



European Centers for Translational Research why and how?

Guus van Dongen, VU University Medical Center, Amsterdam





EATRIS mission and objectives

<u>Mission:</u> to transform scientific discoveries into innovative and high impact medicines and medical devices through European collaborative consortia of academic, industrial and governmental partners

Objectives:

- To embed the translational paradigm within European research institutions
- Offer access to cutting edge infrastructure
- Share intellectual property output
- Incorporate regulatory sciences in research projects
- Create centers of excellence focused on developing breakthrough innovations with high societal impact





The R&D value chain opportunities The human genome project: medical revolution





2006

1999

The R&D value chain opportunities The molecular revolution: understanding diseases



Differentiation between healthy and diseased tissue gives clues for early diagnosis and targeted interventions: surgery, radiotherapy and drugs







The R&D value chain opportunities Stimulus for pharmaceutical industry

Company	Country	Total <u>Revenues</u> (USD millions)	Net income/ (loss) 2008 (USD millions)	Employees 2008
Pfizer (with Wyeth)	U.S.	70,696	14,111	137,127
Johnson & Johnson	U.S.	63,747	10,576	119,200
Hoffmann–La Roche	Switzerland	43,970	8,135	78,604
Novartis	Switzerland	41,460	11,946	98,200
GlaxoSmithKline	United Kingdom	40,424	10,432	103,483
Sanofi-Aventis	France	40,328	7,204	99,495
AstraZeneca	UK/ <u>Sweden</u>	31,601	5,959	67,400
Abbott Laboratories ^[32]	U.S.	29,527	4,880	68,697
Merck & Co.	U.S.	23,850	7,808	74,372
Bristol-Myers Squibb	U.S.	19,977	2,165	42,000
Eli Lilly and Company	U.S.	18,634	2,953	40,600
Boehringer Ingelheim	Germany	16,959	2,163	43,000

The R&D value chain opportunities Stimulus for pharmaceutical industry

After optimism came the economic crisis.....





- Only 10% of drugs will reach the market: inefficient
- Mostly drugs directed against "common diseases": unmet needs left
- But not all "common diseases": unmet needs left
- Often directed against validated targets: limited innovation
- Only (small) proportion of candidate patients benefits: inefficient
- Many drugs show only minimal benefit: inefficient
- Drug development is time consuming and expensive: added value demonstrated in phase III rather than in phase I/II trials: inefficient
- Not enough patients to test all drugs. Patients become more critical with respect to participation in clinical trials: inefficient
- Insight in mechanism of action is mostly limited: limited innovation
- While pharma R&D expenditures increase, output is less: action needed IP of many of the current block busters will expire shortly: action needed





The R&D value chain crisis Crisis Dutch pharma: Organon, Solvay....

NRC Handelsblad Vrijdag 3 september 2010 What has been lacking is innovation. Look at the successes of Genentech, now being part of Roche

Organon deed gewoon zijn best niet

Een duur instituut dat niet met resultaten komt, is een blok aan het been. Het heeft geen zin om Organon met subsidies of injecties in leven te houden, vindt Pieter J. Strijkert.

De ellende rondom innovatie in ons land, nu weer bij Organon, is juist het gevolg van de denktrant van velen, onder wie Piet Borst (Opinlepagina, 1 sept.)

Organon heeft in het verleden in de roos geschoten met de anticonceptiepil, maar heeft verzuimd de kasstroom daarvan te gebruiken om de basis te leggen voor een robuust farmabedrijf. Zo'n kans krijg je maar één keet. Voor Bayer was dit aspittine, voor Hoffmann-La Roche ilbrium en valium, voor Glaxo zantae en voor Astra lozee om een paar voorbeelden te noemen.

AkzoNobel-topman Hans Wij-

ers verdient een pluim voor zijn inzicht dat de toekomst van Organon binnen AkzoNobel niet rooskleurig was. Zijn keuze voor verkoop boven een beursgang was zakelijk gezien juist, omdat een zelfstandig Organon gezien de resultaten geen voorbeeldige toekomst had. De hoge prijs was daarbij belangrijk. Ten eerste voor AkzoNobel zelf. Maar ook voor Organon, omdat een hoge prijs de beste zorg garandeert van de nieuwe eigenaar.

Wel is het typisch dat het niet tot Organon doordrong dat er nu resultaten moesten komen. Daarvoor hadden de mouwen opgestroopt moeten worden en had er een andere minder moeten komen. Dan had de nieuwe eigenaar geen moment aan sluiten gedacht. Een krachtig innovatief centrum is precies wat men daar nodig heeft.

Ik hoor nu alleen maar gejammer over het verloren gaan van een belangrijk kennisinstituut. Maar ik hoor niets ovet het gebrek aan economische resultaten. Ook in Borsts artikel lees ik weer: laten we eens kijken hoeveel geld we nog weg kunnen gooien in den ongezonde bussines. Zoals de 2 miljard euro van Merck en van AkzoNobel. Of het opzetten van een Science Park in Oss.

Even lijkt het of Marx uir zijn graf is opgestaan en Piet Borst gebruikt als buikspreekpop als hij zegt dat de werknemers ervoor gezorgd hebben dat Organon 11 miljard waard was, daarmee suggererend dat zij recht hebben op een deel daarvan. Wel de lusten, maar niet de lasten van het kapitalismel Wie naast zijn risicoloze salarisbestaan wil delen in waardetoename van zijn bedrijf moet gewoon aandelen kopen, van je bonus of van je 13de maand.

Laat Nederland wat minder aandacht hebben voor de schone schijn en wat meer voor de resultaten. Farma is geen speerpunt van het Nederlandse innovatiebeleid eerder van het subsidiebeleid. We leiden al een grote schare mensen op voor de farmaceutische industrie. Toen de bekende Leidse hooglieraar Ron de Kloet mij verielde dat hij meer dan twintig promovendi had afgeleverd, maar dat het moeilijk was werk voor hen te vinden, was mijn antwoord dat er toch bij die prachtige onderzoeksresultaten beslist octrooieerbare resultaten moeten zitten. Als maar één van zijn leerlingen een startéén van zijn leerlingen een startde andere negentien aannemen.

Wanneen dringt het toch eens door dat goed fundamenteel onderzoek belangrijk is, maar dat als er met de resultaten niets gedaan wordt, het dan geen oplossing is om nog meer onderzoek doen. Wat we nodig hebben zijn gezonde life sciencebedrijven - niet een geheel dat kreupel is en met subsidies overeind wordt gehouden. De taak van de overheid is te faciliteren met goed academisch onderwijs en met startsubsidies. We hebben hier nu eenmaal te weinig riike mensen die bij de start kunnen helpen. Maar als we langs de lijnen van Piet Borst blijven denken, wordt het nabit wat.

We habben gelukkig in Nederland een paar succesvolle biotechbedrijven, die wereldwijd faam genieten, maar die misschlen vroeg of laat worden overgenomen door een groot farmabedrijf. Daar is niets mis mee, daar de reden van de overname juist de innovatiekracht is. Zie het grote succes van Genentech, hoewel het al vele jaren geleden is overgenomen door Hoffmann-La Roche.

Natuurlijk is dit alles triest voor de mensen van Organon. Maar zij zijn het slachtoffer van een verkeerde cultuur. Ik zie alleen nog een mogelijkheid voor de spinout van een paar van de beste mensen, die een project dat kansen bledt, mogen meenemen en die bereid zijn dag en nacht te werken. Het zal niet gemakkelijk zijn: geneesmiddelen ontwikkelen is het moeilijkste wat er is.

Pieter J. Strijkert is ex-lid van de raad van bestuur van Gist-Brocades. Hij was betrokken bij financiering en management van vele biotech start-ups. Bij vijf dearvan in de functie van voorzitter van de raad van commissarissen.





The R&D value chain crisis No avastin for advanced stage breast cancer

The New Hork Times Reprints

This copy is for your personal, noncommercial use only. You can order presentation-ready copies for distribution to your colleagues, clients or customers here or use the "Reprints" tool that appears next to any article. Msit www.nytreprints.com for samples and additional information. Order a reprint of this article now.

July 20, 2010

F.D.A. Panel Urges Limits for

By ANDREW POLLACK

An advisory committee recommended on Tuesday that the I

The 12 to 1 vote represents a stinging setback for Avastin, w first medicine to work by blocking the flow of blood to tumor

The data discussed at the meeting Tuesday suggested that, a

"I'm really not seeing that this has a benefit for patients," Nacane compagnine or us, the patient representative on the committee, said during the meeting in Gaithersburg hope that isn't substantiated I don't think is responsible."

Avastin as a treatment for breast cancer, saying th

l sales of about \$6 billion last year. The product has

to approval was not borne out by subsequent studie

Avastin, which is sold by Roche's Genentech unit, will remain on the market even if the F.D.A. follows the committee's advice, as it usually does. That is because Avastin is lung, kidney and brain cancers. So even if the F.D.A. does indeed take the rare move of rescinding its approval, doctors would still be able to use Avastin off-label to treat br

The R&D value chain crisis Expensive drugs: legal battles



The R&D value chain crisis Declining output of effective medical solutions...

- Pipeline global pharmaceutical productivity crisis
- European competitiveness second to US, now facing further pressure from emerging markets
- Industry trends downsizing and outsourcing (eg Pfizer, UK).
- Many healthcare challenges remain, eg Alzheimer's, heart disease, cancer
- New approaches required in era of personalised medicine which medicine, for which patient at which time?





The R&D value chain crisis Time for changes not only in Europe: NIH







The R&D value chain crisis ...arising from an outdated R&D model

- Silo-based R&D processes
- Little knowledge continuity along value chain
- No incentive to weed out poor candidates early
- High attrition rate, even at costly late clinical stages

 Unsustainable trend in costs of bringing new drugs to market (in 2000 \$) : 1975 = \$149 million 1987 = \$344 million 2000 = \$868 million 2005 = \$1.32 billion (2005 \$)

(Source: DiMasi, 2003, 2005)

• 13% annual increase in costs since 1950's!







Redesigning the R&D Value Chain What are the reasons for this translational gap?

- 1. It is difficult to identify and recruit **patients** who have a specific disease and who might derive a clinical benefit.
- 2. It is difficult to measure and quantify what the precise beneficial clinical effects are.
- **3.** We lack reliable, non-invasive and cost-effective biomarkers.
- 4. We often don't know the mechanisms of action.
- 5. Current practice operating in silos lacks the bi-directional interaction of translational experts





Redesigning the R&D Value Chain We are not very good in predicting....

- which patient

should receive which drug for which disease!



Hypertension Drugs 10-30% ACE Inhibitors

Heart Failure Drugs 15-25% Beta Blockers

Anti Depressants 20-50%

Cholesterol Drugs 30-70% Statins

Asthma Drugs 40-70% Beta-2-agonists



1 Spears et al., Trends Mol Med, 2001; 2 Lazarou et al., JAMA, 1998



Redesigning the R&D Value Chain Introducing translational research

- Redesign of discovery and development value chain
- Results in higher quality and faster translation of innovative basic science discoveries into clinical practice.
- Addresses the need to find highly predictive pre-clinical models and useful surrogate biomarkers to gain faster proof-of-mechanism and proof-ofconcept, increasing the likelihood of success in phase III (late) clinical trials.



EATRIS – start of a new era Biomedical translational research needs specific infrastructure







EATRIS – start of a new era Benefits of the redesign

Specific high-end infrastructure









EATRIS – start of a new era EATRIS C&S: broker between user and supplier



Services offered by each Task Forces

- Project (re-)evaluation
- Access to patient groups
- Access to "state-of-the-art" infrastructure
- Access to GLP/GMP facilities
- Analysis of project potential
- Professional translation and project management
- Competence in outsourcing
- Access to knowledge databases
- Knowledge on regulatory issues
- Interactions (feedback) with pharma industry
- Access to expertise and data in bioinformatics
- Novel training programs





Key components EATRIS: Tracers/imaging centers

Bricks and brains

- Tracer production facilities: cyclotron facilities, hot cells,...
- Animal facilities
- Labs for metabolite analysis
- Preclinical imaging center
- Certified GMP labs with hot cells
- Clinical trial center with appropriate patient cohorts
- Clinical imaging center
- Data analysis center
- Professional management. Translational multi-modality imaging experts in the field of chemistry, biology, physics, ICT, medicine





Expertise documents Task Forces

- Description of development process
- Quality measures
- Description of available technologies, facilities and know-how at the EATRIS centers
- Key opinion leaders available
- Patient cohorts available
- Cooperation among the EATRIS partner centers
- Added value





Proposition sheets Task Forces: user exchange industry and academia

EATRIS Tracer and Molecular Imaging Centres



Imaging Technologies for More Efficient Drug Development

Cutting Edge Solutions through EATRIS





EATRIS – start of a new era Tracers/imaging in translational medicine



Advanced Translational arch infrastructure in infrastricie





EATRIS – start of a new era Towards personalized medicine







EATRIS – start of a new era Towards personalized medicine

- Erlotinib is a mutant selective EGFR inhibitor
- Successful radiolabeling with ¹¹C
- Pilot in NSCLC: 5 EGFR mutated, 5 EGFR WT



Erlotinib



EGFR mutated

EGFR WT



A.A. Memon et al., Cancer Res., 2009, 69, 873; N.H. Hendrikse et al., VUmc, recent results.

EATRIS – start of a new era Benefits of the redesign

By providing access to EATRIS for high quality research projects with high potential for patient benefit... the outcomes for the EU are numerous:

- The main users academia and SME's gain access to top infrastructure for their projects
- Big pharma/biotech receive a boost to their pipeline reversing the decline
- Patients receive efficacious solutions for high impact diseases
- More efficient use of research infrastructure healthcare providers and taxpayers benefit



