

**TI Pharma**  
**Mid-Term Review**  
**Eindrapport**

JANUARI 2010

---

TI Pharma  
Mid-Term Review  
Eindrapport

JANUARI 2010



# Inhoud/Contents

<b>Voorwoord/Preface</b>	<b>4</b>
<b>Mid-Term Review Eindrapport</b>	
1. Inleiding	6
2. Conclusies en aanbevelingen	7
3. De rol van TI Pharma in het kennislandschap	10
4. De projectportfolio	11
5. Education & Training	13
6. Governance & coördinatietaken	14
<b>Mid-Term Review Final Report</b>	
1. Introduction	16
2. Conclusions and recommendations	17
3. TI Pharma's role in the knowledge landscape	19
4. The project portfolio	20
5. Education & Training	22
6. Governance & coordination responsibilities	23
<b>Appendices</b>	
<b>Appendix 1</b>	<b>24</b>
<i>Extract from the Terms of Reference for the TI Pharma Mid-Term Review Committee</i>	
<b>Appendix 2</b>	<b>26</b>
<i>Mission &amp; objectives and success criteria</i>	
<b>Appendix 3</b>	<b>28</b>
<i>Report of the International Scientific Review Committee</i>	

## Voorwoord

*Dit rapport is het eindresultaat van de TI Pharma Mid-Term Review die heeft plaatsgehad in november 2009. Voor haar onderzoek heeft de commissie gebruik gemaakt van diverse documenten van en over TI Pharma, daarnaast is gesproken met projectleiders, senior onderzoekers, promovendi, post-docs, vertegenwoordigers van publieke en private partners en TI Pharma stafmedewerkers.*

*Voor de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van de TI Pharma projectportfolio heeft de commissie gebruik gemaakt van de beoordeling van de 'International Scientific Review Committee' (ISRC) van TI Pharma. Het rapport van de ISRC is als bijlage toegevoegd.*

*In dit document treft u zowel een Nederlandse als een Engelse versie van het rapport aan. De Engelse versie is bestemd voor buitenlandse geïnteresseerden. De Nederlandse versie geldt als het origineel. Dit rapport wordt ondersteund door alle leden van de commissie.*

Namens de commissie,



PROF. DR. C.P. VEERMAN  
VOORZITTER TI PHARMA MID-TERM REVIEW COMMISSIE

## Preface

*This report represents the final results of the TI Pharma Mid-Term Review which took place in November 2009. For its research, the Committee consulted various documents from and about TI Pharma, and conducted interviews with project leaders, senior researchers, PhD students, postdocs, representatives of public and private partners and TI Pharma staff.*

*For the assessment of the scientific quality of the TI Pharma portfolio, the Committee consulted the report from the International Scientific Review Committee (ISRC) of TI Pharma. The ISRC's report is included in the appendix.*

*In this document, you will find both Dutch and English versions of the report. The English version is intended for interested parties from abroad. The Dutch version is considered as the original version. This report is supported by all members of the Committee.*

On behalf of the Committee,



PROFESSOR C.P. VEERMAN, PHD  
CHAIR, TI PHARMA MID-TERM REVIEW COMMITTEE

# 1. Inleiding

## 1.1 Over dit rapport

De Executive Board van TI Pharma heeft een onafhankelijke Mid-Term Review Commissie verzocht een oordeel te geven over de mate waarin TI Pharma op weg is om zijn doelstellingen te verwezenlijken (Appendix 1, 2). Een belangrijk uitgangspunt hierbij zijn de ‘indicatoren voor succes’. Dit rapport bevat de bevindingen van deze Commissie en geeft aanbevelingen voor de toekomst van TI Pharma.

De Commissie is, in overleg met de betrokken departementen (het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen en het Ministerie van Economische Zaken), als volgt samengesteld:

- Prof. Dr. C.P. Veerman (voorzitter), o.a. voorzitter Meta-evaluatiecommissie Kwaliteitszorg Wetenschappelijk Onderzoek (KNAW) en oud-minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit;
- Prof. Dr. Ir. K. Debackere, Algemeen Beheerder/Lid Raad van Bestuur, KU Leuven;
- Mr. C.J.A. van Lede, o.a. oud-CEO AkzoNobel, oud-voorzitter VNO;
- Dr. L.H.T. van der Ploeg, Sr. Vice President, Abraxis Biosciences, oud-Vice President and Site head Merck Boston, Merck Sharpe and Dohme;
- Prof. Dr. H.A. Struijker Boudier, hoogleraar Farmacologie, Universiteit Maastricht.

## 1.2 Opzet van de Mid-Term Review

Voor haar onderzoek heeft de Commissie gebruik gemaakt van diverse documenten en rapportages van en over TI Pharma, daarnaast is gesproken met projectleiders, senior onderzoekers, promovendi, postdocs, vertegenwoordigers van publieke en private partners en TI Pharma stafmedewerkers. Voor de wetenschappelijke beoordeling van de projectportfolio heeft de Mid-Term Review Commissie gebruik gemaakt van het rapport van de onafhankelijke International Scientific Review Committee (ISRC) van TI Pharma (Appendix 3).

## 1.3 Opzet van dit rapport

De Commissie heeft ervoor gekozen om een beknopt rapport te schrijven waarin de voornaamste bevindingen en conclusies op een heldere wijze naar voren worden gebracht. Dit rapport begint met de belangrijkste conclusies en aanbevelingen om TI Pharma verder te versterken. Vervolgens worden meer specifiek besproken: de rol van TI Pharma in het Nederlandse kennislandschap, de projectportfolio, het ‘Education & Training’ programma en de governance & coördinatie-taken. De paragrafen worden afgesloten met een concrete aanbeveling.

De inhoud van dit rapport wordt ondersteund door alle leden van de Commissie. De Commissie is graag bereid om haar bevindingen nader toe te lichten.

## 2. Conclusies en aanbevelingen

TI Pharma is goed op weg om zijn doelstellingen en indicatoren voor succes te verwezenlijken. De Commissie is van mening dat TI Pharma een excellente toevoeging is aan de Nederlandse kenniseconomie. De organisatie kan veel ‘value for money’ geven en is daarmee een relatief goedkope investering. TI Pharma is een unieke verbinding tussen universiteiten, onderzoeksinstellingen en grote en kleine (bio)farmaceutische bedrijven die waardevol is voor het geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De Commissie is unaniem van mening dat TI Pharma in zijn huidige opzet en met zijn huidige missie voortgezet moet worden. Daarnaast is de Commissie van oordeel dat TI Pharma een uitstekende start heeft gemaakt. Gezien de project-tijdslijnen van 10 jaar of meer, die gebruikelijk zijn in het geneesmiddelenonderzoek, zou een volgende ‘maturation’ Mid-Term Review bij voorkeur rond de 5 jaar na de start van TI Pharma uitgevoerd moeten worden.

### 2.1 Belangrijkste conclusies

#### **TI PHARMA HEEFT EEN EXCELLENTE PROJECTPORTFOLIO DIE MAATSCHAPPELIJK RELEVANTE VRAGEN ADRESSEERT**

In korte tijd is een portfolio van 47 projecten opgebouwd met 72 publieke en private partners. Deze portfolio adresseert een breed scala aan relevante biomedische vragen en vormt een ‘slimme’ mix van projecten met een therapeutische en een technologische focus. De Commissie waardeert het hierbij bijzonder dat onder de private partners een groot aantal kleine en middelgrote Nederlandse bedrijven is dat in de projectconsortia samenwerkt met academische toponderzoekers en grote multinationale ondernemingen.

Op basis van het verslag van de ISRC kan worden gesteld dat de eerste wetenschappelijke resultaten goed zijn en dat het onderzoek goed aansluit bij de maatschappelijke behoeftes die geïdentificeerd zijn in het WHO rapport ‘Priority Medicines for Europe and The World’. De Commissie meent daarom dat TI Pharma kan voorzien in concepten die bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor patiënten met aandoeningen die nu niet of slecht te behandelen zijn.

#### **TI PHARMA TREKT INTERNATIONALE INVESTERINGEN AAN VOOR NEDERLAND**

Publiek-private samenwerking, zoals die gestalte krijgt in TI Pharma, is een innovatieve manier om de samen-

werking tussen de kwalitatief hoogstaande Nederlandse universiteiten en het (internationale) bedrijfsleven te bevorderen, met maatschappelijke en economische waardecreatie als resultaat. Wereldwijd vindt de concurrentie plaats tussen ‘superstructuren’ als Cambridge (Verenigd Koninkrijk), de ‘Bay Area’ (VS), Massachusetts (VS) en Singapore. Nederland concurreert direct met deze regio’s. Uit de bijdragen aan TI Pharma van het (internationale) bedrijfsleven, ook van bedrijven die vooralsnog geen grote R&D vestigingen in Nederland hebben en die de keuze hebben om wereldwijd te investeren in onderzoek, blijkt een groot en concreet vertrouwen in dit initiatief en de Nederlandse kenniseconomie. Een bijzonder voorbeeld hiervan zijn de recente private toezeggingen van 53 miljoen euro voor matching van een mogelijke vervolgsubsidie vanuit het Fonds Economische Structuurversterking (FES) voor TI Pharma. Hiermee is TI Pharma een financieringsinstrument dat in de ogen van de Commissie een hoog rendement geeft en economische waardecreatie in Nederland realiseert.

Tevens zorgen structuren zoals TI Pharma voor een betere zichtbaarheid van kleine en middelgrote Nederlandse bedrijven op het internationale podium. Dit faciliteert infrastructuren en de vorming van partnerschappen, hetgeen directe investeringen in de sector oplevert; daarvan is de recente deal tussen GSK en Prosensa (beiden TI Pharma partners) ter waarde van ruim 455 miljoen euro een voorbeeld. Daarnaast draagt TI Pharma bij aan het scheppen van een kennis- en innovatieklimaat dat een aantrekkende werking op de vestiging van research centra van buitenlandse ondernemingen heeft (zoals recentelijk Genzyme en Danone).

#### **NEDERLAND HEEFT MET TI PHARMA EEN INTERNATIONALE ‘BEST PRACTICE’ IN HUIS OP HET GEBIED VAN PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIPS**

Nederland heeft momenteel een beleidsvoorsprong ten opzichte van andere landen op het gebied van publiek-private samenwerking voor geneesmiddelenonderzoek. Vergelijkbare projecten in andere landen, zoals de Small Business Innovation Research Grants (SBIRs) in de VS, hebben geen ‘Education & Training’ programma, partnership voorwaarden, of de mogelijkheid om gezamenlijk te leren van ‘best practices’. Interesse in het Nederlandse TI Pharma initiatief blijkt onder meer uit de belangstelling van buitenlandse overheidsinstanties voor de werkzaamheden en de organisatiestructuur van

TI Pharma. Nederland mag deze voorsprong niet verloren laten gaan. Inconsistentie in beleid vormt hier ondermeer een bedreiging voor.

---

#### **NEDERLAND KRIJGT DOOR TI PHARMA EEN STERK OPGELEIDE GROEP GENEESMIDDELENONDERZOEKERS**

---

In de TI Pharma programma's zijn zo'n 340 PhD studenten en postdocs actief. Een groot aantal jonge onderzoekers komt daarmee in aanraking met zowel de publieke als private kant van wetenschappelijk onderzoek en krijgt hierdoor een goed overzicht van de verschillende aspecten van geneesmiddelenonderzoek. Daarnaast heeft TI Pharma een sterk 'Education & Training' programma, dat in zijn vorm internationaal uniek is. Hiermee leidt TI Pharma een cohort op van 'expert' geneesmiddelenonderzoekers.

#### **2.2 Belangrijkste aanbevelingen**

De Commissie wil de volgende aanbevelingen doen die gezien moeten worden in het licht van de nog jonge geschiedenis van het instituut. Het is begrijpelijk dat een nieuw initiatief als TI Pharma nog niet op alle aspecten reeds optimaal opereert. Deze aspecten raken echter niet aan de kern van het instituut en de werkzaamheden, maar helpen om nieuwe ambities voor de toekomst te formuleren:

---

#### **NADER KWANTIFICEREN VAN DE PRESTATIE-INDICATOREN**

---

TI Pharma heeft een belangrijke en goede eerste stap gezet in het formuleren van kwaliteits- en prestatie-indicatoren. Het identificeren, testen en meten van de juiste prestatie-indicatoren en het vergelijken van de resultaten met vooraf vastgestelde doelstellingen is een continu proces waarin door de jaren heen verdere verfijning moet worden aangebracht. TI Pharma zou deze doelstellingen voor een volgende beoordelingsronde meer kwantitief kunnen stellen (bijvoorbeeld met doelen voor het aantal patenten, het aantal publicaties, het aantal spin-outs, de klinische toepassingen en nieuwe of voortgezette samenwerkingsverbanden). In samenwerking met de andere Nederlandse TTIs is een basisset van indicatoren gemaakt. TI Pharma zal deze verder moeten uitwerken. Daarnaast zal TI Pharma actief moeten volgen waar PhDs en postdocs die deel hebben genomen aan een TI Pharma project in volgende carrièrestappen terecht komen, bijvoorbeeld ook

in vergelijking met PhDs en postdocs die niet binnen TI Pharma hebben gewerkt.

---

#### **HET SCHEPPEN VAN RANDVOORWAARDEN VOOR EEN ACTIEF PORTFOLIOBEHEER**

---

Een actief portfolio-beheer bestaat uit drie elementen:

- het bouwen van de portfolio;
- het onderhouden van de portfolio;
- de 'exits' van projecten.

De 'open call' procedure werkt goed; het is een transparant systeem waarbij de toedeling van projecten niet beperkt blijft tot een selecte groep en waarbij meer dan voldoende ruimte bestaat voor nieuwe toetreders. Voor het bouwen van de portfolio zou het waardevol zijn om vooraf te bepalen welk deel van de middelen aan ieder onderzoeksthema wordt toegewezen. Dit kan leiden tot het niet toekennen van een deel van de funding in de initiële call wanneer het aantal kwalitatief hoogstaande projecten voor dat thema te gering is, en tot het opnieuw bezien van de strategie voor volgende calls.

Het is een positieve ontwikkeling dat in het 'FES 2009' voorstel van TI Pharma een drievoudig extern peer review proces als vast onderdeel van de 'open call' procedure is geformaliseerd. Deze drievoudige peer review moet in TI Pharma worden voortgezet en een integraal onderdeel vormen van de projectbeoordelingen.

Bij een brede portfolio met 47 projecten is het onvermijdelijk dat zich hier zwakke projecten tussen bevinden. De Commissie juicht het toe dat TI Pharma een actief portfolio-beheer voert. Om zwakke projecten op een goede manier af te wikkelen en om succesvolle projecten verder te versterken of buiten TI Pharma tot wasdom te laten komen is een heldere strategie noodzakelijk. De Commissie is van mening dat de kern hiervoor aanwezig is, maar dat deze verder uitgewerkt moet worden. De verschillende 'exits' voor projecten zouden voor ieder project gedefinieerd moeten worden in de vorm van een generiek kader aan procedures (dus bijvoorbeeld: beslissing om projecten die meerdere malen een laagste beoordeling hebben stop te zetten, spin-outs, voortzetting als PPP project, voortzetting binnen één van de partners, verkoop/uitkoop van IP). Bij een dergelijk actief portfolio-beheer moet ook zorgvuldig worden vastgelegd wat er gebeurt met promotietrajecten (PhD studenten) binnen de projectconsortia.

---

**VERDER OPTIMALISEREN VAN DE SAMENWERKING  
MET DE PRINCIPAL INVESTIGATORS**

---

Het succes van de projectconsortia ligt voor een belangrijk deel in handen van de Principal Investigators (PIs), met name daar waar het gaat om de interactie tussen de publieke en private partners. TI Pharma moet ernaar streven om de kennis van de PIs optimaal te benutten ten behoeve van het voortdurend verbeteren van het onder-

zoeksprogramma en voor het identificeren van strategische kansen. Daarnaast moet de communicatie met de PIs transparant zijn. Dit geldt in het bijzonder voor de projectbeoordelingen. TI Pharma dient de PIs van heldere informatie te voorzien over deze beoordelingen en de consequenties hiervan. Omgekeerd moeten de periodieke rapportages uit de consortia aan de benodigde kwaliteitseisen voldoen om als input gebruikt te kunnen worden voor een actief portfoliobeheer.

### 3. De rol van TI Pharma in het kennislandschap

De Commissie is ervan overtuigd dat TI Pharma een belangrijke bijdrage levert aan de Nederlandse kennis-economie, die kapitaal en talent naar Nederland brengt. Hierdoor is TI Pharma een goede investering van de ‘ondergrondse rijkdom’ van Nederland (FES gelden). De afwezigheid van grote multinationale (bio)farmaceutische bedrijven met een hoofdkantoor in Nederland is hierbij niet essentieel. Voor het creëren van (economische) waarde in deze sector is ook de aanwezigheid van grote lokale productiebedrijven niet noodzakelijk. De lange geschiedenis van het farmaceutisch onderzoek in Nederland blijkt relatief onafhankelijk van het eigendom van de bedrijven. Bovendien is in Nederland een succesvolle kennisinfrastructuur ontstaan waarbij een wederzijdse bestuiving plaatsvindt tussen academie en bedrijfsleven. De investeringen van de bedrijven in TI Pharma geven blijk van vertrouwen in het toekomstige succes. Succesvolle initiatieven met een lange-termijn perspectief, zoals het Belgische IMEC programma op het gebied van nano-electronica en nano-technologie dat al 25 jaar bestaat, laten dit zien. Dergelijke initiatieven zorgen ervoor dat landen of regio’s zich ontwikkelen tot internationale ‘competence hubs’. TI Pharma zal ertoe bijdragen dat Nederland op het vlak van farmaceutisch onderzoek goede kansen heeft om uit te groeien tot een dergelijke ‘hub’. De aanwezigheid van een sterke kennisbasis en de samenwerkingsverbanden tussen academie en bedrijfsleven hebben een belangrijke aanzuigende werking op investeringen, ook uit het buitenland. Dit blijkt bijvoorbeeld uit:

- de toezegging van 53 miljoen euro private matching van verschillende partners voor een mogelijke vervolgsubsidie vanuit het FES voor TI Pharma, zoals beschreven in het Life Sciences & Health FES 2009 voorstel, waarvan ruim 34 miljoen euro van buitenlandse bedrijven;
- de investeringen die plaatsvinden in kleine en middelgrote Nederlandse bedrijven door grote (buitenlandse) ondernemingen (zoals bijvoorbeeld een recente deal tussen GSK en Prosensa [beiden TI Pharma partners] ter waarde van ruim 455 miljoen euro);
- de beslissing van buitenlandse bedrijven om grote (research)vestigingen in Nederland op te zetten (Genzyme [ $>$  600 fte], Danone [550 fte]). Deze besluiten zijn mede ingegeven door de aanwezigheid van een internationaal excellente kennisinfrastructuur op farmaceutisch gebied.

De voortgezette interesse van private partijen is niet alleen een teken van vertrouwen, maar ook een aansporing voor de Nederlandse overheid om deze langdurige commitment

te matchen. Gelet op de lange doorlooptijd kunnen de resultaten dan met meer succes worden geborgd.

TI Pharma sluit uitstekend aan bij de huidige trends in het (internationale) farmaceutische bedrijfsleven, waarbinnen samenwerkingsverbanden met topuniversiteiten en jonge ondernemingen als cruciale succesfactoren voor het ontwikkelen van nieuwe producten worden gezien. De grote multinationale ondernemingen kunnen hierbij kiezen uit locaties over de hele wereld. Uit de gesprekken van de Commissie blijkt dat de actieve rol van de overheid bij het scheppen van een goed innovatieklimaat, naast inhoudelijke excellentie, een belangrijk keuzecriterium is. Wereldwijd vindt de concurrentie plaats tussen ‘superstructuren’ als Cambridge (UK), de ‘SF Bay Area’ (VS), Massachusetts (VS) en Singapore. Nederland concurreert direct met deze regio’s. Het feit dat TI Pharma een groot aantal van de leidende ondernemingen in de wereld tot zijn partners mag rekenen is een indicatie van het ontluikende succes van dit instituut en het Nederlandse geneesmiddelenonderzoek.

Bij verschillende initiatieven in andere Europese landen wordt TI Pharma gezien als een ‘best practice’ waar belangrijke lessen uit geleerd kunnen worden voor hoe een PPP op te zetten. Ook in multinationaal verband (bijvoorbeeld bij de OECD en de Deense overheid) wordt TI Pharma met belangstelling gevolgd.

#### Aanbevelingen

In het recente verleden is TI Pharma actief geweest in enkele projecten binnen het Innovative Medicines Initiative (IMI). De hefboomwerking van TI Pharma heeft een katalyserende invloed gehad op een verhoogde mate van organisatie in het veld via de projectconsortia. Helaas is TI Pharma zelf hierbij niet zo succesvol geweest als gehoopt. De Commissie ziet graag dat TI Pharma zijn activiteiten op dit terrein voortzet. Door de nieuwe verbanden die door TI Pharma worden gelegd, kunnen de onderzoekers eventueel ook gezamenlijk succesvoller zijn in Europees verband (bv. FP 7).

De recente ‘joint call’ met het ‘Centre for Translational Molecular Medicine’ (CTMM) en het ‘BioMedical Materials’ (BMM) programma wordt als een positieve ontwikkeling beschouwd. De Commissie zou TI Pharma en de andere TTIs in de sector willen aanraden om in de toekomst de samenwerking te versterken en te verdiepen. Hierbij kan men ook denken aan het oplijnen van back-office diensten en het harmoniseren van procedures en regels.

## 4. De projectportfolio

### 4.1 Waardecreatie van de portfolio

Vanuit de samenleving is er grote behoefte aan nieuwe en/of effectievere therapieën voor diverse aandoeningen. TI Pharma voorziet in nieuwe concepten die de productontwikkeling versnellen. De tijdslijnen in de sector waarin TI Pharma actief is zijn lang, in de geneesmiddelsector moet rekening worden gehouden met een looptijd van 10 jaar of langer voor projecten. De eerste voorbeelden van klinische toepassingen worden echter momenteel wel al gezien (zoals bijvoorbeeld de toepassing van nieuwe klinische protocollen die het resultaat zijn van het werk van TI Pharma). Daarnaast geeft ook het aantal publicaties (138) en de 11 patenten die zijn ingediend of in voorbereiding zijn (status medio 2009) hier blijk van. Dit alles niet-tegenstaande de lange 'lead times' in dit vakgebied en de jonge geschiedenis van het instituut. De Commissie is in hoofdstuk 3 van haar rapport uitgebreider ingegaan op de economische waarde die TI Pharma creëert en doet hierin enige aanbevelingen.

### 4.2 De portfolio

In korte tijd is een portfolio van 47 projecten opgebouwd met een groot aantal partners die een breed scala aan relevante biomedische vragen adresseert en een 'slimme mix' vormt van projecten met een therapeutische en een technische focus.

In vier jaar tijd is het aantal partners toegenomen van 16 (2005) tot 72 (2009), waarbij uitval minimaal is geweest. De Commissie vindt het van bijzondere waarde dat de portfolio een groot aantal kleine en middelgrote Nederlandse bedrijven betreft in het onderzoek. In combinatie met de aanwezigheid van verschillende grote multinationale ondernemingen creëert dit een krachtige en dynamische mix. De Commissie vindt deze samenwerking in de pre-competitieve fase uniek. Uit de gesprekken bleek dat vooral voor kleine bedrijven de mogelijkheden om toegang te krijgen tot specifieke kennis binnen de onderzoeksinstellingen en grote bedrijven een belangrijke meerwaarde is. Hiermee kan de kiem worden gelegd voor de verdere groei van deze bedrijven.

Ten behoeve van de Mid-Term Review heeft een onafhankelijke wetenschappelijke beoordeling plaatsgevonden door het International Scientific Review Committee (ISRC). Van 22 tot 24 november 2009 heeft de Commissie de gehele portfolio doorgenomen en

de wetenschappelijke kwaliteit van ieder programma tegen het licht gehouden. Op basis van het verslag van de ISRC kan worden gesteld dat de eerste wetenschappelijke resultaten zeer goed zijn en dat het onderzoek goed aansluit bij de maatschappelijke behoeftes die geïdentificeerd zijn in het WHO rapport 'Priority Medicines for Europe and The World' (zie Appendix 3).

### Aanbevelingen

De methode waarmee de portfolio is samengesteld ('open calls') werkt goed; het is een transparant systeem waarbij de toedeling van projecten niet beperkt blijft tot een selecte groep en waarbij meer dan voldoende ruimte bestaat voor nieuwe partijen om toe te treden. De werkwijze via 'open calls' laat bovendien toe om de meest kwalitatief hoogstaande projecten te selecteren. Kortom, de werkwijze van TI Pharma garandeert ten gronde zowel toegankelijkheid als kwaliteit. Het is een positieve ontwikkeling dat in het 'FES 2009' voorstel van TI Pharma een drievoudig extern peer review proces als vast onderdeel van de 'open call' procedure is geformaliseerd. Uit de gesprekken van de Commissie is gebleken dat industriële partijen geen disproportionele invloed hebben op de samenstelling van de onderzoeksprojecten en de dagelijkse gang van zaken binnen de consortia; de academische onafhankelijkheid is voldoende gegarandeerd.

Bij het bouwen van de portfolio zal het mogelijk waardevol kunnen zijn om vooraf te bepalen welk deel van de middelen aan ieder onderzoeksthema wordt toegewezen. Dit kan leiden tot het niet toekennen van een deel van de funding in de initiële call wanneer het aantal kwalitatief hoogstaande projecten voor dat thema te gering is, en tot het opnieuw bezien van de strategie voor volgende calls.

### 4.3 Opzet van de projectconsortia

De Commissie heeft veel waardering voor de snelheid waarmee de projectconsortia tot stand zijn gebracht. In korte tijd is een indrukwekkende projectportfolio opgebouwd. Het is onvermijdelijk dat een dergelijk brede portfolio, zoals TI Pharma die heeft opgebouwd, zwakere projecten bevat. De uitdaging voor de toekomst is om hier op een effectieve manier mee om te gaan en tijdig keuzes te maken. TI Pharma dient hierbij overigens rekening te houden met zijn contractuele verplichtingen in termen van financiering (bv. voor vierjarige promotietrajecten).

### Aanbevelingen

In de projectovereenkomsten zou meer aandacht besteed kunnen worden aan ‘exits’. Dit heeft bijvoorbeeld betrekking op hoe er wordt omgegaan met zaken als intellectueel eigendom, maar ook met hoe wordt omgegaan met projectconsortia die van onvoldoende kwaliteit zijn. De Commissie is van mening dat de kern voor een eenduidige strategie aanwezig is, maar dat dit verder uitgewerkt moet worden. Een voorbeeld zou kunnen zijn dat TI Pharma een generiek kader ontwikkelt met kwantitatieve en kwalitatieve criteria voor juiste besluitvorming, dat gebruikt kan worden op ‘beslismomenten’ of voor ‘exits’ van projecten. Voorbeelden van ‘beslismomenten’ of ‘exits’ zijn:

- het beëindigen van een project wegens onvoldoende kwaliteit;
- het voortzetten van (delen van) een project in een nieuwe onderneming (‘spin off’);
- het voortzetten van het consortium in nieuwe of uitgebreide vorm;
- het verkopen of uitkopen van patenten;
- het overdragen van het gehele project aan de industriële of academische partner.

Veel projecten in de portfolio hebben een translationeel karakter vanwege het betrekken van academische en klinische groepen bij het onderzoek. De Commissie vindt dat dit translationele karakter verder versterkt kan worden door het opnemen van meer onderzoekers met een MD/PhD achtergrond (‘gepromoveerde artsen’) in het onderzoeksprogramma.

### 4.4 Portfoliobeheer

TI Pharma heeft een actief en goed doordacht portfoliobeheer. De Commissie waardeert de periodieke beoordeling van de projecten positief (waarbij projecten op een schaal van A [hoogste score] tot D [laagste score] worden gescoord). In de laatste beoordelingsronde van 47 projecten hebben 15 projecten een ‘A’ gescoord en 2 projecten een ‘D’. Zoals te verwachten binnen een instituut van deze omvang bevinden zich ook zwakkere projecten in de portfolio.

### Aanbevelingen

In de toekomst moet onverminderd gestreefd worden naar het ‘belonen’ van excellente consortia en het discontinueren of inkrimpen van projecten die van onvoldoende kwaliteit zijn. Criteria moeten worden vastgesteld die dit proces begeleiden en de uitvoering garanderen. De Commissie is verder van mening dat het portfoliobeheer nog effectiever zou kunnen worden door de PIs van heldere informatie te voorzien over de opbouw en de resultaten van de beoordelingen en de consequenties hiervan. Daarnaast kan een generiek kader voor ‘beslismomenten’ en ‘exits’ van projecten waardevol zijn (zie 4.3). Bij een dergelijk actief portfoliobeheer moet ook zorgvuldig worden vastgelegd wat er gebeurt met promotietrajecten binnen de projectconsortia en hoe funding die vrijvalt ingezet kan worden voor andere projecten.

### 4.5 Belang van de projectportfolio voor de opleiding van onderzoekers

In de life sciences sector vindt een groot deel van de training op de werkvloer plaats. De publiek-private samenwerkingsvorm van TI Pharma, verder versterkt door het uitstekende opleidingsprogramma, leidt tot een cohort jonge onderzoekers dat meer uitgebreide ervaring zal opdoen in het geneesmiddelenonderzoek in een brede context. De specifieke opleidingsaanpak van TI Pharma (zie hoofdstuk 5) zorgt er immers voor dat de jonge onderzoekers, naast een diepe betrokkenheid bij hun eigen onderzoeksonderwerp, een holistische blik ontwikkelen op het proces van farmaceutisch onderzoek, ontwikkeling en implementatie zoals dit in de industriële wereld plaatsvindt. Met de voortzetting en uitbreiding van de activiteiten van TI Pharma kan in Nederland op die manier een kritische massa worden gecreëerd van onderzoekers die uitdagingen aankunnen in relatie tot de vele facetten die de waardeketen in de life sciences sector kent. Hierbij is het echter wel belangrijk dat Nederland erin slaagt om deze talenten te binden door, ook in internationaal perspectief, aantrekkelijke en blijvende kansen op het gebied van geneesmiddelenonderzoek en ontwikkeling te bieden; zowel in de publieke als de private sector.

## 5. Education & Training

Het 'Education & Training' programma is een sterk aspect van TI Pharma, dat in zijn vorm uniek is. Met het programma vult TI Pharma, ook in internationaal perspectief, een belangrijk hiaat in het opleidingsprogramma voor biomedisch onderzoekers. Dit wordt onderschreven door het ISRC rapport. De Commissie spreekt dan ook de hoop uit dat TI Pharma de succesvolle Education & Training portfolio consolideert en verder uitbouwt.

De combinatie van de TI Pharma projectconsortia waarin onderzoekers 'on the job' worden getraind, en het opleidingsprogramma zelf zorgen voor een nieuw opgeleide generatie van biomedische onderzoekers die vertrouwd is met de verschillende aspecten van geneesmiddelenonderzoek in academie en bedrijfsleven. De gehele waardeketen van het farmaceutisch onderzoek komt daarbij aan bod: discovery, klinisch onderzoek, diagnostische technieken, implementatie van regulatoire trajecten etc. Dit creëert voor PhD studenten en postdocs een unieke blik op de verschillen en overeenkomsten tussen het werken in een academische en in een private omgeving. Uit de gesprekken die de Commissie heeft gehad met PhD studenten en postdocs blijkt dat het 'Education & Training' programma ook door hen als positief wordt beoordeeld.

### Aanbevelingen

De Commissie is positief gestemd over de kwaliteit en diversiteit van de promovendi en postdocs die actief zijn in het onderzoek. Het is daarom de verwachting van de Commissie dat TI Pharma een uitstekend cohort van PhD studenten en postdocs zal opleiden. TI Pharma levert hierbij voor Nederland een belangrijke meerwaarde. Het opleiden van jong talent en het vasthouden van dit talent is één van de belangrijkste succesfactoren voor deze sector. TI Pharma zou in overweging moeten nemen of zij (mede) een rol kan spelen in het ondersteunen van PhD studenten en postdocs bij het identificeren van carrièremogelijkheden nadat een project ten einde loopt. Initiatieven zoals de 'Industrial Day' die TI Pharma organiseert zijn hier goede voorbeelden van. De Commissie beveelt TI Pharma daarnaast aan om goed te volgen wat de volgende carrièrestappen van de TI Pharma fellows zijn. Dit is ook een maat waarmee het succes van TI Pharma kan worden gemeten.

## 6. Governance & coördinatietaken

### 6.1 Algemeen

Het kantoor van TI Pharma in Leiden is, zeker gezien de aard en omvang van het programma, van hoge kwaliteit en op een efficiënte wijze georganiseerd. De Commissie stelt vast dat de administratieve lasten hierdoor beperkt zijn, zonder verlies van de mogelijkheden voor noodzakelijke controle. De verschillende benodigde competenties zijn binnen het kantoor aanwezig en het kantoor heeft een uitgebreid netwerk in het nationale en internationale farmaceutische veld.

Het kantoor van TI Pharma vervult een belangrijke spilfunctie in het programma en heeft dit in de eerste fase van TI Pharma op een goede manier uitgewerkt. De managementondersteuning vanuit het TI Pharma kantoor wordt door de PIs waarmee is gesproken als goed beoordeeld. Ook de diverse activiteiten die het kantoor organiseert (zoals de Workshops en de Spring Meeting) worden door de onderzoekers als positief beoordeeld. Ze zijn ervan overtuigd dat de betreffende activiteiten niet alleen een positieve impact hebben op hun huidige werkzaamheden, maar dat ze tevens hun loopbaanperspectieven ten goede komen.

#### Aanbevelingen

Alhoewel de samenwerking tussen het kantoor en de PIs in het algemeen goed is, moet TI Pharma ernaar blijven streven om de kennis van de PIs optimaal te benutten en instituutsbreed te ontsluiten, ten behoeve van het voortdurend verbeteren van het onderzoeksprogramma en voor het identificeren van strategische kansen. Daarnaast moet de communicatie met de PIs transparant zijn. Dit geldt in het bijzonder voor de projectbeoordelingen. TI Pharma dient de PIs van heldere informatie te voorzien over deze beoordelingen en de consequenties hiervan. Omgekeerd moeten de periodieke rapportages uit de consortia aan de benodigde kwaliteitseisen voldoen om als input gebruikt te kunnen worden voor een actief portfolio-beheer. De Commissie legt hierbij nadruk op het behoud van doelgerichte administratieve lasten die eenvoudig, licht en efficiënt gehouden moeten worden voor de onderzoekers.

### 6.2 Prestatie-indicatoren

De Commissie is van mening dat TI Pharma goed op weg is om zijn 'indicatoren voor succes' (Kamerstuk bijlage bij 30502, nr. 5) te behalen. De activiteiten van het kan-

toor zijn in lijn met de missie en doelstellingen en dragen bij aan de verwezenlijking hiervan. Op de 'indicatoren voor succes' die nu, of op korte termijn, gehaald dienen te worden laat TI Pharma goede resultaten zien (bijvoorbeeld het aantal publicaties, de rol van Priority Medicines en de samenwerking in consortia). Zoals bekend zijn de planningscycli in de ontwikkeling van geneesmiddelen lang. In het algemeen vraagt het 10 jaar: de minimale tijd om van een idee tot een product te komen in deze sector. TI Pharma komt net uit de opstartfase en moet daarom in dit licht worden beoordeeld. Deze vroege fase maakt het mogelijk voor de Commissie om aanbevelingen te doen die nuttige invloed zullen hebben op de volgende fase van TI Pharma.

#### Aanbevelingen

TI Pharma heeft een belangrijke en goede eerste stap gezet in het formuleren van kwaliteits- en prestatie-indicatoren. Het vinden, testen en meten van de juiste prestatie-indicatoren is een continu proces waarin voortdurend verfijning moet worden aangebracht. TI Pharma zou deze doelstellingen voor een volgende beoordelingsronde meer kwantitief kunnen stellen (bijvoorbeeld voor het aantal patenten, het aantal publicaties, het aantal spin-outs, de klinische toepassingen en nieuw gestarte of voortgezette samenwerkingsverbanden). In samenwerking met andere TTIs is een basisset van indicatoren samengesteld. TI Pharma zal deze verder moeten uitwerken en kwantificeren. Daarnaast zal TI Pharma actief moeten volgen waar PhD studenten en postdocs die hebben deelgenomen aan een TI Pharma project terecht komen in volgende carrièrestappen. Dit moet niet enkel bij wijze van impactanalyse plaatsvinden maar ook om aldus het gegroeide 'alumni-netwerk' blijvend actief te kunnen inschakelen in de 'TI Pharma community'.

Om de samenwerking in het rode life sciences veld verder te stimuleren zou TI Pharma in de toekomst kunnen overwegen om met andere publiek-private instituten back-office taken en infrastructuur te delen. De Commissie heeft de bereidheid om dit te bestuderen en, waar opportuun, ook te implementeren vastgesteld bij het management. Zo kan een geharmoniseerd raamwerk worden opgezet voor procedures en regels op het gebied van onder meer human resources, de financiële administraties en vergelijkbare ondersteunende taken.

# TI Pharma Mid-Term Review Final Report

JANUARY 2010

This is a translation into English of the original report written in Dutch

# 1. Introduction

## 1.1 About this report

The Executive Board of TI Pharma has appointed an independent Mid-Term Review Committee to determine the degree to which TI Pharma is on its way towards accomplishing its objectives (Appendix 1, 2). The “success criteria” are an important starting point in this regard. This report contains the Committee’s findings and provides recommendations for the future of TI Pharma.

In consultation with the departments concerned (the Ministry of Health, Welfare and Sport, the Ministry of Education, Culture and Science and the Ministry of Economic Affairs), the Committee comprised the following members:

- Prof. C.P. Veerman, PhD (chair), chair of the Meta-evaluation Committee Scientific Research Quality Assurance (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences) and former minister of Agriculture, Nature and Food Quality;
- Prof. Ir. K. Debackere, PhD, General Manager/Member of the Management Board, KU Leuven;
- Mr. C.J.A. van Lede, former CEO of AkzoNobel, former chair of the Federation of Netherlands Industry (VNO);
- L.H.T. van der Ploeg, PhD, Sr. Vice President, Abraxis Biosciences, former Vice President and Site head Merck Boston, Merck Sharpe and Dohme;
- Prof. H.A. Struijker Boudier, PhD, professor of Pharmacology, Maastricht University.

## 1.2 Sources for the Mid-Term Review

To conduct its review, the Committee collected various documents and reports from and about TI Pharma, and conducted interviews with Principal Investigators (PIs), senior researchers, PhD students, postdocs, representatives of public and private partners and TI Pharma staff. For its scientific assessment of the project portfolio, the Mid-Term Review Committee consulted the report from the independent International Scientific Review Committee (ISRC) of TI Pharma and held discussions with its members (Appendix 3).

## 1.3 Structure of this report

The Committee has chosen to write a concise report which clearly underlines its main findings and conclusions. This report begins with the most important conclusions and the Committee’s recommendations for the further strengthening of TI Pharma. Specifics of its findings then follow: the role of TI Pharma in the Dutch knowledge landscape, its project portfolio, the “Education & Training” program and the governance and coordination responsibilities. Each section concludes with concrete recommendations.

The contents of this report are supported by all members of the Committee. The Committee is prepared to explain its findings in more detail.

## 2. Conclusions and recommendations

TI Pharma is well on its way towards meeting its objectives and fulfilling its success criteria. The Committee is of the opinion that TI Pharma is an excellent addition to the Dutch knowledge economy. The organization delivers “value for money” and is thus, relatively speaking, a low-cost investment. TI Pharma is a unique link between universities, research institutes and large and small (bio)pharmaceutical companies, a link that is necessary for pharmaceutical research in the Netherlands. The Committee is unanimous in its opinion that TI Pharma – as it is today, and with its current mission – must continue. The Committee also concludes that TI Pharma has made an excellent start. Considering the project timelines of 10 years or more, which are common in pharmaceutical research and development, the next “maturation” Mid-Term Review should preferably be conducted about 5 years after TI Pharma’s start-date.

### 2.1 Main conclusions

---

#### **TI PHARMA HAS AN EXCELLENT PROJECT PORTFOLIO THAT ADDRESSES SOCIETAL NEEDS**

---

In just a short period, a portfolio of 47 projects has been built with 72 public and private partners. This portfolio addresses a wide range of relevant biomedical questions and comprises a “smart” mix of projects with therapeutic and technological focus. The Committee commends the fact that in the midst of the private partners a large number of small and medium-sized Dutch companies are cooperating in project consortia with top academic researchers and large multinational companies.

From the ISRC’s report it can be concluded that the first scientific results are solid, and that the research corresponds closely with the public health needs identified in the WHO “Priority Medicines for Europe and the World” report. The Committee is thus of the opinion that TI Pharma can supply concepts that contribute to the development of new medicines for patients with diseases that are currently untreatable or where available treatment is insufficient.

---

#### **TI PHARMA ATTRACTS INTERNATIONAL INVESTMENT TO THE NETHERLANDS**

---

Public-private partnership, such as that realized in TI Pharma, is an innovative approach to advancing cooperation between high-quality Dutch universities and

(international) industry, with social and economic value creation as the result. Global competition pivots around “super structures” like Cambridge (United Kingdom), “the Bay Area” (USA), Massachusetts (USA) and Singapore. The Netherlands competes directly with these regions. The contributions from the (international) business community to TI Pharma, including companies that up to now have had no R&D locations in the Netherlands and which invest in research worldwide, reveals a deep and solid trust in this initiative and in the Dutch knowledge economy. A particular example of this can be found in the recent private commitments of more than 53 million Euros in matching funds for a possible follow-on subsidy from the “Fonds Economische Structuurversterking (FES)” (Economic Structure Enhancing Fund) for TI Pharma. In the eyes of the Committee, TI Pharma is a financing instrument with a high return, realizing economic value creation in the Netherlands.

At the same time, structures like TI Pharma ensure better visibility for small and medium-sized Dutch companies on the international stage. This facilitates infrastructures and the building of partnerships, delivering direct investments in the sector; the recent deal between GSK and Prosensa (both TI Pharma partners), valued at about 455 million Euros, is a good example. Next to this, TI Pharma contributes to the creation of a knowledge and innovation environment that entices foreign companies to set up research centers here (such as, recently, Genzyme and Danone).

---

#### **WITH TI PHARMA, THE NETHERLANDS HAS AN INTERNATIONAL “BEST PRACTICE” OF PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP IN HOUSE**

---

Compared to other countries, the Netherlands is currently at the forefront of public-private partnership in pharmaceutical research. Similar projects in other countries, such as the Small Business Innovation Research Grants (SBIRs) in the USA, have no “Education & Training” programs, partnership conditions, or possibilities to collectively learn from each others’ “best practices”. Interest in the Dutch TI Pharma initiative is demonstrated in part by foreign government interest in the activities and organizational structure of TI Pharma. The Netherlands should not lose its lead. Policy inconsistencies are among the issues that constitute a threat to this lead.

---

**THROUGH TI PHARMA, THE NETHERLANDS GAINS  
A HIGHLY-TRAINED GROUP OF PHARMACEUTICAL RESEARCHERS**

---

About 340 PhD students and postdocs participate in TI Pharma programs. A large number of young researchers, therefore, are coming into contact with both the public and private sides of scientific research, receiving a good overview of the various aspects of pharmaceutical research. On top of this, TI Pharma has a strong “Education & Training” program that is unique in the world. As such, TI Pharma is training a cohort of “expert” pharmaceutical researchers.

**2.2 Main recommendations**

The Committee makes the following recommendations, which should be taken in light of the still young institute. It is understandable that a new initiative like TI Pharma has not yet fine-tuned all aspects of its operation. Such matters in no way affect the core of the institute and its activities, but addressing them will help TI Pharma develop new ambitions for the future:

---

**FURTHER QUANTIFICATION OF THE PERFORMANCE INDICATORS**

---

TI Pharma has made an important first step in the development of quality and performance indicators. The identification, testing and measuring of accurate performance indicators and the comparison of results with goals that had been previously set is a continuous process which requires continuous refinement. TI Pharma should better quantify its objectives before the next evaluation round (e.g. goals for the number of patents, publications, spin-outs, clinical applications and new or continued partnerships). In cooperation with the other Dutch Top Institutes, a basic set of indicators has been made. TI Pharma should expand upon these. TI Pharma should also actively monitor the career progress of PhDs and postdocs who have been involved in a TI Pharma project, and, for example, include comparisons with PhDs and postdocs who have not worked within TI Pharma.

---

**ESTABLISHMENT OF THE PRECONDITIONS  
FOR ACTIVE PORTFOLIO MANAGEMENT**

---

Active portfolio management consists of three elements:

- the development of the portfolio;
- the maintenance of the portfolio;
- the project “exits”.

The “open call” procedure works well; it is a transparent

system in which the allocation of projects is not limited to a select group of partners and in which more than enough room exists for new entrants. The development of the portfolio will benefit from the allocation of funds to each research theme before the “open call”. This can result in a portion of the funds for the initial call remaining undistributed if the number of high-quality projects for that theme is too low, and thus to the reassessment of the strategy for subsequent calls.

The anchoring of a threefold external peer review process in the “open call” procedure that was outlined in TI Pharma’s FES 2009 proposal is a positive development. This threefold peer review should be pursued by TI Pharma, forming an integral part of project assessment.

It is inevitable that within a broad portfolio of 47 projects some weak projects are found. The Committee welcomes the fact that TI Pharma carries out active portfolio management. A clear strategy is necessary, one that terminates weak projects properly, reinforces successful projects and nurtures them to grow outside the bounds of TI Pharma. The Committee is of the opinion that the core of this strategy does exist, but that it must be further developed. The various “exits” for projects should be defined for each project in the form of a general procedural framework (which addresses, e.g., when to terminate projects that have had multiple poor reviews, spin-outs, continuation as public-private partnership project, continuation within one of the partners, sale/buyout of intellectual property). Such active portfolio management must also determine what occurs with PhD tracks within project consortia.

---

**ENHANCED COOPERATION WITH PRINCIPAL INVESTIGATORS**

---

To a large extent, the Principal Investigators are responsible for the success of the project consortia, particularly for their work in the interaction between the public and private partners. TI Pharma should therefore strive to utilize the knowledge of the PIs as much as possible to support the continuous improvement of the research program and the identification of strategic opportunities. Communication with the PIs must also be transparent. This is particularly important for project assessment. TI Pharma should provide the PIs with clear information about these assessments and their consequences. On the other hand, regular reports from consortia should meet mandatory quality standards so that the reports can contribute to active portfolio management.

### 3. TI Pharma's role in the knowledge landscape

The Committee is convinced that TI Pharma makes an important contribution to the Dutch knowledge economy, bringing both capital and talent into the country. Thus TI Pharma is a good investment for the Dutch natural gas revenues (FES fund). The shortage of large multinational (bio)pharmaceutical companies with headquarters in the Netherlands is not essential in this regard. The presence of large, local manufacturing companies is also not mandatory for the creation of (economic) value in this sector. The long history of pharmaceutical research in the Netherlands has emerged to a large extent outside of the walls of commercial companies. Furthermore, a successful knowledge infrastructure has materialized which encourages cross-pollination between academia and industry. Company investments in TI Pharma evidence their trust in future success. Successful initiatives with long-term perspectives, like the 25-year-old Belgian IMEC program in nano-electronics and nano-technology, make this clear. Similar initiatives thus ensure that countries or regions develop into international "competence hubs". TI Pharma will help the Netherlands seize its opportunity to become such a "hub" for pharmaceutical research. The presence of strong knowledge foundations and the cooperation between academia and industry have a way of pulling in investments, including those from abroad. This is evidenced in:

- the 53 million Euro commitment of matching funds from private partners for a possible follow-on subsidy from the FES fund for TI Pharma, as described in the Life Sciences & Health 2009 FES proposal, – 34 million Euros of which comes from foreign companies;
- the investments that have been made in small and medium-sized Dutch companies by large (foreign) companies (e.g. the recent deal between GSK and Prosensa, both TI Pharma partners, valued at about 455 million Euros);
- foreign companies' decisions to locate large (research) facilities in the Netherlands (Genzyme: >600 FTE, Danone: 550 FTE). These decisions are partly motivated by the presence of an internationally-excellent knowledge infrastructure in pharmaceuticals.

The continued interest of private parties is not only a sign of their confidence, but also an incentive for the Dutch government to match these long-term commitments. Taking the long throughput time into account

will better secure the success of the results. TI Pharma coincides nicely with current trends in the (international) pharmaceutical industry, where cooperation with leading universities and young enterprises is seen as a crucial success factor in the development of new products. As such, large multinational companies can choose from a number of locations across the world. It became clear in the Committee's deliberation that an active governmental role in the development of a solid innovation environment, next to inherent excellence, is an important factor in such decisions. Global competition pivots around "super structures" like Cambridge (United Kingdom), "the Bay Area" (USA), Massachusetts (USA) and Singapore. The Netherlands competes directly with these regions. The fact that TI Pharma can count many globally-leading companies among its ranks indicates the burgeoning success of this institute and of Dutch pharmaceutical research.

Various initiatives in other European countries view TI Pharma as a "best practice" from which important lessons can be learned about how to establish a PPP (e.g. by the OECD and the Danish government).

#### Recommendations

Recently TI Pharma participated in a number of projects within the Innovative Medicines Initiative (IMI). TI Pharma's leverage, via the project consortia, had a catalytic effect, increasing the degree of organization in the field. Unfortunately, TI Pharma itself was not as successful in this as had been hoped. The Committee would very much like to see TI Pharma continue its activities in this area. Through the new ties that TI Pharma has made, researchers may be able to work together more successfully in the European context (e.g. FP 7).

The recent "joint call" with the Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) and the BioMedical Materials (BMM) program is seen as a positive development. The Committee would like to recommend that TI Pharma and other TTIs in the sector strengthen and deepen their cooperation. Thus can attention also be paid to the alignment of back-office services and the harmonization of procedures and regulations.

## 4. The Project portfolio

### 4.1 The portfolio's creation of value

Society is in serious need of new and/or more effective therapies for various diseases. TI Pharma responds to this with new concepts that accelerate product development. The timelines in the sector in which TI Pharma works are long; projects in the pharmaceutical sector must be prepared for periods of 10 years or more. The first examples of clinical applications are already visible (such as the application of new clinical protocols which have arisen from the work of TI Pharma). The number of publications (138) and patents that are pending or being prepared (11 as of mid-2009) are also evidence of this. And all of this notwithstanding the long “lead times” in the field and the young history of the institute. In chapter 3 of this report, the Committee has detailed the economic value that TI Pharma creates and makes recommendations in that regard.

### 4.2 The portfolio

In just a short period, a portfolio of 47 projects has been built with 72 public and private partners which addresses a wide range of relevant biomedical questions and comprises a “smart” mix of projects with therapeutic and technological focus.

In four years' time the number of partners has grown from 16 (2005) to 72 (2009), with very few dropping out. The Committee applauds the fact that the portfolio involves a large number of small and medium-sized Dutch companies in the research projects. In combination with the presence of various large multinational companies, this fosters a powerful and dynamic mix. The Committee finds such cooperation in the pre-competitive phase unique. From its deliberations it is clear that the possibilities for small companies to gain access to specific knowledge within research institutes and large companies is of enormous added value. Thus are the seeds sown for the continued growth of these companies.

For the purposes of this Mid-Term Review, an independent scientific review has been conducted by the International Scientific Review Committee (ISRC). Between November 22nd and 24th, 2009, the Committee examined the entire portfolio and assessed the scientific quality of each program. Based on the ISRC's report, it can be concluded that the first scientific results are solid, and that the research corresponds with the societal needs identified in

the WHO “Priority Medicines for Europe and the World” report (Appendix 3).

### Recommendations

The “open call” procedure works well; it is a transparent system in which the allocation of projects is not limited to a select group and in which more than enough room exists for new entrants. The “open call” process also enables the selection of the highest-quality projects. In short, TI Pharma's process guarantees the fundamentals of both accessibility and quality. The anchoring of a threefold external peer review process in the “open call” procedure that was outlined in TI Pharma's FES 2009 proposal is a positive development. In its deliberations, the Committee has concluded that the industrial parties do not have a disproportionate influence on the make-up of the research projects, nor on the daily business routine within the consortia; academic autonomy is well secured.

The development of the portfolio will benefit from the allocation of funds to each research theme before the “open call”. This can result in a portion of the funds for the initial call remaining undistributed if the number of high-quality projects for that theme is too low, and thus to the reassessment of the strategy for subsequent calls.

### 4.3 Set-up of the project consortia

The Committee recognizes the speed with which the project consortia have been established. In a short time, an impressive project portfolio has been built. It is inevitable that within such a broad portfolio, such as that which TI Pharma has built, weaker projects are found. The challenge for the future is to approach such situations in an effective way and to make timely choices. In terms of funding, TI Pharma must take contractual obligations into account (e.g. for four-year PhD tracks).

### Recommendations

More attention can be paid to “exits” in the project agreements. This, for example, relates to matters such as how intellectual property is handled, but also to how to deal with project consortia that do not meet quality standards. The Committee is of the opinion that the core of this strategy does exist, but that it must be further developed. One way to do this could be the development of a general framework of quantitative and qualitative criteria for accurate decision-making, which can be used at

“decision moments” or for project “exits”. Examples of “decision moments” or “exits” include:

- the termination of a project due to insufficient quality;
- the continuation of (parts of) a project in a new undertaking (“spin off”);
- the continuation of the consortium in a new or expanded form;
- the sale or buyout of patents;
- the transfer of an entire project to an industrial or academic partner.

Many projects in the portfolio have a translational character due to the involvement of academic and clinical groups in the research. The Committee believes that this translational character can be further improved by taking on more researchers with both an MD and PhD background in the research program.

#### 4.4 Portfolio management

TI Pharma’s portfolio management is active and well thought-out. The Committee supports the regular assessment of the projects (in which projects are scored on a scale of A (highest) to D (lowest)). In the most recent round of assessments of the 47 projects, 15 projects scored an “A” and 2 a “D”. It can be expected that in an institute of this size some weaker projects will exist.

#### Recommendations

In the future, efforts should continue to “reward” excellent consortia and discontinue or scale down projects that are of insufficient quality. Criteria should be established to guide this process and guarantee its execution.

Furthermore, the Committee is of the opinion that the portfolio management can become even more effective by providing PIs with clear information about the development and the results of the assessments and their consequences. This will benefit from a general framework for “decision moments” and “exits” of projects (see 4.3). With such active project management, careful determination must be made as to what happens with PhD tracks within the project consortia and how available funding can be allocated to other projects.

#### 4.5 Importance of the project portfolio for the education of researchers

A significant amount of training in the life sciences sector occurs on the work floor. The public-private partnership of TI Pharma, strengthened by an excellent education program, is resulting in a cohort of young researchers who – trained in this broad context – are gaining more wide-ranging experience in pharmaceutical research. The specific educational approach of TI Pharma (see chapter 5) ensures that the young researchers, next to their intense involvement in their own research topics, develop a holistic view of the process of pharmaceutical research and development as it occurs in the industrial world. With the continuation and expansion of TI Pharma’s activities, a critical mass of researchers will thus be built in the Netherlands, researchers who can take on the challenges that are found along the many facets of the value chain in the life sciences. It is therefore essential that the Netherlands works to retain such talent, also within an international context, by offering attractive and lasting opportunities in pharmaceutical research and development, as much in the public as in the private sector.

## 5. Education & Training

The “Education & Training” program is a strong aspect of TI Pharma, unique in its configuration. With the program, TI Pharma fills a major – and international – gap in the education of biomedical researchers. This is underscored in the ISRC report. The Committee expresses its hope that TI Pharma consolidates and continues to build upon the success of the Education & Training portfolio.

The combination of the TI Pharma project consortia, in which researchers receive “on the job” training, and the education program itself establishes a new, well-educated generation of biomedical researchers who are familiar with the various aspects of pharmaceutical research in both academia and industry. The entire value chain of pharmaceutical research is addressed: discovery, clinical research, diagnostic techniques, regulatory affairs, etc. PhD students and postdocs gain unique experience in the differences and similarities between working in academic and private environments. The Committee’s con-

versations with PhD students and postdocs confirmed the importance of the “Education & Training” program.

### Recommendations

The Committee commends the quality and diversity of the doctorates and postdocs who are active in the research. It is therefore the expectation of the Committee that TI Pharma educates an excellent cohort of PhD students and postdocs. TI Pharma thus delivers important added value for the Netherlands. The education of young talent and the retention of that talent is one of the most important success factors for this sector. TI Pharma should consider whether it can (jointly) play a role in the support of PhD students and postdocs in the identification of career possibilities once a project has ended. The Committee recommends that TI Pharma also closely follow the career paths of TI Pharma fellows. This is also a way to measure the success of TI Pharma.

## 6. Governance & coordination responsibilities

### 6.1 General

Especially considering the nature and scope of the program, TI Pharma's office in Leiden is first-rate and efficiently organized. The Committee notes that the administrative burden is limited as a result, without a loss of the possibilities for necessary supervision. The various competencies required are available within the office and the office has an extensive network in the national and international pharmaceutical field.

TI Pharma's office plays a pivotal role in the program, a role that TI Pharma worked out during its first phase. The PIs' review of management support from the TI Pharma office is good. The various activities that the office organizes (such as the Workshops and the Spring Meeting) are rated highly by the attendees. They are convinced that these activities not only impact current activities in a positive way, but also benefit their career prospects.

#### Recommendations

Although in general the cooperation between the office and the PIs is good, TI Pharma should continue to work to use the knowledge of the PIs in the best possible way and to apply this knowledge institute-wide to aid continued improvements to the research program and the identification of strategic opportunities. Furthermore, communication with the PIs must also be transparent. This is particularly important for project assessment. TI Pharma should provide the PIs with clear information about these assessments and their consequences. On the other hand, regular reports from the consortia should meet mandatory quality standards so that the reports can contribute to active portfolio management. The Committee therefore emphasizes the need for maintaining goal-oriented administrative processes that are kept simple, light and efficient for researchers.

### 6.2. Performance indicators

The Committee is of the opinion that TI Pharma is on the right track towards meeting its "success criteria" (Parliamentary paper appendix 30502, nr. 5). Office

activities are in line with the mission and objectives and contribute to their fruition. TI Pharma is showing good results on the "success criteria" that should now, or soon, be reached (e.g. the number of publications, the role of Priority Medicines and cooperation within consortia). It is well-known that the planning cycle in the development of pharmaceuticals is long. In general, it takes 10 years: the minimum time needed in this sector to turn an idea into a product. TI Pharma is just coming out of the start-up phase and must therefore be assessed in that light. This early phase makes it possible for the Committee to make recommendations that will be useful for the subsequent phases of TI Pharma.

#### Recommendations

TI Pharma has made an important first step in the development of quality and performance indicators. The identification, testing and measuring of accurate performance indicators and the comparison of results with goals that had been previously set is a continuous process which requires continuous refinement. TI Pharma should better quantify its objectives before the next evaluation round (e.g. goals for the number of patents, publications, spin-outs, clinical applications and new or continued partnerships). In cooperation with the other Dutch TTIs, a basic set of indicators has been made. TI Pharma should expand upon and further quantify these. TI Pharma should also actively monitor the career progress of PhDs and postdocs who have been involved in a TI Pharma project. This should not only take place by way of impact analyses but also through continued engagement of the growing "alumni network" in the "TI Pharma community".

In order to further encourage cooperation in the red life sciences field, TI Pharma should consider sharing back-office tasks and infrastructure with other public-private institutes in the future. The Committee found the TI Pharma management willing to investigate this possibility and, where appropriate, to take action. A harmonized framework would thus be built for procedures and regulations in the areas of human resources, finance and other such supportive tasks.

## Appendix 1

# Extract from the Terms of Reference for the TI Pharma Mid-Term Review Committee

### Purpose of the Mid-Term Review 2009-2010

The main objective of the Mid-Term Review 2009-2010 is to identify to what extent TI Pharma is achieving its mission. In particular, performance will be evaluated in relation to the indicators for success and objectives of TI Pharma.

### The Mid-Term Review Committee

The Executive Board institutes a Mid-Term Review Committee as an advisory body. The Mid-Term Review Committee will evaluate the performance and assess progress of TI Pharma in relation to its objectives and indicators for success. In addition, the Mid-Term Review Committee will make recommendations to the Executive Board on what actions TI Pharma can undertake to remove barriers and/or improve processes in order to achieve the objectives and indicators for success while keeping in mind the available resources and the regulatory framework of TI Pharma. The Mid-Term Review Committee will consider the different aspects of TI Pharma in the context of the entire institute (a 'holistic' approach). As such, the critical evaluation of the added value of the overall setup of TI Pharma is ensured. The specific tasks of the Mid-Term Review Committee are outlined in this document.

### Composition of the Mid-Term Review Committee

The Mid-Term Review Committee shall consist of at least three members. The members shall reflect a balanced representation of expertise from academia, industry and public health organizations. Collectively, the Mid-Term Review Committee members shall have the (scientific) competencies and expertise covering the drug development process, governance process and strategic overview needed to assess the achievements of TI Pharma. Members participate in the Mid-Term Review Committee in their individual capacity and commit themselves to discuss questions put forward and provide advice in their relevant fields of expertise to the best of their ability. The Members and the Chair of the Mid-Term Review Committee are appointed by the Executive Board of TI Pharma for the period of the Mid-Term review to be held in winter 2009-2010.

### Tasks of the Mid-Term Review Committee

The members of the Mid-Term Review Committee should assess the aspects which are essential to realize TI Pharma's mission and objectives. Among these are at least:

- governance & policy;
- steering & coordination activities of TI Pharma office;
- education & training;
- the project portfolio;
- output & value creation.

The in-depth scientific assessment of the project portfolio will be made by the International Scientific Review Committee of TI Pharma and as such will be part of the Mid-Term Review.

### Meetings

The Mid-Term Review Committee will meet at least once. The meeting will be held in The Netherlands. A provisional agenda shall be drawn up by the Chair, together with the secretary. The Mid-Term Review Committee may invite non-member experts to participate in its meetings for advice.

By invitation of the International Scientific Review Committee of TI Pharma (ISRC) the Mid-Term Review Committee may attend meetings of the ISRC as observer.

### Report

The Mid-Term Review Committee shall provide its advice to the Executive Board in written form no later than January 31, 2010. The report to the Executive Board is the result of the assessment process and provides conclusions of the evaluation, lessons learned and recommendations for improvement. This advice should represent the consensus view of the Mid-Term Review Committee. However, in the event that a consensus cannot be found, for whatever reason, individual members may request to have divergent views recorded.

### Transparency of the Mid-Term Review process

Representatives and others present at meetings of the Mid-Term Review Committee shall respect the confidential character of the discussions. TI Pharma will make public the names of the members of the Mid-Term Review

Committee via the TI Pharma website. The Mid-Term Review Committee's report shall be published on the website of TI Pharma unless the Executive Board decides otherwise.

#### **Confidentiality and conflict of interest**

Members of the Mid-Term Review Committee are required to not divulge any information given to them in the context of the Mid-Term Review, unless it has been indicated by the Executive Board that the information is public. Members of the Mid-Term Review Committee shall sign a non-disclosure agreement before receiving any information about TI Pharma projects and activities. Members of the Mid-Term Review Committee must not seek or act in any way to take undue advantage of,

or exercise undue influence on TI Pharma or any of its partners. Members of the Mid-Term Review Committee must inform TI Pharma of all conflicts interests, which could be considered to affect their independence. When a member of the Mid-Term Review Committee is in breach of any of the requirements set out above, he/she will be considered as no longer being in a position to stay as a member of the Committee.

#### **Information and facilities**

The TI Pharma office shall provide the Mid-Term Review Committee with all needed and appropriate information and facilities to enable the Mid-Term Review Committee to carry out its work.

## Appendix 2

# Mission & objectives and success criteria

### Mission & objectives

Top Institute Pharma's mission is to establish, support and manage public-private collaborations between academia and the (inter-)national pharmaceutical industry in order to create 'health & wealth'.

In line with this mission TI Pharma has set the following objectives:

- create, through synergy, excellence in groundbreaking, cross-disciplinary research, within the framework of Priority Medicines;
- improve the efficiency of the entire drug development process, in direct contact with and with input from the regulator;
- educate and train future generations of biomedical scientists;
- expand into Europe, in terms of industrial and academic partners and in education & training.

### Indicatoren voor success

(Als behandeld in de Tweede Kamer [Dossier nummer 30502, nr. 5 (appendix)])

Wij kunnen het Top Instituut Pharma als een succes beschouwen wanneer:

- over twee jaar de eerste publicaties en octrooi-aanvragen afkomstig uit TI Pharma projecten het licht zien;
- Priority Medicines door TI Pharma breed over het voetlicht wordt gebracht bij de farmaceutische industrie en dientengevolge in die sector over twee jaar serieus aandacht krijgt;
- het merendeel van de huidige TI Pharma consortia van industrie, start-ups en academia ook over 3-4 jaar nog met elkaar samenwerken en van plan zijn dit ook na afloop van hun project te blijven doen, hetgeen bewijst dat er blijvende multilaterale samenwerkingsverbanden zijn ontstaan;
- over 2-3 jaar blijkt dat TI Pharma Europees aanzien heeft verworven, zijn weerslag vindend in internationale samenwerking in het 7<sup>e</sup> kaderprogramma;
- over 3-4 jaar blijkt dat TI Pharma onderzoekers graag door industrie, kennisinstellingen en regelgevende instanties in dienst worden genomen vanwege hun heldere visie op en brede ervaring in innovatief en efficiënt, modern geneesmiddelenonderzoek;
- over vier jaar blijkt dat meer dan een derde van de projecten voldoet aan de verwachtingen zoals omschreven in de oorspronkelijke projectplannen (de slaagkans van R&D projecten in de farmaceutische sector is aanzienlijk lager);
- binnen vier jaar enkele spin-outs zijn gevormd als resultante van TI Pharma projecten;
- over vier jaar minstens 1 nieuw mechanisme is ontdekt op basis waarvan bepaalde ziektebeelden behandeld kunnen worden;
- over vier tot acht jaar op basis van TI Pharma projecten voor minimaal 1 bepaald ziektebeeld symptomatische behandeling is vervangen door een aanpak "bij de wortel";
- over vier tot acht jaar een aantal nieuwe biomarkers zijn geïdentificeerd en gevalideerd die leiden tot 1. verbetering van ontwerp, ontwikkeling en evaluatie van nieuwe geneesmiddelen en 2. scherper en effectiever meten van therapeutische en/of bij-effecten van geneesmiddelen;
- over 3 tot 10 jaar blijkt dat de unieke geneesmiddelenonderzoekinfrastructuur, door TI Pharma neergezet, veel extra R&D werk aantrekt van buitenlandse farmabedrijven.

## Success criteria

*(As discussed in the Dutch Parliament [File number 30502, nr. 5 (appendix)])*

We can consider Top Institute Pharma a success when:

- in two years, the first publications and patent applications originating from TI Pharma projects see daylight;
- in two years, the Priority Medicines has been brought out into the open by TI Pharma and receive serious attention from the pharmaceutical industry;
- the majority of current TI Pharma consortia of industry, start-ups and academia are still working together in 3-4 years, and plan to continue this cooperation after their projects end, which proves that sustainable, multilateral cooperation has arisen;
- in 2-3 years TI Pharma has achieved European stature, resulting in international cooperation in the 7<sup>th</sup> framework program;
- in 3-4 years it is clear that TI Pharma researchers are recruited by industry, knowledge institutes and regulatory agencies as a result of their clear vision of and broad experience in innovative and efficient, modern pharmaceutical research;
- in four years, more than a third of projects have met their expectations as described in the original project plans (the success rate of R&D projects in the pharmaceutical sector is notably lower);
- within four years, several spin-outs have formed as a result of TI Pharma projects;
- in four years, at least 1 new mechanism has been discovered that will lead to treatment for certain diseases;
- in 4-8 years based on TI Pharma projects, at least 1 symptomatic treatment of a disease is replaced with a treatment that tackles the root of the problem;
- in 4-8 years, a number of new biomarkers have been identified and validated, leading to: 1. improvement in the design, development and evaluation of new drugs and 2. more effective measurement of therapeutic effects and/or side effects of drugs;
- in 3-10 years it is obvious that the unique drug research infrastructure, built by TI Pharma, attracts significantly more R&D work from foreign pharmaceutical companies.

## Appendix 3

# Report of the International Scientific Review Committee

### Report on the seventh meeting, November 22, 23 and 24, 2009 in Leiden, the Netherlands

*First version: December 2, 2009*

*Second version: December 4, 2009*

*Report approved: December 11, 2009*

### Report of the seventh meeting of the International Scientific Review Committee

*(ISRC) on November 22, 23 and 24, 2009, in Leiden*

#### Summary

The ISRC convened for the seventh time on November 22, 23 and 24, 2009, in Leiden to discuss scientific progress in the project portfolio of TI Pharma. The main topic on the agenda was the full scientific review of all projects. In this way, the ISRC provided input to the Mid-Term Review Committee of TI Pharma. A preliminary set of conclusions was presented to and discussed with members of the Mid-Term Review Committee on November 24, 2009.

Overall, the ISRC affirmed that TI Pharma is running an excellent portfolio in terms of scientific quality and was pleased with the progress to date. The ISRC congratulates TI Pharma with what it has achieved so far and is confident that the public-private partnership paradigm as developed in TI Pharma will succeed in bringing 'health and wealth' to the Netherlands.

In the review of project progress the ISRC concludes that TI Pharma is on its way to reach its mission and objectives from a scientific perspective. The project portfolio shows a number of tangible results which address a number of the objectives set in the Priority Medicines report. There have also been some setbacks; these are part and parcel of scientific endeavor.

The education and training program offered by TI Pharma is unique: TI Pharma is in a leadership position. The ISRC would like to stress the importance of this program and looks forward to the further development of it.

#### Introduction & agenda

From Sunday November 22 until Tuesday November 24 the ISRC convened for the seventh time with the TI Pharma Management Team and (part of the) program staff.

*Members of the ISRC are:*

Prof. dr. E.J. Ruitenbergh (chair, Professor of International Public Health, Free University Amsterdam, ex RIVM and Sanquin)

Prof. dr. A.T. Florence (former Dean of the London School of Pharmacy)

Prof. dr. P. Krogsgaard Larsen (President of the Carlsberg Foundation and professor at the Danish University of Pharmaceutical Sciences, not present in Leiden, a separate meeting was held in Copenhagen on November 11, 2009)

Dr. R. Laing (WHO Geneva, author of the Priority Medicines report)

Prof. dr. L. Lesko (Food and Drug Administration, USA, not present in Leiden, a separate meeting was held in Washington on November 20, 2009)

Prof. dr. R. Metternich (Merck Research, West-point, Pennsylvania, USA, not present in Leiden because of a conflict of interest)

Prof. dr. T.M. Jones, CBE (ex Wellcome Foundation, ex ABPI)

Write ups of the meetings with Prof. Lesko and Prof. Krogsgaard-Larsen were used as input for the discussions during the meeting in Leiden. Prof. Metternich was not involved in the review because of a conflict of interest as a result of the merger between Merck and Schering-Plough on November 4, 2009. Prof. Metternich will resign and a new ISRC member will be appointed.

The ISRC meeting focused on the scientific review of the entire TI Pharma project portfolio. The agenda included:

- Sunday: status update on TI Pharma, the ongoing 'joint call', the work in the area of neglected diseases and the education & training program;
- Monday: review of all 'Theme' projects;
- Tuesday morning: review of all 'Discipline' projects;
- Tuesday afternoon: education & training program and general comments on setup, output and program & project management;
- Tuesday evening: dinner discussion with Mid-Term Review Committee to provide the MTR Committee with the results of on the scientific portfolio review.

Each of these topics is addressed below.

### Status update

The committee was updated on the current status of TI Pharma. As the portfolio is fully up and running it was the right time for the ISRC to go through all projects in detail, as most projects have been up for 1 to 2 years. Recent additions to the portfolio include a project on phosphodiesterase inhibitors for use against certain neglected diseases, a project on renin blockade in the cardiovascular theme of the portfolio, and a project on lipid based drug delivery systems. One other project is in the process of contract signing. Furthermore, a joint call for proposals is ongoing, together with the Center for Translational Molecular Medicine and the BioMedical Materials program. The topic of this joint call is the interface between the three institutes: imaging guided and targeted drug delivery. The response to the call has been very good, with project proposals requesting up to five times the available budget. This is a clear signal for the need of public private partnerships. The ISRC looks forward to see the result of this joint call, in

Also, a new IT platform was launched in September. The committee earlier indicated its enthusiasm for the use of an IT system to facilitate collaboration between project partners. With this new platform the committee is anxious to see whether further improvements in project management will be made.

### Scientific review of the entire portfolio

In its first two meetings in spring and fall 2006 the ISRC concluded that TI Pharma runs a high quality, well balanced portfolio which adequately addresses most aspects of the Priority Medicines report. Based on the project progress reports of the first half of 2009 and the summaries of the ranking of projects by the TI Pharma Executive Board, the progress of the full TI Pharma project portfolio was reviewed by the ISRC. Two main questions served as a guiding principle in the discussions:

- Is TI Pharma on its way to reach its mission and objectives?
- Is the program on its way to reach the objectives set in the Priority Medicines report?

An important point of attention in this review was the fact that the program is only running now for about two years, whereas science takes much longer to develop (for example, PhD students need four years at least to

finish their PhD). For a program of this size and nature a longer timeframe than the current five years is essential. Each project has been discussed and feedback was recorded for each principal investigator. This feedback will be communicated by TI Pharma program management to the various projects. The detailed feedback per project is not included in this report for reasons of confidentiality. Three projects were to be sent out for (additional) expert review and three projects have been invited for further discussions with the ISRC at its April 2010 meeting.

### Overall conclusions and remarks

The committee discussed the balance in the portfolio and the project size: should the portfolio be broad, or should it have more focus? The dual strategy of forming (large) platform projects in which all relevant groups are joining forces; and dedicated (smaller) projects to address specific issues was considered on balance to be a good one. With respect to the research matrix of Themes and Disciplines, the FES proposal includes a further consolidation and focus: consolidation in the enabling technologies which are reduced from six to three disciplines, and a focus in therapeutic areas by confining the oncology theme to new therapeutics only, with no new projects in cardiovascular diseases. The ISRC endorses these choices, except for the fact that projects on diabetes and metabolic syndrome (both on the Priority Medicines list) should be welcomed in the cardiovascular disease area.

TI Pharma should ask for copies of medical ethical approval of projects, not to cause an additional bureaucratic burden but to make sure approval is in place. In this respect, a general point of concern is raised which is reflected in the progress of a number of projects: the long time it takes to get (ethical) approval for clinical studies. This takes much longer in Europe than in the USA and of Europe countries the Netherlands is not one of the speediest. The ISRC would like to stress the fact that this may hamper the position of the Netherlands to attract investments from the pharmaceutical industry. These investments are clearly triggered by the attractiveness of the public-private partnership model of TI Pharma itself.

Finally, the ISRC would like to point out that no evidence is seen of any inappropriate industry pressure on the content or direction of the research projects.

The conclusions per theme and for the disciplines are described below.

### Conclusions of Theme 1: (Auto-)Immune diseases

The (auto-)immune diseases theme is on track to address important issues, for example in the glucocorticoid project and in COPD biomarker discovery. There are good examples of partnership, sometimes also between projects: partnering between different projects can only be pursued while keeping a close eye on the intellectual property agreements per project. It is good to see also foreign companies like GSK and Danone invest in TI Pharma projects. However, the ‘intellectual withdrawal’ of Centocor raises the question: who will pick up the results from this project? It is also clear that a balance has to be found between pre-competitive research (by nature earlier stage) and clinical input.

### Conclusions of Theme 2: Cardiovascular diseases

The cardiovascular disease portfolio is strong in terms of performance with two A-ranking projects, but not very strong in terms of breadth of scope. This reflects the fact that the industrial interest to find new pathways for treating cardiovascular disease within the framework of TI Pharma is limited. The failure to successfully launch the project on stroke (factor IX/XI) should be seen as a set back as it was taking on a topic mentioned in the Priority Medicines report. A major but logical gap in this theme is the lack of work identifying biomarkers. But this topic is at the core of CTMM activities. The theme is relatively small in TI Pharma. A ‘renin-angiotensin system blockade beyond angiotensin II’ project was recently started giving this theme more body. In future calls diabetes and metabolic syndrome could be areas to address. However, this also depends on the availability of relevant groups and knowledge in the Netherlands. In the current projects it is good to see a mix of Dutch and international industry participating.

### Conclusions of Theme 3: Oncology

Scientifically the projects in the oncology theme target promising areas with potential for successful results. Early results may be expected in identifying new targets, new technologies as well as new ways to measure and predict drug responses. The portfolio also includes an innovative way to combat tumors with the cutting edge

microRNA project. The projects show some good examples of interactions between large and small companies. There is cooperation and all the (academic) leaders in the field are participating in this theme. However, their involvement and collaboration could be stronger. On the downside, the ISRC expresses its concern regarding the lack of reporting, the unenthusiastic attitude towards education and training of some supervisors, as well as the lack of true TI Pharma ethos due to the absence of real collaboration by the leaders in some projects.

### Conclusions of Theme 4: Infectious diseases

The portfolio in the area of infectious diseases has the right elements and a good involvement of leading (academic) groups in the Netherlands. The ISRC is aware that recruitment of projects in the area of infectious diseases was a challenge because of a limited interest of pharmaceutical companies in this field. Some of the major priorities in infectious diseases are however addressed by the portfolio. The quality of the portfolio ranges from top performing projects to one that will not be continued beyond its current project plan because of a lack of success. The mix between paying attention to viruses or bacteria is good. With two projects fully dedicated to vaccine research this topic also receives adequate attention.

### Neglected diseases

A number of projects in the infectious diseases theme form a dedicated (sub-)portfolio which addresses neglected diseases, together with some technology projects (in Discipline 6, pharmaceutical production technology). The ISRC endorses the efforts taken by TI Pharma to get these projects up and running. It is good to see that other projects are being worked upon and may be added in the months to come. It is also clear that the ‘rainmaker’ role which TI Pharma is currently taking up will only last if continuity for TI Pharma can be secured. The ‘rainmaker’ role currently puts the Netherlands in a unique position in neglected diseases research. The ISRC would like to point to the fact that moving forward in the field of neglected diseases requires stamina. The ISRC suggested that the TI Pharma team be made aware that in this field of study, set-backs frequently occur and that the team should not be discouraged should this happen to their project.

### Conclusions of Theme 5: CNS diseases

The CNS portfolio contains projects covering widely differing CNS related research questions. Some projects have to be restructured because of advancing understanding and experience. The projects in this very complicated field appealed to the ISRC. An example of the difficulty is the fMRI project: no real alternatives to the human brain are available which makes it difficult to use alternative models. It is good to see progress in this project. No real quantitative measure of quality in general is possible for this theme but good progress is seen throughout the various projects. The ISRC recommends having one project reviewed by experts for additional advice.

### Conclusions Theme 6: Overall research platform

*A platform focusing on the efficiency analysis of the drug discovery, development and utilization process.*

This theme consists of projects on highly relevant topics from a societal perspective. For example, if the Escher project can provide alternatives which improve the efficiency of the drug discovery and development process and the associated regulatory process, the impact on society would be enormous. It is good to see that the Theme is expanding. The topics addressed clearly contribute to the competitive edge of the Netherlands. It is an ambitious dossier in which choices may have to be made to improve focus within the individual projects.

### Conclusions Disciplines 1 to 6: Enabling technologies

First of all it is very good that the TI Pharma portfolio is not solely built upon therapeutic projects but also include strong enabling technology projects. The balance of 70% therapeutic and 30% technology projects is good. The enabling technologies portfolio shows three strong (large) platforms, like the GPCR and TLR target finding projects, and the PK/PD modeling project. Next to these platforms smaller projects are dedicated to certain technological challenges. The strength in the portfolio clearly lies in simulation and modeling to provide more predictive tests. The ISRC is positive about the fact that a number of projects have delivered useful results quite quickly.

### Program management

The ISRC is very pleased with the way the small group of entrepreneurial people at the TI Pharma office manages the total portfolio. The overhead is low (especially when compared with other research funding organizations and charities) and the bureaucracy is kept as low as possible. The team is led professionally and the management has been able to recruit a group of talented and dedicated individuals. The public-private partnership is also reflected in the background of the TI Pharma staff: a good mix of business and (academic) research skills. Generally, the ranking showed consistency in evaluation. The ISRC welcomes the notice that A-ranked projects are real public-private partnerships with good output and B-ranked projects are running well but have to show more to move beyond 'subsidized collaborations'. From the review it is clear that leadership and management is one of the key success factors in running the projects. In general, principal investigators from industry appear to be more experienced in managing their projects. As a rule of thumb the ISRC suggest the inclusion of a half time project manager in the project budget when a project is larger than EUR 10 million per year, or consists of 5 partners or more. This holds especially for projects with an academic principal investigator.

### Education & training and human resources

The education and training program offered by TI Pharma is unique: especially with the one week simulation courses on the drug discovery and development process. TI Pharma is in a leadership position. This set of courses is hardly found elsewhere. It is good to see that TI Pharma is constantly on the lookout for topics to develop new courses. The courses on intellectual property and (public-private) project management are good examples, as is the current development of a simulation on biologicals. The 'course catalogue' is a very handy tool to find available courses. With around 75 visits per day, the catalogue is well used, but could be further improved. Together with the ongoing interaction in the consortia, the 'industrial days' prove very valuable in getting young researchers acquainted with career possibilities in industry. The competence profiles for PhD students and post-docs which are under development will also be valuable. The ISRC suggests presenting them at the Spring Meeting in April 2010. For the future the next challenge is talent scouting: how to identify the most promising PhD

students and post-docs and offer them additional mentoring and opportunities. Indicators for selection could be their role within the project consortia, simulation attendance, as well as publications and presentations. Possible opportunities to offer the ‘talents’ are exchange programs; and in particular an exchange with the FDA or EMEA is suggested.

**TI Pharma**  
**Mid-Term Review**  
**Eindrapport**

JANUARI 2010