

A. Skema til ansøgning om resultatkontraktmidler

Indsatsområde (titel):	Nye lægemiddelkandidater – fremstilling og formulering	02
Indsatsområde kort (resumé)		
Behandling af en række komplekse og kroniske sygdomme gennemgår i disse år en revolutionerende udvikling takket være en accelererende innovation inden for fremstilling og formulering af nye typer lægemidler, der har bevirket, at en række alvorlige sygdomme nu kan behandles og kontrolleres langt bedre, herunder bl.a. visse kræftformer og f.eks. autoimmune sygdomme. Danske virksomheders udvikling af nye typer biologiske lægemidler og avancerede modaliteter, der spænder fra antistof-lægemiddelkonjugater (ADCer) og nye småmolekyler, som PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs) til mRNA-baserede lægemidler, samt celle- og genterapier, vil fremadrettet bidrage til at Life Science området i Danmark fortsat er i en styrkeposition og skaber nye innovative arbejdspladser. Med dette indsatsområde sikres en virksomhedsfokuseret national forankret adgang til teknologiske services indenfor fremstilling og formulering, som adresserer de nye lægemiddeltypers stigende kompleksitet.		
1) Målsætninger, aktiviteter og indikatorer		
Nye typer af avancerede lægemidler, som f.eks. sammensatte biologiske molekyler samt celle- og genterapier, som danske virksomheder har under udvikling, vil kræve nye fremstillings- og formuleringsprocesser, samt specialiserede skaleringsteknologier i forbindelse med fremstilling-processen. Vision Den overordnede ambition med indsatsområdet er at etablere fremstillings- og formuleringsservices målrettet de nye typer af komplekse lægemiddelkandidater og bioteknologiske produkter, der i stigende grad udvikles af danske biotek- og farma-virksomheder. Målsætninger De overordnede målsætninger med Indsatsområdet er at; • Sikre danske virksomheders muligheder for at kunne fremstille og formulere de nye komplekse lægemiddelkandidater for derved at bringe virksomhederne hurtigt ind i de kliniske afprøvnings-faser der senere kan bringe lægemidlerne på markedet. • Skabe et dansk forankret kompetenceområde inden for farmaceutisk fremstillingsservices af nye komplekse. lægemidler, hvor automatiserings- og digitaliseringsprocesser indgår som væsentlige parametre. • Kunne understøtte danske bioteknologiske virksomheder inden for Biosolutions, inden for visse dele af tidlig produktfremstilling vha. rekombinant fremstillingsteknologi. Med dette indsatsområde vil Bioneer udover at fremme udviklingen af nye fremstillings- og formuleringsprocesser til nye typer lægemiddelkandidater, også øge den overordnede effektivitet og kvalitet af de teknologiske services som danske virksomheder har national adgang til inden for fremstilling og formulering. Dette vil bidrage til bedre vilkår for udvikling og kommercialisering af nye innovative behandlinger, der i sidste ende kommer nye patientgrupper til gavn. Effekter og målgrupper		

Indsatsområdet vil sikre, at danske virksomheder har bedre adgang til de fremstillings- og formuleringsprocesser, som er relevante i et marked, hvor hastigt stigende innovation i form af nye molekyler, samt gen- og celleterapi skal kunne matches af fremstillingsteknologier. Dette vil sikre at kandidatstoffer kan produceres hurtigt og med den rigtige kvalitet. De overordnede effekter af indsatsområdet er at danske virksomheder får;

- Adgang til kritiske fremstillings- og formuleringsprocesser, der lever op til stadig mere komplekse krav, regulatorisk som teknisk.
- Bedre muligheder for effektivt at producere nye komplekse lægemiddeltypen som f.eks. bi-specifikke antistoffer, antistof-lægemiddelkonjugater og celleterapi, der vil udvide rækken af tilgængelige terapeutiske muligheder og imødekomme udækkede medicinske behov.
- En bedre og hurtigere udvikling af robuste fremstillingsprocesser baseret på automatiserede processer og processimulering (AI) på relevante datasæt.

Indsatsområdets målgrupper er (for uddybning, se afsnit 2);

- Lægemiddeludviklende virksomheder, f.eks. Henlez, Y-mAbs, Tissue-Link, Novo Nordisk.
- Procesteknologi-virksomheder, f.eks. Chreto, Aquaporin, Sani Membranes A/S.
- Virksomheder inden for digitale processimuleringer, f.eks. Tailwind Biotech, Reshape biotech, Evaxion Biotech.

Udvikling af nye teknologiske services og effekter på indsatsområdet

- Hurtig procesudvikling og procesoptimering, som er kritisk for test af nye lægemiddelkandidater => testmateriale kan fremstilles hurtigere til de første pilottest
- Skalering af fremstillingsprocesser, hvor kompleksiteten af de nye lægemiddelformater tages i betragtning således at konsistent produktkvalitet opnås (robuste processer) => komplekse lægemiddelkandidater kan fremstilles og testes præklinisk
- Analyser der understøtter høj produktkvalitet under fremstilling af komplekse biologiske lægemidler => øget kvalitet af virksomhedernes produktkandidater og dermed bedre chance for succes.
- Formuleringer der kan sikre optimal stabilitet af og opbevaringsmuligheder for komplekse nye biologiske molekyler, som f.eks. mRNA og celleterapi => lagring og eksport af nye komplekse lægemidler

Styrkelse af indsatsområdets effekter via samarbejder og vidensdeling

Centrale samarbejdsaktiviteter i indsatsområdet vil omfatte allerede eksisterende stærke samarbejder, som kan understøtte indsatsområdets fokus på nye og tilpassede fremstillingsservices målrettet nye typer lægemidler, samt nye samarbejder, der kan styrke Bioneers GTS-rolle inden for udvikling af visse fremstillingsteknologier relevante for bioteknologiske virksomheder inden for Biosolutions området;

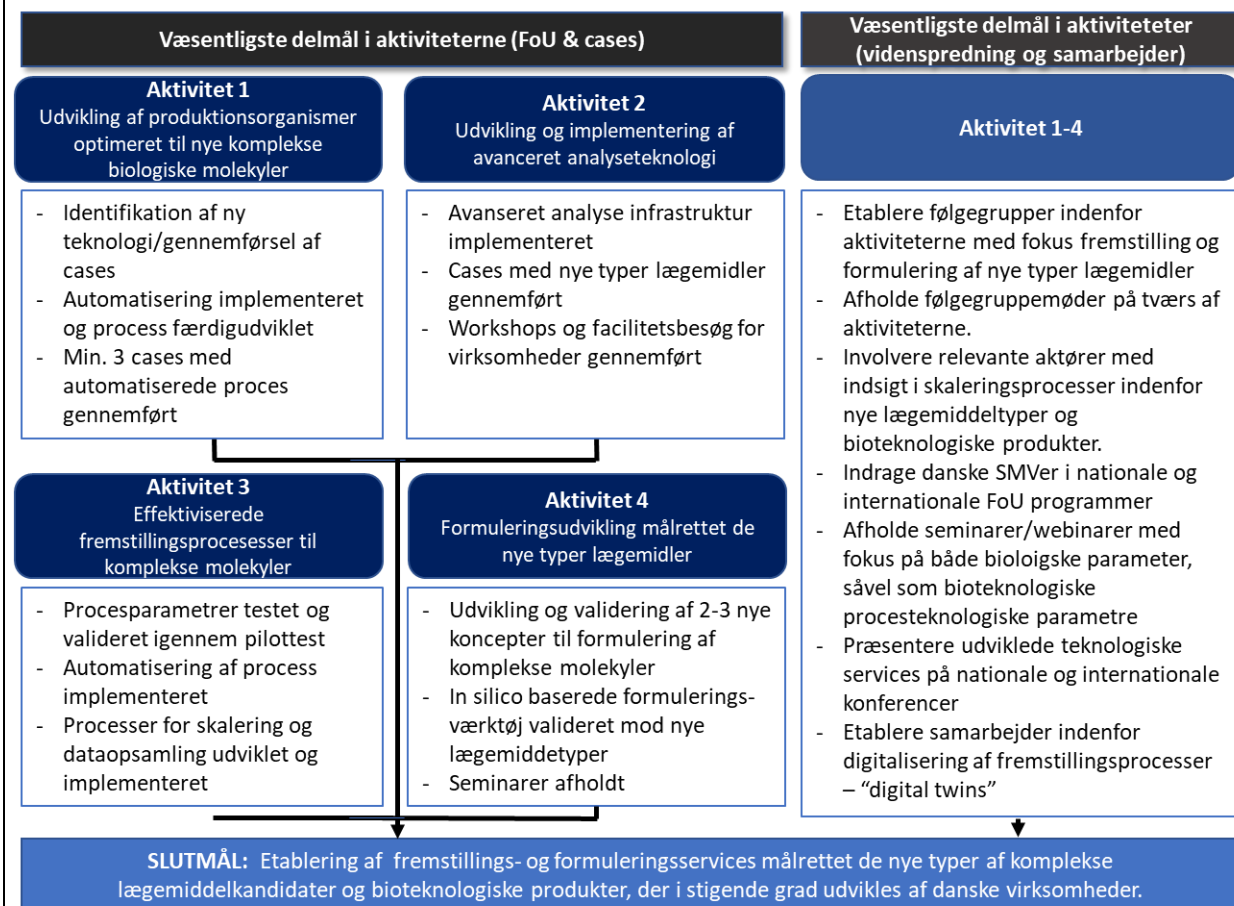
- Københavns Universitet – formulering af mRNA baserede lægemidler og fremtidens terapeutiske peptider
- DTU Bioengineering – fremstilling af nye typer biologiske lægemidler og bioteknologiske produkter
- Cellerator initiativet¹ under Novo Nordisk Fonden – proces- og formuleringsudvikling inden for celle- og gentapi
- Biosolutions Zealand – virksomheds- og vidensinstitutions-netværk inden for de nationale satsninger i Biosolutionsområdet
- DTU Compute – digitalisering af procesudvikling

Bioneer vil via relevante aktører i det danske Life Science økosystem dele resultater og læring fra indsatsområdet. Dette vil omfatte præsentationer i relevante fora, besøg af virksomheder og vidensinstitutioner i Bioneer's fremstillings- og formuleringslaboratorier, samt fokuserede workshops inden for specifikke dele af indsatsområdet. F.eks. inden for biorektor-baserede fremstillingsprocesser. Derudover vil Bioneer aktivt deltage i internationale møder og konferencer med fokus på nye typer af lægemidler, herunder følge og bidrage til udviklingen i krav til fremstilling, samt regulatoriske krav.

Fremdrift

Indsatsområdets udvikling vil være drevet af;

- Virksomhedsbehov (danske og internationale virksomheder).
- Monitorering af internationale og nationale trends inden for krav og nye teknologiske muligheder for fremstilling og formulering af de nye typer lægemidler. Heraf hvilke overordnede teknologiske services der vil matche de fremtidige behov.



Note: teknologiske services vil løbende blive udviklet og anses også som delmål – se afsnit 5.

Kvantitative indikatorer for indsatsområdets fremdrift er angivet i tabellen nedenfor.

Indikatorer	2025	2026	2027	2028	Ialt
Cases / pilottest	9	9	12	12	42
Teknologiske services	1	3	3	4	11
Brugere af nye services	15	30	45	45	135
FoU samarbejder	2	3	5	5	15
FoU (Nationale og internationale projektsøgninger)	2	3	3	4	12
Vidensspredning (Indlæg, artikler, seminarer)	10	20	30	30	90
Samarbejdspartnere, FoU (danske SMVer)	3	5	8	8	24

Tabel 1.

¹ <https://novonordiskfonden.dk/projekter/novo-nordisk-foundation-cellerator/>

2) Indsatsens relevans og potentiale

I et 3 til 10-årigt perspektiv vil fremstillings- og formuleringsprocesser, samt regulatoriske krav for nye lægemiddeltypen ændre sig i takt med at biotek- og farmavirksomheder udvider deres udviklingspipeline af nye typer af kandidatmolekyler.

Nye typer biologiske lægemidler og avancerede molekyler, der spænder fra antistof-lægemiddelkonjugater (ADCer) og nye småmolekyler, som PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs) til mRNA-baserede lægemidler, samt celle- og genterapier, vil fremadrettet bidrage til denne vækst. I rapporten fra VIVE¹, peges på at netop aktiviteterne omkring nye typer af lægemidler i Danmark er stigende – både hvad angår antallet af virksomhedernes produkter i udvikling, samt introduktion af de nye molekyler i behandlinger på hospitalerne.

Anbefalingerne fra Life Science Rådet har bl.a. fokus på det store potentiale vi har i Danmark for at kunne fremstille disse nye lægemiddeltyper, men understreger også udfordringerne, herunder behovet for adgang til relevante nationalt forankrede avancerede faciliteter og kompetencer. Dette er i tråd med det strategiske fokus fra EU på resiliens i forhold til fremstilling af nye lægemidler².

Indsatsområdets styrkelse af fremstillingskapaciteten og kompetencer omkring udvikling af fremstillings- og formuleringsprocesser målrettet nye typer lægemidler omfatter adgang til viden og services inden for procesudvikling og pilot-fremstillingsmiljøer, som vil være helt centrale for danske små og mellemstore virksomheder (SMVer) inden for udvikling af nye lægemiddeltyper. Dette gælder også for det voksende antal start-ups inden for den bioteknologiske industri, som bl.a. udvikler nye optimerede fremstillings-teknologier med henblik på at opnå højere produktudbytter med reduceret ressourceforbrug.

De nye komplekse lægemiddelstoffer medfører imidlertid nye udfordringer for virksomhederne, idet de f.eks. skal kunne produceres konsistent og i tilstrækkelig skala, samt leve op til nye høje kvalitetsstandarder for komplekse lægemidler. Bl.a. vil virksomhederne blive udfordret på, at de regulatoriske fremstillings- og formuleringskrav i nogle tilfælde stadig er under udvikling. Dette pointeres netop på Bedreinnoation; AbtBioConsult; *Viden om regulatoriske krav (som stadig er under udvikling), og deraf følgende etablering af analyser til karakterisering af C> produkter (Forklaring: forkortelse for visse nye lægemiddeltyper)* kunne jeg også se for mig ville være givtigt for danske bio-selskaber.

Generelt bekræftes relevansen af indsatsområdet bl.a. på Bedreinnoation.dk; *"Med de her definerede initiativer til yderligere forbedringer af bl.a. rekombinant-baseret produktkvalitet, forbedret kvalitetsanalyser samt implementering og optimering af 'continuous processing' – en ny produktionsteknologi, der er mere bæredygtig, kan Bioneer bidrage virksomheder med ekspertise inden for den allernyeste udvikling af teknologier for udvikling af nye lægemidler, der ultimativt vil være til gavn for patienterne".* En række virksomheder ser netop kompleksiteten i de nye lægemidler som drivkraften bag behovene som adresseres igennem indsatsområdets aktiviteter; MinervaX; *"Med den stigende kompleksitet og ikke mindst krav til compliance er specialistkompetencer og viden essentielt for Danmarks fortsatte førerposition".*

I forhold til udvikling af avancerede analytiske services til sikring af produktkvalitet fremhæver Chreto således aktiviteter vedr. massespektroskopiske analyser på Bedreinnoation:

"Vi finder især, at forslaget om at etablere state-of-the-art massespektroskopi (MS), kunne have hjulpet CHRETO under udviklingen af oprensningsprocesser for vores rekombinante proteiner og for løbende kunne undersøge og sikre kvaliteten af det oprensede protein".

Disse kommentarer understøtter, at der i høj grad brug for et GTS-forankret indsatsområde, der kan understøtte danske virksomheders eksisterende og fremtidige potentialer, både inden for fremstilling af nye komplekse lægemiddeltyper, samt inden for visse dele af produktudvikling målrettet enzym- og proteinbaserede produkter inden for Biosolutions-området. Dette er i tråd med anbefalingerne fra Klimapartnerskabet for Life Science og Biotek (juni 2024)³.

Indsatsområdets værdiskabelse – for virksomheder

Nye avancerede lægemiddeltyper driver væsentlige innovationer inden for fremstillingsprocesser, som bl.a. omfatter kontinuerlig fremstilling, engangsteknologier, avancerede bioreaktordesigns, automatisering, avancerede analysemetoder og AI-integration. Disse innovationer er afgørende for at kunne imødekomme de unikke udfordringer avancerede lægemiddelkandidater skaber, således at skalerbarhed, effektivitet og kvalitet sikres.

Indsatsområdet vil omhandle disse innovative teknologier og styrke danske virksomheders og specielt SMVernes muligheder, for at udvikle de nye typer lægemidler ved at;

- Sikre at komplekse lægemidler kan fremstilles effektivt, herunder f.eks. at sammensatte lægemidlers molekyledele kan kobles sammen effektivt uanset skala.
- At biologiske og cellulære lægemidler kan fremstilles ved hjælp af avanceret fermentering og/eller cellekultivering herunder ved hjælp af bl.a. nye kontinuerede produktionsmetoder.
- Bidrage til opbygning af relevante kvalitetsparametre for de nye typer af komplekse lægemidler.

Nogle af de teknologiske kompetencer og de processer der udvikles i indsatsområdet, er også relevante for Biosolutions området. Der er i denne sammenhæng ikke sammenfald med de services som Teknologisk Institut fokuserer på.

Målgrupper

Den primære målgruppes behov inden for fremstilling og formulering af nye lægemiddeltypen er forskellige, men den øgede kompleksitet, som de nye lægemiddeltypen har vil være betydende for de nye behov for teknologiske services i de forskellige virksomhedstyper, som angivet i tabel 1.

Virksomhedstype	Behov	Indsatsområdets relevans
Lægemiddeludviklende SMVer	Fremstillings- og formulerings services	Teknologiske services målrettet de nye komplekse lægemidler
Procesteknologi-virksomheder	Testfaciliteter til test af procesteknologier	Processer og testfaciliteter der er på forkant af markedet
Virksomheder inden for digitale processimuleringer	Wet-lab baserede benchmark test	Data fra skalerbare fremstillingsprocesser
Farmavirksomheder	Kapacitetsbehov; fremstillings -og formulerings services	Teknologiske services målrettet de nye komplekse lægemidler

Tabel 2.

Seneste opgørelse fra Erhvervsministeriet⁴ viser en stigning i det totale antal af danske virksomheder indenfor biotek- og farmaområdet til i alt 707, hvor ca. 200 kan betragtes som den primære målgruppe. Med en fortsat stigning af nystartede danske biotekvirksomheder, bl.a. drevet af innovationsinkubatorer, som Bioinnovation Institute og AU Life Science Hub vurderes målgruppen at øges yderligere frem imod 2028. Dertil kommer virksomheder som udvikler procesudviklings-teknologier, herunder digital monitorering af fremstillingsprocesser.

¹Avancerede terapier (ATMP) - vive.dk

² <https://www.eesc.europa.eu/en/our-work/opinions-information-reports/opinions/securing-europes-medicine-supply-envisioning-critical-medicines-act>

³ https://www.allianceforbiosolutions.dk/media/kcffhv4x/klimapartnerskab_anbefalinger.pdf

⁴<https://www.em.dk/aktuelt/udgivelser-og-aftaler/2023/sep/life-science-industriens-oekonomiske-fodafttryk>

3) Markedssvigt og konkurrencesituation

Danske virksomheder som udvikler fremtidens nye avancerede lægemidler er typisk virksomheder som ikke har faciliteter eller de nødvendige specialister der kan danne baggrund for at udvikle nye fremstillings- og formuleringsprocesser, som er helt nødvendige for, at virksomhederne kan blive til producerende virksomheder med produkter på markedet.

Markedssvigt

Virksomhedernes primære fokus er at skabe datagrundlaget for de nye komplekse lægemidlers virkningsmekanismer og sikkerhed og har her brug for en national operatør, der kan være deres udviklingspartner med fokus på fremstillings- og formuleringsprocesser. Bioneer er som GTS-institut og mangeårig udbyder af teknologiske services til en bred målgruppe inden for fremstilling af proteiner og enzymer godt rustet til at udfylde denne rolle, hvor de nye lægemiddeltypen kræver innovative fremstillings- og formulerings-services, der er på forkant med markedet og hvor det ikke kan forventes, at specielt de udviklende danske SMVer selv udvikler eller implementerer fremstillings- og formuleringsprocesser.

På det internationale marked, også drevet af nye avancerede lægemidler, findes udbydere, der også udvikler visse services inden for indsatsområdet, men mange af disse udbydere har fokus på store kunder, er generelt mindre fleksible og langt mindre innovationsdrevne. Bl.a. derfor vil det typisk først være i forbindelse med egentlig kommerciel produktion i stor skala, at danske virksomheder vil benytte disse udbydere.

Styrken i en national og fleksibel adgang til de services, der udvikles under indsatsområdet, herunder vigtigheden af dem i forhold til det marked for mere komplekse lægemidler som danske virksomheder

skal være en del af, understøttes af flere virksomheder på Bedreinnovation.dk; Henlez: *"Bioneer er en super vigtig spiller i økosystemet allerede, så jeg ser yderst positivt på at konkrete vækstinitiativer som disse bliver effektueret"*, Cymab; *"Bioneer's support and expertise in biopharmaceutical technology make them a crucial partner for young biotech companies in Denmark, helping them in the early stages towards successful clinical investigations of their drug candidates"* og inden for procesteknologi; Aquaporin A/S; *"therefore I can see great benefit if they can strengthen their portfolio and competences even more in strain construction, fermentation optimization and protein purification technologies"*.

GTS forankrede teknologiske services inden for dette område er altså strategisk vigtigt for danske virksomheder selvom visse services til en vis grad vil kunne findes i udlandet fordi;

- Det sikrer at danske virksomheder kan kapitaliseres yderligere ved at give dem hurtig og fleksibel adgang til avancerede teknologier, faciliteter og -services inden for området. Nærheden til kompetencer som er på forkant forbedrer virksomhedernes evne til at innovere hurtigere og bringe nye typer lægemidler hurtigt på markedet.
- Det gør udviklingen mere effektiv for virksomhederne, da bl.a. logistik og innovationssamarbejde med internationale udbydere kan være vanskeligt at håndtere, specielt inden for avancerede fremstillings- og formulerings-services.

Konkurrence – nationalt og internationalt

Bioneer monitorerer kontinuerligt danske private udbydere inden for indsatsområdets aktiviteter og har også analyseret markedet i forbindelse med idébeskrivelsen på Bedreinnovation.dk. Inden for udvikling af fremstillingsservices målrettet de nye typer lægemidler findes ikke danske udbydere.

Det skal dog nævne at der i Danmark findes udbydere af services inden for egentlig storskalaproduktion af lægemidler. Disse er internationale virksomheder med aktiviteter i Danmark som har fokus og forretningsmodeller, der gør at de ikke vil udvikle helt nye innovative fremstillingsprocesser for danske virksomheder.

Inden for formulerings-services findes enkelte udbydere, som har helt specifikke analytiske platforme som kan anvendes til afklaringer i forbindelse med formuleringsudvikling. Bioneer samarbejder med disse udbydere, bl.a. med CMCAssist Aps, som har kommenteret på Bedreinnovation.dk. Der findes ingen udbydere af formulering og karakterisering af de nye typer lægemiddelstoffer, med højere molekylær vægt og mere kompleks struktur.

Samarbejde med andre markedsaktører inden for indsatsområdet

En række private danske aktører arbejder med rådgivning inden for f.eks. kvalitetssikring og regulatoriske aspekter vedrørende fremstilling af nye typer terapeutiske proteiner og peptider. Disse rådgivere vil ofte være konsulenter for biotekvirksomheder, der også samarbejder med Bioneer for netop at kunne udvikle nye fremstillingsprocesser frem mod de kliniske afprøvninger. Bioneer har en løbende dialog med rådgiverne, for at sikre at ingen parter krænkes. Bioneer har ingen intentioner om at yde rådgivning af den type.

Bioneer bruger derudover private danske aktører i forbindelse med køb af visse analytiske ydelser. Inden for dette indsatsområde kan det f.eks. være i relation til en fremstillingsproces som Bioneer har udviklet til en kompleks lægemiddelkandidat, hvortil der allerede eksisterer standardiserede og akkrediterede bioanalyser ved private udbydere.

I forbindelse med nogle af de komplekse typer af lægemidler vil det være oplagt for Bioneer at indgå samarbejde med både virksomheder og/eller vidensinstitutioner der har relevante teknologiplatforme og/eller dyb basal molekylær viden, nationalt som internationalt. Det kunne f.eks. være inden for den nye type lægemiddelgruppe, ADC'er, som det bl.a. foreslås på Bedreinnovation; *"hvis I kan etablere en aftale med et firma, der har ekspertise i ADC-kobling kunne det også være en hjælp for hurtig udvikling"*.

4) Vidensspredning og inddragelse i indsatsområdet

Vidensspredning og inddragelse af målgruppen (både virksomheder og vidensinstitutioner) er vigtigt for at kunne udvikle indsatsområdet i tråd med de nye lægemiddeldesigns og følgende krav virksomhederne kan have til fremstillings- og formuleringsprocesser.

Videnspredning og inddragelse

Bioneer er allerede aktiv i relevante danske innovations- og virksomhedsnetværk samt branche-foreninger, der vil fungere som kanaler for udbredelse af indsatsområdets udvikling og resultater til målgruppens virksomheder inden for fremstilling og formulering af nye lægemiddeltyper samt bioteknologiske produkter. Disse netværk omfatter bl.a.

- Medicon Valley Alliances (virksomheder og vidensinstitutioner inden for målgrupperne)
- Dansk Biotek (virksomheder inden for målgrupperne)
- Danish Life Science Cluster (vidensinstitutioner, virksomheder og myndigheder)
- Biosolution Zealand (bioteknologisk industri inden for målgrupperne)

Vidensspredning og inddragelse vil også fremmes via seminarer på Bioneer hvor virksomheder f.eks. kan diskutere deres udfordringer og behov, samt få mulighed for at se fremstillingslaboratorier og bedre forstå de processer som kan udvikles under indsatsområdet.

Bioneer vil igangsætte samarbejder med relevante nationale aktører inden for fremstilling- og formulering af nye typer lægemidler, herunder med Cellerator initiativet under Novo Nordiskfonden, hvilket også bliver foreslået på Bedreinnovaiton.dk; *“Regarding potential collaborators in the cell therapy area, consider potential synergies with the NNF Cellerator”*.

Bioneer vil etablere samarbejde med DTU-Compute vedr. digitaliseret procesudvikling, samt inddrage

Følgegrupper

For at sikre fremdrift sammensættes følgegrupperne under indsatsområdet således, at de kan bidrage med indsigt og feedback inden for bl.a.:

- Design af de nye lægemiddeltyper og krav til fremstillings- og formuleringsservices
- Regulatoriske krav i forbindelse med senere udviklingsfaser
- Nye biofysiske og bioanalytiske metoder og teknologier
- Skalering og automatisering af fremstillingsprocesser

Bioneer etablerede i indeværende Resultatkontrakt-periode en følgegruppe (virksomheder og private rådgivere) inden for formulering og analytiske metoder. Denne er løbende blevet suppleret med nye medlemmer og fortsættes i 2025, hvor medlemmer med viden inden for formulering af celle-baserede lægemidler vil blive inkluderet.

Yderligere har Bioneer i 2024 etableret en følgegruppe, bestående af virksomheder og private rådgivere med fokus på fremstilling af de nye avancerede biologiske lægemidler, med henblik på at kunne forberede aktivitetsplanerne i dette indsatsområde så tidligt som muligt.

5) Nyhedsværdi og ambitionsniveau

Sammenhæng mellem ny forskning og udvikling, eksisterende state-of-the-art

Udviklingen af lægemidler helt frem til stadiet hvor de kan bruges til behandling, er generelt baseret på kontinuerlige innovationer af bl.a. fremstillings- og formuleringsprocesser. Dette kan eksemplificeres ved såkaldte monoklonale terapeutiske antistoffer. De var nye i 1990'erne, og på det tidspunkt var fremstillingsprocesserne ret ineffektive. I starten skulle virksomheder, der fremstillede disse produkter, bruge store produktionsfaciliteter til at udvikle meget små mængder. Nu har tekniske innovationer og ny videnskabelig viden inden for f.eks. cellebiologi og procesteknologi gjort, at produktiviteten af fremstillingsprocesserne er øget betragteligt, hvilket gør, at virksomheder nu kan fremstille denne type af simple biologiske molekyler til patienter i hele verden.

De nye mere komplekse lægemiddeltyper stiller nu på samme måde krav til fortsatte biologiske og tekniske innovationer, samt mere videnskab, for at virksomheder effektivt kan udvikle dem til produkter, der f.eks. kan anvendes til behandling af patienter.

På grund af lægemiddelkandidaternes kompleksitet er der i dag øgede krav til analyse og karakterisering. Derudover medfører disse komplekse molekyllære strukturer et behov for nye effektive processer,

avanceret kvalitetskontrol og nye innovative formuleringsteknikker. Komplexiteten der er molekylespecifik, kan f.eks. bestå i, at en ny type lægemiddelkandidat i sig selv skal kunne binde sig til flere komponenter i det syge væv eller, at man for at opnå den samme effekt må kombinere to typer molekyler. Denne kompleksitet kan skabe store udfordringer for opnåelse af den nødvendige stabilitet af formuleringen af det endelige molekyle der muliggør at lægemidlet kan nå ud til patienterne.

Netop koblinger mellem forskellige molekyler, som f.eks. de såkaldte ADC'er, skaber også behov for præcise analysemetoder, som f.eks., avanceret massespektrometri, hvor bl.a. den præcise molekulære struktur kan evalueres.

Parallellen til de allerede eksisterende biologiske lægemidler og den innovationsdrevne udvikling drages også på Bedreinnovation; *"på samme stadie som monoklonal antistof teknologi var for 25 år siden, og vi vil over de næste 3-6 år se en hurtig modning af dette segment, med et utal af udviklingskandidater. For at følge med i denne udvikling er det vigtigt at både produktkarakterisering, fremstilling og analyse teknologier løbende udvikles"*

Teknologiske udfordringer og risici i forhold til Bioneers udgangspunkt

Bioneer har opbygget kompetencer og faciliteter inden for procesudvikling, småskalaproduktion (proteiner og enzymer), formulering og karakterisering af lægemiddelkandidater (proteiner, peptider, småmolekyler) og står derfor med solide kompetencer, teknologier og faciliteter inden for området generelt. Dette giver Bioneer et stærkt fundament for etablering af et nyt kompetenceområde med fokus på fremstilling og formulering af fremtidens nye komplekse lægemidler.

Indsatsområdet i 2021-2024 har med succes skabt national adgang for danske virksomheder til effektive og skalerbare fremstillingsprocesser til traditionelle lægemiddeltyper og bioteknologiske produktkandidater, hvilket har givet Bioneer et solidt fundament, som også bekræftes på Bedreinnovation.dk; Gubra: *"Baseret på Bioneers stærke fundament inden for formulering og fremstilling, støtter jeg den fortsatte udvikling inden for nye avancerede lægemiddelmodaliteter"*.

Denne etablerede og specialiserede ekspertise, viden og infrastruktur kan nu anvendes direkte og fremover udvikles yderligere til at opfylde de specifikke krav til fremstilling og formulering af nye avancerede lægemiddelmodaliteter. Således reducerer Bioneer's stærke fundament risikoen i indsatsområdet væsentligt, samt usikkerheden forbundet med at skulle udvikle helt nye processer og implementere nye teknologier fra bunden målrettet et område, hvor der innoveres hurtigere end nogensinde før.

Tidshorizonten for forventede nye teknologiske serviceydelser

Bioneer forventer at den første service baseret på Aktivitet 1 vil kunne udbydes i 2025. Bioneer står med et yderst stærkt udgangspunkt og har allerede etableret FoU samarbejder der medvirker til dette. I 2026 og 2027 vil services fra Aktivitet 2-4 blive udbudt, hvor de første vil være som et resultat af Aktivitet 2 og 4. I 2028 vil Bioneer kunne udbyde skalerbare processer (Aktivitet 1 og 3) tilrettet de komplekse nye typer af lægemidler, samt komplette digitaliserede procesforløb -og designs.

6) Indsatsområdets kobling til videns- og innovationssystemet

Koblingen til relevante aktører i både det danske og internationale videns- og innovationssystem vil være vigtigt for fremdriften i indsatsområdet og vil involvere allerede etablerede samarbejder indenfor fremstilling og formulering, samt opbygning af nye samarbejder, bl.a. indenfor Biosolutions.

Centrale samarbejdspartnere og arbejdsfordeling

Bioneer vil fortsætte samarbejdet med DTU-Bioengineering, som er en helt central vidensinstitution i Danmark indenfor forskning i teknologier, der kan understøtte innovative fremstillingsprocesser af nye typer lægemidler og bioteknologiske produkter.

Derudover vil samarbejdet med andre GTS-institutter indenfor avanceret karakterisering af nye lægemidler (bl.a. forankret i Indsatsområdet; *"Avanceret karakterisering af produkter og processer på storskalafaciliteter"*) fortsættes og udbygges.

Vi forventer yderligere at etablere samarbejder indenfor procesoptimering med Teknologisk Institut og Alexandra Instituttet vedr. digitale optimeringsværktøjer understøttet af machine learning, bl.a. igennem cases via [Boost Væksten \(browniebee.dk\)](https://browniebee.dk).

Eksterne FoU programmer

Deltagelse i nationale og internationale FoU programmer udgør en væsentlig del af Bioneer's vidensopbygning og vil være et vigtigt strategisk værktøj for Bioneer, for at "geare" opbygning af kritisk viden indenfor fremstilling og formulering af nye lægemidler og bioteknologiske produkter.

Grand Solution samarbejdet med bl.a. Syddansk Universitet og den danske SMV, Cymab, fortsættes i 2025 og vil danne baggrund for nogle af aktiviteterne case-studier indenfor fremstilling af nye typer biologiske lægemidler.

I 2024 har Bioneer sammen med bl.a. SMVen, Kvantify, og Københavns Universitet søgt et Grand Solution projekt omkring (machine learning og kvanteteknologi) som vil kunne understøtte indsatsområdets aktiviteter indenfor datadrevet formuleringsudvikling og demonstration af machine learning metoders anvendelighed indenfor dette felt.

Bioneer planlægger sammen med Fraunhofer IBMT at etablere et EU finansieret projekt vedr. formulering af celler med opstart i 2025.

7) Sammenhæng med instituttets strategi og afsæt i instituttets ressourcer

Indsatsområdet understøtter Bioneer's strategi for 2025-2028 indenfor fremstillings- og formuleringsudvikling målrettet nye avancerede lægemidler. Indsatsen baseres på Bioneer's eksisterende styrker indenfor protein- og peptidområdet, hvor Bioneer i årtier har udviklet og udbudt behovsdrivne services til danske og internationale virksomheder.

Bioneer har igennem de seneste år investeret massivt i faciliteter som bl.a. understøtter procesudvikling indenfor fremstilling af proteiner og enzymer. Ligeledes har Bioneer nu opbygget et team af specialister som spænder flere fagdiscipliner der er nødvendige for at udvikle services, til at matche den stigende kompleksitet indenfor fremstillings- og formuleringsudvikling.

Indsatsområdets fokus på at forbedre de nationale muligheder for at danske virksomheder kan få udviklet fremstillings- og formuleringsprocesser til deres nye lægemiddelkandidater er i tråd med Bioneer's ambition om at kunne være den partner, som får specielt de tidlige virksomheder til hurtigt og effektivt at lykkes med at bringe deres lægemiddelkandidater så langt frem i udviklingsforløbet som muligt.

Indsatsområdet; "Avanceret karakterisering af produkter og processer på storskalafaciliteter", som er et samarbejde mellem Teknologisk Institut, Alexandra Instituttet, FORCE Technology og Bioneer, vil bidrage med viden og nye teknologiske muligheder indenfor karakterisering af de nye lægemidler.

Bioneer's indsatsområde; "Præklinisk udvikling af fremtidens lægemidler" danner baggrunden for, at mere komplette teknologiske serviceforløb kan etableres, hvor fremstilling og formuleringsudvikling af fremtidens lægemidler f.eks. kobles til effektstudier i laboratoriemodeller.

Bioneer vil med indsatsområdet opbygge viden og kompetencer der kan anvendes under i indsatsområdet indenfor resiliens; "Dansk Center for Resiliens", som er et samarbejde mellem samtlige GTS-institutter. Her vil vidensopbygningen indenfor fremstilling af nye lægemidler mod kritiske sygdomme bidrage til SMV relevansen for dette område.

8) Konkrete aktiviteter i år 1

Indsatsområdet vil i det første år have nedenstående fire fokusområder med opstart af delaktiviteter for hvert fokus;

Aktivitet 1: Udvikling af produktionsorganismer optimeret til nye komplekse biologiske molekyler

Bioneer vil udvikle teknologier og mammale produktionsorganismer, der vil være i stand til at kunne fremstille de nye komplekse biologiske lægemidler.

- Identifikation af nye innovative teknologier og relevante cases (3-5) indenfor nye biologiske lægemidler i samarbejde med virksomheder og følgegruppe.
- Implementering af automatiserede procesudviklingsplatform (Ambr platform) til effektiv evaluering af nye teknologier.
- Gennemførsel af min. 3 cases hvor udbytte og produktkvalitet demonstreres.
- Planlægning og gennemførsel af følgegruppe møde primo 2025 (Vil også omhandle aktiviteten; "Udvikling og implementering af avanceret analyseteknologi").

Aktivitet 2: Udvikling og implementering af avanceret analyseteknologi

I forbindelse med fremstilling af nye typer komplekse biologiske lægemiddelkandidater vil der være fokus på høj produktkvalitet. Produktet skal være homogent, stabilt og vedvarende aktivt. LC-MS metoder vil give virksomheder adgang til hurtigere udvikling af nye komplekse protein-baserede lægemiddelkandidater, hvor produktkvalitet er i fokus.

- Gennemførsel af 1-3 pilottest på specialiseret LC-MS udstyr (Orbitrap Exploris 240 Massespektrometer) indenfor karakterisering af nye komplekse lægemidler, herunder evaluering af produktkvaliteten.
- Integration af LC-MS-analyse som en integreret del af produkt/procesudviklingen, inkl. datahåndtering.
- Planlægning og gennemførsel af et virksomhedsrettet besøg med fokus på anvendelse af nye avancerede analyser indenfor nye komplekse lægemidler.

Aktivitet 3: Effektiviserede fremstillingsprocesser til komplekse molekyler

Nogle komplekse biologiske molekyler, som produceres i bakterier kræver at fremstillingsprocesser videreudvikles ved at centrale procesparametre optimeres og skaleringsprocessernes udvikles via nye teknologier.

- Udvælgelse af procesparametre der understøtter standardiseret og robust fremstilling af nye typer lægemidler.
- Gennemførsel af min. 1-3 pilottests.
- Udvikling af skaleringsprocesser indenfor oprensning af nye typer biologiske lægemidler, bl.a. ved implementering af nye kultiverings -og filtreringsteknologier.
- Afdækning af automatiseringsmuligheder ved gennemførsel af 1-3 pilottests.

Aktivitet 4: Formuleringsudvikling målrettet de nye typer lægemidler

- Udvikling af en universel laboratoriemetode til at etablere fysiologisk korrelation for subkutane (hud) injektionspræparater på tværs af nye lægemiddeltyper.
- Gennemførsel af min. 3 subkutane pilottests med eksempler på nye lægemiddeltyper.
- Udvælge og afprøve min. 3 formuleringer målrettet celleterapi i forhold til metoder til at forbedre holdbarheden.
- Udvikling nye metoder i vores dynamiske mave-tarm model målrettet nye lægemiddelstoffer (fx PROTACs) i avancerede formuleringer.
- Gennemførsel af seminar vedr. formulering af fremtidens lægemidler, herunder komplekse biologiske molekyler og celleterapi.

For hele indsatsområdet er en væsentlig aktivitet i år 1, at relevante følgegrupper etableres.