

## Præklinisk udvikling af fremtidens lægemidler

### 1. Kort introduktion

Den overordnede ambition med Indsatsområdet er at styrke den tidlige udvikling af nye typer af lægemiddelkandidatstoffer ved at tilbyde danske biotek- og farmavirksomheder adgang til en række nye prækliniske services, herunder organoid -og stamcellebaserede modeller, samt avancerede fysiologiske modeller, der skal øge sandsynligheden for at kandidatstoffer kommer i klinisk afprøvning

### 2. Samfundsbehov

Fremtidens lægemidler ("innovativ medicin") vil være baseret på videnskabelige -og teknologiske gennembrud, som i disse år udvikler sig hurtigt og som går på tværs af kompetenceområder.

Nye typer af lægemidler målrettet specifikke sygdomme, som f.eks. terapeutiske antistoffer har revolutioneret behandlingsmulighederne for en lang række alvorlige og kroniske sygdomme og fremskridtene har over de sidste 10-20 år allerede bidraget til samfundsmæssige gevinster og en sundere befolkning.

Der sker i øjeblikket en hastigt stigende udvikling af helt nye typer af lægemidler (f.eks. multispecifikke antistoffer, celle -og genterapier, mRNA baserede lægemidler etc.)<sup>1</sup>, samtidig med at datahåndtering og kunstig intelligens (AI) er blevet en mere central og integreret del af lægemiddeludviklingsprocesserne. De nye innovative lægemidler bliver en vigtig vækstmotor i biotek - og farmaindustrien i de kommende år og vil kræve helt nye tværfaglige måder at gennemføre tidlige prækliniske test på.

Danmark har opbygget stærke forskningsmiljøer inden for de områder, der har afgørende betydning for udviklingen af disse lægemidler og vi har innovative biotekvirksomheder der allerede udvikler de nye typer af lægemidler, men som også skal igennem et kompliceret præklinisk -og klinisk udviklingsforløb for at nå ud til patienterne.

Med de nye typer af lægemiddelstoffer som danske biotekvirksomheder allerede er i gang med at udvikle, har Danmark en unik mulighed for at adressere nogle af de helt store kroniske sygdomme, men det kræver bl.a. at virksomhederne har nem adgang til de nyeste prækliniske teknologier og kompetencer.

### 3. Virksomhedsbehov

Den prækliniske fase i udviklingen af et nyt lægemiddel tager typisk 3-5 år og udgør omkring en tredjedel af omkostningerne ved lægemiddeludvikling. Millioner af molekyler fremstilles og tusindvis testes, men ofte analyseres lægemiddelkandidater i den prækliniske faser ikke under relevante "biologiske" forhold, der tilstrækkeligt simulerer celler, væv og organer. Derfor er translationen fra den prækliniske fase til klinisk afprøvning fortsat en kæmpe udfordring med en generel lav succesrate på mindre end 10%.

De nye og mere avancerede lægemiddelmodaliteter som virksomhederne har under udvikling, kræver mere sofistikerede og specifikke prækliniske modeller til validering af virkemåde og funktionel

<sup>1</sup><https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>

<sup>2</sup> US agency seeks to phase out animal testing", Nature

screening. Ligeledes er der behov for nye modeller, der kan simulere frigivelse og optag af f.eks. orale lægemiddelkandidater, som kræver nye formuleringer.

Samtidig med det kritiske behov for at kunne matche prækliniske modeller med en stigende kompleksitet i nye typer af lægemidler, er der nu også en meget stor opmærksomhed på netop udvikling af denne type modeller fra myndighedernes side. De amerikanske myndigheder (FDA, Fødevarer- og Lægemiddelstyrelsen), vedtog i 2022 den såkaldte "Modernization Act 2.0", der godkender brugen af alternative modeller til dyremodeller, herunder cellebaserede modeller og *in silico* modeller (AI/machine learning), til at undersøge lægemiddelsikkerhed og effektivitet<sup>2</sup>, hvilket nu sætter mere fokus på udvikling og anvendelse af translationelle sygdomsmodeller.

Derfor vil opbygning af kompetencer på tværs af fagdiscipliner og faciliteter, som kan integrere de vigtigste nye celleteknologier og biomolekylære metoder med f.eks. AI være helt centrale for at kunne adressere det virksomhedsdrevne behov for at øge succesraten for nye lægemiddelstoffer.

Det er typisk ikke muligt for mindre virksomheder at etablere alle kompetencer og de nødvendige avancerede faciliteter, som skal dække et præklinisk udviklingsforløb hvor kompleksiteten og regulatoriske krav øges. Life Science Rådet offentliggjorde deres anbefalinger i december 2023 og peger derfor netop på et nationalt behov for styrkelse af faciliteter, samt translationel kapacitet for at forbedre danske virksomhedernes muligheder i fremtiden.

#### 4. Ny teknologisk serviceydelse, kompetence og teknologi

Bioneer vil med dette indsatsområde etablere et dansk forankret præklinisk kompetenceområde som danske biotek- og farmavirksomheder ikke har adgang til i dag. Området skal styrke virksomhedernes muligheder for at udvikle helt nye typer af lægemiddelmodaliteter og formuleringer. Kombinationen af nye teknologiske muligheder som f.eks. 3D modeller med flere celletyper, mikroflowteknologier, imaging og AI, samt en detaljeret biologisk forståelse, f.eks. via "spatial-biology", vil danne baggrund for udvikling af en ny generation af avancerede præ-kliniske services. Danske virksomheder vil herved få muligheder for at teste den nye generation af lægemidler, som f.eks. multispecifikke antistoffer, celle- og genterapier og nye typer af småmolekyler. Samtidig vil laboratorie- og *in silico* modeller, som kan analysere de nye lægemiddel-formuleringer bidrage til etablering af et samlet præklinisk kompetenceområde på Bioneer der er på forkant med fremtidens krav til udvikling og test af nye lægemidler.

Indenfor cellebaserede modeller vil indsatsområdet også omfatte opbygning af kompetencer og teknologier der understøtter skalering og standardisering af sferoid-baserede 3D-modeller.

I indsatsområdet vil bl.a. blive udviklet følgende services som løbende vil blive udbudt:

- Sferoid/organoid baserede cancer -og cancer-immun cellemodeller til effektstudier og screening af nye potentielle immunterapier og nye typer af lægemiddelkandidater
- Neuronale multicellulære modeller, herunder neuroinflammatoriske, til effektstudier af nye typer lægemiddelkandidater indenfor neurodegenerative sygdomme
- Avancerede high-content "imaging" teknologier til analyser i komplekse modeller som f.eks. sferoider/organoider, kombineret med AI

<sup>1</sup><https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>

<sup>2</sup> US agency seeks to phase out animal testing", Nature

- Avancerede prækliniske fysiologiske modeller til test af frigivelse og optag af nye typer lægemiddelformuleringer

## 5. Centrale aktiviteter

Bioneer har opbygget kompetencer og faciliteter indenfor brugen af humane celler til at etablere modeller og assays, som anvendes til screening af lægemidler. I de senere år har dette fundament været drivende for udvikling af en række teknologier og kompetencer til at etablere 3D-baserede cellemodeller, hvor Bioneer nu har udviklet en sammenhængende teknologiplatform. Samtidig har Bioneer etableret en helt unik model, der kan anvendes til at udvikle og teste lægemiddelformuleringer – den såkaldte dynamiske gastriske model (DGM).

Med Indsatsområdet vil Bioneer anvende disse kompetencer og faciliteter som udgangspunkt til at etablere et prækliniske kompetenceområde hvor de centrale aktiviteter vil omfatte:

- Integrering af innovative teknologier som f.eks. mikroflowteknologier og "organ-on-chip" systemer i prækliniske laboriemodeller.
- Skalering og standardisering af sferoid-baserede modeller (bl.a. indenfor cancer og CNS området) mod egentlig lægemiddelscreening
- Integrering af AI/Machine learning baserede metoder og processer med sferoid/organoid baserede cellemodeller og lægemiddel-formuleringsmodeller
- Udvikling af avancerede modeller, der simulerer det gastrointestinale miljø i forsøgsdyr

Bioneer og Alexandra Institutet har opbygget et velfungerende samarbejde med DTU under den igangværende Resultatkontrakt, hvor AI kombineres med read-outs fra cellemodeller. Dette samarbejde fortsættes via Alexandra Institutets Indsatsområde "Digital Life Science - fremtidens digitale sundhedsvæsen". Yderligere er Bioneer allerede involveret i en række "Public-Private Partnerships", som fremadrettet vil understøtte udviklingen af Indsatsområdet.

## 6. Mulige samarbejdspartnere

Indsatsområdets relevans understreges af flere igangværende nationale initiativer og aktiviteter. Danmarks 3R center har til formål at udbrede konceptet om de 3 R'er; "Reduction, Replacement og Refinement" vedr. forsøgsdyr. Derfor vil 3R Centeret være en naturlig samarbejdspartner for Bioneer i dette Indsatsområde, specielt i forhold til vidensdeling fra Indsatsområdet aktiviteter.

Innovationsfonden, såvel som Novo Nordiskfonden har i deres strategiske målsætninger AI som fokusområder, herunder indenfor bl.a. Life Science området som et led i at styrke udviklingen af nye lægemiddelstoffer, hvilket Bioneer sammen med samarbejdspartnere vil afsøge.

Personlig Medicin som nationalt strategisk fokusområde er ligeledes centralt for Indsatsområdets samarbejder. I december 2023 blev der på Christiansborg afholdt et ekspertmøde, med klare udmeldinger om at personlig medicin er en væsentlig del af løsningen på nogle af fremtidens udfordringer med et øget antal kronikere og en større andel af ældre.

Bioneer vil etablere følgegrupper der omfatter virksomheder og vidensinstitutioner som dels udvikler nye modaliteter og dels forsker i nye prækliniske modelleringskoncepter. Involvering af både MVA og Danish Life Science Cluster vil ligeledes bruges som en måde at inddrage virksomheder, universiteter og hospitaler på.

<sup>1</sup><https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>

<sup>2</sup> US agency seeks to phase out animal testing", Nature