het preklinisch laboratorium onderzoek (2 fte gedurende 4 jaar and 1 fte voor 2 jaar). Supervisie van het gehele project zal plaatsvinden door de betrokken stafmedewerkers en begeleiders.

In Groningen zullen 3 PhD's worden aangesteld voor een periode van 4 jaar. Deze personen hebben een WO opleiding gehad en zullen naast hun research activiteiten een verdere opleiding krijgen binnen de Graduate School of Science and Engineering (GSSE) ter voorbeiding op de arbeidsmarkt. Ze krijgen daartoe een persoonlijk budget. Ze worden getraind in relevante technische en academische vaardigheden (zoals statistiek, presentaties geven) maar ook in de ontwikkeling van hun soft skills (zoals management skills etc). Het doel is de PhD goed voor te bereiden op de arbeidsmarkt zowel binnen als buiten de academie.

Aan de **Technische Universiteit Eindhoven en het Radboud Universitair Medisch Centrum** zullen 2 PhD studenten met een achtergrond in de respectivelijk chemie en biomedische wetenschappen aangesteld worden om het wetenschappelijke werk uit te voeren en mogelijk verder te gaan met de technologie in een biotech startup. Een projectmanager zal het toxiciteitsprogramma en aspecten met betrekking tot regulatie en het opzetten van een klinisch programma voor zijn/haar rekening nemen. De TU/e en Radboudumc hebben de biotech incubator BIOTRIP.nl opgericht. Deze zal het proces begeleiden.

Naast de aanstelling van nieuw personeel op basis van de budgetten binnen PharmNL zullen spin-of projecten opgestart kunnen worden in samenwerking met het bedrijfsleven en andere (internationale) groepen. Dit zal dan leiden tot aanstelling van extra personeel op WO niveau maar ook van technici op HBO niveau. De omvang hiervan is op dit moment niet in te schatten maar een 'vliegwielfunctie' is wel een beoogd doel van dit project.

Het is de verwachting dat binnen het snelgroeiende internationale werkveld van de nanogeneeskunde de behoefte aan hooggekwalificeerd personeel hoog zal zijn. Het werkveld bevindt zich op het grensvlak van de geneeskunde, scheikunde, farmacie en techniek en dus is er vooral behoefte aan multigedisciplineerd personeel. Het huidige projectvoorstel zal door de verschillende samenwerkingen een zeer internationaal en multidisciplinair karakter hebben en derhalve in die behoefte voorzien.

Pharma NL
future focused pharma

Shared development infrastructuur
'Proeftuin projecten'

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Shared Bio-analytics Lab Assen (SBLA), als onderdeel van Bio-analytics Facility Assen (BFA)

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☒ **Shared Development Infrastructuur**

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Shared Bio-analytics Lab Assen (BLSA) is een initiatief van Campus Groningen, Gemeente Assen, ICON Assen (voorheen PRA International) en Ardena Assen. Zij vormen samen de hoofdaanvrager, waarvoor een beheersorganisatie in ontwikkeling is. Naar verwachting zullen er jaarlijks 3-5 startups / projecten van BLSA gebruik gaan maken. Actuele voorbeelden daarvan zijn Griphingo Pharma en Hercules Pharma.

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

De initiatiefnemers beogen met BLSA een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare Shared Research Infrastructuur voor de bioanalyse van medicijn innovaties te realiseren. Daartoe sluiten zij aan bij de actuele en verwachte groei en investeringen in infrastructuur van ICON en Ardena: zij zullen naar verwachting voor het einde van 2022 met de bouw van het Bio-analytics Facility Assen starten. Dit biedt een unieke gelegenheid voor Nederland om zowel op inhoudelijke expertise als op de business case Shared Bio-analytics Lab Assen (BLSA) haalbaar te maken. Met steun van Pharma-NL zal BLSA voor het einde van 2022 gebruik kunnen maken van het momentum van grote groeibedrijven om Shared Development Infrastructuur voor projecten uit lijn 1 laagdrempelig beschikbaar te maken.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

De keten die patiënten voorziet van (bestaande en nieuwe) medicijnen bestaat uit een veelvoud van complexe en onderling afhankelijke schakels: van fundamentele wetenschap, via uitvoerige klinische tests naar uiteindelijke productie. Wanneer bekend is welke eiwitten een cruciale rol spelen in bepaalde ziekteprocessen, kunnen chemici kleine moleculen maken om deze eiwitten te remmen of te activeren. Als deze moleculen heel gericht aangrijpen, kunnen ze dienen als een efficiënt medicijn met zo min mogelijk bijwerkingen. Geschikte moleculen worden in een volgend stadium verder ontwikkeld tot een bruikbaar medicijn. De ontwikkeling van geschikte moleculen tot een medicijn is een jarenlang en risicovol traject waarbij het regelmatig voorkomt dat een kansrijk middel toch afvalt doordat het op levende organismen minder goed werkt of bijwerkingen veroorzaakt. Bioanalyse is cruciaal voor het zo vroeg en gedetailleerd als mogelijk verkrijgen van begrip van complexe fysische chemische eigenschappen en het daarmee kunnen aanpassen en optimaliseren van de methode, zodanig dat de risico's (en daarmee de kosten) van medicijnontwikkeling geminimaliseerd worden.

Voor bioanalyse zijn zeer complexe en kostbare technieken en faciliteiten noodzakelijk, in een omgeving met hoogwaardige kennis en ervaring op dit gebied, bij voorkeur aangevuld met laagdrempelige toegang tot een bestaand (regionaal en nationaal) netwerk van wetenschappers en bedrijven met hun reeds ontwikkelde essays, biobanken met samples en certificeringen.

Shared Bio-analytics Lab Assen (BLSA) maakt de aanwezige kennis en ervaring laagdrempelig toegankelijk als een Shared Development Infrastructuur dat aansluit op het op nationaal niveau gecoördineerde Nederlandse uitbreiding en versterking van de infrastructuur en zo bijdraagt aan de effectieve beschikbaarheid van infrastructuur en de succesvolle ontwikkeling en beschikbaarheid van medicijnen in Nederland.

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Voor het einde van 2022 wordt de start van de realisatie van het Bio-analytics Facility Assen (BFA) verwacht, met een totale begroting van ca. €20 miljoen voor ca. 5.000m2. Om van deze unieke kans optimaal gebruik te maken, beogen de initiatiefnemers van **Shared Bio-analytics Lab Assen** (SBLA) om hier voor die tijd een solide onderdeel van uit te maken.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

SBLA omvat drie fasen:

1. Ontwikkeling van concept, propositie en randvoorwaarden; z.s.m. te starten (ca Q1 2022) en opleveren uiterlijk eind Q3 2022, met als resultaat een bidbood met concept business case en intentieverklaringen van stakeholders; kosten ca. €100.000;
2. Oprichten en financieren van exploitatiebedrijf SBLA; z.s.m. starten (ca Q2 2022) en opleveren voor het einde van 2022 met als resultaat ontvangen commitment van financiers, gebruikers en sponsoren en afgegeven commitment aan BFA; kosten ca. €150.000;
3. Realisatie en inrichting SBLA; te start begin 2023 met oplevering binnen 12-18 maanden met als resultaat een gebruiksklare en laagdrempelig toegankelijke infrastructuur van in totaal ca. 1.500m2 waarvan ten minste 50% laboratorium met de voor gebruikers relevante apparatuur; kosten ca. €4.500.000.

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

SBLA wordt ingericht op basis van ervaringen opgedaan in de ontwikkeling van de InnoLab concepten op en rondom Campus Groningen. Er wordt rekening gehouden met opbrengsten uit huur van kantoor-, vergader- en laboratorium-ruimtes alsmede apparatuur en expertise. Binnen 2 jaren zal SBLA break-even draaien op haar operationele kosten en binnen 5 jaren verwacht zij ten minste 75% van de investeringen terug te hebben verdiend. Rekening houdend met vervolginvesteringen om de infrastructuur, faciliteit en apparatuur up-to-date te houden, zal binnen 10 jaren SBLA zelfvoorzienend zijn. Daarbij zal state-of-the-art technologie en expertise met laagdrempelige beschikbaarheid en openheid altijd als uitgangspunt gelden.

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

	Bijdrage initiatiefnemers (cash en/of in-kind)	**Gezochte bijdrage NGF** (cash)
Fase 1: ca. €100.000	€50.000	€50.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker en architect.		
Fase 2: ca. €150.000	€75.000	€75.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker, architect, reken-/ bouwkundige en juridische ondersteuning.		
Fase 3: ca. €4.500.000	€2.250.000	€2.250.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker, het aannemer- / bouwbedrijf, installateurs, apparatuur, etc.		
Totaal: ca. €4.750.000	€2.375.000	€2.375.000

Raakvlakken met andere programmalijnen van Pharma-NL

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

SBLA verwacht in noodzakelijke infrastructuur te voorzien voor projecten onder programmalijn 1 van Pharma-NL, specifiek de DIMA projecten gericht op medicijnontwikkeling en in mindere mate ook medicijnproductie. Verder verwacht SBLA onderdeel te worden van een regionale en nationale incubator netwerk waarmee cruciale dienstverlening vanuit Pharma-NL wordt geboden aan o.a. haar DIMA projecten. Daarnaast verwacht SBLA een locatie te kunnen bieden aan Human Capital programma's dat op dit onderdeel gericht zijn en worden ondersteund vanuit programmalijn 5 van Pharma-NL.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

De SBLA activiteiten zullen fysiek plaatsvinden in gemeente Assen, provincie Drenthe. Samenwerking zal vanuit Noord Nederland beschikbaar worden gesteld voor het hele land.

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

ACESO - Advancing the Cure: Efficient Screening to Optimise early stage drug development

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☒ **Shared Development Infrastructuur**, met als doel: Het realiseren van een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare shared research infrastructuur voor medicijn en medicijn productietechnologie innovaties.

☐ **Incubator Top-up**, met als doel: Een op nationaal niveau gecoördineerde versterking van de support kwaliteit en capaciteit van incubator-voorzieningen binnen de Nederlandse key farma hubs.

☐ **Ready-to-go vestigingsplaatsen**, met als doel: Het via een op nationaal niveau gecoördineerde aanpak borgen van een voldoende beschikbaarheid van ready-to-go farmaceutische vestigingsplaatsen voor nieuwe en uitbreidende farmaceutische bedrijven, inclusief het helpen wegnemen van vestigingsbarrières.

☐ **Human Capital**, met als doel: Het realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit via het versterken van de industriële samenwerking met en vraagsturing binnen het MBO, HBO en Academische onderwijs alsmede via het realiseren van kwalitatief hoogwaardige live-long-learning mogelijkheden.

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Het **ACESO** consortium bestaat uit 5 partners, waarbij PPSC de hoofdaanvrager en penvoerder is. De andere 4 partners zijn allen MKB organisaties. Daarnaast zal samengewerkt worden met een klankbordgroep. De 5 partners zijn:

- Pivot Park Screening Centre B.V. - Vestigingsplaats: Oss
- Netherlands Translational Research Center B.V. – Vestigingsplaats: Oss
- TropIQ Heatlth Sciences B.V. – Vestigingsplaats: Nijmegen
- Cytura Therapeutics B.V. – Vestigingsplaats: Oss
- Saillant Therapeutics B.V.- Vestigingsplaats: Nijmegen

Beknopte projectbeschrijving

Centrale doelstelling van ACESO: Stimulering en versterking van innovatie in de Life Science sector en de farmaceutische sector in het bijzonder door het uitbreiden van de shared facilties van het PPSC om het screenings proces te versnellen en goedkoper te maken en zo met name MKS, start- ups en kennisinstellingen te ondersteunen in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Resulterend in bedrijfsvestigingen en toename van hoogwaardige werkgelegenheid op het Pivot Park, Oss en Noord-Brabant.

Specifieke doelstellingen:

1. Het creëren van een functionerende screeningproeftuin voor MALDI-TOF MS assays, in de vorm van shared facilities bij het PPSC Screening Centre dat als CRO deze dienstverlening aanbied.
2. De ontwikkeling van onderscheidende. Nieuwe en innovatieve diensten op het gebied van drug discovery namelijk labelvrije MALDI-TOF assay ontwikkelingsservice waarbij assays op maat ontwikkeld gaan worden. Daarnaast zullen de volgende assays binnen ACESO ontwikkeld en vervolgens breed aangeboden worden.

   Let op: de onderstaande assays worden weliswaar ontwikkeld m.b.v. bedrijven die focussen op Malaria of Oncologie; het toepassingsgebied van de resultaten is echter zeer breed en inzetbaar in het volle veld van de geneesmiddelontwikkeling; ook voor zeldzame aandoeningen. De resultaten van de screens komen ten gunste van de betrokken bedrijven die deze resultaten verder zullen ontwikkelen, hetgeen als bijkomend voordeel oplevert dat er nieuwe geneesmiddelen uit kunnen voortkomen.

   Te ontwikkelen assays in ACESO:
   - Target-gecentreerde assay: Assay waarbij specifieke cellulaire metabolieten het target zijn.
   - Fenotypische cellulaire assay: Assay die fenotypische (uiterlijke) veranderingen meet die typisch zijn voor een bepaalde ziekte, zonder dat het mechanisme bekend hoeft te zijn. Bijvoorbeeld het ongecontroleerd groeien van cellen, wat een teken kan zijn van kanker.
   - Biofysische assay: Assay die biofyische kenmerken van drug-target interactie meet, bijvoorbeeld hoe lang een stof aan een target gebonden blijft, het mechanisme, en de kinetiek.
   - Biochemische cellulaire assay: Assay waarbij bepaalde eiwitten het target zijn. Deze eiwitten kunnen niet op zichzelf (puur) onderzocht worden, en normaal gesproken is het dus niet mogelijk om ze als target te onderzoeken. Door ze in de cel overmatig tot expressie te brengen, kunnen ze in deze context in HTS onderzocht worden.
3. De ontwikkeling van software waarmee op basis van AI en machine learning data over cellulaire, fenotypische veranderingen in respons op stoffen correct geëvalueerd en gec lassificeerd worden
4. Versterking van de (inter)nationale positie van het Pivot Park als toonaangevend farmaceutisch cluster.
5. Versterking en uitbreiding van de samenwerking tussen bedrijven (MKB). industriële partners en kennisinstellingen uit de Life Science ecosystemen van Pivot park.
6. Versnelling van onderzoeksprogramma, reductie van kosten en grotere kans dat potentiële leads tot volwaardige medicijnen ontwikkeld kunnen worden.

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Een uitgebreid project- en investeringsplan is uitgewerkt, en de betrokken partijen hebben een samenwerkingsovereenkomst ondertekend.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

In onderstaand schema zijn de werkpakketten van het ACESO project en hun timing op hoofdlijnen weergegeven.

Werkpakket	2022	2023	2024
Set up Maldi Tof MS	X	X	
Investments in shared facility	X	X	X
Proof of Concept		X	X
Evaluation in applications	X	X	X
Cluster-forming & communicatie	X	X	X
Project Management	X	X	X

Voor het goed functioneren van het **ACESO** consortium, is een heldere, transparante managementstructuur opgezet. Alle partners in het consortium hebben de samenwerkingsovereenkomst getekend en daarmee hun toewijding aan het project vastgelegd.

PPSC treedt op als projectcoördinator en zal in die rol zorgdragen voor de dagelijkse leiding van het project. PPSC bewaakt de voortgang en individuele resultaten, voorziet in de afstemming tussen de werkpakketten en neemt beslissingen welke gerelateerd zijn aan de dag tot dag uitvoering van de projectactiviteiten. Afwijkingen, risico's of concrete issues die het project en/of de partners aangaan worden verder uitgewerkt en voorgelegd aan de stuurgroep besluitvorming. Ook zal PPSC eindverantwoordelijk zijn voor de inhoudelijke en financiële rapportage van het project naar PharmaNL. Voor de administratieve, juridische en financiële zaken zal de ondersteuning van het Pivot Park project office ingezet worden, welke ruime ervaring heeft met de administratie en management van grotere, nationale en internationale consortia projecten.

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

PPSC zorgt voor de exploitatie van de te realiseren shared facility. ACESO wordt stevig ingebed in de reeds aanwezige shared facilities en dienstsverlening die PPSC biedt. De assays staan nooit op zichzelf en zijn direct gelinkt aan andere activiteiten en apparatuur van PPSC. Dit geeft een versterkend effect en zorgt voor borging en continuïteit van de shared facilities die in ACESO worden ontwikkeld.

Naast het werk dat PPSC als CRO uitvoert leiden de uitgevoerde werkzaamheden ook nog tot screens dan wel Hit2lead werk dat op zichzelf resultaten kan opleveren die op hun beurt na het nodige follow up werk kan leiden tot nieuwe geneesmiddelen. Nieuwe geneesmiddelen die een in potentie enorme impact kunnen hebben op de maatschappij als geheel.

Om de operationele kosten en inkomsten voor de **ACESO** shared facility in te schatten, is op basis van conventionele projecten binnen PPSC, een nauwkeurige kosteninschatting gemaakt van het (gemiddelde) benodigd aantal manuren, materialen en reagentia, gebruik van de stoffenbibliotheek en apparatuur. Vervolgens is op basis van een opslag, welke varieert per kostensoort, een berekening gemaakt van de verwachte omzet.

In de jaren 2022-2023 verwacht men nog geen inkomsten, aangezien de focus ligt op het ontwikkelen realiseren van de shared facility. In de tweede helft van 2024 worden de eerste inkomsten uit de **ACESO** shared facility verwacht. De operationele kosten, omzet en bruto winst van de Shared Facility ontwikkelen zich als volgt:

	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
OPEX	€112.593	€489.000	€521.527	€897.935	€930.462	€1.043.055	€1.306.870	€1.386.935	€1.386.935	€1.386.935
REVENU	€154.815	€627.345	€670.560	€1.143.090	€1.186.305	€1.341.120	€1.658.835	€1.770.435	€1.770.435	€1.770.435
Profit	€42.223	€138.345	€149.033	€245.155	€255.843	€298.065	€351.965	€383.500	€383.500	€383.500

De interne-opbrengstvoet van (internal rate of return, IRR) is -6.42% en toont de noodzaak voor subsidie aan. In de farmaceutische industrie is een dergelijke IRR niet ongebruikelijk voor dergelijke faciliteiten die normaliter alleen door de Big Pharma bekostigd kan worden. Echter, zodra de onrendabele top middels subsidie wordt afgevlakt ontstaat wel een gezonde exploitatie situatie waarbij de inkomsten de kosten goed afdekken. Dit zorgt voor een goede lange termijn inzet van de faciliteit De IRR met subsidie bedraagt 4.54%.

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

De projectkosten en uitgavenplanning in de werkpakketten per jaar is weergegeven in onderstaande tabel.

WP#	Beschrijving	2021	2022	2023	Totaal
1	Set up MALDI-TOF MS		€ 703.800		€ 703.800
2	Investeringen shared facility		€ 245.987	€ 245.987	€ 491.974
3	Proof-of-concept		€ 238.806	€ 47.761	€ 286.567
4	Evaluatie in applicaties	€ 172.981	€ 1.092.222	€ 1.357.759	€ 2.622.962
5	Clustervorming en communicatie	€ 9.661	€ 19.323	€ 19.323	€ 48.307
6	Project management	€ 33.449	€ 66.898	€ 66.899	€ 167.246
	Totaal				€ 4.320.856

De totale projectkosten bedragen: € 4.320.856,-
Aan PharmaNL wordt een bijdrage van 50% in de projectkosten gevraagd. De overige 50% van de projecten worden gefinancierd door het project consortium.

Raakvlakken met programmalijn

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

ACESO sluit vrijwel naadloos aan op de doelstellingen van het PharmaNL programma. Te weten aan:

Het beschikbaar komen van de ACESO shared development infrastructuur zal helpen om medicijn innovaties sneller en kosten effectiever uit te voeren. De infrastructuur wordt in een open model aangeboden, en is toegankelijk voor zowel PharmaNL gefinancierde projecten als voor andere organisaties met O&O activiteiten. ACESO geeft op deze (mede) invulling aan de doelstellingen van PharmaNL programmalijn 2 en 1.

Het geeft mede invulling aan de door PharmaNL beoogde BBP impact en het aantrekkelijker maken van Nederland als farmaceutische vestigingslocatie. Ook draagt ACESO bij aan de sociale doelstelling van PharmaNL, door het helpen versnellen en verkorten van medicijn innovaties en het verhogen van de kans dat deze daadwerkelijk de patiënt bereiken

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

De gedeelde infrastructuur zal worden gerealiseerd in Oss, Nederland op de Pivot Park life sciences campus

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Advanced Fermentation Facility (AFF)

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☒ **Shared Development Infrastructuur**, met als doel: Het realiseren van een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare shared research infrastructuur voor medicijn en medicijn productietechnologie innovaties.

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Het project Advanced Fermentation Facility (AFF) focust zich op macro fermentatie en wordt uitgevoerd door het volgende consortium: Campus Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen/Triade en de LIFE Cooperative. Zij vormen samen de hoofdaanvragers van dit initiatief.

Vanuit dit kernteam wordt nadrukkelijk de samenwerking gezocht met jonge bedrijven en jonge technologieën die gebruik kunnen en gaan maken van de *shared research & development infrastructuur*. Voorbeelden hiervan zijn EV Biotech, SG Papertronics, Gecco Biotech, CarbExplore, IMenz Bioengineering.

Daarnaast wordt ook de samenwerking gezocht met belanghebbenden vanuit uit andere sectoren dan Pharma, zoals Agrifood en Reneqable Chemistry. Voorbeelden zijn Cosun, Avebe en Friesland Campina (Verenigd in het FASCINATING programma) en de kennisinstellingen Rijksuniversiteit Groningen, Hanzehogeschool, NHL-Stenden, Noorderpoort, Alfa College).

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

Campus Groningen beschouwt geavanceerde fermentatie en bio-processing als een cruciale enabling-technology in diverse maatschappelijke transities. De meest noemenswaardige daarvan is de vergroening van de chemie zoals in de farmaceutische sector. Op en rondom Campus Groningen bevinden zich zowel grote en ervaren als kleine en ambitieuze productontwikkelaars en dienstexploitanten met ambities op dit onderwerp. Om deze ambities te verwezenlijken, ontbreekt het ze momenteel aan passende en eventueel gedeelde faciliteiten, apparatuur, expertise en talent.

Het doel van het AFF initiatief is het ontwikkelen en realiseren van een *shared innovation infrastructuur* die het mogelijk maakt voor jonge initiatieven vanuit de Pharma sector, en gerelateerde andere sectoren, effectief en efficiënt hun technologie kunnen testen om daarmee sneller *investor ready* te worden.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

De Advanced Fermentation Facility is een cruciale toevoeging aan het Noord Nederlandse Pharma ecosysteem. Het is een enabler voor jonge innovatieve en groene farmaceutische uit deze regio om de stap te zetten naar semi-industriële schaal: scale-up. Op dit moment is er geen faciliteit in deze regio aanwezig die deze waardevolle stap in de innovatie infrastructuur vervult wat de ontwikkeling van deze innovaties stagneert. Concreet draagt de Advanced Fermentation Facility bij aan de volgende economische en maatschappelijke baten:

Economisch:

- (Regionaal) Verkleinen van de *valley-of-death* voor jonge pharma initiateven in (Noord) Nederland en mogelijk door ze *shared facility* te bieden waar ze sneller *investor ready* worden.
- (Nationaal) Dit draagt bij aan de ontwikkeling van meer groene productie processen en –producten binnen de Nederlandse en Europese markt wat de concurrentie positie van Nederland en Europa t.o.v. Azië doet versterken. Voorbeelden zijn Doxycycline en Tacrolimus.
- (Regionaal) De AFF biedt de mogelijkheid voor kennisinstelling om op basis van real life cases onderwijs activiteiten te ontwikkelen wat moet leiden tot meer en passend opgeleid talent voor de (Noord) Nederlandse pharma sector.
- (Nationaal) Naast de pharma sector kan de faciliteit ook koppelkansen bieden met andere sectoren waarbij fermentatie (en bioprocessing in zijn algemeenheid) een cruciale rol speelt. Voorbeelden zijn de AgriFood en Renewable Chemistry sectoren die beide sterk vertegenwoordigd zijn in Groningen stad en Provincie.

Maatschappelijk:

- Doordat de AFF de ontwikkeling van innovatieve en vooral groene productie processen en producten (API, API precursors e.d.) stimuleert, zal dit uiteindelijk een positieve impact hebben op de ecologische voetafdruk van de pharma sector van (Noord) Nederland.

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Het Advanced Fermentation Initiatief is op dit moment in de planvorming fase. De eerste gedeelde belangen en uitdagingen zijn opgehaald en de eerste ruwe contouren van benodigde faciliteit zijn in kaart gebracht. Naar verwachting moet de faciliteit minimaal het volgende bevatten: een ca. 250 m2 biosafety-lab (ML1) en een ca. 1.000 m2 productie ruimte met bijvoorbeeld 3 x 15.000L tanks (GMO en Non-GMO gecertificeerd), aangevuld met ca. 250m2 werkplekken / kantoorruimte en 75m2 vergaderruimten. Ook worden meerdere middelgrote tanks van 500L overwogen inclusief de benodigde up & downstream technologie.

Het kernteam wil graag middels deze Pharma NL aanvraag een volgende stap zetten omtrent het verder uitwerken van de inhoud, randvoorwaarden, business case, financiering en uiteindelijk de realisatie van de Advanced Fermentation Facility

Op Campus Groningen wordt in de nabije toekomst vastgoed gerealiseerd (hoogstwaarschijnlijk omtrent productie van groene chemicaliën) die de mogelijkheid biedt om een *shared scale-up facility* hierin fysiek onder te brengen.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

Het Advanced Fermentation Facility initiatief betreft de volgende fases/werkpakketten:

0. Gedeelde behoefte/ belangen inventariseren: reeds aangevangen.

1. Inhoud & Randvoorwaarden van de Advanced Fermentation Facility
Wat: samen met belanghebbenden inventariseren wat voor faciliteiten, apparatuur, expertise en talent er in/ rondom de faciliteit moeten zitten. Daarnaast worden de randvoorwaarden (GMO, Niet-GMO, Pretreatment technologie, DSP technologie etc.) concreet gemaakt.
Hoe: middels workshops met de belanghebbenden wordt deze informatie opgehaald en concreet gemaakt
Organisatie/ taakverdeling: Campus Groningen organiseert deze sessies en vat de informatie samen.
Deliverable: document met daarin de opgehaalde en bediscussieerde informatie over de inhoud en randvoorwaarden van de beoogde faciliteit
Planning: Jan-Mrt 2022
Beoogde kosten: €50.000

2. Commitment & Business Case
Wat: op basis van de resultaten van WP1 commitment ophalen van afname/huur van de faciliteit wanneer deze gerealiseerd is. Dit kan zowel bij industrie, start-up, scale-up als kennispartners. Op basis van deze potentiële afname en de kosten van de beoogde faciliteit, wordt een business case ontwikkeld. Daarnaast wordt duidelijk wie eigenaar wordt en onder welke constructie.
Hoe/Organisatie: LOIs t.b.v. concretiseren commitment en voor de business case worden derden ingehuurd.
Deliverable: LOIs en business case die duidelijk moet maken of en, zo ja, hoe deze faciliteit te financieren.
Planning: Apr – Mei 2022
Beoogde kosten: €50.000

3. Inrichten financiering en voorbereiding bouw faciliteit
Wat: ontwikkelen van een PVE en het ophalen van financiële middelen die samen met Groeifonds middelen de benodigde faciliteit realiseren.
Hoe: meerdere lokale financieringsinstrumenten zullen worden aangesproken o.a. Campus Community Fund, Joint Transition Fund, Nationaal Programma Groningen.
Organisatie: vanuit Campus Community Fund kan hier inzet op gepleegd worden in samenwerking met architect etc.
Deliverable: Programma van Eisen voor de Advanced Fermentation Facility waarop akkoord gegeven kan worden door de investerende partijen.
Planning: Juni – oktober 2022
Beoogde kosten: €150.000

4. Realisatie van de Advanced Fermentation Facility
Wat: bouw van de faciliteit en inrichting van de apparatuur, labs, werkplekken etc.
Hoe: in samen werking met aannemer/ bouwpartij
Organisatie: door Campus Community Fund en eigenaar van de faciliteit
Deliverable: de faciliteit
Planning: 2023 +
Beoogde kosten: €4,5 miljoen

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

De Advanced Fermentation Facility wordt ingericht op basis van ervaringen opgedaan in de ontwikkeling van de InnoLab concepten op en rondom Campus Groningen. Er wordt rekening gehouden met opbrengsten uit huur van kantoor-, vergader- en laboratorium-ruimtes alsmede apparatuur en expertise. Binnen 7 jaren verwacht AFF break-even te draaien op haar operationele kosten en binnen 12 verwacht zij ten minste 75% van de investeringen terug te hebben verdiend. Rekening houdend met vervolginvesteringen om de infrastructuur, faciliteit en apparatuur up-to-date te houden, zal binnen 10 AFF zelfvoorzienend zijn. Daarbij zal state-of-the-art technologie en expertise met laagdrempelige beschikbaarheid en openheid altijd als uitgangspunt gelden.

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

	Bijdrage initiatiefnemers (cash en/of in-kind)	**Gezochte bijdrage NGF** (cash)
Fase 1: ca. €50.000	€25.000	€25.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker		
Fase 2: ca. €50.000	€25.000	€25.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker, architect, reken-/ bouwkundige en juridische ondersteuning.		
Fase 3: ca. €150.000	€75.000	€75.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker, architect, reken-/ bouwkundige en juridische ondersteuning.		
Fase 3: ca. €4.500.000	€2.250.000	€2.250.000
Betreft o.a. de kosten van een kwartiermaker, het aannemer- / bouwbedrijf, installateurs, apparatuur, etc.		
Totaal: ca. €4.750.000	**€2.375.000**	**€2.375.000**

Raakvlakken met programmalijn

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

AFF verwacht in noodzakelijke infrastructuur te voorzien voor projecten onder programmalijn 1 van Pharma-NL, specifiek de DIMA projecten gericht op medicijnontwikkeling. Verder verwacht SBLA onderdeel te worden van een regionale en nationale incubator netwerk waarmee cruciale dienstverlening vanuit Pharma-NL wordt geboden aan o.a. haar DIMA projecten. Daarnaast verwacht AFF een locatie te kunnen bieden aan Human Capital programma's dat op dit onderdeel gericht zijn en worden ondersteund vanuit programmalijn 5 van Pharma-NL.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

De activiteiten zullen fysiek plaatsvinden op Campus Groningen. Samenwerking zal vanuit Noord Nederland beschikbaar worden gesteld voor het hele land.

Daarnaast sluit het Advanced Fermentation Facility initiatief aan bij het [Micro Fermentation] project van TU Delft en Universiteit Leiden. Doel van dit project is een faciliteit te bouwen waar onderzoekers en bedrijven op micro schaal, zeer jonge initiatieven omtrent fermentatie technologie in de pharma een krachtige start kunnen geven. Deze faciliteit moet naast de twee kernteamleden ook beschikbaar zijn voor andere universiteiten en bedrijven. Initiatieven die in het [Micro Fermentation] project worden ontwikkeld, kunnen uiteindelijk doorgroeien in de Advanced Fermentation Facility (macro niveau).

Pharma NL
future focused pharma

Human Capital 'Proeftuin' projecten

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Groningen Human Capital for Life Sciences – Life Cooperative

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☒ **Human Capital Groei**

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

De Healthy Ageing Business Coöperatief U.A., hierna **de Life Cooperative,** zal als hoofdaanvrager van dit project fungeren namens haar coöperatie leden van ruim 40 MKB in de Life Sciences sector van de noordelijke drie provincies.

Gesprekken worden gevoerd potentiële samenwerkingspartners, waaronder met name kennisinstellingen zoals Hanzehogeschool Groningen, Noorderpoort College, Alfa College, Rijkuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

WP1: Het organiseren van structurele behoefte-inventarisatie (data mapping en monitoring) en GAP-analyses van de Noord Nederlandse farmaceutische waardeketen.

WP2: Het continu afstemmen van de actuele behoeften met het regionale onderwijsveld en de andere WPen.

WP3: Het stimuleren van instroom o.a. door het beschikbaar maken van voorlichtingsmateriaal, schoolbezoeken en excursies etc. om het aantal leerlingen/studenten in relevante opleidingen te verhogen.

WP4: Het realiseren en versterken van hybride leeromgevingen (learning centers en communities) zoals het aantal leer-werkplekken, stages, afstudeerprojecten en traineeships.

WP5: Het realiseren van flexibele Life Long Learning onderwijs- en bijscholingsaanbod voor professionals in aansluiting op behoeften uit WP1, waar mogelijk samen met marktpartijen, met duurzame nationale exploitatie als uitgangspunt.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

Met dit project realiseert de Life Cooperative voldoende en passend gekwalificeerd talent in de Lifescience sector voor en door Noord Nederland, in afstemming en samenwerking met het nationale Pharma-NL en haar Academy.

Life Cooperative vertegenwoordigt op dit moment ruim 40 bedrijven in de drie noordelijke provincies die actief zijn in Life Sciences. Deze bedrijven generen per jaar meer dan € 400 miljoen omzet en hebben meer dan 4.000 medewerkers in dienst. De ambitie is om binnen vijf jaar deze getallen te verhogen tot respectievelijk 50 - € 500 miljoen - 5.000. Dit kan alleen als er voldoende mensen worden gevonden en gebonden; ruim 200 per jaar is ambitieus, maar met het hierin voorgestelde Human Capital Programma haalbaar.

Met de hierin voorgestelde programmalijnen wordt de beoogde groei van de Noordelijke sector mogelijk gemaakt en haar bijdrage aan de nationale sector geoptimaliseerd.

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Deel in uitvoering en in ontwikkeling; gesprekken worden actief gevoerd met regionale stakeholders en potentiële partners; er lopen al veel activiteiten op de programmalijnen, met groot succes. Deze activiteiten kunnen per ommegaande geïntegreerd en opgeschaald worden middels het hierin beoogde project.

Beoogde projectactiviteiten

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

Het beoogde programma realiseert dat middels de volgende programmalijnen:

WP1: Het organiseren van structurele behoefte-inventarisatie (data mapping en monitoring) en GAP-analyses van de Noord Nederlandse farmaceutische waardeketen; onder regie van de Life Cooperative;

WP2: Het continu afstemmen van de actuele behoeften met het regionale onderwijsveld en de andere WPen; onder regie van de regionale kennisinstellingen;

WP3: Het stimuleren van instroom o.a. door het beschikbaar maken van voorlichtingsmateriaal, schoolbezoeken en excursies etc. om het aantal leerlingen/studenten in relevante opleidingen te verhogen; onder regie van de Life Cooperative;

WP4: Het realiseren en versterken van hybride leeromgevingen (learning centers en communities) zoals het aantal leer-werkplekken, stages, afstudeerprojecten en traineeships; onder regie van de regionale kennisinstellingen;

WP5: Het realiseren van flexibele Life Long Learning onderwijs- en bijscholingsaanbod voor professionals in aansluiting op behoeften uit WP1, waar mogelijk samen met marktpartijen, met duurzame nationale exploitatie als uitgangspunt; onder regie van de Life Cooperative;

Beoogde projectplanning en -begroting

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

	Looptijd in jaren	Jaarlijks budget	Budget totaal
WP1:	4 jaren (Q1 '22 – Q4 '25)	€75.000	€300.000
WP2:	3,5 jaren (Q3 '22 – Q4 '25)	€50.000	€200.000
WP3:.	3,5 jaren (Q1 '23 – Q4 '25)	€50.000	€200.000
WP4:	3 jaren (Q1 '23 – Q4 '25)	€100.000	€300.000
WP5:	3 jaren (Q1 '23 – Q4 '25)	€100.000	€300.000
TOTAAL:			**€1.300.000**

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

	Begroting	**Bijdrage Life Coop** *Cash en/of in-kind*	**Bijdrage andere*** *Cash en/of in-kind*	**Bijdrage NGF** *Cash*
TOTAAL:	**€1.300.000**	€325.000 (25%**)	€325.000 (25%**)	€650.000 (50%**)

** zoals kennisinstellingen en/of sponsoren (regionale gemeenten, provincies, etc.)*

*** de bijdragen zijn gemiddelden en zullen per activiteit verschillen; er wordt gerekend met 50% totale bijdrage van NGF met als uitgangspunt dat kennisinstellingen tot 75% en andere partijen tot 25% van hun kosten vergoed krijgen.*

Raakvlakken met andere programmalijnen van Pharma-NL

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

De Life Cooperative zal met dit programma de Noord Nederlandse invulling geven aan de ambitie van Pharma-NL om continue de behoeften van bedrijven te inventariseren, GAP-analyses uit te voeren en afstemming met regionale instellingen te stimuleren, zowel op instroom, curricula-aanpassingen als in learning communities bijv.. Daarnaast draagt het bij aan de nationale samenwerking op het gebied van post-academische en andere Life Long Learning opleidingen, vanuit de Noordelijke bedrijfsbehoeften. Deze behoeften komen voort uit de voortdurende en hardnekkige groei van de regionale sector, welke middels programmalijn 1 van Pharma-NL worden ingezet en gestimuleerd waardoor deze groei verder wordt aangewakkerd. Als zodanig is dit Human Capital programma een cruciale toevoegingen voor Pharma-NL en de Noord Nederlandse Life Sciences bedrijfsleven, verenigt in de Life Cooperative.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

Dit programma wordt uitgevoerd in de drie noordelijke provincies (Groningen, Friesland en Drenthe).

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Interdisciplinary post-graduate drug development education & training program

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☐ **Shared Development Infrastructuur**, met als doel: Het realiseren van een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare shared research infrastructuur voor medicijn en medicijn productietechnologie innovaties.

☐ **Incubator Top-up**, met als doel: Een op nationaal niveau gecoördineerde versterking van de support kwaliteit en capaciteit van incubator-voorzieningen binnen de Nederlandse key farma hubs.

☐ **Ready-to-go vestigingsplaatsen**, met als doel: Het via een op nationaal niveau gecoördineerde aanpak borgen van een voldoende beschikbaarheid van ready-to-go farmaceutische vestigingsplaatsen voor nieuwe en uitbreidende farmaceutische bedrijven, inclusief het helpen wegnemen van vestigingsbarrières.

☒ **Human Capital**, met als doel: Het realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit via het versterken van de industriële samenwerking met en vraagsturing binnen het MBO, HBO en Academische onderwijs alsmede via het realiseren van kwalitatief hoogwaardige live-long-learning mogelijkheden.

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Het project wordt aangevraagd en geleid vanuit het LUMC/Paul Janssen Futurelab dat begin 2017 gestart is met het ontwikkelen van moderne learning-by-doing education & training (E&T) online en on campus cursussen voor reeds afgestudeerde (bio-)medici met interesse tot het ontwikkelen van nieuwe medische interventies (e.g., geneesmiddelen, vaccins, ATMPs). De ontwikkeling van het cursusmateriaal (oa teaching case studies) geschiedt op basis van technische en niet-technische gegevens van real-world R&D projecten uit de industrie (oa J&J/Janssen, Roche, diverse start-ups). Voor het PharmaNL project zullen deze opgebouwde en ook nieuwe contacten met de industrie ingezet worden voor het verwerven van aanvullende casuïstiek en materiaal voor het ontwikkelen van nieuwe online en/of on campus cursussen.

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

Kennis met aangrijpingspunten voor nieuwe producten komt veelal voort uit de fundamenteel academisch onderzoek. De interdisciplinaire kennis die nodig is voor productontwikkeling ontbreekt echter in de academie. Productontwikkeling wordt thans vrijwel volledig overgelaten aan de industrie na ondertekening van een licentieovereenkomst in een zeer vroeg ontwikkelstadium. Hierdoor is de onderhandelingspositie van de academie zwak en heeft de samenleving vrijwel geen invloed op de (hoge) prijsstelling van het product na markttoelating. Wanneer een groter deel van de productontwikkeling binnen de muren van de academie zou plaatsvinden, wordt haar positie versterkt. Hiervoor moet wel de interdisciplinaire kennis in de academie op peil gebracht worden. Met de PharmaNL bijdrage zal het huidige PJ Futurelab E&T programma verder uitgebouwd worden met als einddoel een high level interdisciplinair post-graduate drug development E&T program met internationale uitstraling.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

Wanneer een groter deel van de productontwikkeling binnen de academie plaatsvindt, zal de academie een sterkere uitgangspositie hebben bij licentieovereenkomsten met de industrie. Dat kan leiden tot meer inkomsten bij de academie en afspraken over een prijsstelling voor het uiteindelijke product wanneer dit op de markt komt. Als voorbeeld kan het COVID-19 vaccin dienen dat tot en met de vroege fase van het klinisch onderzoek ontwikkeld is door de universiteit van Oxford waarna in de overeenkomst met de firma AstraZeneca een gunstige prijsstelling is bedongen en daarmee het goedkoopste geregistreerde vaccin werd om de COVID-19 pandemie te bestrijden.

Tevens zal het project PhD's en post-docs de carrière mogelijkheden buiten de academie verbreden omdat zij na het doorlopen van het interdisciplinaire E&T programma een interessanter medewerkers zijn voor de industrie die sneller dan nu het geval is, ingezet kunnen worden in de R&D projecten van deze bedrijven

Tenslotte, zullen academici die zelf een start-up willen opzetten, na het doorlopen van het interdisciplinaire E&T programma, goed beslagen ten ijs komen. Daarmee zullen zij beter in staat zijn te kiezen tot een solide groeistrategie en hun start-up tot een succes kunnen maken. Dit kan leiden tot uitgroei tot zelfstandig opererend biotech bedrijven waarbij de academische oprichters niet in een vroeg stadium vroeg gedwongen worden tot een exit door druk van de investeerders.

Huidige status van het project

Het PJ Futurelab project is formeel gestart medio 2016. Sindsdien is een gebruikersvriendelijke digitaal leerplatform ontwikkeld dat gebruikt wordt voor de online en (deels ook voor) on campus cursussen. Goede contacten zijn opgebouwd met de industrie waardoor ook niet-openbare (vertrouwelijke) technische gegevens beschikbaar kwamen voor het ontwikkelen van teaching case studies door de PJ Futurelab staf analoog naar de aanpak van vooraanstaande MBA's.

Een moderne didactische learning-by-doing aanpak werd ontwikkeld gebruikmakend van multimedia (e.g. animaties en infographics) die werden ontwikkeld door de eigen staf. De online cursussen bevatten tevens video-interviews met vooraanstaande wetenschapper-ondernemers van biotech en farmabedrijven (oa CEO Galapagos, CSO J&J), en experts van de autoriteiten FDA, EMA en EPO. Langs deze weg is inmiddels 1 blended (online en on campus) cursus en 3 online cursussen opgezet die tezamen het interdisciplinaire karakter van het E&T programma illustreren (i.e., Clinical Research Regulation in the Netherlands, Clinical Development, Intellectual Property en Market Approval).

Diverse R&D projecten komen in meer dan één cursus aan de orde, zodat deze vanuit een interdisciplinaire aanpak benaderd worden. Als voorbeeld kan hiervoor genoemd worden het verkrijgen van marktexclusiviteit van een product. Daarvoor kunnen diverse routes gevolgd worden (patent en/of markttoelating) die niet volledig los van elkaar bestaan.

Voor het E&T programma zijn diverse software tools ontwikkeld die de cursist ook na het volgen van de cursus kan blijven gebruiken bij zijn/haar werkzaamheden. Voorbeelden zijn: de Questions Optimizer Calculator voor het bepalen van het meest efficiënte klinisch ontwikkelprogramma (zie De Visser *et al., Nature Biotechnology*, Jan. 2020) de door de PJ Futurelab staf ontwikkelde Market Approval Navigator voor het snel vinden van de meest relevante EMA/FDA/ICH guidelines voor het bepalen van de juiste ontwikkelstrategie naar markttoelating, de Patent Calculator om een schatting te maken van de kosten voor het verkrijgen van een patent en het onderhouden daarvan, de License Agreement Builder waarmee een draft licentie-overeenkomst samengesteld kan worden en de Commitee Finder tool waarmee de onderzoeker vaststellen welke commissies en andere organisaties het klinisch onderzoek moet goedkeuren en welke wettelijke beoordelingstermijnen gelden.

Momenteel telt 5.1.2e Futurelab meer dan 340 alumni uit 18 landen. Verreweg de meeste cursisten komen uit Nederland. Deelnemers uit Nederlandse non-profit instellingen komen in aanmerking voor een scholarship en betalen daarmee een sterk gereduceerd tarief. De online cursus (Clinical Research Regulation in the Netherlands) is voor een ieder gratis, voor de 3 overige online cursussen wordt cursusgeld gevraagd waardoor de cursisten een groot commitment hebben om de cursus volledig af te ronden met het online examen (drop out rate < 95%) waardoor een maximale leeropbrengst bereikt wordt. De waarderingscijfers van de cursisten zijn uitstekend (gemiddeld 4.1 op een schaal van 1 – 5). Een dezelfde aanpak zal gevolgd worden bij de online en/of on campus cursussen die vanuit de PharmaNL subsidie worden opgezet.

Het huidige 5.1.2e Futurelab project wordt thans vrijwel volledig gefinancierd uit een eerdere subsidie van het ministerie van VWS/ZonMw en uit de ontvangen cursusgelden van de deelnemers. Deze VWS/ZonMw subsidie zal eind 2022 uitgeput zijn waardoor de continuering van dit initiatief en toekomstig gebruik van de ontwikkelde cursussen en materialen, nog niet is verzekerd.

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

Met de subsidie van 1 M EUR zal in 2022 het bestaande E&T programma verder uitgebreid worden met nieuwe online en/of on campus cursussen passend interdisciplinaire leerlijn die bij de start in 2016 werd vastgesteld. Door de PJ Futurelab staf zullen nieuwe software tools ontwikkeld worden, waaronder een tool waarmee onderzoekers en bedrijven en weg vinden door het labyrint van wet - & regelgeving als gevolg van de EU Verordening voor geneesmiddelenonderzoek die in 2022 van kracht wordt. Met deze en de reeds ontwikkelde software tool (i.e., Committee Finder) wordt het volgen van de complexe wet - & regelgeving, voor onderzoekers en bedrijven beter hanteerbaar, zonder dat onderzoekers zich tot in detail in de regelgeving moeten verdiepen.

De huidige en nieuwe cursussen zullen regelmatig geactualiseerd en op basis van de feedback van de deelnemers en nieuwe wet- & regelgeving verder verbeterd en aangepast worden. Verder zal het elektronisch leerplatform regelmatig geactualiseerd worden zodat het optimaal blijft functioneren bij updates van de diverse internet browsers en door het gebruik van een groter aantal cursisten. De gehele website wordt regelmatig voorzien van nieuwe content en een nieuwe frisse uitstraling om aantrekkelijk te blijven voor oude en nieuwe bezoekers. Door het groeiende aantal cursisten en ook het onderhouden van contacten met alumni zal custom relation software geïntegreerd worden met de huidige website en betaalmodule.

Alle voornoemde activiteiten zullen vanuit PJ Futurelab geïnitieerd worden. Voor het ontwikkelen van nieuwe cursussen zullen verschillende experts ingehuurd worden die ruime ervaring en diepgaande kennis hebben over de diverse facetten van productontwikkeling. Na afloop van de projectperiode (beoogde startdatum 1 september 2022, beoogde einddatum 1 september 2025) zullen minstens twee nieuwe cursussen die een goede aanvulling vormen op het huidige interdisciplinaire E&T programma en twee nieuwe software tools, ontwikkeld zijn.

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

Met de twee nieuwe cursussen zal het E&T programma een grotere aantal cursisten aantrekken en de naamsbekendheid van het PJ Futurelab initiatief internationaal versterken. Het uiteindelijk doel is een interdisciplinair post-graduate drug development E&T programma met een INSEAD-achtige reputatie te kunnen aanbieden. De reputatieopbouw zal enkele jaren in beslag nemen, waarbij de kwaliteit van het E&T programma en klantgerichtheid van zeer hoog niveau zal moeten zijn om dit te bereiken.

Cursisten die (een deel van) het E&T programma met succes hebben afgerond zullen, een beter inzicht in en overzicht hebben verkregen van de interdisciplinaire aspecten van het gehele ontwikkelproces van nieuwe medische interventies. Het kan daarmee een bijdrage leveren aan de mogelijkheden binnen de academie om een deel van de productontwikkeling binnen de muren van de academie uit te voeren en daarmee de onderhandelingspositie van de academie voor licentieovereenkomsten versterken en daarmee invloed uit te oefenen op de prijsstellen van het product wanneer het op de markt komt.

Het E&T programma kan een bijdrage leveren aan het versterken van de entrepreneurial mindset van de Nederlandse academici. De PJ Futurelab alumni die na hun PhD of post-doc periode de stap naar het bedrijfsleven willen maken, zullen aldaar sneller ingezet kunnen worden in de R&D projecten. Alumni die zelf een start-up willen oprichten zullen beter beslagen ten ijs komen en met hun bedrijf een bijdrage kunnen leveren aan de Nederlandse economie. Met het interdisciplinaire post-graduate E&T program beoogd PJ Futurelab wetenschap & ondernemerschap bij elkaar te brengen. Een aspect dat vrijwel afwezig is bij de biomedische master opleidingen

Talentvolle buitenlandse alumni zullen via het 5.1.2e Futurelab E&T programma nader kennis maken met de Life Science sector in Nederland en mogelijk ons land kiezen om hun carrière voort te zetten en emplooi zoeken bij Nederlandse bedrijven.

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten enplanning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

Gevraagd wordt 1 M EUR voor het eerste traject, gevolgd door een 1 M EUR aanvraag voor een vervolgproject.

Matching vanuit het LUMC/PJ Futurelab:

- 250.000 EUR, voor het eerste traject
- 250.000 EUR voor het vervolgtraject

De PharmaNL middelen zullen worden aangewend om experts in te huren, de multimedia lesmaterialen (animaties, infographics, videoregistraties van interviews met experts te maken etc.), nieuwe software tools en nieuwe teaching case studies te ontwikkelen voor nieuwe online en on campus cursussen en het elektronisch leerplatform verder uit te breiden, te actualiseren en optimaliseren.

Daarnaast zullen de middelen aangewend worden voor de hosting van de website en elektronisch leerplatform, de benodigde software licenties te bekostigen en de huur van de on campus locatie.

Raakvlakken met programmalijn

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

En van de randvoorwaarden voor een succesvolle farmaceutische sector is de beschikbaarheid van goed gekwalificeerd personeel. In de biomedische master's opleidingen van de Nederlandse universiteit is vrijwel geen ruimte voor een brede en tevens diepgaande educatie over het ontwikkelen van nieuwe medische producten (e.g. geneesmiddelen, vaccins, ATMP's). Daarnaast ontbreekt in de academie de interdisciplinaire kennis en vaardigheden die nog is voor een succesvolle ontwikkeling van deze producten. Deze kennis is wel aanwezig in de industrie. Het [redacted] Futurelab beoogt PhD en post-doc's deze multidisciplinaire kennis middels een modern E&T programma deze kennis en vaardigheden, op te doen. Hierdoor komt er meer hoog gekwalificeerde post-graduate biomedische professionals beschikbaar voor bedrijven in deze sector die snel inzetbaat zijn in de R&D projecten.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

Het project zal uitgevoerd worden vanuit het LUMC. De online cursussen zullen door cursisten uit de gehele wereld gevolgd worden (tijd & plaats onafhankelijkheid). De Paul Jassen Futurelab on campus cursussen worden gehouden in kasteel Oud Poelgeest te Oegstgeest. Deze locatie creëert een inspirerende leeromgeving voor binnen- en buitenlandse cursisten, voor zowel de Nederlandse als de buitenlandse cursisten (oa uit Azië), zo is onze ervaring.

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Early Discovery Education Track

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☒ **Human Capital**, met als doel: Het realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit via het versterken van de industriële samenwerking met en vraagsturing binnen het MBO, HBO en Academische onderwijs alsmede via het realiseren van kwalitatief hoogwaardige live-long-learning mogelijkheden.

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Hoofdaanvrager: HAN University of Applied Sciences (HAN-UAS). Coördinatie, vraagarticulatie en mede ontwikkeling modules en marketing.

Waarschijnlijk Radboud Universiteit (RU) / Radboud Universiteit Medisch Centrum (RUMC): vraagarticulatie, mede ontwikkeling modules.

Pivot Park: Locatie van uitvoering; mede-coördinatie, vraagarticulatie, mede ontwikkeling modules, marketing.

Andere kennisinstellingen / bedrijven: volgt later

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

Doelstelling: Post HBO/WO-modules ontwikkelen die passen binnen het early drug discovery proces en aansluiten bij de wensen en tekorten van het bedrijfsleven. De modules hebben een omvang van tussen de 5-15 studiepunten (ec) en kunnen zowel als stand-alone als sequentieel gevolgd worden.

De modules zijn gericht op zowel na-, bij- als omscholen; zij kunnen een volledige theoretische of praktische invulling hebben (of een combinatie hiervan). Dit hangt samen met de vraagarticulatie van het bedrijfsleven.

Onderzocht zal worden of de modules tezamen op den duur een toegepaste master kunnen vormen waarbij verschillende modules bij elkaar opgeteld de benodigde 120 ec moeten opleveren. Het proces van doelmatigheidsstudie en CROHO-aanvraag zal starten als er een noodzaak voor is.

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Met dit project willen we voldoende en passend gekwalificeerd talent opleiden voor de Lifescience sector in afstemming en in samenwerking met Pivot Park, verschillende kennisinstellingen en pharma bedrijven. We willen hiermee voldoen aan de verwachte groei van de pharma-sector en kiezen voor de focus op early drug discovery training.

Het gebied Nijmegen-Boxmeer-Oss is de laatste jaren in ontwikkeling als een krachtige Life Sciences regio van Nederland (getuige de aanwezigheid van twee Life Science parken (Novio Tech Campus in Nijmegen, en Pivot Park in Oss) binnen straal van 30 km met veel innovatieve pharma-startups en vele internationale pharma-bedrijven zoals Symeres, Byondis, Aspen, Organon en MSD (animal health). De beoogde opleidingsactiviteiten passen binnen de actielijn van de gemeentes Oss-Nijmegen-Boxmeer welke samen met Health Valley 'Drug Discovery & Development' als belangrijk economisch speerpunt voor de regio hebben benoemd. We ervaren dat de relevantie voor de human capital agenda en innovatie op het gebied van medicijnontwikkeling in onze regio toeneemt. Er is een toenemende vraag voor toegespitste educatie en hier willen we aan kunnen voldoen. De modules die we gaan ontwikkelen moeten duurzaam zijn en worden derhalve tegen commerciële tarieven in de markt gezet. Uiteraard niet alleen voor bedrijven in de regio, omdat we verwachten zowel nationaal als internationaal te kunnen werven.

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

We hebben een eerste ervaring opgedaan met de Radboud Summerschool "Preklinische Drug Discovery". Verder hebben we ervaring met cursussen vermarkten samen met bedrijven op het gebied van early drug discovery.

We hebben ervaring met het opbouwen en werken in een hybride leeromgeving (learning community).

Er lopen reeds andere vergaande samenwerkingen tussen deze kennisinstellingen om gezamenlijk onderwijs te ontwikkelen.

De eerste verkennende gesprekken zijn gevoerd tussen een aantal kennisinstellingen en Pivot Park om de interesse te peilen en zowel RU(MC) als de Universiteit van Maastricht (UM) hebben hun interesse uitgesproken om mede een Leven Lang Ontwikkelen (LLO) portefeuille van drug discoverymodules te willen opbouwen.

De eerste vervolgstap is nu de exacte vraagarticulatie op te halen bij de bedrijven om de modules die we voor ogen hebben te toetsen en aan te scherpen. Daarna start de ontwikkeling van de modules en het in de markt zetten en werven van eerste deelnemers.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

Zie ook voorgaande:

Stap 1. Exact consortium vastleggen waarmee de ontwikkeling van de modules gerealiseerd gaat worden.

Stap 2. De modules definiëren inclusief de onderwerpen die per module behandeld moeten worden. Dit alles in samenspraak met zoveel mogelijk bedrijven in de regio om de borgen dat de juiste modules en inhoud worden ontwikkeld.

Stap 3. Ontwikkelen van deze modules waarbij we gebruik zullen maken van alle experts die er in NL zitten van zowel bedrijven als kennisinstellingen.

Stap 4. De modules in de markt zetten en het starten met werven.

Stap 5. In een latere fase afstemmen of deze modules (of een set ervan) aan elkaar gekoppeld een nieuwe toegepaste master kunnen opleveren. Hiervoor een doelmatigheidsstudie uitvoeren en indien positief hiervoor een CROHO aanvragen.

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

We verwachten ca 4 jaar nodig te hebben voor het gehele proces van vraag articulatie, ontwerp modules, ontwikkeling modules en het op de markt zetten van de modules. Modules kunnen starten zodra ze klaar zijn en we verwachten in het 3e jaar de eerste modules ook echt te gaan geven. Restant van de modules zal het 3e en 4e jaar ontwikkeld worden.

Q1 '23 t/m Q4 '26

Planning:

Jaar 1. Vraag articulatie + ontwerp modules (eerste opzet ligt er, zie bijlage maar deze moeten dus afgestemd worden)

Jaar 1-4; ontwikkelen van de modules.

Jaar 3-etc; modules worden gegeven (commerciële tarieven)

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

Budget per fase:

Vraagarticulatie + ontwerp modules: ca 500 uur (0,3 fte)

Ontwikkelen modules: per 15 ec module ca.300 uur. Verwachting ca. 8 modules. Totaal ca. 2400 uur = ca 1,5 fte in 4 jaar (0,375 fte / jaar)

Vermarkten en werving eerste keer: 0,1 fte per jaar gedurende 3 jaar is 0,3 fte .

Totaal fte budget is 2,1 fte in 4 jaar. Er zal gebruik gemaakt worden van medewerkers in loonschaal 11-15 Voor de berekening benodigd budget hebben we loonschaal 13 als gemiddelde aangehouden en zijn we uitgegaan van het HOT tarief = € 331,000

Marketing: per module éénmalig materiaal ontwerpen: €2500,- per module. Totaal € 20.000,-

Totaal benodigd budget: €351.000,-

Raakvlakken met programmalijn

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

Met dit programma zal het consortium invulling geven aan de ambitie van Pharma-NL om continue de behoeften van bedrijven te inventariseren, analyses uit te voeren en afstemming met regionale instellingen te stimuleren, zowel op instroom, curricula-aanpassingen als in learning communities bijv..

Daarnaast draagt het bij aan de nationale samenwerking op het gebied van post-HBO-WO Life Long Learning opleidingen. We willen zoveel mogelijk aansluiten bij de behoefte (qua inhoud en aantallen) van de pharma sector, welke middels programmalijn 1 van Pharma-NL worden ingezet en gestimuleerd waardoor deze groei verder wordt aangewakkerd.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

Dit programma wordt uitgevoerd voornamelijk op Pivot Park en indien nodig op locatie bij een van de kennisinstellingen.

Bijlage voorbeeld opzet modules welke getoetst moet worden met bedrijfsleven.

Early Drug Discovery Education Track

Radboud/HAN/Pivot Park

Module 1	**Introduction in pharmaceutical drug development and challenges in drug discovery**
	Introduction in drug discovery – overview of the science field Case study No. 1 successful drug discovery from the therapeutic area perspective Case study No. 2 successful drug discovery from the patient perspective Case study No. 3 successful drug discovery from the market perspective Case study No. 4 successful drug discovery from the government perspective Introduction in the pharmaceutical world- who is who ; in-house; CRO, CMO etc. Overview of the next modules
Module 2	**Biology - Target discovery and assay development**
	Target discovery; The importance of choosing the right target in drug discovery Therapeutic areas: anti-infectives; inflammation and Immunology, metabolic diseases, neuroscience, oncology, respiratory Cellular, biochemical, biophysical How to develop an high quality assay - A robust screening cascade Screening Targets - Compounds and libraries, fragment screening, (U) HTS, label free, biomarker and other screening technologies Screening organoids
Module 3	**Computational Science and informatics**
	Target analysis Virtual screening Structure based drug design Ligand based drug design Library design ADMET prediction Informatics
Module 4	**Chemistry**
	Medicinal chemistry Computational chemistry Synthetic chemistry Toxicology PK Polymer Lipid Particle technology
Module 5	**Advances in API production and sustainability**
	Chemistry types: Hydrogenation, liquid ammonia, carbon monoxide, cryogenic reactions and metal catalysis, complex chiral molecues, Drug substance characterization Solid state research Drug substance process development Drug substance analytical development and QC Drug substance stability studies Sustainable green production: Novel catalysts for a polymerization process Green solvents, reagents and reactions, building blocks, Advances in extraction and derivatization, Fermentation

Module 6	**Protein Science and precision medicines**
	Antibody Drug conjugates mRNA Antibodies Cancer genomics and precision medicine Presicion medicine, biomarkers, prodrug derivates and systems medicine
Module 7	**Form and Formulation for a new drug**
	Bioavailability and bioavailablity improvement Top 10 Drug delivery technologies Excipiets characterization and reverse engineering services Value added generic development Life cycle management
Module 8	**Biomedical engineering and Nanomedicine technology**
	Imaging guided nanomedicine development Nano engineering immunotherapeutics A modular approach toward producing nanotherapeutics Complex molecular systems and bio-organic chemistry

PROJECT INVENTARISATIE TEMPLATE

Pharma NL
future focused pharma

Project titel

Biologicals Learning Center

Dit project richt zich primair op

Selecteer de van toepassing zijnde programmalijn:

☐ **Shared Development Infrastructuur**, met als doel: Het realiseren van een op nationaal niveau gecoördineerde uitbreiding en versterking van de in Nederland beschikbare shared research infrastructuur voor medicijn en medicijn productietechnologie innovaties.

☐ **Incubator Top-up**, met als doel: Een op nationaal niveau gecoördineerde versterking van de support kwaliteit en capaciteit van incubator-voorzieningen binnen de Nederlandse key farma hubs.

☐ **Ready-to-go vestigingsplaatsen**, met als doel: Het via een op nationaal niveau gecoördineerde aanpak borgen van een voldoende beschikbaarheid van ready-to-go farmaceutische vestigingsplaatsen voor nieuwe en uitbreidende farmaceutische bedrijven, inclusief het helpen wegnemen van vestigingsbarrières.

☒ **Human Capital**, met als doel: Het realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlandse farmaceutische waardeketen. Dit via het versterken van de industriële samenwerking met en vraagsturing binnen het MBO, HBO en Academische onderwijs alsmede via het realiseren van kwalitatief hoogwaardige live-long-learning mogelijkheden.

Project consortium

Benoem de organisatie(s) die actief bij het projectuitvoering betrokken zijn, benoem ook hun rol en de locatie van hun activiteiten. Geef aan wie de 'hoofdaanvrager' is indien sprake is van meerdere partijen.

Biotech Training Facility

Sylviusweg 70

2333 BE Leiden

Rol:

- Aanvrager
- Coördinator (projectmanagement, financiën etc)
- Uitvoerder (opzetten en geven van trainingen)

Beknopte projectbeschrijving

Beschrijf de focus en doelstelling van het project (maximaal 10 regels).

Focus van het project

Het op hoger niveau brengen van het benodigde kennisniveau in de Pharma & Life Sciences sector door het ontwikkelen en geven van specifieke trainingscurricula onder de vlag van een Biologicals Learning Center.

Doel van het project

Kenniseconomie rondom de Pharma & Life Sciences sector versterken om de ontwikkeling en productie van (bio)farmaceutische producten te faciliteren. Het Biologicals Learning Center voorziet in deze behoefte door het opleiden van (aankomende) professionals die kunnen worden ingezet in de ontwikkeling en productie van biologicals (bio farmaceutica).

Bij het ontwikkelen van de vernieuwende onderwijsvormen, wordt gebruik gemaakt van:

- Visuele beeldmaterialen
- VR
- Augmented Reality
- Learning Management System (Moodle)
- Assessment tools voor GAP analysis van kennis en ervaring van trainees
- Productie en analytische apparatuur als essentiële hulpmiddelen

Doelgroepen

Aankomende professionals op MBO, HBO en WO niveau

Huidige werkende professionals op MBO, HBO en WO niveau

Herintreders

Zij-instromers

Economische en maatschappelijke relevantie van het project

Geef aan welke toekomstige baten uw project – ingeval van succes – zal realiseren. Ga hierbij in op zowel de economische baten als de maatschappelijke baten die voortvloeien uit het project.

Economische baten:

- Realiseren van de beoogde groei van de Nederlands farmaceutische sector
- Er is in Nederland een grote behoefte aan innovatieve geneesmiddelen. Om de ontwikkeling en productie hiervan te realiseren, is er een grote noodzaak om meer mensen met specifieke vaardigheden en expertise op te leiden
- Het verdienvermogen voor Nederland wordt met dit Biologicals Learning Center op midden lange termijn enorm vergroot doordat de doorlooptijd van ontwikkelingen tot aan productie wordt verkleind door een betere kennisintegratie binnen de keten.

Maatschappelijke baten:

- Beschikbaarheid van een hoogwaardig educatie en training programma van internationale reputatie, dat na de programma periode kan blijven voortbestaan. Met dit programma verkrijgen studenten en professionals de kennis, vaardigheden en competenties vereist voor een succesvolle loopbaan in de (bio)farmaceutische sector
- Versterking van onderwijs curricula met o.a. het Biologicals Learning Center maakt dat Nederland aantrekkelijk wordt als potentiële vestigingslocatie (versterken concurrentiepositie).
- Door beter geschoolde (aankomend) professionals, is het voor de farmaceutische waardeketen interessant om productie van kritische generieke medicijnen terug naar Nederland te halen. Daardoor kan bestaande leveringskwetsbaarheid worden afgebouwd.
- Productie & technologische kennis blijft behouden binnen Nederland

Huidige status van het project

Beschrijf beknopt in welke fase het project zich op dit moment bevindt (idee, concept, planvorming of financiering en licht toe wat er reeds gedaan is (historisch perspectief).

Het project bevindt zich op dit moment in de fase van planvorming en aanvragen van additionele financiering.

Er is al een trainingsfaciliteit (simulatiefabriek) gebouwd met cleanrooms, laboratoria en klaslokalen. Ook is er al een organisatie voor het ontwikkelen en geven van trainingen.

Algemeen projectvoorstel is geschreven. Volgende stap is maken van een uitgebreid projectplan m.b.v een kwartiermaker.

Beoogde projectactiviteiten en planning

Beschrijf de voorgenomen projectactiviteiten. Ga hierbij in op de werkpakketten en activiteiten (wat en hoe), organisatie en taakverdeling (wie is verantwoordelijk waarvoor), beoogde resultaten en milestones / deliverables (wanneer). Benoem ook de beoogde start- en einddatum van het project.

Startdatum project: 1 jan 2022

Einddatum project: 1 jan 2024

	Activiteit	Deliverables	Wie
1	Opstellen projectplan met partners (scope, technologiegebieden, fasering, investeringen, trainingsprogramma's, apparatuur, plattegrond etc.)	Q1 2022 Projectplan af	BTF en partners
2	Ontwikkelen van nieuwe leermethoden en leermiddelen voor de internationale Biologicals Academy, waaronder hybride leergangen met certificering, inclusief interactieve online learning en E-learning modules m.b.v. Moodle	Q1 2022 – eind 2023 Trainingsmateriaal af voor alle leergangen in de Biologicals Academy	BTF en partners
3	Uitbreiden van fysieke infrastructuur: flexibele trainingsruimten op 2e verdieping	2022 Extra trainingsruimtes klaar	BTF
4	Aanschaf van USP (bioreactoren) en DSP (zuivering) single-use apparatuur op pilot scale.	2022 Benodigde USP en DSP apparatuur aangeschaft	BTF
5	Aanschaf van analytische apparatuur (cell count, DLS, pH, conductivity etc.)	2022 Benodigde analytische apparatuur aangeschaft	BTF
6	Opleidingen starten. Dit gebeurd gefaseerd. Wat af is wordt direct aangeboden.	Vanaf Q1 2022 Trainingen geven	BTF en partners
7	Infrastructuur voor overdracht van kennis en technologie naar (inter)nationale partijen	2022 Online leeromgeving in Moodle gereed	BTF
8	Projectmanagement en marketing & communicatie incl. rapportages	2022-2023 Projectteam verantwoordelijk voor management en marcom	BTF

Beoogde project-exploitatie

Geef aan hoe en met welk resultaat het project in geval van succes tot exploitatie zal worden gebracht op de korte-, middellange- en lange-termijn (respectievelijk binnen 2, 5 en 10+ jaren). Denk hierbij aan het toelichten en onderbouwen van zowel de rollen als de financiële-structuren (verdienvermogen).

Korte termijn:

- Er wordt in 2022 direct gestart met het geven van trainingen om op die manier al op korte termijn bijdrage te leveren aan het verhogen van de kenniseconomie op het gebied van Pharma & Life Sciences ontwikkeling en productie.
  Resultaat is 250 trainees per jaar getraind

Middellange termijn:

- Het verdienvermogen voor Nederland wordt met dit Biologicals Learning Center op midden lange termijn enorm vergroot doordat de doorlooptijd van ontwikkelingen worden verkleind door een beter kennisintegratie binnen de keten.
- Realiseren van voldoende passend gekwalificeerd personeel voor de Nederlands (bio)farmaceutische waardeketen.

Lange termijn:

- Voldoende gekwalificeerd personeel voor het versneld ontwikkelen en opschalen van de productie van biologicals (bio farmaceutica)

Projectbegroting en financiering

Benoem de totale projectkosten en onderbouw deze via een grove budgetspecificatie (koppeling aan werkpakketten en planning). Geef aan welk bedrag aan financiering wordt gevraagd vanuit het beoogde PharmaNL fonds en op welke wijze u de resterende projectkosten zult financieren.

	Activiteit	Kosten (K €)
1	Opstellen projectplan met partners (scope, technologiegebieden, fasering, investeringen, trainingsprogramma's, apparatuur, plattegrond etc.	100
2	Creëren, uitbouwen en updaten van internationale Biologicals Academy; hybride leergang met certificering, genereren van trainingsmateriaal, inclusief interactieve online learning en E-learning modules m.b.v. Moodle	1500
3	Uitbreiden van fysieke infrastructuur: flexibele trainingsruimten op 2e verdieping	500
4	Aanschaf van USP (bioreactoren) en DSP (zuivering) single-use apparatuur op pilot scale.	750
5	Aanschaf van analytische apparatuur (cell count, DLS, pH, conductivity etc.)	500
7	Infrastructuur voor overdracht van kennis en vaccintechnologie naar (inter)nationale partijen	500
8	Projectmanagement en marketing & communicatie incl. rapportages	262,5
		€ 4112,5

Voor het bovenstaande project, wordt het maximumbedrag van 1 miljoen euro aan subsidie gevraagd vanuit PharmaNL.

De resterende projectkosten van € 3.112,5k worden gefinancierd vanuit overige bronnen zoals:

- In kind (trainers, ruimtes, overhead)
- Leveranciers van apparatuur
- Farmaceutische waardeketen

Raakvlakken met programmalijn

Benoem zo gedetailleerd als mogelijk hoe het project zich verhoudt tot de doelstellingen van de PharmaNL programmalijn waarop uw project aansluit (zie antwoord op eerste vraag, en de bijgevoegde PharmaNL samenvatting).

Dit project heeft directe raakvlakken met de doelstelling van programma lijn Human Capital.

- Verbeteren van de aansluiting van het MBO, HBO en academische/doctorale onderwijsaanbod op de kwalificatie-behoefte van de Nederlandse geneesmiddelen waardeketen, alsmede het duurzaam afstemmen van het volume aan nieuwe gekwalificeerde personen die het onderwijs realiseert op de marktbehoefte (leven lang leren)

en sluit aan bij de volgende 4 acties van deze programma lijn:

- Het realiseren van flexibele post-MBO,-HBO en academische onderwijsconcepten
- Bijdragen aan de totstandkoming van een passend life-long learning aanbod
- Het helpen realiseren en versterken van hybride leeromgevingen (learning centers)
- Gecentraliseerde bijscholingsmogelijkheden

Het Biologicals Learning Center draagt hier direct aan bij, door het opleiden van aankomende professionals en professionals op MBO, HBO en WO niveau, zij-instromers en herintreders in o.a. de volgende gebieden:

- (Bio)farmaceutische ontwikkeling
- Tech Transfer van ontwikkeling naar GMP productie
- GMP productie van (bio)farmaceutische producten
- Kwaliteitssystemen
- Kwaliteitscontroles

Dit zullen zowel praktijk en theorie trainingen zijn in onze simulatieplant in Leiden, alsmede hybride leeromgevingen (VR, Augemented Reality) en E-learning modules.

Project locatie

Geef aan op welke locatie(s) het project in de verschillende fase zal plaatsvinden.

Het project zal in alle fases plaatsvinden bij Biotech Training Facility in Leiden

Bijlage 2: Support & cofinancieringsbrieven



In deze bijlage zijn de diverse cofinancieringsverklaringen en steunbrieven opgenomen.

Pharma NL
future focused pharma

Cofinancieringsverklaringen

- Campus Groningen Management B.V.
- Pivot Park Holding B.V.
- Universiteit Leiden
- St. Leiden Bio Science Park
- Ttopstart B.V.
- UMCG Afd. Klinische Farmacie en Farmacologie
- Aspen Oss B.V.
- Apotheek A15 B.V.
- Ofichem Beheer B.V.
- Vrije Universiteit Amsterdam
- Radboud Universiteit
- Universitair Medische Centrum Groningen
- Leids Universitair Medisch Centrum (meerder)
- Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Radboud Universitair Medisch Centrum (meerdere)
- Amsterdam Universitair Medisch Centrum
- Universiteit Utrecht
- TNO Healthy Living
- Stichting Centre for Human Drug Research (CHDR)
- Rijksuniversiteit Groningen
- Pivot Park Screening Centre B.V. (PPSC)
- Saillant Therapeutics BV
- Cytura Therapeutics BV
- Oncolines B.V.
- Healthy Ageing Business Coöperatief U.A. (Life Cooperative)
- HAN University of Applied Sciences
- St. Biotech Training Facility Leiden

CAMPUS GRONINGEN

NGF PharmaNL
T.a.v. het consortium

Datum: 29-10-2021
Betreft: Steun en cofinancieringsverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte NGF commissie,

Met deze brief spreekt Campus Groningen Management B.V. steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Campus Groningen Management B.V., dat wij bereid zijn om in het kader van het PharmaNL programma een bijdrage te leveren aan de invulling van het bestuur van PharmaNL in de vorm van een bestuurslid voor gemiddeld één dag per twee weken gedurende de looptijd van PharmaNL. Campus Groningen Management B.V. zal de betreffende bestuurstaken met een geschatte waarde van circa €225.000 aan PharmaNL leveren en daarvan de helft (50%) voor eigen rekening nemen (circa €112.500).

Onze eigen bijdrage betreft een in-kind levering van diensten welke volgens de planning van het PharmaNL programma ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend.

Campus Groningen Management B.V. hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Campus Groningen Management B.V.

29 oktober 2021

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Oss, 28 oktober 2021

Betreft: Support voor Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt **Pivot Park Holding BV** steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en farmaceutische productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland. Dit met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

Als bestuurder van **Pivot Park science park** herkennen wij de negatieve impact die een relatieve lage beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal / seed capital in Nederland heeft op de totstandkoming van farmaceutische innovaties vanuit o.a. startups en academische onderzoeksgroepen. Ook onderschrijven wij de noodzaak van een impuls ter versterking van incubators, de shared R&D infrastructuur, het beschikbare human capital en zien het belang van een goede en tijdige beschikbaarheid van farmaceutische vestigingsplaatsen. Wij kijken dan ook met interesse uit naar de impuls die PharmaNL op deze terreinen zal bieden, en vooral naar de impact dit zal hebben op het beschikbaar komen van innovatieve medicijnen voor patiënten.

In mijn hoedanigheid van 5.1.2e van Pivot Park Holding BV zijn hebben wij ons reeds proactief getoond door de totstandkoming van deze aanvraag zowel financieel als in-kind mede te financieren over een periode van 9 jaren.[1].

[1] Onder voorbehoud van goedkeuring van Raad van Commissarissen en Aandeelhouders.
De inkind-bijdrage t.b.v. de personeelskosten is 20% opslag gerekend voor overhead.

Pivot Park Holding BV .
www.pivotpark.com
Mobile ph: +31 (0) 5.1.2e
General: +31 (0)

Visiting address:
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss
The Netherlands

Delivery and postal address:
Industrielaan 63
5349 AE Oss
The Netherlands

RABO 5.1.5
BTW no.
Trade register 54563151 Pivot Park Holding BV
54330560 Vastgoed BV

Daarnaast willen we ook een proactieve bijdrage leveren aan de realisatie en uitvoering van de PharmaNL plannen. In de navolgende tabel staat aangegeven waar die bijdrage uit zal bestaan mits de NGF bijdrage wordt toegekend zoals in de begroting staat beschreven.

	Actielijn	Beschrijving In-Kind Bijdrage	In EUR
Alg	Stichting Pharma NL	Wij stellen <u>in kind</u> beschikbaar voor de duur van het bestaan van de stichting - Gratis huisvesting (kantoor) voor 2-3 FTE; huur incl. servicekosten, parkeerkosten etc. - 1 satellite tenant pakket voor beschikbaarheid van 2 dagdelen per maand vergaderzalen en 1 dag per jaar een grote zaal voor het houden van bijeenkomsten incl. catering, parkeren etc. - 1 dag per week ondersteuning aan het Bestuur en de Raad van toezicht met een beleidsmedewerker - ½ dag per week administratieve en strategische financiële ondersteuning aan de stichting - ½ dag per week ondersteuning op vlak van communicatie t.b.v. de stichting - ½ dag per week inzet (als mede-bestuurslid van de stichting) PharmaNL door de CEO van Pivot Park	5.1.1c
2	Infrastructuur	Voor Open Accesslab 2.0 stellen we een laboratoriumruimte beschikbaar van 300 m2 De bemensing van dit Open Accesslab hopen wij te kunnen organiseren samen met MBO en HBO in de vorm van leer-werkomgeving.	
2	Infrastructuur	Voor één van de projecten die is opgenomen in actielijn 2 (Nanomedicine screening faciliteit)stellen we 50m2 laboratorium ruimte (excl. Service kosten) ter beschikking zodra bij de TU/e proof of concept fase is bereikt en opschaling en spin-out mogelijk wordt	
3	Incubator	Wij stellen het perceel ter beschikking waar de incubator hopelijk zal worden gerealiseerd.	P.M.

Pivot Park Holding BV .
www.pivotpark.com
Mobile ph: +31 (0
General: +31 (0 5.1.2e

Visiting address:
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss
The Netherlands

Delivery and postal address:
Industrielaan 63
5349 AE Oss
The Netherlands

RABO
BTW no. 5.1.5
Trade register 54563151 Pivot Park Holding BV
54330580 Vastgoed BV

	Actielijn	Beschrijving In-Kind Bijdrage	In EUR
		Dit perceel heeft een footprint van zo'n 1.200 m2. Op dit perceel kan een bouwhoogte van 35 meter worden gerealiseerd Het perceel heeft de juiste bestemming en valt in de juiste activiteitencategorie.	
4	Ready to go vestigingsplaatsen	Vanuit ons team stellen we 0.25 FTE beschikbaar om samen met een ambtenaar van de Provincie Noord Brabant en een ambtenaar van de Gemeente het zgn. Rode Loper team te bemannen.	5.1.1c
5		Voor het faciliteren van de life long learning programma's stellen wij huisvesting ter beschikking voor een learning center in Oss Dit omvat Collegezaal, lokalen voor 25 personen, boardrooms en stilte-werkplekken	
Totaal			1.718.000,--

Wij hopen dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van het PharmaNL voorstel erkent en mee investeert in maatschappelijke impact op gezondheid en duurzaamheid en in het verdienvermogen en de innovatiekracht van Nederland.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e Positie: 5.1.2e Pivot Park Holding

Pivot Park Holding BV .
www.pivotpark.com
Mobile ph: +31 (0) 5.1.2e
General: +31 (0)

Visiting address:
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss
The Netherlands

Delivery and postal address:
Industrielaan 63
5349 AE Oss
The Netherlands

RABO
BTW no. 5.1.5
Trade register 54563151 Pivot Park Holding BV
54330580 Vastgoed BV

Universiteit Leiden

College van Bestuur

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
Pivotpark, gebouw RK
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss

Nummer	2021/29307	*Datum*	28 oktober 2021
Uw brief van		*Doorkiesnr.*	+31 (0)71 5.1.2e
Onderwerp	Steunbrief aanvraag Nationaal Groeifonds: PharmaNL	*Contactpersoon*	5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Universiteit Leiden steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met onder meer tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, dat de Universiteit Leiden bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) zes projecten voor te dragen voor DIMA subsidiëring en ondersteuning, zoals beschreven in de onderstaande tabel. De gevraagde totale financiële bijdrage vanuit DIMA zal voor ieder project 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegrotingen betreft dit een subsidie van in totaal € 12.011.000,-.
De Universiteit Leiden zal zorgdragen voor een in-kind bijdrage aan het Groeifondsvoorstel PharmaNL ter waarde van €4.734.000,- door de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen (FWN/IBL, LACDR en LIC conform onderstaande tabel) als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (samen met de bijdragen van de overige consortiumpartners in ieder project 50% van de totale projectkosten) in de periode 2022-2026 (beoogde einddatum van de projecten). Dit in overeenstemming met de geconsolideerde budgetten zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

Universiteit Leiden

College van Bestuur

Titel project	Faculteit / instituut	Subsidie (K€)	In-kind bijdrage LEI in k€
Resistant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform for nature-inspired derivatives	FWN / IBL, LACDR	5.1.1c	
Nieuwe geneesmiddelen voor erfelijke aandoeningen: de ziekte van Pompe	FWN / LIC		
Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen	FWN / LACDR		
Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling.	FWN / LACDR		
Nanomedicines	FWN / LACDR		
Totaal Universiteit Leiden		12.011	4.734

De in-kind bijdrage wordt volgens de planning van de projectvoorstellen ter beschikking gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

De Universiteit Leiden hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

LEIDEN BIO SCIENCE PARK

NGF PharmaNL

T.a.v. [redacted]

[redacted]@pivotpark.com

28 oktober 2021

Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte [redacted]

Met deze brief spreekt de stichting Leiden Bio Science Park (LBSP) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat-geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Naast de brede inzet die wij als stichting hebben op het bio-farmaceutische veld in de Leidse regio, zetten wij ons ook sterk in voor de starters in onze sector. Dat doen wij door middel van onze incubator unlock_, de eerste- en op dit moment nog enige LSH incubator van het land. unlock_ was een belangrijk voorbeeld in de totstandkoming van het PharmaNL-plan en in het bijzonder de incubatie-activiteiten. Hierbij bevestig ik, [redacted], in mijn hoedanigheid van [redacted] bij LBSP, dat LBSP zal participeren in programmalijn 3 zoals beschreven in de PharmaNL NGF aanvraag, als één van de drie key hubs in het incubatorprogramma. LBSP zal zich ten volle inzetten om de daartoe benodigde investeringen te realiseren en nationale samenhang te in deze actielijn te creëren en bewaken.

Stichting Leiden Bio Science Park
Galileiweg 8
2333 BD Leiden
The Netherlands

+31 ([redacted]
[redacted]@lbsp.nl

Chamber of Commerce 767 102 38
Rabobank [redacted]

[redacted]

LEIDEN BIO SCIENCE PARK

Daartoe is LBSP ook bereid om in het kader van het PharmaNL programma gedurende de 8,5 jaar geplande looptijd van Pharma NL de [redacted] van unlock_ voor 0,6 fte, ter waarde van € 780.000, beschikbaar te stellen. LBSP zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van € 390.000 in deze personele inzet.

Deze in kind bijdrage van LBSP zal volgens de planning van het PharmaNL programma ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend.

LBSP hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groeten,

[redacted]

[redacted] stichting Leiden Bio Science Park

28 oktober 2021

Stichting Leiden Bio Science Park
Galileiweg 8
2333 BD Leiden
The Netherlands

+31 (0)[redacted]
[redacted]@lbsp.nl

Chamber of Commerce 767 102 38
Rabobank [redacted]

TTOPSTART

Euclideslaan 1
3584 BL Utrecht

t 030 5.1.2e
e 5.1.2e@ttopstart.com

Bank 5.1.5
BTW

www.ttopstart.com

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e 5.1.2e@pivotpark.com

Subject: **Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL**

Date: 27-10-2021

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt ttopstart B.V. steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij ttopstart B.V. dat ttopstart B.V. bereid is om in het kader van het PharmaNL programma een gericht EU subsidieadvies te verstrekken aan alle 105 in het kader van DIMA te honoreren O&O projecten. Ttopstart zal de betreffende EU subsidieadviezen tegen kostprijs - ter hoogte van € 72.760,- - aan PharmaNL leveren, en tevens de helft van deze kosten voor eigen rekening nemen. Hierbij verklaar ik dat ttopstart B.V. zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van 50% (€ 36.380,-) in de hierboven genoemde advieskosten.

De eigen bijdrage van ttopstart B.V. betreft een in-kind levering van diensten. Deze zal volgens de planning van het PharmaNL programma ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend.

ttopstart hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

27 oktober 2021

ttopstart B.V. is een besloten vennootschap geregistreerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam onder nummer 34343219.
Op de door ttopstart geleverde diensten zijn de algemene voorwaarden van toepassing zoals gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel in Amsterdam.

[Gebruik het briefpapier van de partij die de bijdrage aan het project toezegt]

NGF PharmaNL
T.a.v. het consortium
5.1.2e

Datum: 25-10-2021
Betreft: Steun- en cofinancieringsverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte,

Met deze brief spreekt Apotheek A15 steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid als 5.1.2e van de afdeling Klinische Farmacie en farmacologie van het UMCG, dat wij de intentie hebben om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project "Ontwikkeling van productietechnologie weesgeneesmiddelen met als prototype/voorbeeld 3-Hydroxyboterzuur (3HB) om geschikt te maken voor registratie als medicijn voor MADD-patiënten", hierna: 'het Project'. voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. Indiening van het definitieve projectvoorstel zal uitsluitend kunnen plaatsvinden nadat binnen de governancestructuur van het UMCG besluitvorming heeft plaatsgevonden.

De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen en zal niet hoger zijn dan € 3.000.000,-. De eigen bijdrage van UMCG omvat een cash- en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder de voorwaarden dat:

- de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend;
- PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Tot het moment van definitieve besluitvorming binnen het UMCG aangaande het Project en de definitieve subsidietoekenning door Pharm_NL behoudt het UMCG zich het recht voor om zonder opgaaf van reden haar inspanningen ter realisatie van genoemd Project te staken. Dit kan niet leiden tot enige vorm van schadevergoeding waaronder mede, doch niet uitsluitend, wordt begrepen de aansprakelijkheid voor kosten die gemoeid met de verwerking van de subsidieaanvraag.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Datum: 27-Oktober-2022

aspen
OSS B.V.

Aspen Oss B.V.

Kloosterstraat 6 5349 AB Oss The Netherlands C.Reg Brabant 57822883
PO Box [redacted] AB Oss The Netherlands www.aspenpharma.com
Tel Number +31 (0) 88 [redacted]

NGF PharmaNL
T.a.v. het consortium
[redacted]

Datum: 27-10-2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte heer de Vries,

Met deze brief spreekt Aspen Oss B.V. steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, [redacted] in mijn hoedanigheid van [redacted] Aspen Oss B.V., dat Aspen Oss B.V. bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project Midazolam voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen en niet hoger zijn dan € 3.000.000,-. Hierbij verklaar ik dat Aspen Oss B.V. ingeval van toekenning van een DIMA subsidie en acceptatie door Aspen Oss B.V. van de subsidie, zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Aspen Oss B.V. omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend; Aspen Oss B.V. de subsidie accepteert en PharmaNL/ DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Aspen Oss B.V. hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

Aspen Oss B.V.

Reviewed and Approved
Legal Department Aspen Oss B.V.

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e Aspen Oss B.V.

Datum: 27 Oktober 2021

NGF PharmaNL
T.a.v. het consortium
5.1.2e

Datum: 25-10-2021
Betreft: Steun- en cofinancieringsverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte,

Met deze brief spreekt Apotheek A15 steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Apotheek A15 B.V., dat wij de intentie hebben om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project ABC Farma – registratieplatform voor speciality en weesgeneesmiddelen, hierna: 'het Project'. voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. Indiening van het definitieve projectvoorstel zal uitsluitend kunnen plaatsvinden nadat binnen de governancestructuur van Apotheek A15 B.V. Holding besluitvorming heeft plaatsgevonden.
De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen en zal niet hoger zijn dan € 3.000.000,-. De eigen bijdrage van Apotheek A15 B.V. omvat een cash- en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder de voorwaarden dat:

- de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend;
- PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Tot het moment van definitieve besluitvorming binnen de Apotheek A15 Holding B.V. aangaande het Project en de definitieve subsidietoekenning door Pharm_NL behoudt Apotheek A15 B.V. Holding zich het recht voor om zonder opgaaf van reden haar inspanningen ter realisatie van genoemd Project te staken. Dit kan niet leiden tot enige vorm van schadevergoeding waaronder mede, doch niet uitsluitend, wordt begrepen de aansprakelijkheid voor kosten die gemoeid met de verwerking van de subsidieaanvraag.

Vriendelijke groeten,



Datum: 27-Oktober-2022

[Gebruik het briefpapier van de partij die de bijdrage aan het project toezegt]

NGF PharmaNL
T.a.v. het consortium
5.1.2e

Datum: 25-10-2021
Betreft: Steun- en cofinancieringsverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte,

Met deze brief spreekt Ofichem Beheer B.V. steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Ofichem Beheer B.V., dat wij bereid zijn om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project Doxycycline voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen en niet hoger zijn dan € 3.000.000,-. Hierbij verklaar ik dat Ofichem Beheer B.V. ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Ofichem Beheer B.V. omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Ofichem Beheer B.V. hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e
Positie: 5.1.2e
Datum: 25 Oktober 2021

VU VRIJE UNIVERSITEIT AMSTERDAM

7000

Nationaal Groeifonds Commissie
Persoonlijk afgeleverd

DATUM	ONS KENMERK	UW BRIEF VAN	UW KENMERK
22.10.2021	JM/jf/2021/0772		

E-MAIL	TELEFOON	FAX	BIJLAGE(N)
5.1.2e @vu.nl			

Betreft: Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte leden van de commissie,

Met deze brief spreekt de Vrije Universiteit Amsterdam haar steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als de Vrije Universiteit Amsterdam in lijn met de door de kennisinstellingen voorgestelde full-cost financiering onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,
Stichting VU

5.1.2e

5.1.2e College van Bestuur

COLLEGE VAN BESTUUR

BEZOEKADRES
De Boelelaan 1105
1081 HV Amsterdam

POSTADRES
De Boelelaan 1105
1081 HV Amsterdam

WWW.VU.NL

College van Bestuur

Bezoekadres
Houtlaan 4
6525 XC Nijmegen

Postadres
Postbus 9102
6500 HC Nijmegen

9700800
NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Datum	*Ons kenmerk*	*Contactgegevens*
27 oktober 2021	21U.014533	024 36 15500

Betreft
Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel
PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Stichting Radboud Universiteit steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland. PharmaNL programmalijn 1 betreft de Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA).

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van voorzitter van het College van Bestuur van Stichting Radboud Universiteit, dat Stichting Radboud ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een in kind bijdrage ter hoogte van € 5.1.1c in personeel of faciliteiten.

De in kind bijdrage van Stichting Radboud Universiteit zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL/DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Stichting Radboud Universiteit hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Hoogachtend,

5.1.2e

5.1.2e

Radboud Universiteit

Hanzeplein 1 Postbus 30 001, 9700 RB Groningen

Universitair Medisch Centrum Groningen

Raad van Bestuur

Aan
NGF PharmaNL
T.a.v 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Telefoon (050- 5.1.2e
Bijlage(n) --
Kenmerk 21.400767/RvB

Datum: 18 oktober 2021
Onderwerp: Letter of commitment Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Universitair Medisch Centrum Groningen steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid als 5.1.2e van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen, dat het Universitair Medisch Centrum Groningen bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.256.250 voor het projectconsortium als geheel, waarvan het Universitair Medisch Centrum Groningen een van de partners is. Hierbij verklaar ik dat het Universitair Medisch Centrum Groningen ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte €1.754.500, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

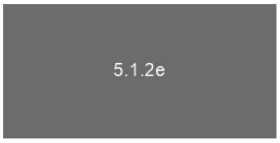
De UMCG bijdrage is in de vorm van in kind contributie van materiaal en wetenschappelijk personeel, gebruik van apparatuur en bestaande infrastructuur, en deze bijdrage zal volgens de

umcg

planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het Universitair Medisch Centrum Groningen hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groet,
namens de Raad van Bestuur,



5.1.2e
5.1.2e RvB UMCG

Leids Universitair Medisch Centrum

afdeling Bureau bedrijfsvoering div. 2
postzone K5-S
afzender 5.1.2e
bezoekadres Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden
telefoon 071 5.1.2e
e-mail 5.1.2e @lumc.nl

datum 22 oktober 2021
onderwerp Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL
aantal pagina's 1

status **Status**
aan NGF PharmaNL
t.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel 'PharmaNL' en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e Divisie 2, dat het LUMC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Van behandeling naar genezing van zeldzame erfelijke leverziekten* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.256.250 voor het projectconsortium als geheel, waarvan het LUMC een van de partners is. Hierbij verklaar ik dat het LUMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte € 501.750, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van het LUMC omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het LUMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e *bedrijfsvoering divisie 2*

UMC Utrecht

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Ons kenmerk AWH/adb/ /D-21-600267
Uw kenmerk -
Datum 28 oktober 2021
Onderwerp Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

raad van bestuur
5.1.2e 5.1.2e
5.1.2e
Tel 088- 5.1.2e
5.1.2e @umcutrecht.nl

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "Pharma NL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelenproductie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederland als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e Raad van Bestuur van het UMC Utrecht, dat het UMC Utrecht de intentie uitspreekt om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) aan het project *Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen* een bijdrage te leveren zoals in deze brief genoemd.
De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.250.000. Hierbij verklaar ik dat het UMC Utrecht ingeval van toekenning van een DIMA subsidie de intentie uitspreekt om zorg te dragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van maximaal € 400.000 als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten. (De overige consortiumpartners zullen ook bijdragen waardoor gezamenlijk 50% van de totale projectkosten wordt bijgedragen). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel. Het UMC Utrecht behoudt zich evenwel nadrukkelijk het recht voor om, zulks te harer discretie, op deze intentie terug te komen.

De eigen bijdrage van het UMC Utrecht omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert. En onder de voorwaarde dat de betrokken partijen daarover gepaste afspraken maken.

Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CK Utrecht

Postadres:
Huispostnummer D1.343
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

www.umcutrecht.nl

Het UMC Utrecht hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e 5.1.2e

5.1.2e raad van bestuur

Radboudumc

Radboud universitair medisch centrum
Afdeling Interne Geneeskunde

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Huispost 463
Geert Grooteplein Zuid 8
Radboudumc hoofdingang, route 463
T (024) 5.1.2e
F (024) 5.1.2e

5.1.2e
5.1.2e
www.radboudumc.nl

KvK 80262783

463
NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Datum	Ons kenmerk	Pagina
21 oktober 2021	RvB21.52240	1 van 2

Uw kenmerk

Contactpersoon

Onderwerp
Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het RadboudUMC steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij het RadboudUMC, dat het RadboudUMC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.250.000. Hierbij verklaar ik dat het RadboudUMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte € 200.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (samen met de bijdragen van de overige consortiumpartners ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

Radboudumc

Datum	Ons kenmerk	Pagina
21 oktober 2021	RvB21.52240	2 van 2

De eigen bijdrage van het RadboudUMC betreft een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

RadboudUMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

[redacted] 5.1.2e

Naam: [redacted] 5.1.2e

Positie: [redacted] 5.1.2e RvB Radboudumc

Datum: 25 oktober 2021

Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

20 oktober 2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Amsterdam UMC steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij het Amsterdam UMC, dat het Amsterdam UMC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Therapeutische modulatie van de ontstekingscomponent om de cardiovasculaire co-morbiditeit in patiënten met onderliggende auto-immuun ziekten te verminderen* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.250.000. Hierbij verklaar ik dat het Amsterdam UMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte € 850.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (samen met de bijdragen van de overige consortiumpartners ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van het Amsterdam UMC is in-kind, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Amsterdam UMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

5.1.2e
Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e
Positie: 5.1.2e raad van bestuur
Datum: 25.10.2021

AMC en VUmc werken samen in Amsterdam UMC

AMC
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam

Postbus 22660
1100 DD Amsterdam

T +31(0)20 5.1.2e
www.amc.nl

Universiteit Utrecht

SO&O, Postbus 80125, 3508 TC Utrecht

College van Bestuur

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Bezoekadres
Heidelberglaan 8, Utrecht

Uw kenmerk
Ons kenmerk SO&O N27426
Telefoon 030 5.1.2e
Fax
E-mail 5.1.2e @uu.nl
Website www.uu.nl

Datum 22 oktober 2021
Onderwerp Steunbrief Universiteit Utrecht PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Universiteit Utrecht steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e van het college van bestuur van de Universiteit Utrecht, dat de Universiteit Utrecht bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project '*Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling*' voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 3.000.000, waarvan €400.000 voor de Universiteit Utrecht. Hierbij verklaar ik dat de Universiteit Utrecht ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte €400.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van de Universiteit Utrecht zal in-kind worden bijgedragen, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

De Universiteit Utrecht hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Hoogachtend,
Het College van Bestuur

5.1.2e

5.1.2e

Leids Universitair Medisch Centrum

afdeling Bedrijfsvoering divisie 4
postzone S1-P
afzender 5.1.2e
bezoekadres Einthovenweg 20, 2333 ZC Leiden
telefoon 071 5.1.2e
fax 071
e-mail 5.1.2e @lumc.nl

onze referentie
uw referentie
datum 29 oktober 2021
onderwerp Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel **PharmaNL**
aantal pagina's 1/2

aan NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e 5.1.2e bij divisie 4 van het LUMC, dat het LUMC bereid is om in het kader van PharmaNL project Development and commercial production of detoxified anti-cancer drugs voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen.

Hierbij verklaar ik dat het LUMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage in kind, ter hoogte € 2.500.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (samen met de bijdragen van de overige consortiumpartners ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

Leids Universitair
Medisch Centrum

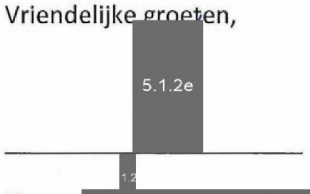
afdeling Humane Genetica
onze referentie
datum 29 oktober 2021
onderwerp Verklaring Nationaal dfdfverklaring
aantal pagina's 2 van 2

aan NGF PharmaNL

De eigen bijdrage van het LUMC is een in-kind bijdrage, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het LUMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,



Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e divisie 4

Datum: 29 oktober 2021

Leids Universitair Medisch Centrum

afdeling Bedrijfsvoering divisie 4
postzone S1-P
afzender 5.1.2e
bezoekadres Einthovenweg 20, 2333 ZC Leiden
telefoon 071 5.1.2e
fax 071
e-mail 5.1.2e @lumc.nl

onze referentie
uw referentie
datum 29 oktober 2021
onderwerp Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel **PharmaNL**
aantal pagina's 1/2

aan NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e 5.1.2e bij divisie 4 van het LUMC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Nanomedicine* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.250.000. Hierbij verklaar ik dat het LUMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte € 150.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (samen met de bijdragen van de overige consortiumpartners ook 50% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

Leids Universitair
Medisch Centrum

afdeling	Humane Genetica	aan	NGF PharmaNL
onze referentie			
datum	29 oktober 2021		
onderwerp	Verklaring Nationaal dfdfverklaring		
aantal pagina's	2 van 2		

De eigen bijdrage van het LUMC omvat een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het LUMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e divisie 4

Datum: 29 oktober 2021

TNO innovation for life

Return address: P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist, The Netherlands

NGF PharmaNL
t.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Healthy Living
Utrechtseweg 48
3704 HE Zeist
P.O. Box 5.1.2e
3700 AJ Zeist
The Netherlands

Hoofdkantoor
Anna van Buerenplein 1
2995 DA Den Haag
The Netherlands

www.tno.nl

T +31 88 5.1.2e

Onderwerp
Letter of Commitment Groeifondsvoorstel PharmaNL

Datum
15 oktober 2021

Onze referentie
ATM-211015

E-mail
5.1.2e @tno.nl
5.1.2e @tno.nl

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt TNO – Unit Healthy Living steun uit aan het voorstel van PharmaNL voor het Nationaal Groeifonds en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij de Unit Healthy Living van TNO, dat TNO – Healthy Living zich committeert aan een bijdrage aan programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling* met een waarde van EUR 400.000,- in de periode 2022-2026, in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het projectvoorstel. Deze middelen worden aangewend vanuit de gebruikelijke financieringsstromen van de Unit.

Deze bijdrage is in de vorm van een in-kind bijdrage en wordt volgens de planning van het projectvoorstel ingezet, onder voorwaarde dat de in het voorstel beschreven investeringen daadwerkelijk plaatsvinden en het Nationaal Groeifonds daaraan de gevraagde bijdrage levert.

Trade register number 27376855.

The General Terms and Conditions for commissions to TNO, as filed with the Registry of the District Court in the Hague and with the Chamber of Commerce and Industry in The Hague, shall apply to all commissions to TNO.
Our General Terms and Conditions are also available on our website www.tno.nl.
A copy will be sent upon request.

TNO innovation for life

Datum
15 oktober 2021

Onze referentie
ATM-211015

TNO – Healthy Living hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Hoogachtend,

5.1.2e

Digitally signed by 5.1.2e
Date: 2021.10.15 14:10:57 +02'00'

5.1.2e

5.1.2e Healthy Living

Zeist, 15 oktober 2021

Leids Universitair Medisch Centrum

afdeling KFT algemeen
postzone L0-P
afzender 5.1.2e
bezoekadres Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden
telefoon 071 5.1.2e
fax 071
e-mail 5.1.2e @lumc.nl

onze referentie 021-2021 HJG/TvG/KH
uw referentie
datum 15 oktober 2021
onderwerp **Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL**

aantal pagina's 2

aan NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid als 5.1.2e stichting NFK, dat het LUMC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project *Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling* voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 3.000.000. Hierbij verklaar ik dat het LUMC ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte € 400.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven

afdeling KFT algemeen
onze referentie
datum 15 oktober 2021
onderwerp **Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL**
aantal pagina's 2 van 2

aan NGF PharmaNL

genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van het LUMC omvat een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het LUMC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

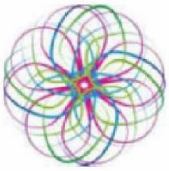
Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e stichting NFK

Datum: 15 oktober 2021



NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

18 Oktober 2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Stichting Centre for Human Drug Research (CHDR) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e van CHDR, dat het CHDR bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) het project **Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling** voor te dragen voor DIMA subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 3.000.000. Hierbij verklaar ik dat het CHDR ingeval van toekenning van een DIMA subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte €400.000, als bijdrage aan het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten (ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij DIMA in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van het CHDR zal bestaan uit een **in-kind** bijdrage, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL / DIMA de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Het CHDR hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groet,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e

Datum: 18 oktober 2021

Centre for Human Drug Research |Zernikedreef 8 | 2333 CL Leiden | The Netherlands | Tel +31 71 5.1.2e | Fax +31 71 5.1.2e | 5.1.2e@chdr.nl | www.chdr.nl

rijksuniversiteit groningen / college van bestuur

College van Bestuur
5.1.2e
T 050 5.1.2e
5.1.2e rug.nl

Oude Boteringestraat 44
9712 GL Groningen
Postbus 72
9700 AB Groningen

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Datum
26 oktober 2021

Ons kenmerk
21/06323

Onderwerp
Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Het PharmaNL-initiatief sluit volledig aan bij de nieuwe RUG-strategie 2021-2026 en bouwt voort op de reeds, internationaal erkende, excellente onderzoeksgroepen en instituten op het gebied van of met een relatie tot farmacie binnen onze universiteit. Nationaal en regionaal is de RUG gepositioneerd als een open academische kennis- en ontwikkelingshub en een actief knooppunt van kennisnetwerken. We intensiveren de verbinding met andere onderwijsinstellingen, het bedrijfsleven, NGO's, de overheid en andere relevante partners in binnen- en buitenland. Dit Groeifonds-consortium sluit dan ook perfect aan bij deze ambities, en versterkt deze verder op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling.

De RUG is bereid om in het kader van PharmaNL-programmalijn 1 (Dutch Innovative Medicines Accelerator – DIMA) drie projecten voor te dragen voor DIMA-subsidiëring en -ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit DIMA (de subsidie) zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Voor de andere 50%, d.i. het niet door DIMA vergoede deel van de projectkosten, wordt een beroep gedaan op de consortiumpartners. De RUG zegt hierbij haar bijdrage toe voor de volgende drie projecten:

- Voor het project *Nanomedicine*, met deelname van 5.1.2e Nanomedicine & Drug Targeting, wordt een DIMA-subsidie van € 2.250.000 gevraagd. De Rijksuniversiteit Groningen zal ingeval van toekenning van de DIMA-subsidie zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van € 750.000 in-kind als bijdrage in de niet door DIMA vergoede projectkosten.

- Voor het project *Nieuwe humaan relevante methoden voor farmacologische evaluatie van kandidaat geneesmiddelen voor succesvolle translationele geneesmiddelontwikkeling*, met deelname van 5.1.2e Translationele Biofarmacie, wordt een DIMA-subsidie van € 3.000.000 gevraagd. De RUG zal ingeval van toekenning van de DIMA-subsidie zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van € 400.000 in-kind als bijdrage in de niet door DIMA vergoede projectkosten.
- Voor het project *Resistant to resistance: new to nature clinical antibiotics and an innovative platform for nature-inspired derivatives*, met deelname van 5.1.2e 5.1.2e Chemical Biology, wordt een DIMA-subsidie van € 2.110.000 gevraagd. De RUG zal ingeval van toekenning van de DIMA-subsidie zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van € 262.500 in-kind als bijdrage aan de niet door DIMA vergoede projectkosten.

De RUG steunt het PharmaNL-voorstel van harte en hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.
Als het voorstel wordt gehonoreerd, zal de RUG de nieuwe investeringen en onderzoekprogramma's in de eigen organisatie omarmen. Na toekenning zullen afspraken nader worden vastgelegd en overeengekomen met betrekking tot onze inzet. Hetzelfde geldt voor afspraken over IP.

Wij zien uit naar een vruchtbare samenwerking binnen het PharmaNL-consortium. Onze contactpersonen zijn 5.1.2e Nanomedicine & Drug Targeting, en 5.1.2e Research Strategy and Partnerships, Faculteit Science and Engineering.

Hoogachtend,
Namens het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen,

5.1.2e

5.1.2e
5.1.2e College van Bestuur

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Oss, 14 oktober 2021

Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt Pivot Park Screening Centre B.V. (PPSC) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij PPSC dat PPSC bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 2 (Shared Development Infrastructuur) het project ACESO voor te dragen voor subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 50% van de totale projectkosten (€ 4.320.856,-) bedragen. Op basis van de aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.160.428,- voor het projectconsortium als geheel, waarvan PPSC een van de partners is. Hierbij verklaar ik dat PPSC ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zal PPSC zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van 50% van de kosten van de activiteiten uitgevoerd door PPSC, ter dekking van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van PPSC omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

PPSC hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

5.1.2e

Vriendelijke groeten,
5.1.2e
Pivot Park Screening Centre B.V.

5.1.2e

Pivot Park Screening Centre B.V.
www.ppscreeningcentre.com
T +31 (0) 5.1.2e

Visiting address:
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss
The Netherlands

Delivery and postal address:
Industrielaan 63
5349 AE Oss
The Netherlands

IBAN (EUR) 5.1.5
VAT
BIC
Trade register 56486995

[Gebruik het briefpapier van de partij die de bijdrage aan het project toezegt]

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

26-10-2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt Saillant Therapeutics BV steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Saillant Therapeutics BV, dat Saillant Therapeutics BV bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 2 (Shared Development Infrastructuur) het project ACESO voor te dragen voor subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 50% van de totale projectkosten (€ 4.320.856,-) bedragen. Op basis van de aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.160.428,- voor het projectconsortium als geheel, waarvan de Saillant Therapeutics BV een van de partners is. Hierbij verklaar ik, dat Saillant Therapeutics BV ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zorg zal dragen voor een eigen bijdrage voor de activiteiten uitgevoerd door Saillant Therapeutics BV ter hoogte van ter dekking van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Saillant Therapeutics BV omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

5.1.2e

Saillant Therapeutics BV hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

5.1.2e

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

5.1.2e

Positie: 5.1.2e

Datum: 26-10-2021

[Gebruik het briefpapier van de partij die de bijdrage aan het project toezegt]

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

26-10-2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt Cytura Therapeutics BV steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Cytura Therapeutics BV, dat Cytura Therapeutics BV bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 2 (Shared Development Infrastructuur) het project ACESO voor te dragen voor subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 50% van de totale projectkosten (€ 4.320.856,-) bedragen. Op basis van de aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.160.428,- voor het projectconsortium als geheel, waarvan de Cytura Therapeutics BV een van de partners is. Hierbij verklaar ik, dat Cytura Therapeutics BV ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zorg zaldragen voor een eigen bijdrage voor de activiteiten uitgevoerd door Cytura Therpeutics BV ter hoogte van ter dekking van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Cytura Therapeutics BV omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Cytura Therapeutics BV hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e

Datum: 26-10-2021

Oncolines

Oncolines B.V.
Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss
The Netherlands

+31 5.1.2e
5.1.2e @oncolines.com

IBAN: 5.1.5
BIC:

KVK: 83699821
VAT: 5.1.5

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

14 oktober 2021
Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt Oncolines B.V. steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e van Oncolines B.V., dat Oncolines B.V. bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 2 (Shared Development Infrastructuur) het project ACESO voor te dragen voor subsidiering en ondersteuning. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 50% van de totale projectkosten (€ 4.320.856,-) bedragen. Op basis van de aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 2.160.428,- voor het projectconsortium als geheel, waarvan Oncolines B.V. een van de partners is. Hierbij verklaar ik dat Oncolines B.V. ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van 50% van de kosten van de activiteiten van Oncolines B.V., ter dekking van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten (voor het projectconsortium als geheel ook 50% van de totale projectkosten, en gelijk aan het hierboven genoemde subsidiebedrag). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Oncolines B.V. bestaat uit een in-kind bijdrage, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Oncolines B.V. hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

5.1.2e
Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e
Positie: 5.1.2e
Datum: 27 oktober 2021

NGF aanvraag PharmaNL
T.a.v. het consortium

Datum: 25-10-2021
Betreft: Steun- en cofinancieringsverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL
"Programma Groningen Human Capital for Life Sciences"

Geachte commissieleden,

De Life Cooperative is een coöperatieve vereniging van Life Sciences bedrijven in de drie noordelijke provincies van Nederland. De ruim 40 leden – waaronder toonaangevende zoals Ardena, Charles River, ICON, Ofichem, QPS en Symeres - vertegenwoordigen samen meer dan 4.000 medewerkers en jaarlijks ruim €400 miljoen omzet in de regio. Middels de Life Cooperative werken zij samen aan bevorderde productiviteit, innovatie en duurzaamheid van de Life Sciences keten in de regio, met wereldwijde impact.

Met deze brief spreekt de Life Cooperative haar steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e **in mijn hoedanigheid van** 5.1.2e **dat de Life Cooperative bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 5 Human Capital Groei, het project "Groningen Human Capital for Life Sciences" voor te dragen voor Pharma-NL subsidiering en ondersteuning.** De gevraagde financiële bijdrage zal 50% van de totale projectkosten bedragen. Hierbij verklaar ik dat de Life Cooperative ingeval van toekenning van een subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van het niet vergoede deel van de projectkosten; de andere 50% van de totale projectkosten. Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het projectvoorstel. De eigen bijdrage van de Life Cooperative omvat een cash en een in-kind component en zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan Pharma-NL wordt toegekend en Pharma-NL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

De Life Cooperative hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e
Positie: 5.1.2e Life Cooperative
Datum: 25-10-2021

Radboudumc

Radboud universitair medisch centrum
Raad van Bestuur

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Huispost 630
Geert Grooteplein 10, 6525 GA Nijmegen
Radboudumc ingang oost, route 630
T (024) 5.1.2e

www.radboudumc.nl

KvK 80262783

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Datum	Ons kenmerk	Pagina
27 oktober 2021	S21-0285	1 van 2

Contactpersoon
5.1.2e

Onderwerp
NGF FarmaNL

Betreft: Intentieverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel FarmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de **Stichting Radboud Universitair Medisch Centrum**, gevestigd aan het Geert Grooteplein 10, Postbus 9101, 6500 HB te Nijmegen, hierna te noemen het **Radboudumc** haar steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid als 5.1.2e van de Raad van Bestuur, dat het Radboudumc de intentie heeft om in het kader van PharmaNL programmalijn 5: Human Capital het project: : "Early Drug Discovery Education Track" voor te dragen voor PharmaNL programma subsidiëring. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal voor dit programma voor geaccrediteerde instellingen 75% van de totale projectkosten bedragen, in overeenstemming met de geconsolideerde begroting die voor

998866

Radboudumc

Datum	Ons kenmerk	Pagina
27 oktober 2021	S21-0285	2 van 2

programmalijn 5 wordt ingediend bij het Nationale Groei Fonds.
Aanvullende hierop verklaar ik dat wanneer het Radboudumc met een vernieuwend educatie voorstel een beroep doet op deze "Early Drug Discovery Education Track" en ingeval van daadwerkelijke toekenning daarvan van de subsidie door PharmaNL het Radboudumc zal zorgdragen voor een eigen bijdrage bij dit educatievoorstel voor het niet vergoede deel van de projectkosten zijnde 25% van de totale projectkosten.

De eigen bijdrage van het Radboudumc omvat een in-kind en/of een in cash component, en deze bijdrage zal bij een vernieuwend educatievoorstel ter beschikking worden gesteld onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend en deze op zijn beurt aan het Radboudumc de gevraagde subsidiebijdrage ten behoeve van het ingediende projectvoorstel levert.

Radboudumc hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van Pharma NL erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groet,

[redacted] 5.1.2e

Raad van Bestuur

09806

ACADEMIE TOEGEPASTE BIOWETENSCHAPPEN EN CHEMIE

Postbus 6960
6503 GL Nijmegen
Laan van Scheut 2
6525 EM Nijmegen
T +31 (0)24 5.1.2e
www.han.nl

HAN_UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte 5.1.2e

Nijmegen, 27 oktober 2021

Subject:
Letter of intent Farma NL

Met deze brief spreekt de HAN University of Applied Sciences (HAN-UAS) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e Academie Toegepaste Biowetenschappen Chemie (ATBC) bij HAN-UAS, dat HAN-UAS de intentie heeft om in het kader van PharmaNL programmalijn 5: Human Capital een project voor te dragen voor PharmaNL subsidiering gerelateerd aan onze reeds bestaande post-HBO en LLO activiteiten zoals de bijdrage aan de Radboud Summerschool en de cursus 'Kwalificatie & Validatie Engineer' in samenwerking met PharmSupport.

Verder zijn wij gestart met het opzetten van een hybrideleeromgeving op Pivot park, een initiatief dat nauw aansluit bij de acties van de HCA agenda. HAN-UAS investeert nu reeds (cash en in-kind) in de vorming van deze hybride leeromgeving en in de ontwikkeling van specifieke cursussen en leermodules en zal deze bijdrage onderdeel maken van het nog in te dienen project voorstel, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

Daarbij aangetekend dat er voor een University of Applied Sciences geen sprake is van co-financiering. In het geval er toch sprake is van cofinanciering, wordt de beooordeling hiervan voorgelegd aan en geaccordeerd door het College van Bestuur van HAN-UAS, wat enige tijd in beslag zal nemen.

ACADEMIE TOEGEPASTE
BIOWETENSCHAPPEN EN
CHEMIE

HAN_UNIVERSITY
OF APPLIED SCIENCES

HAN-UAS hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Met vriendelijke groet,



Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie

Leids Universitair Medisch Centrum

afdeling KFT algemeen
postzone L0-P
afzender 5.1.2e
bezoekadres Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden
telefoon 071 5.1.2e
fax 071
e-mail 5.1.2e @lumc.nl
onze referentie
uw referentie

datum 26 oktober 2021
onderwerp **Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL**

aantal pagina's 2

aan NGF PharmaNL
T.a.v 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

Geachte,

Met deze brief spreekt Academisch Ziekenhuis Leiden steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik, 5.1.2e, in mijn hoedanigheid van 5.1.2e stichting NFK bij Academisch Ziekenhuis Leiden, dat Academisch Ziekenhuis Leiden bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 5: Human Capital het project: "Interdisciplinary post-graduate drug development education & training program" voor te dragen voor PharmaNL subsidiering. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 75% van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door u aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 750.000. Hierbij verklaar ik dat Academisch Ziekenhuis Leiden ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten 25% van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.

De eigen bijdrage van Academisch Ziekenhuis Leiden omvat een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

afdeling	KFT algemeen
onze referentie	
datum	26 oktober 2021
onderwerp	**Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL**
aantal pagina's	2 van 2

aan	NGF PharmaNL
	T.a.v. 5.1.2e
	5.1.2e @pivotpark.com

Academisch Ziekenhuis Leiden hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e stichting NFK

Datum: 26-10-2021

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

28 Oktober 2021

Betreft: Verklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte,

Met deze brief spreekt Stichting Biotech Training Facility Leiden steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik. 5.1.2e in mijn hoedanigheid van 5.1.2e bij Stichting Biotech Training Facility Leiden, dat Stichting Biotech Training Facility Leiden bereid is om in het kader van PharmaNL programmalijn 5: Human Capital het project: "Biologicals Learning Center" voor te dragen voor PharmaNL subsidiering. De gevraagde financiële bijdrage vanuit PharmaNL zal 25 % van de totale projectkosten bedragen. Op basis van de door ons aangeleverde projectbegroting betreft dit een subsidie van € 1.000.000. Hierbij verklaar ik dat Stichting Biotech Training Facility Leiden ingeval van toekenning van een PharmaNL subsidie zal zorgdragen voor een eigen bijdrage ter hoogte van het niet door PharmaNL vergoede deel van de projectkosten (75 % van de totale projectkosten). Dit in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het bij PharmaNL in te dienen projectvoorstel.
De eigen bijdrage van Stichting Biotech Training Facility Leiden omvat een cash en een in-kind component, en deze bijdrage zal volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking worden gesteld, onder voorwaarde dat de gevraagde financiering vanuit het Nationaal Groeifonds aan PharmaNL wordt toegekend, en PharmaNL de gevraagde subsidiebijdrage aan het project levert.

De toezegging m.b.t. het dragen van het eigen deel van de projectkosten is conditioneel. Uitsluitend in het geval dat een PharmaNL subsidie aan het project wordt toegekend en de subsidie wordt geaccepteerd, zal de cofinancieringverplichting tot uitvoering komen. Als de PharmaNL subsidie niet wordt geaccepteerd of het project wordt voor die tijd teruggetrokken, dan komt de cofinancieringsverklaring te vervallen.

Stichting Biotech Training Facility Leiden, Sylviusweg 70, 2333 BE Leiden, the Netherlands
Telephone +31 (0)88 – 5.1.2e email 5.1.2e@biotechtrainingfacility.nl
IBAN: 5.1.5 BIC 5.1.5
Website: www.biotechtrainingfacility.nl

Chamber of Commerce 816827060 - VAT identification no. NL8168.27.060.B01

Stichting Biotech Training Facility Leiden hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e

Datum: 28 oktober 2021

Stichting Biotech Training Facility Leiden, Sylviusweg 70, 2333 BE Leiden, the Netherlands
Telephone +31 (0)88 – 5.1.2e email5.1.2e@biotechtrainingfacility.nl
IBAN: 5.1.5 BIC: 5.1.5
Website: www.biotechtrainingfacility.nl

Chamber of Commerce 816827060 - VAT identification no. NL8168.27.060.B02

Pharma NL
future focused pharma

Steunbetuigingen

- Health-Holland (Topsector Life Sciences & Health)
- ChemistryNL (Topsector Chemie)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
- Federatie voor Innovatief Geneesmiddelonderzoek Nederland (FIGON)
- Samenwerkende Regionale Ontwikkeling Maatschappijen (ROMs)
- Provincie Noord-Brabant
- MSD B.V.
- Organon Pharma B.V.
- a.s.r. Real Estate
- St. Dutch CardioVascular Alliance (DCVA)
- Nierstichting
- Reuma Nederland
- Netherlands Antibiotics Development Platform
- VSOP Patiëntenkoepel
- Economic Board Zuid-Holland
- Symeres B.V.
- PolyVation B.V.
- Campus Groningen, namens o.a. de Gemeente Groningen, Provincie Groningen en Vereniging Bedrijven Groningen West
- InnoCore Pharmaceuticals B.V.
- Universitair Medisch Centrum Groningen
- Gemeente Leiden
- Healthy Ageing Business Coöperatief U.A. (Life Cooperative)
- UMC Utrecht
- Madam Therapeutics BV
- Ondernemersvereniging Leiden Bio Science Park
- Hanzehogeschool Groningen

Health~Holland
SHARED CHALLENGES, SMART SOLUTIONS

Holland.

28 oktober 2021

Betreft: Steunbetuiging

Geachte initiatiefnemers,

Health-Holland (Topsector Life Sciences & Health) heeft met belangstelling kennisgenomen van uw voorstel PharmaNL in het kader van het Nationaal Groeifonds.

Met deze brief spreekt Health-Holland steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel PharmaNL en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en farmaceutische productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland. Dit met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

Als Health-Holland herkennen wij de negatieve impact die een relatieve lage beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal/ seed capital in Nederland heeft op de totstandkoming van farmaceutische innovaties vanuit o.a. startups en academische onderzoeksgroepen. Ook onderschrijven wij de noodzaak van een impuls ter versterking van incubators, de shared R&D infrastructuur, het beschikbare human capital en zien het belang van een goede en tijdige beschikbaarheid van farmaceutische vestigingsplaatsen. Wij kijken dan ook met interesse uit naar de impuls die PharmaNL op deze terreinen zal bieden, en vooral naar de impact dit zal hebben op het beschikbaar komen van innovatieve medicijnen voor patiënten.

Wij hopen dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van het PharmaNL voorstel erkent en mee investeert in maatschappelijke impact op gezondheid en duurzaamheid en in het verdienvermogen en de innovatiekracht van Nederland.

Bij honorering van het voorstel zal Health-Holland waar mogelijk de aansluiting zoeken bij PharmaNL door de inzet van haar specifieke expertise en/of door het beschikbaar stellen van ons netwerk. Tevens zullen wij, indien van toepassing, het PPS-toeslag instrument voor publiek-private samenwerking inzetten.

Health-Holland verneemt te zijner tijd van de indieners graag de appreciatie voor het voorstel door de Commissie Dijsselbloem en het honoreringsbesluit door het Kabinet.

Namens Bestuur en Topteam van Health-Holland

5.1.2e

5.1.2e

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Top Sector Life Sciences & Health
Wilhelmina van Pruisenweg 104, 2595 AN The Hague The Netherlands
+31 (0)70 5.1.2e | 5.1.2e@health-holland.com | www.health-holland.com

ChemistryNL

Commissie Nationaal Groeifonds
T.a.v 5.1.2e 5.1.2e – 5.1.2e

Datum: 28 oktober 2021
Dossiernummer.: 01272021
Telefoon: +31 6 5.1.2e
E-mail: 5.1.2e @minezk.nl

Betreft: Aanbeveling topsector Chemie voor *Pharma-NL*

Geachte 5.1.2e

De Topsector Chemie wil met deze brief het groeifondsvoorstel *Pharma-NL* van harte aanbevelen.

Om tot de beste oplossingen te komen, werken bedrijfsleven, universiteiten, onderzoekscentra en overheid samen aan kennis en innovatie, open, inclusief en inventief. Daarbij staan de thema's klimaat, circulariteit, voeding, mobiliteit en gezondheid centraal. Zoals in onze roadmaps beschreven, zijn de efficiëntie en vergroening van productietechnologieën voor o.a. farmaceutische producten van groot maatschappelijk en duurzaam economisch belang.

De Topsector Chemie spreekt door middel van deze brief graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat wordt ingediend bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke Human Capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

De Topsector Chemie gelooft erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector. Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds de kansen in deze sector wil omarmen.

Met vriendelijke groet,
Namens het topteam Chemie,

5.1.2e

5.1.2e

Boegbeeld topsector Chemie

Laan van Nieuw Oost-Indië 300, 2593 CE Den Haag
Postbus 93138, 2509 AL Den Haag
www.chemistrynl.com

IBAN: 5.1.5
ABN AMRO, Rotterdam 0489 0569 62
KvK Den Haag 61187550

Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Prinses Beatrixlaan 548-550
2595 BM Den Haag

Postbus 11633
2502 AP Den Haag

070 5.1.2e
5.1.2e@innovatievegeneesmiddelen.nl

Pharma.NL Consortium
Pivot Park, gebouw RK
5.1.2e
Industrielaan 63
5349 AE OSS

Den Haag, 26 Oktober 2021

Kenmerk: PB/PB/2021/01308
Betreft: Steunbetuiging

Geachte 5.1.2e en collega initiatiefnemers,

Met deze brief spreekt de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel 'PharmaNL' en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren.

Gedreven door ontwikkelingen op het gebied van geopolitiek, klimaat, bevolkingsomvang en -samenstelling en duurzaamheid werken we aan een vernieuwde economie. Een economie waar in onze ogen plaats is voor een krachtige geneesmiddelensector. Het versterken van de geneesmiddelontwikkeling en -productie is strategisch belangrijk, kan duurzaam en kan een belangrijke bijdrage leveren aan toekomstige economische groei. De uitgangspunten voor ons land zijn daarbij goed. Mede door de komst van de Europese Geneesmiddelautoriteit EMA staat ons land op de radar van bedrijven.

Voor een optimaal klimaat missen we echter nog een aantal zaken. Zaken die niet makkelijk zonder extra stimulans kunnen worden opgepakt. We vinden deze punten terug in het voorstel van PharmaNL: aandacht voor valorisatie, verbetering van het proces van geneesmiddelenontwikkeling, vernieuwing van relevante opleidingen en versterking van de productie van geneesmiddelen in eigen land. Deze praktische voorstellen sluiten goed aan bij lange termijn beleidsplannen van de Nederlandse overheid: het FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies) traject en het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH'. Ook sluit het zeer goed aan bij de aanbevelingen uit het recente KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie'.

Wij vertrouwen er op dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Vereniging Innovatieve Geneesmiddelenonze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

FEDERATIE VOOR INNOVATIEF
GENEESMIDDELONDERZOEK NEDERLAND
Netherlands Federation for Innovative Drug Research

Aan:

5.1.2e
Tbv PharmaNL Consortium
Einsteinweg 55
2333 CA Leiden

Referentie: FIGON_221021
Datum: 22 oktober 2021
Onderwerp: Letter of Support PharmaNL

Geachte commissieleden

De Federatie voor Innovatief Geneesmiddelonderzoek Nederland (FIGON) is het integraal platform voor innovatief geneesmiddelonderzoek en heeft als missie het bevorderen van het dit onderzoek in Nederland.

Het platform bevordert interacties tussen alle partijen in het geneesmiddelonderzoek in de brede zin, zoals wetenschappelijke en beroepsverenigingen, universiteiten, bedrijfsleven en overheid. Het platform versterkt bestaande initiatieven op dit terrein, signaleert en verkent nieuwe ontwikkelingen in het vakgebied en voert een actief beleid in het kader van bovengenoemde missie. Binnen FIGON zijn de voor geneesmiddelenonderzoek relevante beroepsverenigingen en onderzoeksinstituten vertegenwoordigd.

FIGON spreekt door middel van deze brief graag haar steun uit voor het PharmaNL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke *human capital component*, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'. Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (*health*) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (*wealth*).

FEDERATIE VOOR INNOVATIEF
GENEESMIDDELONDERZOEK NEDERLAND
Netherlands Federation for
Innovative Drug Research

Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in onze sector volop wil omarmen en zullen als FIGON onze bijdrage leveren om het verdienvermogen van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e FIGON

FIGON – FEDERATIE VOOR INNOVATIEF GENEESMIDDELONDERZOEK NEDERLAND
Trasmolenlaan 5 – 3447 GZ WOERDEN Tel: +31 (0) 85 02 90 194 e-mail: 5.1.2e@figon.nl website: www.figon.nl

Regionale
Ontwikkelings
Maatschappijen

20 oktober 2021
Betreft: Letter of Intent Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreken de samenwerkende ROM's steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "**PharmaNL"** en de daarin beschreven ambities.

Hierbij bevestigen de samenwerkende ROM's dat zij de intentie hebben om een bijdrage te leveren aan PharmaNL door onderstaande activiteiten uit te voeren over de periode [2022-2031]. De totale inzet van de ROM's bestaat uit de inzet van negen (9) FTE over de looptijd van het project die uit de NGF aanvraag zal moeten worden gefinancierd. De te hanteren integrale kostprijs per FTE is 5.1.1c per jaar.

Deze bijdrage is in de vorm van de inzet van het ROM instrumentarium ten behoeve van het breed ondersteunen van nieuwe innovaties en resulterende start ups (o.a. via het Investor Readiness Programma & vroege fase financiering) en het actief betrekken van het regionale MKB bij PharmaNL. Daar bovenop zullen de ROM's zich inspannen om de ecosystemen rond de NGF aanvraag te versterken en te doen aan bovenregionale coördinatie rondom faciliteiten en netwerken om de bedrijvigheid verder te stimuleren. Het is de intentie om deze bijdrage volgens de planning van het projectvoorstel ter beschikking te stellen, onder voorwaarde dat de in het voorstel beschreven investeringen daadwerkelijk plaatsvinden, de benodigde ondersteunende budgetten voor de uitvoering van de ROM ondersteuning worden gehonoreerd en het Nationaal Groeifonds daaraan de gevraagde bijdrage levert.

De samenwerkende ROM's hopen dat het Nationaal Groeifonds het belang van PharmaNL erkent en mee investeert in maatschappelijke impact op gezondheid en duurzaamheid en in het verdienvermogen en de innovatiekracht van Nederland.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e Brabantse Ontwikkelingsmaatschappij

Datum: 20 oktober 2021

oost nl NOM BOM Catalyzing Change LIOF Innovation Quarter ROM Utrecht Region

Provincie Noord-Brabant

Brabantlaan 1
Postbus 90151
5200 MC 's-Hertogenbosch
Telefoon (073) 5.1.2e
Fax (073) 5.1.2e
www.brabant.nl
IBAN 5.1.5

Bereikbaarheid
openbaar vervoer en fiets:
www.brabant.nl/route

Pivot Park
NGF PharmaNL
t.a.v. 5.1.2e
Industrielaan 63
5349 AE OSS

Email: 5.1.2e @pivotpark.com

Onderwerp
Letter of commitment Groeifondsvoorstel PharmaNL

Datum
27 oktober 2021
Ons kenmerk
C2288157/4969574
Uw kenmerk
-
Contactpersoon
5.1.2e
Telefoon
(06 5.1.2e
Email
5.1.2e @brabant.nl
Bijlage(n)
-

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt Provincie Noord-Brabant steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.
PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid - en commerciële exploitatie - brengen van innovatieve medicijnen en geneesmiddelen productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland.

Hierbij bevestig ik in mijn hoedanigheid van 5.1.2e Economie, Kennis en Talentontwikkeling van de Provincie Noord-Brabant, dat de provincie zich verklaart maximaal in te spannen om binnen bestaande beleidsmatige en/of juridische en/of financiële kaders ondersteuning wil geven om Pivot Park – en daarmee het Brabantse ecosysteem rondom pharma in de breedte – de komende jaren door te ontwikkelen, in overeenstemming met het geconsolideerde budget zoals opgenomen in het projectvoorstel. Daarnaast is onze steun altijd onder voorwaarde van instemming van het provinciaal bestuur en dat de in het voorstel beschreven investeringen daadwerkelijk plaatsvinden en het Nationaal Groeifonds daaraan de gevraagde bijdrage levert.

Onze inspanning bouwt verder op de bestaande nauwe samenwerking met Pivot Park, waar we enerzijds actief meewerken als partner in het nationale farma-ecosysteem en als partner naar een aantrekkelijke campus met een goed vestigingsklimaat voor toekomstige en bestaande huurders. Daarnaast zijn we grootaandeelhouder en nemen wij onze rol als financier bij verscheidene campusontwikkelingen.

Provincie Noord-Brabant

Datum
27 oktober 2021
Ons kenmerk
C2288157/4969574

Provincie Noord-Brabant hoopt dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van dit voorstel erkent en mee investeert in het verdienvermogen en de gezondheid van Nederland.

Vriendelijke groeten,

Gedeputeerde Staten van Noord-Brabant,
namens deze,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Economie, Kennis en Talentontwikkeling

In verband met geautomatiseerd verwerken is dit document digitaal ondertekend.

Bedrijfseigendom-Proprietary

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Postbus 581
2003 PC Haarlem
The Netherlands
T +31 (0)23 5.1.2e
F +31 (0)23
Email: 5.1.2e @msd.nl
Website: www.msd.nl

MSD

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

29 October 2021

Subject: Support for PharmaNL

Dear 5.1.2e ,

With this letter MSD BV expresses support for the National Growth Fund (NGF) proposal "PharmaNL" and the ambitions described therein to stimulate the entire value chain in pharmaceutical drug development. PharmaNL gives a sustainable impulse to the private financing and commercial exploitation of innovative medicines and pharmaceutical production technology innovations. PharmaNL also contributes to an increase in drug production on Dutch soil and the attractiveness of the Netherlands as a pharmaceutical location. One of the consequences of this is that a large and long-term positive effect on the Dutch economy will be realised.

As MSD BV, we recognize the negative impact that a relatively low availability of early-stage venture capital / seed capital in the Netherlands has on the development of pharmaceutical innovations from start-ups and academic research groups. We also endorse the need for an impulse to strengthen incubators, the shared R&D infrastructure, the available human capital and see the importance of good and timely availability of pharmaceutical locations. We are therefore looking forward with interest to the impulse that PharmaNL will offer in these areas, and especially to the impact this will have on the availability of innovative medicines for patients.

We hope that the National Growth Fund will recognize the great importance of the PharmaNL proposal and will co-invest in the social impact on health and sustainability and in the earning capacity and innovative power of the Netherlands.

Kind regards,

5.1.2e

Name: 5.1.2e

Position: AVP 5.1.2e

Date: 29 October 2021

ORGANON

Organon Pharma BV
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss
Postbus 204, 5340 AE Oss
Bezoekadres: Fred Roeskestraat 115,
1076 EE Amsterdam
5.1.2e @organon.com
Tel: +31 5.1.2e
KvK: 16032089

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

29-10-2021
Betreft: Support voor Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

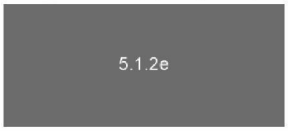
Met deze brief spreekt Organon Pharma BV steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en farmaceutische productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland. Dit met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

Als Organon Pharma BV herkennen wij de negatieve impact die een relatieve lage beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal / seed capital in Nederland heeft op de totstandkoming van farmaceutische innovaties vanuit o.a. startups en academische onderzoeksgroepen. Ook onderschrijven wij de noodzaak van een impuls ter versterking van incubators, de shared R&D infrastructuur, het beschikbare human capital en zien het belang van een goede en tijdige beschikbaarheid van farmaceutische vestigingsplaatsen. Wij kijken dan ook met interesse uit naar de impuls die PharmaNL op deze terreinen zal bieden, en vooral naar de impact dit zal hebben op het beschikbaar komen van innovatieve medicijnen voor patiënten.

ORGANON

Wij hopen dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van het PharmaNL voorstel erkent en mee investeert in maatschappelijke impact op gezondheid en duurzaamheid en in het verdienvermogen en de innovatiekracht van Nederland.

Met vriendelijke groet,



Naam: 5.1.2e

Positie: 5.1.2e Organon Benelux

Datum: 29-10-2021

a.s.r.
de nederlandse
verzekerings
maatschappij
voor alle
verzekeringen

NGF PharmaNL
T.a.v. 5.1.2e
5.1.2e @pivotpark.com

a.s.r. real estate
Commercieel Vastgoed

Archimedeslaan 10
3584 BA Utrecht
Postbus 2262
3500 GG Utrecht
Nederland
www.asrrealestate.nl

Datum	29 oktober 2021
Behandeld door	5.1.2e
Telefoon	06 5.1.2e
Onderwerp	Support voor Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt ASR Dutch Science Park Fund steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren. PharmaNL geeft een duurzame impuls aan het tot private financierbaarheid en commerciële exploitatie brengen van innovatieve medicijnen en farmaceutische productie-technologische innovaties. Ook draagt PharmaNL bij aan een toename van medicijnproductie op Nederlandse bodem en de aantrekkelijkheid van Nederlands als farmaceutisch vestigingsland. Dit met o.a. tot gevolg dat een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

Als ASR Dutch Science Park Fund herkennen wij de negatieve impact die een relatieve lage beschikbaarheid van vroege fase risicokapitaal / seed capital in Nederland heeft op de totstandkoming van farmaceutische innovaties vanuit o.a. startups en academische onderzoeksgroepen. Ook onderschrijven wij de noodzaak van een impuls ter versterking van incubators, de shared R&D infrastructuur, het beschikbare human capital en zien het belang van een goede en tijdige beschikbaarheid van farmaceutische vestigingsplaatsen. Wij kijken dan ook met interesse uit naar de impuls die PharmaNL op deze terreinen zal bieden, en vooral naar de impact dit zal hebben op het beschikbaar komen van innovatieve medicijnen voor patiënten.

Wij hopen dat het Nationaal Groeifonds het grote belang van het PharmaNL voorstel erkent en mee investeert in maatschappelijke impact op gezondheid en duurzaamheid en in het verdienvermogen en de innovatiekracht van Nederland.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

Naam 5.1.2e

Positie: 5.1.2e ASR Dutch Science Park Fund

Datum: 29-10-2021

Dutch CardioVascular Alliance

Utrecht, 25 oktober 2021

Betreft:	Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL
Ter attentie van:	Nationaal Groeifonds Commissie
Afzender:	Stichting Dutch CardioVascular Alliance
Onderwerp:	Letter of Support Pharma-NL

Geachte leden van de Nationaal Groeifonds Commissie,

Met deze brief spreekt de Stichting DutchCardioVascular Alliance (DCVA) steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling. te stimuleren **en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Stichting Dutch CardioVascular Alliance onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e DCVA

25 oktober 2021

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Pijler Valorisatie, DCVA

25 oktober 2021

NIERSTICHTING
Je nieren zijn je leven.

Nierstichting

Postbus 2020
1400 DA Bussum

Telefoon (035 5.1.2e
Infolijn (0800 5.1.2e
info@nierstichting.nl

www.nierstichting.nl
www.twitter.com/nierstichting
www.facebook.com/nierstichting

5.1.5

Aan de initiatiefnemers van Pharma NL

Datum 19 oktober 2021
E-mail 5.1.2e h@nierstichting.nl
Betreft Steunbetuiging Pharma NL

Beste initiatiefnemers,

Met deze brief spreekt de Nierstichting steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren.

Het voorstel sluit aan bij de visie en doelen van de Nierstichting, evenals van andere gezondheidsfondsen, om valorisatie te bevorderen zodat resultaten van wetenschappelijk onderzoek worden vertaald in nieuwe geneesmiddelen die de patiënt bereiken. Daarbij zijn toegankelijkheid en betaalbaarheid cruciale voorwaarden om de weg naar de patiënt te kunnen afleggen.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen daarom van harte dat het Nationale Groeifonds deze aanvraag honoreert.

De Nierstichting ziet de uitkomst van het voorstel graag tegemoet en wil, bij honorering van het voorstel, graag betrokken worden bij de voortgang van dit mooie initiatief.

Met vriendelijke groet,

Met vriendelijke groet,
NIERSTICHTING NEDERLAND

5.1.2e

5.1.2e

Beschermvrouwe
Prinses Beatrix

ReumaNederland

Admiraal Helfrichstraat 1
1056 AA Amsterdam
Postbus 59091
1040 KB Amsterdam

t 020 - 5.1.2e

5.1.2e@reumanederland.nl
www.reumanederland.nl

KvK 40408531
IBAN 5.1.5

Ter attentie van:

Nederlands Groeifonds

Afzender: Stichting ReumaNederland
Referentie: NR21034
Datum: 22-10-2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Betreft: Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte mijnheer, mevrouw,

Met deze brief spreekt Reuma Nederland steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren. De beschreven activiteiten hebben onder andere tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie tot stand zal worden gebracht.
PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een onmisbare stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable Sustainable Therapies), het starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma (Nieuwe kansen voor de topsector LSH), de opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies ("meer efficiëntie door innovatie"), en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij zijn overtuigd dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van mensen met reuma (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als ReumaNederland onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e
Onderzoek, Valorisatie, Impactmanagement en Bedrijfsvoering

CBF GOED DOEL

Ter attentie van:
NGF commissie

Afzender: Netherlands Antibiotics Development Platform
Referentie: NGF 2021-10-18
Datum: 18 oktober 2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Betreft: Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt het Netherlands Antibiotics Development Platform steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling. te stimuleren **en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.
PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij zijn ervan overtuigd dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Netherlands Antibiotics Development Platform onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e 5.1.2e NADP

VSOP

PATIËNTENKOEPEL VOOR ZELDZAME EN GENETISCHE AANDOENINGEN

Soest, 28 oktober 2021

Betreft: Steunbetuiging Pharma-NL

Geachte initiatiefnemers,

De VSOP – Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen, heeft met belangstelling kennisgenomen van het Pharma-NL initiatief in het kader van het Nationaal Groeifonds.

De VSOP vertegenwoordigt meer dan 100 patiëntenorganisaties voor zeldzame en genetische aandoeningen: één miljoen Nederlandse patiënten en een daadwerkelijke concentratie van 'unmet medical needs'.

Het betreft enerzijds een veld waarin enorm veel innovaties plaatsvinden, zoals *personalised medicine* op basis van genoombrede DNA-analyse, ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en genetische therapieën, etc. Anderzijds ook een veld waarin allerlei knelpunten op de weg 'van bench naar bedside' zicht intensief laten gelden.

De VSOP ondersteunt dit voorstel - dat de Nederlandse biofarmaceutische sector wil versterken - van harte.

Vanuit ons perspectief dient daarin zowel internationale samenwerking als vroege gezamenlijke agendavorming, prioritering en samenwerking met patiëntenorganisaties centraal te staan. Investeringen aan het begin van de keten dienen gericht te zijn op producten die daadwerkelijk bijdragen aan de kwaliteit van leven van Nederlandse burgers en patiënten.

Bij honorering van dit initiatief is de VSOP graag bereid daar in gezamenlijkheid met de andere projectpartners aan bij te dragen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Economic Board Zuid-Holland

Den Haag, 19 oktober 2021,

Betreft: Steunverklaring Nationaal Groeifondspropositie Pharma-NL

Geachte mevrouw, heer,

Het huidige en toekomstige verdienvermogen van Nederland staat onder druk. Sectoren die altijd een grote bijdrage leverden aan de nationale welvaart en werkgelegenheid moeten vernieuwen en verduurzamen om te kunnen voortbestaan. Tegelijkertijd zullen bedrijvigheid en banen verdwijnen door de grote transities waar we momenteel voor staan. Alleen een goede samenwerking tussen bedrijven, kennisinstellingen en overheden, aangevuld met gerichte publieke en private investeringen kunnen we de benodigde doorbraken vormgeven en zo duurzame verdienmodellen, nieuwe banen, de energietransitie en maatschappelijke opgaven realiseren.

In Zuid-Holland maken bedrijven, kennisinstellingen en overheden zich al langer grote zorgen over achterblijvende economische groei, gebrek aan investeringen in innovatie en onderwijs, grote arbeidstekorten in combinatie met hoge werkloosheid, het gebrek aan woningen en de onder druk staande bereikbaarheid specifiek in deze regio. Deze uitdagingen hebben door hun omvang nationale urgentie. Gezamenlijk en innovatief pakt een coalitie van meer dan 80 private en publieke sleutelspelers deze uitdagingen aan, dit gebeurt op basis van een gezamenlijke actie- en investeringsagenda: de Groeiagenda Zuid-Holland.

Geneesmiddelontwikkeling is één van de thema's die wij gezamenlijk zien als enerzijds een oplossing voor de mondiale uitdagingen ten aanzien van gezondheid, terwijl we tegelijkertijd een enorm economisch potentieel zien voor deze sector in Nederland. Gezien de sterke positie die Nederland op dit moment heeft ten aanzien van *life sciences & health* willen we de Pharma-NL propositie voor het Nationaal Groeifonds van harte ondersteunen.

In Zuid-Holland staan de sleutelspelers klaar om samen met de verschillende nationale partners deze propositie te realiseren én te zorgen voor een gezond ecosysteem waardoor Nederland koploper kan worden op het gebied van farmaceutische geneesmiddelontwikkeling.

Hartelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e *Economic Board Zuid-Holland*

Economic Board Zuid-Holland
WTC The Hague, 3e verdieping, Prinses Margrietplantsoen 32, 2595 BR Den Haag
T + 31 88 5.1.2e | 5.1.2e @economicboardzuidholland.nl | economicboardzuidholland.nl

Bijlage 1. De Economic Board Zuid-Holland

Over de Economic Board Zuid-Holland

De Economic Board Zuid-Holland (EBZ) zet zich in voor het vernieuwen van de Zuid-Hollandse economie en het realiseren van een excellent vestigingsklimaat. Dit doen we om te zorgen dat onze regio concurrerend blijft in de nieuwe economie én om te zorgen dat Zuid-Holland een schonere, slimmere en socialere regio wordt, waar mensen en bedrijven zich graag vestigen. De EBZ bestaat uit de 30 belangrijkste spelers uit bedrijfsleven, kennisinstellingen en overheid. Samen zetten de boardleden de economische strategie uit voor de regio en mobiliseren denkkracht, netwerkkracht en lobbykracht om onze ambities te realiseren.

Dagelijks bestuur:

- 5.1.2e in Zuid-Holland, 5.1.2e EBZ
- 5.1.2e Hoogendoorn/Batenburg Techniek N.V.
- 5.1.2e Janssen EMEA & Janssen The Netherlands campus lead
- 5.1.2e 5.1.2e college van bestuur TU Delft
- 5.1.2e, 5.1.2e Economie en innovatie Provincie Zuid-Holland
- 5.1.2e Economie, Internationaal, Dienstverlening, gemeente Den Haag
- 5.1.2e 5.1.2e Economie gemeente Rotterdam, 5.1.2e commissie Economisch Vestigingsklimaat MRDH

Bedrijfsleven:

- 5.1.2e Havenbedrijf Rotterdam
- 5.1.2e KPN
- 5.1.2e
- 5.1.2e Shell Nederland
- 5.1.2e Business Development GKN-Fokker ASEA
- 5.1.2e Arbeidsmarkt en MVO ManpowerGroup
- 5.1.2e DSM Delft / Directeur Biotech Campus Delft
- 5.1.2e Stedin Groep
- 5.1.2e regio midden Rabobank
- 5.1.2e, 5.1.2e Technolution
- 5.1.2e LG Sonic

Kennisinstellingen:

- 5.1.2e college van bestuur Universiteit Leiden
- 5.1.2e college van bestuur Erasmus Universiteit Rotterdam
- 5.1.2e college van bestuur Hogeschool Rotterdam
- 5.1.2e raad van bestuur Leids Universitair Medisch Centrum
- 5.1.2e TNO
- 5.1.2e Raad van Bestuur Erasmus MC
- 5.1.2e, 5.1.2e ROC Mondriaan

Overheid:

- Marja van Bijsterveldt, burgemeester gemeente Delft
- Wouter Kolff, burgemeester gemeente Dordrecht en voorzitter Drechtsteden
- 5.1.2e, burgemeester gemeente Leiden
- 5.1.2e, burgemeester gemeente Alphen a/d Rijn, mede namens Gouda en Woerden
- 5.1.2e, 5.1.2e InnovationQuarter

Economic Board Zuid-Holland
WTC The Hague, 3e verdieping, Prinses Margrietplantsoen 32, 2595 BR Den Haag
T + 31 88 5.1.2e | 5.1.2e @economicboardzuidholland.nl | economicboardzuidholland.nl

Ter attentie van:

De NGF commissie

Afzender: Symeres
Datum: 23-10-2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

Symeres B.V. is een toonaangevende Europese contractonderzoeks- en productieorganisatie (CRO) voor kleine moleculen die al meer dan 30 jaar een vertrouwde partner is voor grote en kleine farmaceutische bedrijven van over heel de wereld. Met meer dan 500 wetenschappers op zes locaties (Groningen, Nijmegen en Weert in Nederland, Praag in Tsjechië, Oulu in Finland en Södertälje in Zweden), biedt Symeres de beste oplossingen voor het ontdekken en ontwikkelen van geneesmiddelen. Daarbij wordt haar diepe wetenschappelijke en technologische kennisbasis gecombineerd met creativiteit en innovativiteit om hoge kwaliteit resultaten te leveren.

Symeres spreekt in deze brief haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Symeres gelooft erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Symeres onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Symeres

1003591

PolyVation BV
Kadijk 7D
9747 AT Groningen
PO Box 5.1.2e
9704 AA Groningen
The Netherlands
T +31 (0) 5.1.2e
E 5.1.2e@polyvation.com
I www.polyvation.com

COMMISSIE NATIONAAL GROEIFONDS

Date 27 oktober 2021

Our reference Pharma-NL initiatief

Your reference

Subject **LETTER OF SUPPORT**

Geachte commissieleden,

PolyVation (85 FTE, Groningen, NL) ontwikkelt en produceert polymeren voor de geneesmiddelen van de toekomst. De polymeren zorgen voor gecontroleerde en verlengde afgifte van de farmaceutisch actieve ingrediënten en maken hiermee betere en nieuwe therapieën mogelijk. We hebben een internationaal vooraanstaande positie op het gebied van bioresorbeerbare polymeren en met leidende patentposities. De polymeren worden niet alleen ontwikkeld voor onderzoek, maar ook de processen om deze op de gewenste schaal te produceren en met de gewenste kwaliteit (GMP), worden door ons gerealiseerd. Hiermee zijn wij toeleverancier aan hoog-innovatieve farmaceutische bedrijven wereldwijd.

PolyVation spreekt in deze brief haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, realisatie van nieuwe technologieën voor betere en effectievere geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen en ingrediënten, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationaal Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als PolyVation onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Hoogachtend

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e PolyVation BV

CAMPUS GRONINGEN

Ter attentie van: De NGF commissie

Afzender: Campus Groningen
Datum: 25-10-2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

Campus Groningen is dé innovatieve 'hotspot' van Noord-Nederland. Voor startups, voor innovatieve bedrijven, voor talent, voor hoogtechnologische industrieën, voor onderzoek naar en ontwikkelingen in grote maatschappelijke en economische transities. Campus Groningen werd in 2019 bekroond tot de snelst groeiende volwassen campus van Nederland met ondertussen ruim 200 bedrijven, meer dan 20.000 banen en ca. 50.000 studenten.

Campus Groningen spreekt in deze brief namens haar leden graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Campus Groningen onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Campus Groningen

Ter attentie van:

De NGF commissie

Afzender: InnoCore Pharmaceuticals
Datum: 27-10-2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

InnoCore Pharmaceuticals is een farmaceutisch ontwikkelbedrijf dat geneesmiddel afgifte systemen ontwikkelt voor vertraagde afgifte van met name 'biologicals'. Gebruikmakend van haar gepatenteerde platform technologie op basis van biologisch afbreekbare polymeren is InnoCore een innovatieve ontwikkelpartner voor een sterk groeiend aantal internationale farmaceutische bedrijven. De ruim 40 hoog gekwalificeerde medewerkers van InnoCore leveren dagelijks oplossingen voor de verbetering van de nieuwe generatie geneesmiddelen.

InnoCore spreekt graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Life Cooperative onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,



5.1.2e

5.1.2e InnoCore Pharmaceuticals

Ter attentie van:

De NGF commissie

Afzender: Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)
Datum: 26 oktober 2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

Het UMCG is één van de grootste ziekenhuizen in Nederland (opbrengsten ca. €1.500 miljoen per jaar) en is de grootste werkgever van Noord-Nederland. De ruim 12.000 medewerkers werken samen aan zorg (ca. 350.000 consulten en 260.000 verpleegdagen per jaar), onderzoek (ca. 4.000 publicaties per jaar) en opleiding (ca. 4.200 studenten en ca. 250 promoties per jaar) met als gemeenschappelijke visie: het samen verleggen van de grenzen voor een duurzame toekomst van gezondheid. Het UMCG voelt zich verantwoordelijk voor de beschikbaarheid van goede, betaalbare en gepersonaliseerde zorg voor alle inwoners van Noord-Nederland en houdt rekening met het effect van haar handelen op mens, milieu en maatschappij.

Het UMCG spreekt door middel van deze brief graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is voor indiening bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke Human Capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Het UMCG gelooft erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (Health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (Wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als UMCG onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,
Namens de Raad van Bestuur

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e Raad van Bestuur UMCG

Burgemeester en Wethouders

Leiden

Retouradres: Postbus 9100, 2300 PC Leiden

Aan de beoordelingscommissie Nationaal Groeifonds

Gemeente Leiden
Bezoekadres Stadskantoor
Bargelaan 190
Postadres Postbus 9100
2300 PC Leiden
Telefoon 14071
E-Mail 5.1.2e @leiden.nl
Website www.leiden.nl/gemeente

Datum 26 oktober 2021
Ons kenmerk LCSSM/Strategie/RvW
Onderwerp Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Contactpersoon 5.1.2e
Telefoonnummer 06 5.1.2e

Geachte commissieleden,

Met deze brief spreekt het college van burgemeester en wethouders van de gemeente Leiden steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie en volksgezondheid** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen.

Burgemeester en Wethouders van Leiden,
de Secretaris, 5.1.2e
5.1.2e
de Burgemeester,
5.1.2e

Ter attentie van:

De NGF commissie

Afzender: Life Cooperative
Referentie: LC21.0012
Datum: 18-10-2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

De Life Cooperative is een coöperatieve vereniging van Life Sciences bedrijven in de drie noordelijke provincies van Nederland. De ruim 40 leden – waaronder toonaangevende zoals Ardena, Charles River, ICON, Ofichem, QPS en Symeres - vertegenwoordigen samen meer dan 4.000 medewerkers en jaarlijks ruim €400 miljoen omzet. Middels de Life Cooperative werken zij samen aan bevorderde productiviteit, innovatie en duurzaamheid van de Life Sciences keten in de regio, met wereldwijde impact.

De Life Cooperative spreekt in deze brief namens haar leden graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Life Cooperative onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e Life Cooperative

5.1.2e

19/10/21

LIFE Cooperative
there's more to healthy ageing

1. Ledenregister Life Cooperative (oktober 2021)

Type	Rechtspersoon
Bijzonder	Hanzehogeschool Groningen
Lid	Certe
Lid	Laboratorium Medisan BV
Lid	Ziuz Holding BV
Lid	VDL Wientjes Roden BV
Lid	BiomarkerBay B.V.
Lid	Tracer BV
Lid	Charles River
Lid	InnoCore Technologies BV
Lid	Polyganics Holding BV
Lid	Pezy Group BV
Lid	Axon Medchem BV
Lid	Lode Holding BV
Lid	IQ Products BV
Lid	ItoM Medical BV
Lid	Sulfateq BV
Lid	DEMCON Industrial Systems Groningen
Lid	Aquilo BV
Lid	Ardena
Lid	ICON
Lid	Spark Holland BV
Lid	Symeres
Lid	Micro-Key BV
Lid	PolyVation BV
Lid	Laboratorium Ofichem B.V.
Lid	QPS Netherlands BV

Start-up	Bether-encapsulates
Start-up	Reperio
Start-up	QDI Systems
Start-up	Lumento Therapeutics
Start-up	Ivy Medical
Start-up	EVBiotech
Start-up	Griphingo Pharmaceuticals
Start-up	CC Diagnostics
Start-up	SG Papertronics
Start-up	Pulmo-Tech
Start-up	Phia
Start-up	AGILeBiotics B.V.
Start-up	Detact Diagnostics

2. Factsheet 2020 Life Cooperative



UMC Utrecht

Ter attentie van: NGF Commissie

Datum 27 Oktober 2021
Onderwerp Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

Julius Center for Health Sciences and Primary Care

Epidemiology of Infectious Diseases

5.1.2e
5.1.2e
Epidemiology of Infectious Diseases

+31 (0)88 5.1.2e
5.1.2e @umcutrecht.nl

Beste,

Met deze brief spreekt ik, mede als 5.1.2e van ECRAID-Base (H2020; 965313) mijn steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren **en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie** zal worden gerealiseerd.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA-actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW-advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Bij toekenning van het project zouden ik graag vanuit ECRAID-Base met PharmaNL in gesprek gaan om na te gaan hoe de door ons ontwikkelde klinische onderzoeksinfrastructuur kan helpen bij het realiseren van de projectdoelen. Waarbij vanuit haar expertise ECRAID-Base met name een rol kan spelen bij het zetten van ontwikkelstappen van nieuwe antibiotica richting de patiënt. Deze steunbrief is op geen enkele manier juridisch bindend en ik ben vrij om op elk moment af te zien van elke toezegging.

Ik geloof dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de

Visiting address:
Universiteitsweg 100
3584 CG Utrecht
The Netherlands

Postal address:
Room number 5.1.2e
P.O. Box 5.1.2e
3508 GA Utrecht
The Netherlands

www.umcutrecht.nl

Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Ik hoop van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5. 5.1.2e
5.1.2e ECRAID-base

Ter attentie van:
NGF commissie

Afzender: Madam Therapeutics
Datum: 15/10/2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Betreft: Steunverklaring Nationaal Groeifondsvoorstel PharmaNL

LS,

Met deze brief spreekt Madam Therapeutics BV steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling te stimuleren waarmee een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Madam Therapeutics werkt aan de ontwikkeling van nieuwe antibiotica, en opereert daarmee in een zeer lastige markt. Wij zijn verheugd dat deze problematiek geadresseerd wordt in het PharmaNL voorstel, en verwachten daarmee dat PharmaNL ook een groot maatschappelijk rendement kan bereiken, e.g. het ontwikkelen van nieuwe antibiotica die zeer nodig zijn maar nu de patiënt niet bereiken als gevolg van de slechte marktomstandigheden.

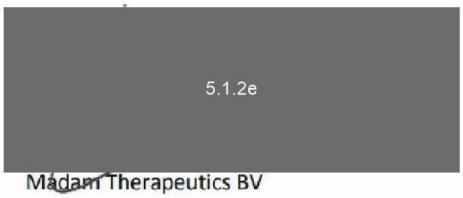
Ondergetekende is tevens 5.1.2e van de BEAM Alliance, een belangenorganisatie van biotech bedrijven in Europa die aan nieuwe antibiotica werken, en spreekt ook namens de BEAM Alliance steun voor dit voorstel uit.

Madam Therapeutics BV
Pivot Park Life Sciences Community
Kloosterstraat 9
5349AB Oss The Netherlands
+31 5.1.2e Extension 100
5.1.2e@madam-therapeutics.com
http://www.madam-therapeutics.com

MADAM
THERAPEUTICS

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Madam Therapeutics onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,



Madam Therapeutics BV

ONDERNEMERS VERENIGING BIO SCIENCE PARK

Leiden, 20 oktober 2021

Geachte 5.1.2e

Met deze brief spreekt de Ondernemersvereniging van het Leiden Bio Science Park steun uit aan het Nationaal Groeifonds (NGF) voorstel "PharmaNL" en de daarin beschreven ambities om de complete waardeketen in de farmaceutische geneesmiddelontwikkeling. te stimuleren en dat heeft o.a. tot gevolg dat er een groot en langdurig positief effect op de Nederlandse economie zal worden gerealiseerd.

PharmaNL realiseert een integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaatgeneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component, en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie', en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als OVBSP onze bijdrage leveren, om de health & wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e OVBSP

5.1.2e @baseclear.nl

+31 6 5.1.2e

Ter attentie van:

De NGF commissie

Afzender: Hanzehogeschool Groningen
Referentie: 5.1.2e
Datum: 14 oktober 2021
Onderwerp: Letter of Support Pharma-NL

Geachte commissieleden,

De Hanzehogeschool Groningen is de oudste multisectorale hogeschool van Nederland en de grootste hogeschool in het Noorden. Studenten, docenten, onderzoekers en professionals uit het werkveld werken samen aan innovaties voor de beroepspraktijk en aan het oplossen van wereldwijde vraagstukken, zoals de energietransitie en de verduurzaming van chemie en de gezondheidszorg.

De Hanzehogeschool Groningen spreekt middels deze brief graag haar steun uit voor het Pharma-NL voorstel zoals dat in voorbereiding is om ingediend te worden bij het Nationaal Groeifonds. Wat primair aanspreekt is de integrale benadering over de volle breedte met betrokkenheid van alle relevante spelers: van effectieve ontdekking van kandidaat geneesmiddelen, bijdrage aan lokale productie van essentiële geneesmiddelen, een sterke human capital component en een duidelijke positionering in de gehele keten van onderzoek tot toegang tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Daarmee maakt het voorstel een fantastische stap in het concretiseren van onderdelen binnen FAST (Future Affordable and Sustainable Therapies), starten van acties in de geest van het EMA actieprogramma 'Nieuwe kansen voor de topsector LSH', opvolging van aanbevelingen uit het KNAW advies 'Meer efficiëntie door innovatie' en biedt het de kans voor Nederland om voorop te lopen in het kader van de 'Pharmaceutical Strategy for Europe'.

Wij geloven erin dat dit voorstel sterk zal bijdragen aan zowel het welzijn en de gezondheid van Nederlandse burgers (health) als het verdienvermogen van deze voor de Nederlandse economie steeds belangrijker wordende sector (wealth). Wij hopen van harte dat het Nationale Groeifonds ook de kansen in deze sector wil omarmen en zullen daaraan als Hanzehogeschool Groningen onze bijdrage leveren om de Health & Wealth van Nederland verder te versterken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Leading dean Kenniscentrum Biobased Economy,
Dean Life Science & Technology,
Dean Honours College en Centrum voor Talent en Leren

Bijlage 3: Term sheets



In deze bijlage is voor ieder call-in-call subsidie-instrument dat onderdeel uitmaakt van de geïntegreerde PharmaNL aanpak een termsheet opgenomen. Het termsheet beschrijft de belangrijkste kenmerken, voorwaarden en evaluatiecriteria. Na toekenning van een NGF bijdrage zullen de betreffende term sheets als uitgangspunt dienen voor de in nauw overleg met ZonMw, RVO, NWO en/of Stichting Lygature te realiseren detailuitwerking van de betreffende subsidieregelingen en de bijbehorende operationele procedures.

Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)

Inleiding

Het PharmaNL programma heeft tot doel om medicijn en medicijn productietechnologie innovaties van laboratorium naar private financierbaarheid en de markt te brengen, en zo een structurele bijdrage te leveren aan het Nederlands BBP. Dit doet PharmaNL via een samenhangende set van maatregelen. Een van deze maatregelen betreft de Dutch Innovative Medicines Accelerator (hierna DIMA): een combinatie van ondersteuning bij en een subsidieregeling voor de ontwikkeling van maatschappelijk wenselijk innovatieve geneesmiddelen en de ontwikkeling van nieuwe technologieen voor de productie van essentiële generieke medicijnen. In dit document worden de mogelijkheden en voorwaarden van de DIMA subsidieregeling toegelicht.

Voor wie?

Bedrijven, onderzoeks- en kennisinstellingen en publieke organisaties.

Welke projecten komen in aanmerking voor subsidie?

Subsidie wordt verstrekt voor de volgende type projecten:

1. Medicijn onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. Een medicijn onderzoeks- en ontwikkelingsproject (hierna medicijn O&O project) bestaat volledig uit fundamenteel onderzoek (maximaal 25% van de totale projectkosten), industrieel onderzoek en/of experimentele ontwikkeling, en richt zich op de fase vanaf in-vitro proof-of-concept (startpunt) tot aan het moment van private financierbaarheid (eindpunt). Het moment van private financieerbaarheid kan verschillen per project, en is in beginsel het moment waarop de pre-klinisch onderzoeksfase wordt afgerond, doch nimmer later dan het moment van afronding van klinisch proof of concept (uiterlijk fase II).

2. Medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. Een medicijn productietechnologie onderzoeks- en ontwikkelingsproject (hierna medicijn productietechnologie O&O project) bestaat volledig uit fundamenteel onderzoek, industrieel onderzoek en/of experimentele ontwikkeling, en richt zich op de fase vanaf een technologisch geformuleerd concept / experimenteel bewijs van concept (startpunt TRL 2 of 3) tot aan het moment van private financierbaarheid (eindpunt). Het moment van private financieerbaarheid kan verschillen per project, en is in beginsel het moment waarop de productie technologie is gevalideerd of gedemonstreerd in een relevante omgeving (TRL 6 of 7).

Wat zijn de belangrijkste voorwaarden?

- in aanmerking komende O&O projecten zijn aantoonbaar niet privaat financierbaar. Dit dient te worden aangetoond via het overleggen van minimaal 2 afgewezen financieringsverzoeken;
- medicijn productietechnologie O&O projecten zijn gericht op de essentiële generieke geneesmiddelen zoals gespecificeerd in de periodieke DIMA calls-for-proposals;
- medicijn O&O projecten zijn gericht op geneesmiddelen met een goede economische impact en/of maatschappelijk potentieel;
- ieder gesubsidieerd O&O project dient – ingeval van succes – te resulteren in geneesmiddelen productie en/of exploitatie in Nederland voor een periode van minimaal 5 jaar. Indien om zwaarwegende redenen géén Nederlandse invulling kan worden gerealiseerd, dan zal productie binnen Europa plaatsvinden;

- met behulp van DIMA subsidie ontwikkelde medicijnen dienen tegen een passende prijs op de Nederlandse markt beschikbaar te worden gesteld.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten komen in een aanmerking voor een bijdrage vanuit DIMA:

1. Personeelskosten: onderzoekers, technici en ander ondersteunend personeel voor zover zij zich met het O&O project bezighouden.
2. Kosten van apparatuur en uitrusting voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wanneer deze apparatuur en uitrusting niet tijdens hun volledige levensduur voor het project worden gebruikt, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd.
3. Kosten van gebouwen en gronden voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wat gebouwen betreft, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd. Wat gronden betreft, komen de kosten voor de commerciële overdracht of de daadwerkelijk gemaakte kapitaalkosten in aanmerking.
4. Kosten van contractonderzoek, kennis en octrooien die op arm's length-voorwaarden worden gekocht bij of waarvoor een licentie wordt verleend door externe bronnen, alsmede kosten voor consultancy en gelijkwaardige diensten die uitsluitend voor het O&O project worden gebruikt.
5. Bijkomende algemene kosten en andere operationele uitgaven, waaronder die voor materiaal, leveranties en dergelijke producten, die rechtstreeks uit het O&O project voortvloeien.

Kennisinstellingen (organisaties voor onderzoek en kennisverspreiding als bedoeld in het O&O&I-steunkader) Kunnen hierbij kiezen voor een 'full cost' regime of een 'loonkosten plus vaste-opslag-systematiek' met een opslag van 50% voor indirecte kosten.

Wat is het subsidiepercentage?

De Dutch Medicines Innovation Fund subsidie bedraagt:

- 100 % van de in aanmerking komende kosten voor fundamenteel onderzoek (tot maximaal 25% van de totale subsidiabele projectkosten).
- 50 % van de in aanmerking komende kosten voor industrieel onderzoek.
- 25 % van de in aanmerking komende kosten voor experimentele ontwikkeling.

Voor kleine ondernemingen wordt de subsidie voor industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling verhoogd met 20%. Een kleine onderneming is een onderneming waar minder dan 50 personen werkzaam zijn en waarvan de jaaromzet of het jaarlijkse balanstotaal € 10 miljoen niet overschrijdt.
Voor middelgrote ondernemingen wordt de subsidie voor industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling verhoogd met 10%. Een middelgrote onderneming betreft een ondernemingen waar minder dan 250 personen werkzaam zijn en waarvan de jaaromzet € 50 miljoen en/of het jaarlijkse balanstotaal € 43 miljoen niet overschrijdt.

De maximale DIMA subsidie bedraagt € 3.000.000,- per project, en zal nooit hoger zijn dan 50% van de totale subsidiabele projectkosten.

Iedere DIMA subsidietoekenning is conditioneel. Bij aanvang van een voor subsidie in aanmerking komend project worden heldere KPI's gedefinieerd in samenspraak tussen de aanvrager en DIMA. Subsidie-uitbetaling vindt plaats in tranches en is gekoppeld aan het realiseren van de vooraf gedefinieerde KPI's. 'Bij het uitblijven van passende voortgang naar private financierbaarheid zoals weergegeven in het projectplan en/of de KPI's die als verplichting aan de subsidie zijn verbonden, zal

de subsidieverlening tussentijds worden ingetrokken. Dit om een effectieve inzet van de DIMA middelen te borgen. Bij intrekking van de verlening geldt geen terugbetaal verplichting voor de reeds ontvangen voorschotten, mits de subsiedegelden zijn aangewend voor subsidiabele kosten en deugdelijk zijn verantwoord.

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Halfjaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen. De calls bevatten voor medicijn productietechnologie O&O projecten een specificatie van de essentiële generieke geneesmiddelen waarop binnen de call aan te melden projecten betrekking dienen te hebben.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het DIMA aanvraagformulier.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie/de subsidieverstrekker afzien van subsidie-toekenning.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, de Evaluatie Commissie, en beoordeeld op de volgend criteria:

  Voor medicijn O&O projecten:
  1. Klinische relevantie en succeskans;
  2. IP mogelijkheden;
  3. Benodigd budget en risico's tot moment van private financierbaarheid;
  4. Financiële potentie;
  5. Maatschappelijke baten en impact;
  6. Kwaliteit van de marktanalyse en algehele propositie;
  7. Kwaliteit van het projectplan;
  8. Kwaliteit van het project team;
  9. Doorfinanciering interesse van private financiers;

  Voor medicijn productietechnologie O&O projecten:
  1. Technologische innovatiekracht en implementatiesnelheid;
  2. IP mogelijkheden;
  3. Financiële potentie;
  4. Benodigd budget en risico's tot private financierbaarheid;
  5. Maatschappelijke baten en (milieu)impact;
  6. Mogelijkheid om tot productie in NL te komen;
  7. Kwaliteit van de marktanalyse en algehele propositie;
  8. Kwaliteit van het projectplan;
  9. Kwaliteit van het project team;
  10. Doorfinanciering interesse van private financiers.

Term sheet Infrastructuur programma

Inleiding

Het PharmaNL programma heeft tot doel om medicijn en medicijn productietechnologie innovaties van laboratorium naar private financierbaarheid en de markt te brengen, en zo een structurele bijdrage te leveren aan het Nederlands BBP. Dit doet PharmaNL via een samenhangende set van maatregelen. Een van deze maatregelen betreft het Infrastructuur programma: een open subsidieprogramma voor financiële ondersteuning van specifieke investeringen die de Nederlandse shared farmaceutische O&O infrastructuur versterken en uitbreiden en de ontwikkeling van maatschappelijk wenselijk innovatieve geneesmiddelen of de ontwikkeling van nieuwe technologieen voor de productie van essentiële generieke medicijnen, mogelijk maken. In dit document worden de mogelijkheden en voorwaarden van deze subsidieregeling toegelicht.

Voor wie?

Bedrijven en onderzoeks- en kennisinstellingen.

Welke projecten komen in aanmerking voor subsidie?

Subsidie wordt verstrekt voor:

- Investeringsprojecten.
  Een investeringsproject bestaat uit een samenhangend geheel van investeringen in immateriële en materiële activa die betrekking hebben op de bouw of het upgraden van een shared farmaceutische O&O infrastructuur waarmee economische activiteiten worden verricht.

  Een shared farmaceutische O&O infrastructuur omvat faciliteiten, middelen en aanverwante diensten die onderzoekers kunnen gebruiken voor het doen van onderzoek op hun respectieve vakgebied. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan wetenschappelijke uitrusting, equipment, kennisgebaseerde hulpbronnen zoals verzamelingen, archieven of gestructureerde wetenschappelijke informatie, ict infrastructuur zoals gridnetwerken, computers en software die onderzoek faciliteren. Een shared farmaceutische O&O infrastructuur kan zich op één enkele locatie bevinden (single-sited) dan wel verspreid zijn (distributed: een georganiseerd netwerk van hulpbronnen).

Wat zijn de belangrijkste voorwaarden?

- Investeringen dienen aan te sluiten op de infrastructurele behoeftes welke voortvloeien uit het infrastructuur monitoring programma. De calls zullen derhalve een specificatie bevatten van de prioritaire gebieden waarop binnen de specifieke call aan te melden projecten betrekking dienen te hebben.
- Alleen kosten van investeringen in immateriële en materiële activa die betrekking hebben op de bouw of het upgraden van een shared farmaceutische O&O infrastructuur komen voor subsidie in aanmerking onder de voorwaarde dat de betreffende voorzieningen voor minimaal 50% tegen een marktconforme prijs als open shared O&O infrastructuur beschikbaar worden gesteld.
- Toegang tot de infrastructuur staat open voor meerdere gebruikers en wordt op transparante en niet-discriminerende basis verleend. Ondernemingen die ten minste 10 % van de investeringskosten van de infrastructuur hebben gefinancierd, kunnen preferente toegang krijgen op gunstigere voorwaarden. Om overcompensatie te vermijden, is deze toegang evenredig aan de bijdrage van de onderneming in de investeringskosten en worden deze voorwaarden publiek beschikbaar gesteld.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten komen in een aanmerking voor een bijdrage vanuit het Infastructuur programma:

- Investeringen in materiële activa zoals de kosten van de aanschaf van apparatuur en uitrusting. Kosten die verband houden met investeringen in grond en gebouwen komen niet in aanmerking.
- Investeringen in immateriële activa zoals patenten of auteursrechten. Investeringen die verband houden met goodwill komen niet in aanmerking.

Wat is het subsidiepercentage?

De subsidie vanuit het Infrastructuur programma bedraagt:

- 50 % van de in aanmerking komende kosten.

De maximale subsidie bedraagt € 20.000.000,- per shared farmaceutische O&O infrastructuur, en zal nooit hoger zijn dan 50% van de totale subsidiabele projectkosten.

Bij het uitblijven van passende voortgang naar implementatie van de investering zoals weergegeven in het projectplan en/of de KPI's die als verplichting aan de subsidie zijn verbonden, zal de subsidieverlening tussentijds worden ingetrokken. Dit om een effectieve inzet van de subsidie middelen te borgen. Bij intrekking van de verlening geldt geen terugbetaal verplichting voor de reeds ontvangen voorschotten, mits de subsiedegelden zijn aangewend voor subsidiabele kosten en deugdelijk zijn verantwoord

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Halfjaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen. De calls bevatten een specificatie van de prioritaire gebieden waarop binnen de call aan te melden projecten betrekking dienen te hebben.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het specifieke aanvraagformulier.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie resp. subsidieverstrekker afzien van subsidie-toekenning.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van 5 externe experts uit de wetenschap, bedrijfsleven en overheid, en beoordeeld op de volgend criteria:
    - Aansluiting bij de geformuleerde prioriteitsstelling & inpassing binnen de Nederlandse onderzoek infrastructuur
    - Borging open karakter van de onderzoek infrastructuur
    - Kennis en ervaring (trackrecord) van de aanvrager op gebied van opereren van onderzoek infrastructuur
    - Borging totale financiering

Garantstelling laboratoria & multi-tenant gebouwen

Inleiding

Het PharmaNL programma heeft tot doel om barrières voor investeringen in generieke farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen in Nederland weg te nemen, en deze beter (bancair) financierbaar te maken. Dit om succesvolle medicijn en medicijn productietechnologie innovaties, ook daadwerkelijk tot productie en exploitatie in Nederland te laten komen. Hiertoe ontplooit PharmaNL een samenhangende set van maatregelen. Een van deze maatregelen betreft een garantstelling voor investeringen in generieke farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen. In dit document worden de mogelijkheden en voorwaarden van deze garantstelling toegelicht.

Voor wie?

Zowel bedrijven, onderzoeks- en kennisinstellingen als publieke organisaties kunnen projectvoorstellen indienen die passen binnen de focus van de garantstelling.

Welke projecten komen in aanmerking voor garantstelling?

Garantie wordt verstrekt voor Investeringsprojecten, die bestaan uit Investeringen in generieke farmaceutische laboratoria of multi-tenant gebouwen in Nederland.

Wat zijn de belangrijkste voorwaarden?

1. In aanmerking komende projecten bestaan uit concrete, voorgenomen investeringen in generieke farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen waarvoor (bancaire) financiering benodigd is.
2. De regeling biedt (bancaire) financiers een garantie op betaling van de financieringskosten (rentebetaling) voor een periode van maximaal 8 jaar. De PharmaNL garantie dekt maximaal 80% van de financieringskosten (rentebetalingen)
3. Aanvrager verkeert niet in financiële moeilijkheden op het moment van garantstelling.
4. Aanvrager dient een marktconforme vergoeding voor de garantie aan PharmaNL te betalen.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten komen in een aanmerking voor de garantstelling:

1. de financieringskosten (rentebetaling) voor een periode van maximaal 8 jaar die direct en alleen voortvloeien uit een investeringen in materiële en immateriële activa in het kader van de realisatie van generieke farmaceutische laboratoria en/of multi-tenant gebouwen.

Wat is het garantstellingsbedrag?

De garantie bedraagt:

- een maximum van € 1.250.000 per garantie.

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Halfjaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers een project voor garantstelling kunnen indienen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het voorgeschreven aanvraag-formulier.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, en beoordeeld op de volgend criteria:
    - Relevantie van de investering in Nederland.
    - Economisch voordeel van de investering.

- Economisch voordeel voor de regio.
- Investeringstijdsplan.
- Bankability en financieringsplan.
- Risico-analyse.
- Duurzaamheid perspectieven.
- Aansluiting op de doelstellingen van PharmaNL

- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van garantie-toekenning.

Uitbreiding farmaceutische bedrijfsgebouwen

Inleiding

Het PharmaNL programma heeft tot doel om barrières voor de uitbreiding van farmaceutische productielocaties in Nederland te minimaliseren. Hiermee beoogt PharmaNL te borgen dat succesvolle medicijn en medicijn productietechnologie innovaties, ook daadwerkelijk tot productie en exploitatie in Nederland komen. Dit doet PharmaNL via een samenhangende set van maatregelen. Een van deze maatregelen betreft een subsidieregeling voor de uitbreiding van farmaceutische productielocaties. In dit document worden de mogelijkheden en voorwaarden van deze subsidieregeling toegelicht.

Voor wie?

Bedrijven, onderzoeks- en kennisinstellingen en publieke organisaties die een reeds in Nederland aanwezige farmaceutische productiefaciliteit exploiteren.

Welke projecten komen in aanmerking voor subsidie?

Subsidie wordt verstrekt voor farmaceutische uitbreidingsprojecten: Investeringen - gericht op de uitbreiding van een bestaande, in Nederland gevestigde farmaceutische productiecapaciteit - die direct verband houden met maatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming.

Wat zijn de belangrijkste voorwaarden?

- In aanmerking komende projecten betreffen een uitbreidingsplan van een farmaceutisch bedrijf in Nederland.
- Het steunbedrag is niet hoger dan het verschil tussen de in aanmerking komende kosten en de exploitatiewinst van de investering. De exploitatiewinst wordt in mindering gebracht op de in aanmerking komende kosten, hetzij vooraf op basis van redelijke prognoses, hetzij via een terugvorderingsmechanisme.
- De aanvrager verkeert niet in financiële moeilijkheden.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten komen in een aanmerking voor een bijdrage vanuit de subsidieregeling:

1. de kosten van de investeringen in materiële en immateriële activa die direct verband houden met uitbreidingsmaatregelen op het gebied van verduurzaming en milieubescherming.
2. De geraamde loonkosten die direct en uitsluiten verband houden met het realiseren van de milieutechnische voorzieningen
3. Saneringskosten die milieuschade herstellen door verontreinigde terreinen te saneren.

Wat is het subsidiepercentage?

De subsidie bedraagt:

- 5% van de subsidiabele kosten.

De maximale subsidie bedraagt € 750.000,- per project.

Iedere subsidietoekenning is conditioneel. Bij aanvang van een voor subsidie in aanmerking komend project worden heldere KPI's gedefinieerd in samenspraak tussen de aanvrager en de uitbreidingssubsidie. Subsidie-uitbetaling vindt plaats in tranches en is gekoppeld aan het realiseren van voor gedefinieerde KPI's. Bij het uitblijven van uitbreiding in Nederland zal de subsidieverstrekking worden gestopt en geldt een terugbetaal verplichting voor de reeds ontvangen en bestede subsidiebedragen.

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Halfjaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het voorgeschreven aanvraag-formulier.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, en beoordeeld op de volgend criteria:

    1. Relevantie van de uitbreiding in Nederland.
    2. Economisch voordeel van de uitbreiding voor aanvrager.
    3. Economisch voordeel voor de regio.
    4. Exploitatiewinst van de uitbreiding.
    5. Uitbreidingstijdsplan.
    6. Belemmeringen op het perceel voor het uitbreiden van het bedrijf.
    7. Risico-analyse voor omwonenden en regio.
    8. Duurzaamheid perspectieven
    9. Aansluiting op de doelstellingen van PharmaNL

- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van subsidie-toekenning.

Dutch Medicines Human Capital Growth subsidieregeling (DMHCG)

Inleiding

Het PharmaNL programma heeft tot doel om medicijn en medicijn productietechnologie innovaties van laboratorium naar private financierbaarheid en de markt te brengen, en zo een structurele bijdrage te leveren aan het Nederlands BBP. Dit doet PharmaNL via een samenhangende set van maatregelen. Een van deze maatregelen is de Human Capital Growht subsidieregeling: een open subsidieprogramma voor financiële ondersteuning van door de onderwijsmarkt gedreven verbeter-initiatieven die bijdragen aan een versterkt, meer hybride en aan life-long-learning bijdragend opleidingsaanbod op MBO, HBO en (post)-academisch niveau waardoor studenten beter voorbereid zijn op de kennis, vaardigheden en competenties vereist voor een succesvolle loopbaan in de farmaceutische sector.

Voor wie?

Nederlandse instellingen voor middelbaar en/of hoger onderwijs (bekostigd of niet-bekostigd) die geaccrediteerd onderwijs aanbieden.

Welke projecten komen in aanmerking voor subsidie?

Subsidie wordt verstrekt voor de ontwikkeling van vernieuwende onderwijsvormen op MBO, -HBO of (post)-academische niveau die specifiek zijn gericht en aansluiten op de behoefte van de Nederlandse farmaceutische sector. De ontwikkeling kan o.a. bestaan uit de totstandbrenging van nieuwe opleidingscuricula, leermethoden en/of leermiddelen. Onderwijsvormen met een hybride karakter worden als prioritair aangemerkt.

Wat zijn de belangrijkste voorwaarden?

- Projecten dienen aantoonbaar te voorzien in een opleidingsbehoefte binnen de Nederlandse farmaceutische sector.
- Een project heeft een looptijd van maximaal twee jaar.
- De te ontwikkelen opleiding en/of leermiddelen dienen in een open onderwijsmodel te worden aangeboden (breed toegankelijk).
- Er wordt geen steun toegekend aan opleidingontwikkeling die uitsluitend is gericht op het invulling geven aan bindende nationale opleidingsnormen.
- De te ontwikkelen opleiding en/of leermiddelen dienen uiterlijk binnen 1,5 jaar na afronding van het project in gebruik te zijn genomen.
- De verantwoording van de subsidie geschiedt conform de Kaderregeling subsidies OCW, SZW en VWS.
- Voor bekostigde Nederlandse instellingen geldt dat voor zover zij deelnemers aan te onwikkelen opleidingen een commerciele vergoeding laten betalen, deze vergoeding dient terug te vloeien in de algemene middelen.

Welke kosten komen in aanmerking?

De volgende kosten die direct zijn verbonden aan de experimentele ontwikkeling van innovatieve opleidingen en/of leermiddelen komen in een aanmerking voor een bijdrage:

- Personeelskosten: kosten van onderzoekers, technici en ander ondersteunend personeel voor zover zij zich met het experimenteel ontwikkelingsproject bezighouden.
- Kosten van apparatuur en uitrusting: voor zover en zolang zij worden gebruikt voor het project. Wanneer deze apparatuur en uitrusting niet tijdens hun volledige levensduur voor het project

worden gebruikt, worden alleen de afschrijvingskosten overeenstemmend met de looptijd van het project - berekend volgens algemeen erkende boekhoudkundige beginselen - als in aanmerking komende kosten beschouwd.
- Kosten van contractonderzoek, kennis en octrooien die op arm's length-voorwaarden worden gekocht bij of waarvoor een licentie wordt verleend door externe bronnen, alsmede kosten voor consultancy en gelijkwaardige diensten die uitsluitend voor het experimentele ontwikkelings-project worden gebruikt. Uitbesteding van taken inzake projectbeheer komt niet in aanmerking.

Kennisinstellingen (organisaties voor onderzoek en kennisverspreiding als bedoeld in het O&O-steunkader) Kunnen hierbij kiezen voor een 'full cost' regime of een 'loonkosten plus vaste opslag-systematiek' met een opslag van 50% voor indirecte kosten.

Wat is het subsidiepercentage?

De subsidie bedraagt:
- Voor bekostigde Nederlandse instellingen voor middelbaar en/of hoger onderwijs die geaccrediteerd onderwijs aanbieden: 75% van de subsidiablele kosten maar nooit meer dan € 1.000.000,- per project.
- Voor niet-bekostigde Nederlandse instellingen voor middelbaar en/of hoger onderwijs die geaccrediteerd onderwijs aanbieden: 25% van de subsidiablele kosten maar nooit meer dan € 1.000.000,- per project.

Hoe werkt de aanvraag- en beoordelingsprocedure?

- Jaarlijkse calls-for-proposals waar aanvragers subsidieaanvragen kunnen indienen.
- Aanvragen dienen gebruik te maken van het voorgeschreven aanvraag-formulier.
- Aanvragen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van externe experts, waarbij de beoordeling geschiedt op basis van volgende elementen:
    - Educatieve relevantie en mate waarin de opleiding voorziet in behoeften van de Nederlandse farmaceutische waardeketen;
    - Mate van aanvulling op het bestaande geaccrediteerde onderwijsaanbod voor de farmaceutische waardeketen.
    - Mate van samenwerking tussen onderwijsinstelling(en) en bedrijfsleven;
    - Kwaliteit van het projectplan (plan van aanpak);
    - planning, kosten en organisatie.
- Indien naar het oordeel van de Evaluatie Commissie sprake is van kwalitatief onvoldoende goede voorstellen binnen een call-ronde, dan kan de commissie afzien van subsidie-toekenning.

Bijlage 4: Onderliggende begroting



In deze bijlage is een nadere specificatie van de PharmaNL begroting opgenomen.

	Voorbereiding		Uitvoering						Evaluatie		
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Totale kosten	Percentage
Programmalijn overstijgende kosten					5.1.1c					€ 5.826.000	0,77%
1. Operationele programmalijnkosten											
Programmalijn 1 operationele kosten										**€ 389.274.968**	
DIMA Subsidie innovatieve medicijnen										€ 191.692.236	
DIMA subsidie productietechnologie voor essentiele geneesmiddelen										€ 193.416.667	
DIMA Project support office										€ 4.166.064	
Programmalijn 2 operationele kosten										**€ 114.217.600**	
Te financieren shared development										€ 114.000.000	
Infrastructuur monitoringsprogramma										€ 217.600	
Programmalijn 3 operationele kosten										**€ 86.551.050**	
1. Validatietickets										€ 7.650.000	
2. kennisdeling en best practise sharing										€ 346.800	
3. Expertcommissie optimale selectie										€ 693.600	
4. Lead generatie										€ 300.560	
5. Optimaliseren incubator faciliteiten										€ 76.000.000	
6. Incubator monitorings- en										€ 1.560.090	
Programmalijn 4 operationele kosten										**€ 120.177.480**	
In kaart brengen van beschikbare										€ 73.440	
Open tender voor het gebruiksklaar maken van percelen										€ 90.000.000	
Subsidieregeling voor de uitbreidingskosten										€ 22.500.000	
Garantstelling voor investeerders van multi-tenant gebouwen										€ 7.500.000	
Infrastructuur monitoringsprogramma										€ 104.040	
Programmalijn 5: operationele kosten										**€ 23.423.400**	
1. Coordinatie ism FAST industrie en										€ 173.400	
2. Realiseren flexibele post academisch										€ 4.000.000	
3. Passend life long learning aanbod										€ 4.000.000	
4. Versterken hybride leeromgeving										€ 4.000.000	
6. Medicine human capital growth										€ 4.500.000	
6. Medicine human capital growth										€ 4.000.000	
7. Oprichting nationaal regeletoire										€ 2.000.000	
8. Gecentraliseerde bijscholingsregelingen										€ 750.000	
Totaal operationele programmalijnkosten										€ 733.644.498	96,56%
2. Uitvoeringskosten											
a.) Projectmanagement										**3.776.760**	
Programmalijn 1 Projectmanagement										450.840	
Programmalijn 1 Projectmanagement externe communicatie										360.000	
Programmalijn 2 Projectmanagement										450.840	
Programmalijn 2 Projectmanagement externe communicatie										360.000	
Programmalijn 3 Projectmanagement										450.840	
Programmalijn 3 Projectmanagement externe communicatie										360.000	
Programmalijn 4 Projectmanagement										450.840	
Programmalijn 4 Projectmanagement externe communicatie										360.000	
Programmalijn 5 Projectmanagement										173.400	
Programmalijn 5 Projectmanagement externe communicatie										360.000	
b.) Uitvoeringsorganisatie										**16.278.943**	
Programmalijn 1										9.790.923	
Programmalijn 2										2.850.000	
Programmalijn 3										382.500	
Programmalijn 4										3.000.000	
Programmalijn 5										255.520	
c.) Apparaatkosten VWS/EZK										**100.000**	
Totaal uitvoeringskosten										20.155.703	2,65%
3. Evaluatiekosten											
Mid term evaluatie										**55.000**	
Eind evaluatie									5.1.1c	**125.000**	
Totale evaluatiekosten										180.000	0,02%
Totale kosten					5.1.1c					€ 759.778.960	100,00%

Programmalijn overstijgende kosten

Programmalijn overstijgende kosten

Partner	Omschrijving kosten	Grondslag	Eenheidsprijs	Eenheid	Kosten €	NGF steun %	NGF steun €	Co-financiering	Co-financiering	Totaal	Controle
PharmaNL Stichting	Opzetten stichting (statuten, governance code, notaris)									€ 5.000	TRUE
PharmaNL Stichting	Werving en selectie evaluatie commissieleden	2 personen * 1600 per jaar								€ 272.000	TRUE
PharmaNL Stichting	Raad van Toezicht	5 personen, 2 dagen per jaar per persoon								€ 61.200	TRUE
PharmaNL Stichting	Stichting bestuur	4 leden, 2 weken per jaar per persoon								€ 244.800	TRUE
PharmaNL Stichting	Stichting directeur	1*1600 per jaar								€ 1.224.000	TRUE
PharmaNL Stichting	finance/HR	1 FTE per jaar								€ 1.224.000	TRUE
PharmaNL Stichting	legal support	0,25 FTE per jaar								€ 34.000	TRUE
PharmaNL Stichting	office support	1 FTE per jaar								€ 136.000	TRUE
PharmaNL Stichting	consultancy (jaar 1 en 2 halveren) overige posten laten staan	1e jaar 150.000, 2e jaar 100.000 daarna 50.000								€ 600.000	TRUE
PharmaNL Stichting	overige office kosten (accountants, IT, office supplies, verzeke	140.000 per jaar								€ 1.260.000	TRUE
PharmaNL Stichting	Huisvesting	85.000 per jaar								€ 765.000	TRUE
										€ 5.825.000	TRUE

5.1.1c

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totalen kosten €
Programmalijn overstijgende kosten	€ 5.826.000
Totale kosten programmalijn 1	€ 5.826.000

NGF steun €	Co-financiering X	Co-financiering	Totaal	Controle
			€ 5.825.000	TRUE
			€ 5.825.000	TRUE

5.1.1c

Werkzaamheden jaar 2022	€ 277.000
Werkzaamheden overige jaren	€ 5.545.000

Programmalijn 1: Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)

Operationele programmalijnkosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidsprijs	Eenheid	Kosten €	NGF-steun %	NGF-steun €	Co-financiering	Co-financiering €	Totaal	Controle
Aanvragende partijen	Aan derden verschuldigde kosten	Te financieren innovatieve medicijnen	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"								€ 191.692.236	TRUE
Aanvragende partijen	Aan derden verschuldigde kosten	Te financieren productietechnologie voor essentiele geneesmiddelen	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"								€ 193.416.662	TRUE
PharmaNL stichting	Loonkosten	DIMA Project support office (50% van totaal)	4 uur per project per week. 50/50 in kind vs in loondienst van stichting.								€ 2.083.032	TRUE
PharmaNL partners (divers)	Aan derden verschuldigde kosten	DIMA Project support office (50% van totaal)	4 uur per project per week. 50/50 in kind vs in loondienst.								€ 2.083.032	TRUE
Flopstart BV	Aan derden verschuldigde kosten	EU-subsidieadvies	gehonoreerde projecten aantal 8 *10.5 + 16								€ 72.760	TRUE
											€ 389.347.728	TRUE

5.1.1c

Uitvoeringskosten

partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidsprijs	Eenheid	Kosten €	NGF-steun %	NGF-steun €	Co-financiering X	Co-financiering	Totaal	Controle
Uitvoeringsorganisatie												
PharmaNL stichting (ontvangers zijn onafhankelijke evaluatoren)	Loonkosten	Evaluatie commissieleden in kind geleverd (40% van totale kosten)	5 commissieleden per ronde, 60 aanvragen per jaar, evaluatie = 5 x 4 uur per project + 1 dag plenair (2022 = verkorte ronde (totaal 8 uur per project + 1 dag plenair), daarna 2 ronden per jaar vanaf 2023 t/m 2030)								€ 341.904	TRUE
Divers (specialisten uit waardeketen en professionele investeerders)	Aan derden verschuldigde kosten	Evaluatie Commissieleden (dagvergoeding, 60% van totale kosten)	5 commissieleden per ronde, 60 aanvragen per jaar, evaluatie = 5 x 4 uur per project + 1 dag plenair (2022 = verkorte ronde (totaal 8 uur per project + 1 dag plenair), daarna 2 ronden per jaar vanaf 2023 t/m 2030)								€ 1.131.300	TRUE
PharmaNL partners ROM's (divers)	Loonkosten	inrichting DIMA operationele procedures	1 * 80% fulltime medewerkers voor eerste jaar								€ 163.200	TRUE
ZonMw	Aan derden verschuldigde kosten	Uitvoeringskosten DIMA regeling	Gebaseerd op 5% van de NGF-steun voor DIMA regeling minus kosten commissieleden en inrichting DIMA operationele procedures								€ 8.154.519	TRUE
Projectmanagement												
PharmaNL Stichting	Loonkosten	PharmaNL projectmanagement PL 1	12 uur per week, 1 persoon, 8,5 jaar								€ 450.840	TRUE
PharmaNL stichting (ontvangers externe specialisten)	Aan derden verschuldigde kosten	Externe communicatie	Jaarlijks budget van € 40.000								€ 360.000	TRUE
											€ 10.901.763	TRUE

5.1.1c

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totalen kosten €
Operationele programmalijnkosten	€ 389.347.728
Uitvoeringskosten	€ 10.901.763
Totale kosten programmalijn 1	€ 399.949.490

	NGF-steun €	Co-financiering X	Co-financiering	Totaal	Controle
				€ 389.347.728	TRUE
				€ 10.901.763	TRUE
				€ 399.949.490	TRUE

5.1.1c

Totale subsidie	€ 192.554.452
Totaal uitvoeringskosten	€ 9.790.923
Percentage uitvoeringskosten	5,08%

Onderbouwing operationele programmalijnkosten

			verdeling over jaren
Te financieren innovatieve medicijnen	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"	€	
Te financieren productietechnologie voor essentiele geneesmiddelen	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"	€	
DIMA PMO medewerkers (50% van totaal)	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"	€	
DIMA PMO medewerkers (50% van totaal)	Zie tabblad "Onderbouwing PL 1"	€	
		€	

Onderbouwing uitvoeringskosten

Uitvoeringsorganisatie

Berekening Evaluatie commissie	2023 tm 2030		Verdeling over jaren
Uren per project per persoon	4		
Uren per project * 5 commissieleden	20		
1x plenair	40		
Uren per jaar, 60 projecten te beoordelen per jaar en 12 in 2022	1240		
Uren totaal 8 jaar	9920		
Uren totaal 9 jaar	10056		
Verhouding 40%	4022,4		
Verhouding 60%	6033,6		lin 2023 - 2027/2029

Support inrichting DIMA regeling & proces

			verdeling over jaren
Uitwerken subsidieregeling	80% fulltime medewerkers voor eenhalf jaar		
	3 personen		
Totaal uitwerken support inrichting DIMA regeling & proces		€ 163.200,00	2022 1 miljoen, rest 2023

Onderbouwing kosten ZonMw

			verdeling over jaren
NGF-steun DIMA	€	192.554.452	lin. hoeveelheid aanvragen + beheer
Richtlijn 5%	€	9.627.723	
Kosten evaluatiecommissieleden	€	1.473.264	
Kosten operationele procedures	€	163.200	
Kosten ZonMW	€	8.154.519	
Uren ZonMw		95936	

Projectmanagement

			verdeling over jaren
Aansturing / Project management		5304	
12 uur per week, 1 persoon, 8,5 jaar	€	450.840,00	2023 (100t) lin. + dubbele kosten in 2022
Externe communicatie	€	360.000	
	€	810.840,00	

Programmalijn 2: Shared development infrastructuur

Operationele programmalijnkosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidsprijs	Eenheid	Kosten €	NGF steun %	NGF steun €	Co-financiering	Co-financiering	Totaal	Controle
Divers	Aan derden verschuldigde kosten	Te financieren shared development infrastructuur voorzieningen	Zie onderbouwing PL2								€ 114.000.000	TRUE
Pharmahl. stichting	Loonkosten	Infrastructuur monitoringprogramma	3x 3-jaarlijkse GAP-analyses a 4 man-maanden + tussentijds contact met welk (160 uur/jaar)								€ 217.600	TRUE
											€ 114.217.600	TRUE

5.1.1c

Uitvoeringskosten

Partner	kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidsprijs	Eenheid	Kosten €	NGF steun %	NGF steun €	Co-financiering X	Co-financiering	Totaal	Controle
Uitvoeringsorganisatie												
Pharmahl. stichting (belangrijkste onafhankelijke evaluatoren)	Loonkosten	Evaluatie commissieleden (in kind geleverd, 40% van totaal)	5 commissieleden per ronde, 12 aanvragen per jaar, evaluatie = 3 x 4 uur per project + 1 dag plenair (2022 = verkorte ronde (totaal 8 uur per project + 1 dag plenair), daarna 1 ronde per jaar vanaf 2023 t/m 2028)								€ 96.440	TRUE
Diverse losse declaties uit waardeketen en professionele investeerders	Aan derden verschuldigde kosten	Evaluatie Commissieleden (daagvergoeding, 60% van totaal)	5 commissieleden per ronde, vanaf 2023: 4 uur per project + 1 dag plenair (40% in kind deel), 2022 is afwijkend jaar (12 projecten * 8 uur + 1 dag plenair)								€ 289.200	TRUE
Pharmahl. stichting	Loonkosten	Inrichting shared development operationele procedures	3 * 80% fulltime medewerkers voor eerste jaar								€ 163.200	TRUE
ZonMW		Uitvoeringskosten te financieren shared development infrastructuur voorzieningen	Gebaseerd op 5% van de NGF-steun te financieren shared development infrastructuur voorzieningen minus kosten commissieleden en inrichting shared development operationele procedures								€ 3.352.965	TRUE
Projectmanagement												
Pharmahl. Stichting	Loonkosten	Pharmahl. projectmanagement PL2	12 uur per week, 1 persoon, 8,3 jaar								€ 450.840	TRUE
Pharmahl. stichting (inhuren externe specialisten)	Externe commissarissen		Jaarlijks budget van € 40.000								€ 360.000	TRUE
											€ 5.650.845	TRUE

5.1.1c

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totalen kosten €	NGF steun €	Co-financiering X	Co-financiering	Totaal	Controle
Operationele programmalijnkosten	€ 114.217.600				€ 114.217.600	TRUE
Uitvoeringskosten	€ 3.432.765				€ 3.432.765	TRUE
Totale kosten	€ 117.878.440				€ 117.878.440	TRUE

Onderbouwing operationele programmalijnkosten				Verdeling over jaren	
Te financieren shared development infrastructuur voorzieningen	Zie Onderbouwing PL2		€ 114.000.000		
Infrastructuur monitoringprogramma	3x 3-jaarlijkse GAP-analyses a 4 man-maanden + tussentijds contact met welk (160 uur/jaar)		1600		
			5600	€ 40.320	2023 / 2025 / 2028
			2560	€ 9.007	
Onderbouwing uitvoeringskosten					
Uitvoeringsorganisatie				Verdeling over jaren	
Bereikenhoz Evaluatiecommissie					
Evaluatie commissieleden (inkind geleverd, 40% van totaal)	Zie tabblad 'Onderbouwing PL2'		385,71	*in uren	
Evaluatie commissieleden (daagvergoeding, 60% van totaal)	Zie tabblad 'Onderbouwing PL2'		578,57	*in dagen	
Totaal evaluatie commissieleden	Zie tabblad 'Onderbouwing PL2'		2128		
Support inrichting shared development regeling & proces					
Uitwerken subsidieregeling	80% fulltime medewerkers jaar een half jaar		840		
	3 personen		1920		
Totaal uitwerken support shared development regeling & proces			€ 168.200,00	100.000 2023, de rest 2024	
Onderbouwing kosten ZonMw					
NGF-steun te financieren shared development infrastructuur voorzieningen			€ 57.000.000		
Richtlijn 5% uitbetaling in eerste geval			€ 3.350.000		
Kosten evaluatiecommissie			€ 570.840		
Kosten operationele processen			€ 100.200		
Kosten ZonMW			€ 2.050.960		
Over ZonMw			27720		
Projectmanagement					
Aanstelling / Project management	12 uur per week, 1 persoon, 8,3 jaar	9984			
		€ 450.840,00	2008 (1504) in + stationaire kosten in		
Externe commissarissen		€ 360.000			
		€ 810.840,00			

Programmalijn 3: Incubator top-up

Operationele programmalijnkosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidssoort	Eenheid	Kosten €	NGF-steun %	NGF-steun €	Co-financiering	Co-financiering	Totaal	Obv/Zvw
Startups / MKB	Aan derden verrekenbare kosten	1. Veiling pitchers	12 per jaar * 4,5								€ 2.697.000	72/28
Incubatoren	Loonkosten	2. Verrichtingen en best practice overleg	30%								€ 504.000	72/28
Pharma-NL Stichting	Loonkosten	2. Verrichtingen en best practice overleg	70%								€ 242.700	72/28
Incubatoren	Loonkosten	3. Expert committee commerciële selectie	30%								€ 346.896	72/28
Pharma-NL Stichting	Loonkosten	3. Expert committee commerciële selectie	70%								€ 809.424	72/28
Incubatoren	Loonkosten	4. Lead generatie	30%								€ 518.796	72/28
Pharma-NL Stichting	Loonkosten	4. Lead generatie	70%								€ 1.210.524	72/28
Incubatoren	Aan derden verrekenbare kosten	5. Continuiteit incubatorfaciliteiten									€ 756.000,00	72/28
Pharma-NL stichting	Loonkosten	6. Incubator intensivering- en begeleidingsprogramma									€ 1.570.896	72/28
Totale kosten											€ 10.657.056	72/28

5.1.1c

Uitvoeringskosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheidssoort	Eenheid	Kosten €	NGF-steun %	NGF-steun €	Co-financiering	Co-financiering	Totaal	Obv/Zvw
Uitvoeringsorganisatie												
Pharma-NL stichting	Loonkosten	Inrichting operationele processen	5% van 7.650.000 = 382.500 0% x 4500 uur voor overige								€ 382.704	72/28
Projectmanagement												**TBDE**
Pharma-NL Stichting	Loonkosten	Pharma-NL projectmanagement PL3	0,25x275,5 fte								€ 476.846	72/28
Overige (specificeren in waarborgkosten en professionele investeringen)	Aan derden verrekenbare kosten	Externe communicatie	Jaarlijks budget van € 40.000								€ 345.000	72/28
											€ 1.193.348	72/28

5.1.1c

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totalen kosten €	NGF-steun €	Co-financiering	Co-financiering	Totaal	Obv/Zvw
Operationele programmalijnkosten	€ 10.657.056				€ 10.657.056	72/28
Uitvoeringskosten	€ 1.193.348				€ 1.193.348	72/28
Totale kosten	€ 11.850.404				€ 11.850.404	72/28

5.1.1c

Onderbouwing operationele programmalijnkosten

				Uurtarief	Uren	Ratio	Verrekening over jaren
1 veiling pitchers				€ 85	900	€ 2.250.000	€ 450.000
2.1 verrichtingen best practice overleg over per maand				€ 85	240		
2.1 verrichtingen best practice overleg voorafdien per jaar				€ 85	12		
2.1 verrichtingen best practice over totale looptijd 5,5 jaar				€ 85	4080	€ 969.800	€ 38.539
3 Expert committee commerciële selectie over per maand				€ 85	30		
3 Expert committee commerciële selectie maandelijks per jaar				€ 85	12		
3 Expert committee commerciële selectie over totale looptijd 5,5 jaar				€ 85	1530	€ 389.600	€ 77.067
4 Lead generatie over per week				€ 85	8		
4 Lead generatie over per jaar				€ 85	52		
4 Lead generatie over totale looptijd 5,5 jaar				€ 85	3536	€ 300.560	€ 33.396
5 Incubator mentalitys- begeleidingsprogramma				€ -		€ 70.000.000	
6 Totale periodieke incubator over programma periode				€ 85	8		
6 Intensivering incubatorfaciliteiten over jaar				€ 85	96		
6 over totaal in 5,5 jaar				€ 85	18544	€ 1.560.090	€ 173.343
Totaal						€ 95.550.050	

Onderbouwing uitvoeringskosten

Uitvoeringsorganisatie						Verrekening over jaren
Support inrichting van processen programmalijn & proces						
Uitvoeren subsidieregeling		5% van 7.650.000 = 382.500 + 0% x 4500 uur = 44 per volledig jaar			€ 382.500	
Projectmanagement						
Aanstelling Projectmanagement		15 uur per week, 5 jaar/uur, 8,5 jaar			3604	
					€ 476.846,00	2026 (1701) tbc = dubbele kosten in 2022
Externe communicatie					€ 340.000	
					€ 819.346,00	

Programmalijn 4: Ready-to-go vestigingsplaatsen

Operationele programmalijnkosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Totaal €	Onzeker
PharmaNL-stichting	Loonkosten	In kaart brengen van beschikbare vestigingsplaatsen	8% * 2*35	€ 72.640	75%
Zelfstandige partijen	Als derden verschuldigde	Opdrachtverlening voor de uitvoering locaties	Opdrachtverlening voor de uitvoering locaties	€ 80.000.000	75%
Zelfstandige partijen	Als derden verschuldigde	Overige kosten voor investeerders van multi-tenant gebouwen	tot 2027 gerealiseerd	€ 2.500.000	75%
PharmaNL-stichting	Loonkosten	Infrastructuur, nationale programma	60% van 3 werken per jaar	€ 154.080	75%
				€ 123.177.480	75%

Uitvoeringskosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Totaal	Onzeker
Uitvoeringsorganisatie					
PharmaNL-stichting	Loonkosten	Directe commissieleden investeringsgebiede (40% van totale kosten)	Ocean cs, 10 aanvragen per jaar verwacht, 5 honoreringen per jaar, 3 commissieleden per aanvraag, besteding 4 uur per project = 1 dagdeelnr	€ 36.909	75%
PharmaNL-stichting	Loonkosten	Directe commissieleden garantstelling (40% van totale kosten)	1,5 aanvragen per jaar verwacht, 0,75 honoreringen per jaar, 3 commissieleden per aanvraag, besteding 4 uur per project = 1 dag dagdeel	€ 7.382	75%
PharmaNL-stichting	Loonkosten	Directe commissieleden uitbreidingsgebieden (40% van totale kosten)	10 aanvragen per jaar verwacht, 5,5 honoreringen per jaar, 3 commissieleden, besteding 4 uur per project = 1 dagdeelnr	€ 36.909	75%
Diverse (gespecialiseerde) waarderaters en professionele investeerders	Loonkosten	Directe commissieleden investeringsgebiede [dagvergoeding, 60% van totale kosten]	5.1.1c	€ 122.400	75%
Diverse (gespecialiseerde) waarderaters en professionele investeerders	Loonkosten	Directe commissieleden garantstelling [dagvergoeding, 60% van totale kosten]		€ 24.253	75%
Diverse (gespecialiseerde) waarderaters en professionele investeerders	Loonkosten	Directe commissieleden uitbreidingsgebieden [dagvergoeding, 60% van totale kosten]		€ 122.400	75%
PharmaNL-stichting	Loonkosten	Inrichting open tender, subsidievaststelling en garantstelling operationele procedures	2 * 0,5 FTE voor een jaar	€ 98.000	75%
ZonMW	Loonkosten	Uitvoering studies en de beoordelingsinstrumenten	Gebaseerd op 5% van de ZonMW-begroting die daadwerkelijk uitgeven in de kosten commissieleden, inrichting, studies, deskresearch, capaciteit en publicaties.	€ 2.350.958	75%
Projectmanagement					
PharmaNL-stichting	Loonkosten	PharmaNL projectmanagement 4%	0,2*0,5*0,5*0,5	€ 450.000	75%
PharmaNL-stichting overige externe opdrachten	Als derden verschuldigde kosten	Externe communicatie	Aanbiedingsbudget van € 40.000	€ 350.000	75%
Totale kosten derden				€ 3.850.840	75%

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totaal in kosten €	Onzeker
Operationele programmalijnkosten	€ 123.177.480	75%
Uitvoeringskosten	€ 3.850.840	75%
Totale kosten	€ 127.868.320	75%

5.1.1c

Onderbouwing operationele programmalijnkosten

Operationeel programma	In kaart brengen van beschikbare vestigingslocaties	8% * 2*35	€ 72.640
Operationeel programma	Open tender voor nieuwe gebieden in de nabijheid van parkeren voor formele sterke	Op basis van omzet van de parken in Groningen	€ 80.000.000
Operationeel programma	Garantstelling voor investeerders van multi-tenant gebouwen		€ 2.500.000
Operationeel programma	Subsidieregeling voor de uitvoeringsorganen		€ 22.500.000
Operationeel programma	Infrastructuur, nationale programma		€ 154.080
Uitvoeringsorganisatie			
Uitvoeringsorganisatie	Zie regel 43 t/m 55		€ 361.909
Inrichting open tender, subsidievaststelling en garantstelling, operationele procedures			€ 98.000
ZonMW			€ 2.350.958
NOT-deze financiële instrumenten		€ 50.000.000	
5% NOT-deze financiële instrumenten		€ 2.500.000	
Kosten subsidieregelingen		€ 361.909	
Kosten operationele procedures		€ 98.000	
Kosten ZonMW		€ 2.350.958	
Uren ZonMW		30364	
Projectmanagementkosten			
Projectmanagement	Projectmanagement	0,2*0,5*2,5*0,5*0,5	€ 450.000
Projectmanagementkosten	Externe communicatie		€ 400.000
			€ 1.250.000

Uitvoeringsorganisatiekosten

		Jaar	Vermoedelijk AUSZ	
Investeringsadviescie	10 aanvragen per jaar, 5 honoreringen	1/18	488,2	
	Totaal 53 uur	1/20	59,09	
Garantstelling	1,25 per jaar verwacht, 0,75 honorering	1/18	98,4	
	Totaal 53 uur	2/21	13,55	
Uitbreidingsgebieden	10 aanvragen per jaar, 55 uur per honorering	1/18	488,2	
	Totaal 53 uur	1/20	59,09	

Programmalijn 5: Human capital groei

Operationele programmalijnkosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheid aantal	Eenheid	Kosten €	NSE steun %	NSE steun €	Co-financiering €	Co-financiering	Totaal	Opmerk
PharmaNL stichting / FAST / opleidingsinstellingen / onderzoekcentra	Loonkosten	1. Coördinatie van FAST industriële en onderwijsgericht	240*8,5								€ 173.400	TRIAL
PharmaNL stichting / publieke opleidingsinstellingen / private opleiders	Loonkosten	2. Realiseren flexibele post accademisch MSC, HSC en WO onderwijs concept	6 programma's over programmaduur								€ 4.000.000	TRIAL
PharmaNL stichting / publieke opleidingsinstellingen / private opleiders	Loonkosten	3. Passend life long learning aanbod ontwikkelen	6 programma's over programmaduur								€ 4.000.000	TRIAL
PharmaNL stichting / publieke opleidingsinstellingen / private opleiders	Loonkosten	4. verstrekken Hybride leervorming (leerring centers) en werkplekken	6 programma's over programmaduur								€ 4.000.000	TRIAL
Aanvragende partij	Aanverdiensten verhoudelijkte kosten	5. Medische human capital growth subsidieregeling publieke opleiders	1 project per jaar max 500,000 per project								€ 4.000.000	TRIAL
Aanvragende partij	Aanverdiensten verhoudelijkte kosten	6. Medische human capital growth subsidieregeling private opleiders	1 project per jaar max 500,000 per project								€ 4.000.000	TRIAL
PharmaNL stichting / publieke opleidingsinstellingen / private opleiders	Loonkosten	7. Oprichting nationaal registratie kennis centrum									€ 2.000.000	TRIAL
PharmaNL stichting / publieke opleidingsinstellingen / private opleiders	Loonkosten	8. Decentraal leerde bijscholingsregelingen									€ 753.000	TRIAL
											€ 23.421.400	TRIAL

5.1.1c

Uitvoeringskosten

Partner	Kostensoort	Omschrijving activiteiten	Grondslag	Eenheid aantal	Eenheid	Kosten €	NSE steun %	NSE steun €	Co-financiering €	Co-financiering	Totaal	Opmerk
Uitvoeringskosten												
PharmaNL stichting	Loonkosten	Evaluatie commissieleden (40% van totale kosten)	1 ronde per jaar, 8 aanvragen per jaar, 2 honoreringen, 8 commissieleden, 4 uur per project = 8 uur per ronde								€ 43.520	TRIAL
Overig (apparatuur en verzekeringen, projectevaluaties, etc.)	Aanverdiensten verhoudelijkte kosten	Evaluatie commissieleden dagvergoeding (60% van totale kosten)									€ 144.000	TRIAL
PharmaNL stichting	Loonkosten	Inrichting Human capital groei raming & project	0,5 FTE voor eerste jaar								€ 69.000	TRIAL
Projectmanagement												
PharmaNL stichting	Loonkosten	PharmaNL projectmanagement 5.5	6 uren per jaar								€ 123.400	TRIAL
PharmaNL stichting		8. Workflowgenerator aanleggen om meer instroom te genereren	40.000 per jaar								€ 80.000	TRIAL
											€ 788.920	TRIAL

5.1.1c

Overzicht kosten

Overzicht kosten	Totalen kosten €
Operationele programmalijnkosten	€ 23.421.400
Uitvoeringskosten	€ 788.920
Totale kosten	€ 24.210.320

Onderbouwing kosten	
Operationele programmalijnkosten	
1. Coördinatie van FAST industriële en onderwijsgericht	2040
2. Realiseren flexibele post accademisch MSC, HSC en WO onderwijs concept	
3. Passend life long learning aanbod ontwikkelen	
4. verstrekken Hybride leervorming (leerring centers) en	
5. workflowgenerator aanleggen om meer instroom te genereren	
6. Medische human capital growth subsidieregeling	€ 3.500.000,00
7. Oprichting nationaal registratie kennis centrum	
8. Decentraal leerde bijscholingsregelingen	
Onderbouwing uitvoeringskosten	
evaluatie commissieleden	vermoeiing 40%
beoordeling per project	20 5.2
8 aanvragen per jaar, 1 ronde per jaar	160 768
8 participanten/jaar	1280

	Projectkosten	NGF steun €	Co-financiering
Programmalijn overstijgende kosten			
Programmalijn 1: Dutch Innovative Medicines Accelerator (DIMA)			
Programmalijn 2: Shared development infrastructuur			
Programmalijn 3: Incubator top-up			
Programmalijn 4: Ready-to-go vestigingsplaatsen			
Programmalijn 5: Human capital groei			
Evaluatiekosten			



Totale projectkosten	€ 759.778.960	€ 398.671.832	€ 361.107.128
Percentage	100%	52,5%	47,5%

Aandeel NGF-steun	52,5%
Aandeel Co-financiering	47,5%
	100%