

Maart 2024

Verkenning farmaceutische sector: WBSO, farmaciebrief en vestigingsklimaat

Technopolis B.V.



Versie FINAAL

Maart 2024

Verkenning farmaceutische sector: WBSO, farmaciebrief en vestigingsklimaat

Technopolis B.V.

Technopolis B.V.

Stijn Zegel stijn.zegel@technopolis-group.com

Veerle Bastiaanssen

Jan Willis Nillessen

Elmar Cloosterman

Matthias Ploeg

Thyra Health Insights

Thyra de Jongh

Inhoudsopgave

| | |
|-----------------------------|----|
| Managementsamenvatting | 1 |
| 1 | 6 |
| 1.1 | 6 |
| 1.2 | 6 |
| 1.3 | 7 |
| 1.4 | 7 |
| 1.5 | 8 |
| 1.6 | 11 |
| 2 | 12 |
| 2.1 | 12 |
| 2.2 | 15 |
| 2.3 | 18 |
| 3 | 21 |
| 3.1 | 21 |
| 3.2 | 23 |
| 3.3 | 25 |
| 4 | 29 |
| 4.1 | 29 |
| 4.2 | 32 |
| 5 | 35 |
| 5.1 | 35 |
| 5.2 | 36 |
| 5.3 | 39 |
| 6 | 41 |
| 6.1 | 41 |
| 6.2 | 44 |
| Onderzoeksvragen | 46 |
| Methodologische bijlagen | 48 |
| Literatuur & data | 48 |
| Gesprekspartners interviews | 48 |

Managementsamenvatting

Introductie verkenning

In dit rapport wordt de verkenning van het gebruik van de Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk (WBSO) binnen de farmaceutische sector in relatie tot het vestigingsklimaat gepresenteerd die in opdracht van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat (EZK) is uitgevoerd. Gebruik van de WBSO wordt voor de farmaceutische sector mede vormgegeven door 'de farmaciebrief'. De brief geeft invulling aan hoe klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO valt en geeft een toelichting over het uitbesteden van klinisch onderzoek door opdrachtgevers aan opdrachtnemers. De farmaciebrief, bestaande uit een oplegbrief en een beknopte inhoudelijke bijlage, is geïntroduceerd in 1998. Zowel de farmaceutische sector als de WBSO zijn in de afgelopen 25 jaar veranderd, wat invloed heeft op de manier waarop de farmaciebrief functioneert.

Het doel van de verkenning is om inzicht te geven in de farmaceutische sector in Nederland, het vestigingsklimaat voor de sector en specifiek klinisch onderzoek, hoe klinisch onderzoek in de praktijk wordt vormgegeven en hoe de WBSO (via de farmaciebrief) klinisch onderzoek stimuleert. Om de verkenning vorm te geven is gebruikt gemaakt van literatuuronderzoek, (micro)data-analyse, 33 interviews en een internationale vergelijking (België en Zweden).

De WBSO en de farmaciebrief

De WBSO biedt bedrijven in Nederland steun voor het uitvoeren van Speur- en Ontwikkelingswerk (S&O). Via de WBSO kunnen bedrijven S&O-loonkosten en andere kosten & uitgaven die dienstbaar zijn aan het uitvoeren van S&O aftrekken van de loonheffing. Voor deze verkenning is belangrijk dat het onder de WBSO is toegestaan om 'werk' (*"werkzaamheden die dienstbaar zijn aan uw eigen onderzoek of ontwikkeling"*) uit te besteden, maar dat de uitbesteding van 'onderzoek' niet is toegestaan. S&O kan betrekking hebben op 'technisch-wetenschappelijk onderzoek (two)' (nog niet gericht op de ontwikkeling van een specifiek product) en op 'ontwikkeling van een technisch nieuw fysiek product (tnfp)'. Bij de ontwikkeling van een tnfp is alleen sprake van S&O indien door de aanvrager van WBSO zelf technische knelpunten worden opgelost en indien er technische risico's spelen.

De farmaciebrief is destijds geïntroduceerd als toelichting op de WBSO om te verduidelijken wanneer er sprake is van een tnfp bij de ontwikkeling van geneesmiddelen en wanneer en voor welk deel klinisch onderzoek vervolgens binnen de kaders van de WBSO valt. Enerzijds wordt een definitie geboden voor klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO. Anderzijds beschrijft de brief door welke partij WBSO kan worden aangevraagd voor het uitvoeren van klinisch onderzoek, mits deze partij bij aanvraag invloed heeft op de technisch inhoudelijke invulling van het onderzoek kan aantonen én dit schriftelijk is vastgelegd. Als verkenner interpreteren wij dit, gegeven de context van veranderingen binnen de sector en de WBSO, als een uitzondering op de WBSO. De uitzondering maakt het mogelijk dat voor klinisch onderzoek, bij uitbesteding, opdrachtnemers WBSO aan kunnen vragen terwijl zij niet zelf de innovatie ontwikkelen. De uitzondering voor de uitbesteding van klinisch onderzoek heeft alleen betrekking op tnfp in het kader van de WBSO. Voor alle sectoren geldt dat het enkel uitvoeren van testwerkzaamheden van een door derden ontwikkeld tnfp voor de WBSO geen S&O-activiteit is. Tenzij het klinisch onderzoek S&O, zoals bedoeld binnen de WBSO, betreft komt het uitsluitend uitvoeren van klinisch onderzoek niet in aanmerking voor de WBSO.

De farmaceutische sector

Medicijnen zijn een cruciale component van onze moderne geneeskunde, waarmee de farmaceutische industrie een belangrijke bijdrage levert aan onze gezondheid en welvaart. Het is een zeer innovatieve sector die wordt gekenmerkt door zeer strenge wet- en regelgeving. Om te bewijzen dat geneesmiddelen veilig zijn en goed werken wordt er klinisch onderzoek met menselijke proefpersonen uitgevoerd. Klinisch onderzoek wordt traditioneel verdeeld in 3 fasen: Fase I betreft het toetsen van veiligheid in gezonde vrijwilligers; Fase II betreft het toetsen van zowel veiligheid als effectiviteit in een kleine groep patiënten; Fase III betreft het toetsen van effectiviteit in een grotere patiëntenpopulatie in vergelijking met bestaande behandelmethoden. Deze stappen zijn zeer kostbaar, alhoewel schattingen uiteen lopen kan gedacht worden aan een bedrag van €1 miljard voor de gehele medicijnontwikkeling.

De farmaceutische industrie heeft een sterk internationaal karakter met complexe waardeketens en een hoog aantal samenwerkingen en diepgaande specialisaties. De omvang van de sector in Nederland betreft, afhankelijk van de afbakening, ongeveer 2.000-3.000 bedrijven. De hoofdkantoren van grote farmaceuten zijn veelal in het buitenland gevestigd, in Nederland zijn vooral salesafdelingen te vinden, al zijn er uitzonderingen in specifieke niches. De meeste spelers in Nederland zijn hierdoor gericht op het uitvoeren van S&O. Het uitvoeren van klinisch onderzoek wordt door farmaceuten meestal uitbesteed aan gespecialiseerde organisaties: Contract Research Organisations (CRO's). Deze organisaties kunnen diensten verlenen zoals het ontwerpen van studieprotocollen, contacten onderhouden met ziekenhuizen en behandelaars, rekruteren van patiënten, het beheren en analyseren van studiedata en het samenstellen van de datadossiers voor beoordeling voor toelating. In Nederland worden relatief veel klinische studies uitgevoerd, hiermee staan we binnen Europa op plek 6 in vergelijking tot andere Europese landen.

De manier waarop geneesmiddelen worden ontwikkeld is de laatste jaren sterk in beweging. Dit is onder meer het gevolg van belangrijke vooruitgang in de biomedische wetenschappen en biotechnologie. De ontwikkelingen zorgen voor verschuivingen binnen de sector. Zo is er een groeiende behoefte aan grensoverstijgende onderzoeken waarbij meerdere landen betrokken zijn. Ondertussen is een rijk en zeer internationaal ecosysteem rondom geneesmiddelenontwikkeling ontstaan van gespecialiseerde partijen die vanuit de gehele wereld op verschillende momenten worden betrokken in het ontwikkelingsproces.

Het vestigingsklimaat in Nederland voor de farmaceutische sector

Het algemene beeld is dat Nederland een relatief sterk vestigingsklimaat heeft en in het bijzonder aantrekkelijk is voor het uitvoeren van fase I en II klinische studies. Wel zijn er vanuit de farmaceutische sector zorgen over de aantrekkelijkheid van Nederland op de middellange en lange termijn.

Voor de sector zijn aspecten zoals kennis, expertise, kwaliteit en specialisatie zeer belangrijk. Nederland doet het goed op dit vlak, gesprekspartners benadrukken de kwaliteit van universiteiten, UMC's en ziekenhuizen, infrastructuur en het algehele netwerk van spelers in Nederland. Het menselijk kapitaal is van hoog niveau en Nederland heeft een hoge dichtheid en nabijheid van spelers in het landschap. Er worden in Nederland relatief veel publicaties geproduceerd en klinische studies uitgevoerd, al is de totale studiepopulatie beperkt gegeven de omvang van het land. Daarbij worden er in Nederland vaak vergoedingen uitbetaald aan deelnemers voor klinische studies waardoor kosten van klinisch onderzoek toenemen.

Wet- en regelgeving komt, gegeven de sterke regulering van de sector, sterk terug in de verkenning, maar dit wordt op Europees niveau bepaald waardoor dit geen rol speelt in het

vestigingsklimaat ten opzichte van andere Europese landen. Het Nederlandse beleid is met name van toepassing na markttoelating van medicijnen. Nederland voert een behoorlijk restrictief prijsbeleid en is vaak terughoudender met het vergoeden en voorschrijven van innovatieve medicijnen dan andere Europese landen. Dit is een beleidsmatige afweging om medicijnen betaalbaar te houden, waardoor het verdienvermogen van medicijnproducten afneemt. Het verdienvermogen speelt in veel mindere mate een rol voor partijen gericht op klinisch onderzoek. Voor hen is vooral de snelheid in het opstarten van klinisch onderzoek een belangrijk punt waarop Nederland kan verbeteren aangezien dit vaak een belangrijk aspect is in het besluitvormingsproces. Een snelle doorlooptijd maakt Nederland aantrekkelijker voor het uitvoeren van klinische studies.

Over het algemeen zijn financiële aspecten slechts heel beperkt teruggekomen in de verkenning. De nadruk in de gesprekken lag zeer sterk op kwaliteit en expertise, waarbij prijs een ondergeschikte factor was. Men is positief over het stimuleringsinstrumentarium vanuit de overheid, maar de WBSO betreft een betrekkelijk klein bedrag afgezet tegen de totale kosten van medicijnontwikkeling. Daarbij is opgemerkt dat weinig maatregelen specifiek op de farmaceutische sector gericht zijn. De farmaciebrief is volgens veel gesprekspartners een van de weinige onderdelen van beleid dat wel specifiek op de sector is gericht en draagt daarmee in de beeldvorming bij aan het vestigingsklimaat. Naast de WBSO zijn ook andere regelingen benoemd, waarbij vooral de versoering van 30%-regeling wordt gezien als een beperkende ontwikkeling. Dit benadrukt het belang van kennis en expertise in het kader van toegang tot talent.

Ten opzichte van andere landen in Europa en de Verenigde Staten zijn veel overeenkomsten te zien. Dit hangt er onder andere mee samen dat de farmaceutische sector een zeer internationale sector is, waarbij veel internationaal geconcentreerd en samengewerkt wordt. België en Zweden hebben beiden generieke instrumenten om innovatie te stimuleren zonder specifieke uitzonderingen voor de farmaceutische sector. Accentverschillen komen naar voren in de vorm van een specifieke inzet voor de sector. In Zweden betreft dit de nationale life sciences-strategie en expliciete aandacht voor het aantrekken van internationaal talent. In België is er momenteel expliciet aandacht voor het verkorten van de doorlooptijd rondom klinische studies, om het land op dat vlak aantrekkelijker te maken voor klinisch onderzoek.

Samenwerking & besluitvorming binnen de farmaceutische sector

Uit de verkenning blijkt duidelijk dat het speelveld zich niet laat karakteriseren door een lineaire samenwerking tussen enerzijds de farmaceut als opdrachtgever en anderzijds de CRO als opdrachtnemer en vervolgens het academisch ziekenhuis. Het speelveld is vele malen diffuser, met diverse spelers die betrokken worden vanuit verschillende expertises. Dit maakt dat in het speelveld in het algemeen veel wordt samengewerkt en kennis wordt ontsloten. Vanuit grote CRO's wordt aangegeven dat er regelmatig personeel gedetacheerd wordt naar (grotere) farmaceutische bedrijven. In deze gevallen wordt er op de werkvloer veel met elkaar samengewerkt en kennis uitgewisseld. Dit maakt de rolverdeling inherent complex waarbij het lastig te bepalen is wie er wel en geen inhoudelijke inbreng heeft binnen de ontwikkeling van medicijnen en specifieke klinisch onderzoekstrajecten – in de praktijk kunnen dat meerdere, of zelfs alle, betrokken partijen zijn.

Protocollen spelen een centrale rol in klinisch onderzoek. In een protocol staat vastgelegd hoe de klinische studie uitgevoerd moet worden en onder welke voorwaarden. Dit protocol en de mate waarin het eenduidig uitgevoerd is staan centraal in de beoordeling van het geneesmiddel voor het op de markt komt. Het protocol is in principe de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever van het klinische onderzoek, de farmaceut. Tegelijkertijd is het een grijs gebied hoe het protocol volledig tot stand komt en wie daar inbreng in hebben. In de praktijk

kunnen veel verschillende partijen bijdragen aan de totstandkoming van het protocol, direct of via (eerdere) kennisdeling. Bij CRO's komen zowel hele open vragen vanuit farmaceuten terecht als opdrachten waarbij het protocol al op papier staat.

De fasen van klinisch onderzoek beslaan belangrijke stappen in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Uit het onderzoek komt kennis voort die gebruikt kan worden om ontwikkelingstrajecten anders vorm te geven of nieuwe trajecten te starten. Een goed voorbeeld is een middel dat in tabletvorm te snel wordt afgebroken, maar in capsulevorm wel effectief werkt. CRO's dragen sterk bij aan het klinisch onderzoek waardoor de kennis van de CRO's ook verbonden is aan de algehele ontwikkeling van geneesmiddelen. Deze praktijk maakt het lastig te bepalen wie (deels) heeft bijgedragen aan medicijnontwikkelingen. Indien klinisch onderzoek niet als ontwikkeling van innovatie gezien wordt, dan zou de innovatie van medicijnontwikkeling worden gereduceerd tot het identificeren van actieve stoffen.¹

In de huidige vormgeving van de farmaciebrief vallen sommige zaken wel onder de WBSO, zoals wijzigingen in de toedieningsvorm, terwijl andere zaken niet onder de WBSO vallen, zoals een nieuwe medische indicatie. Deels komt dit omdat bij een medicijn dat technisch niet verandert klinische stappen opnieuw doorlopen moeten worden voor verschillende indicaties.

In het kader van de algemene WBSO is er bij de ontwikkeling van een tnfp alleen sprake van S&O indien er technische knelpunten worden opgelost en technische risico's spelen. Deze risico's dienen vooraf ook duidelijk omschreven te zijn waarbij een oplossingsrichting wordt meegegeven die de aanvrager van de WBSO gaat onderzoeken. RVO is van mening dat binnen deze kaders farmaceuten besluiten of en in welke mate het middel (inclusief de toedieningsvorm) wordt aangepast en hiermee de technische knelpunten oplossen en de technische risico's dragen. Vanuit de verkenning benadrukt deze reflectie vanuit RVO de complexiteit van het vraagstuk en de uitdaging voor CRO's om inhoudelijke technische inbreng aan te tonen binnen de kaders van de WBSO. De besluitvorming en het financiële risico liggen immers altijd bij de opdrachtgever, terwijl het betrekken van (kennis van) CRO's wel aan ten grondslag kan liggen aan de besluitvorming omtrent de mogelijke oplossing van technische knelpunten.

Doeltreffendheid en doelmatigheid van de farmaciebrief

Ondanks dat deze verkenning geen volwaardige evaluatie betreft, kan vanuit de verkenning wel een reflectie worden gegeven op de doeltreffendheid en doelmatigheid van de farmaciebrief. De farmaciebrief is doeltreffend indien het direct de toegang tot de WBSO verbetert en indirect indien het S&O in de farmaceutische sector binnen Nederland stimuleert. Voor doelmatigheid kan een vergelijking worden gemaakt met alternatief beleid, waarin de werking van het instrument en eventuele negatieve neveneffecten worden meegenomen.

De toegang tot de WBSO voor opdrachtnemende partijen is iets groter door de farmaciebrief, al is te zien dat het gebruik van de farmaciebrief binnen de sector van beperkte omvang is. Het betreft €6,77 miljoen, 3,5% van het WBSO-gebruik binnen de farmaceutische sector. Kwalitatieve feedback laat zien dat sommige partijen in het geheel afzien van de WBSO en het gebruik van de farmaciebrief zich karakteriseert als onzeker en opportunistisch.

¹ Indien klinisch onderzoek door de uitvoerder van de ontwikkeling van een tnfp of van een technisch wetenschappelijk onderzoeksproject wordt uitgevoerd dan is dit overduidelijk een onderdeel van het S&O. Indien het klinisch onderzoek echter op zich S&O betreft dan vallen kosten voor het uitbesteden niet binnen de WBSO omdat dit binnen de regeling niet is toegestaan.

In het scenario zonder farmaciebrief kunnen opdrachtgevende partijen WBSO aanvragen over het uitbesteedde klinisch onderzoek onder de noemer uitbesteed 'werk'. Hierdoor zou het effect van de farmaciebrief komen te verschuiven, al geldt dit alleen voor Nederlandse opdrachtgevers. Indien klinisch onderzoek gedefinieerd blijft als S&O kan dit niet worden uitbesteed onder de WBSO en komt het effect van de farmaciebrief te vervallen. Dit betreft een beleidskeuze, in de praktijk wordt klinisch onderzoek als een zeer belangrijk onderdeel van het ontwikkelingsproces ervaren. Dit komt mede omdat het aantonen van inhoudelijke betrokkenheid vaak een knelpunt betreft.

In het algemeen komt uit de verkenning naar voren dat de farmaciebrief geen rol speelt in de besluitvorming rondom het uitbesteden en aannemen van opdrachten. Uitbesteding en het aannemen van opdrachten draait met name om kennis, expertise, kwaliteit en specialisatie en in veel mindere mate om prijs en niet om toegang tot de WBSO via de farmaciebrief. In combinatie met het beperkte gebruik lijkt de stimulans voor S&O in Nederland door de farmaciebrief zeer beperkt.

Wat betreft doelmatigheid komen tamelijk veel aandachtspunten naar voren in de manier waarop de farmaciebrief functioneert. De doelgroep wordt niet zo aangesproken dat er breed gebruik gemaakt wordt van de farmaciebrief. Daarbij lijkt prijs niet de doorslaggevende factor om S&O te stimuleren, waardoor mogelijk beter ingezet kan worden op alternatief beleid. Op het niveau van de uitvoering is de farmaciebrief ook niet doelmatig vormgegeven. Er worden vanuit de brief beperkte handvatten geboden aan RVO als uitvoerder en aan aanvragende bedrijven om op een juiste manier gebruik te maken van de farmaciebrief. Daarbij ondersteunt de uitvoeringsmethode momenteel niet het beperken van negatieve neveneffecten. Er is onderlinge coördinatie tussen bedrijven nodig om overlappende WBSO aanvragen te voorkomen, dit is in de praktijk niet haalbaar.

1 Introductie

1.1 Context van de verkenning

In dit rapport wordt de verkenning van het gebruik van de Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk (WBSO) binnen de farmaceutische sector in relatie tot het vestigingsklimaat gepresenteerd die in opdracht van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat (EZK) is uitgevoerd. Gebruik van de WBSO wordt voor de farmaceutische sector mede vormgegeven door 'de farmaciebrief'. De brief geeft invulling aan hoe klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO valt en geeft een toelichting over het uitbesteden van klinisch onderzoek door opdrachtgevers aan opdrachtnemers. Veelal worden in het internationale speelveld meerdere landen geselecteerd om klinisch onderzoek uit te voeren. Hierdoor bestaat er een directe relatie tussen de aantrekkelijkheid van Nederland en het concurrentievermogen van Nederlandse bedrijven om klinisch onderzoek uit te voeren. De analyse van het vestigingsklimaat gaat binnen de context van deze verkenning dus verder dan alleen de aantrekkelijkheid van Nederland als vestigingsplaats en betreft ook de mate waarin het aantrekkelijk is voor farmaceutische bedrijven om klinisch onderzoek in Nederland uit te voeren en om dit uit te besteden aan Nederlandse partijen.

De farmaciebrief is geïntroduceerd in 1998. Hierdoor spelen de ontwikkelingen binnen de farmaceutische sector van de afgelopen 25 jaar een centrale rol binnen de verkenning. Ook binnen de WBSO zijn in die tijd ingrijpende aanpassingen doorgevoerd, waarbij met name het opgaan van de Research & Development Aftrek (RDA) in de WBSO invloed kan hebben op de manier waarop de farmaciebrief functioneert.

1.2 Doelstelling

De doelstelling van de verkenning is met name om inzicht te geven in de volgende zaken:

- **De farmaceutische sector in Nederland in algemene zin.**

De typen bedrijven in het speelveld, de ontwikkelingen van de afgelopen 25 jaar, de werking van geneesmiddelenontwikkeling en klinisch onderzoek, de mate waarin betrokken bedrijven daadwerkelijk innovatief bijdragen aan ontwikkelingen, etc.

- **Het vestigingsklimaat voor bedrijven in de farmaceutische sector in Nederland.**

De huidige aantrekkelijkheid van Nederland voor het uitvoeren van klinisch onderzoek en/of uitbesteden van klinisch onderzoek aan Nederlandse partijen voor bedrijven die actief zijn in geneesmiddelenontwikkeling, de concurrentiepositie van Nederlandse bedrijven, de onderliggende factoren, inzichten vanuit het buitenland (zoals toonaangevende initiatieven) waar Nederland van kan leren, de rol van de WBSO en specifiek de farmaciebrief in het vestigingsklimaat en de uitbesteding van klinisch onderzoek, etc.

- **De onderlinge rolverdeling tussen partijen binnen klinisch onderzoek.**

Verhoudingen tussen opdrachtnemende en opdrachtgevende partijen, ontwikkelingen in die verhoudingen, uitbesteding van klinisch onderzoek, inhoudelijke betrokkenheid bij klinisch onderzoek, kennisuitwisseling, rolverdeling in het opstellen van protocollen, etc.

- **Reflectie op de doelmatigheid en doeltreffendheid van de farmaciebrief.**

De toegang tot de WBSO voor partijen betrokken bij de uitvoering van klinisch onderzoek, het stimuleren van Speur en Ontwikkelingswerk (S&O), verhouding van de farmaciebrief tot de observeerbare effecten, mogelijke negatieve neveneffecten, effecten op prijsstelling binnen uitbesteding, etc.

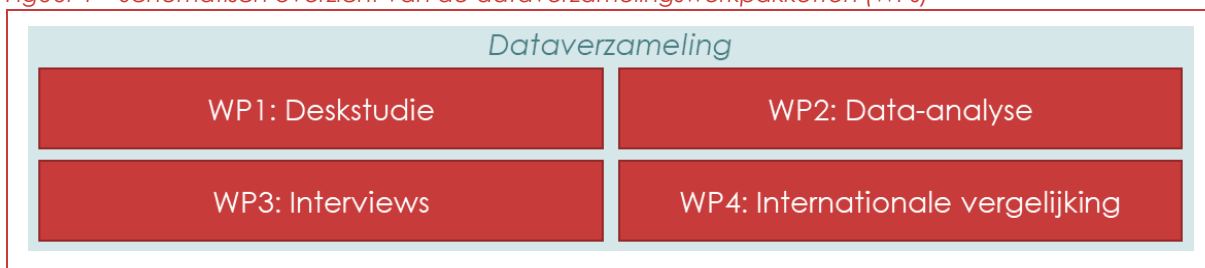
De onderzoeksvragen die invulling geven aan de verkenning staan weergegeven in de bijlage van het rapport. In de bijlage staat een matrix weergegeven met daarin ook de locatie in het rapport waar elke onderzoeksvraag wordt geadresseerd.

De verkenning zal gebruikt worden door EZK om diepgaander te begrijpen hoe de farmaceutische sector werkt, wat de stand van zaken is van het vestigingsklimaat binnen de farmaceutische sector en hoe de WBSO en de farmaciebrief binnen het speelveld een rol spelen. Het is expliciet niet de doelstelling om vanuit de verkenning aanbevelingen te verkrijgen over mogelijke aanpassingen aan het beleid.

1.3 Aanpak en methodologie

De verkenning is vormgegeven door middel van een combinatie van kwalitatieve en kwantitatieve dataverzamelmethode, zie Figuur 1 voor een overzicht. Er is deskstudie uitgevoerd om bestaande literatuur te bestuderen en beschikbare data zijn geanalyseerd om inzicht te krijgen in de sector en WBSO-gebruik. In totaal zijn er 33 interviews uitgevoerd. Er zijn vier gesprekken gevoerd gericht op beleid, met de ministeries van Economische Zaken en Klimaat (EZK) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en met RVO en de NFIA. Verder zijn drie gesprekken met sectorvertegenwoordigers en 26 interviews binnen de farmaceutische sector afgenomen om reflecties en inzichten uit de praktijk op te halen. Afsluitend is een internationale vergelijking gemaakt met België en Zweden en zijn grootschalige internationale initiatieven geanalyseerd om te reflecteren op de Nederlandse situatie. In de methodologische bijlage achterin het rapport staat meer informatie weergegeven over de verschillende onderzoeksmethoden, met daarbij een overzicht van de voornaamste bronnen en gesprekspartners.

Figuur 1 Schematisch overzicht van de dataverzamelingwerkpakketten (WPs)



Technopolis B.V., 2023

Zoals later in meer detail zal worden toegelicht is de datastructuur en administratie van de WBSO voor de farmaciebrief niet specifiek ingericht op analyses van het speelveld van klinisch onderzoek. Waar mogelijk worden cijfermatige inzichten gepresenteerd in de verkenning, maar een groot deel van de beantwoording van de vragen is aan de hand van kwalitatieve inzichten vormgegeven. Via aanvullende inzet van EZK, de onderzoekers, sectorvertegenwoordigers, en dankzij de welwillendheid van bedrijven is het mogelijk geweest om een groot aantal spelers te spreken binnen de sector. Aangezien de farmaceutische sector, in vergelijking met andere sectoren, een relatief beperkte omvang heeft in termen van het aantal spelers geven deze interviews een robuuste basis om de onderzoeksvragen te beantwoorden.

1.4 Factoren voor het vestigingsklimaat

Het vestigingsklimaat van een land wordt bepaald door een combinatie van een groot aantal verschillende factoren. Het kan gaan om meer dan 50 indicatoren, waarbij ook gebruik gemaakt kan worden van datapunten die reeds zijn samengesteld. Om dit aantal factoren te

structuren wordt er typisch een analytisch kader gebruikt om het vestigingsklimaat in inzichtelijk en bespreekbaar te maken. Een voorbeeld hiervan is de 'Monitor vestigingsklimaat' van de Netherlands Foreign Investment Agency (NFIA). In de rapportage van 2017² onderscheidde NFIA zeven hoofdfactoren: 1) infrastructuur, 2) arbeid, 3) fiscaliteit, 4) quality of life, 5) locatie en ligging, 6) governance en 7) innovatie.

Voor deze verkenning is op basis van bestaande kaders voor vestigingsklimaat en kennis van de farmaceutische sector een analysekader opgesteld. Het opgestelde kader staat gepresenteerd in Figuur 2. In verband met de haalbaarheid binnen de opdracht, en de gebruikte onderzoeksmethoden, is gekozen om de focus te leggen op een beperkt aantal factoren. Bij de selectie hiervan is de nadruk gelegd op 'expertise' in de vorm van menselijk kapitaal en infrastructuur, omdat deze elementen bekend zijn als essentieel binnen de sector. Verder is, gezien de focus van de verkenning, het (fiscale) EZK-instrumentarium duidelijk binnen het kader gepositioneerd. In totaal beslaat het analysekader vier hoofdfactoren, met daaronder een aantal kernindicatoren.

Figuur 2 Analysekader voor het vestigingsklimaat & uitbesteding van klinisch onderzoek

| Politiek, beleid & regelgeving | Economie & netwerk | Human Capital & mensen | Infrastructuur & ligging |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Belasting, btw & andere heffingen • Belastingvoordelen & subsidies • Gunstige wet-/regelgeving • Administratieve lasten • Internationale status (vertrouwen) | <ul style="list-style-type: none"> • Innovativiteit • Investering in R&D • Belangrijke instanties/organisaties • Partners & toeleveranciers • Concurrenten • Clusters (hubs, valleys, campussen, ecosystemen) | <ul style="list-style-type: none"> • Topniveau personeel • Hoogwaardig personeel • Kosten voor personeel • Aanwezigheid mensen voor deelname aan klinisch onderzoek | <ul style="list-style-type: none"> • Topniveau S&O-infrastructuur • Breed beschikbare S&O-infrastructuur • Kosten voor infrastructuur & werklocaties • Toegang tot benodigdheden (materialen, gebruiksartikelen, etc.) • Geografische positionering |

Technopolis B.V., 2023

1.5 De WBSO en de farmaciebrief

Begrip van de vormgeving van de WBSO, en specifiek de farmaciebrief, is belangrijk om de uitkomsten van de verkenning goed te kunnen interpreteren. In de volgende secties worden enkele kernpunten van het instrumentarium nader toegelicht. Dit is met name belangrijk omdat bepaalde concepten bepalend zijn voor de mogelijkheid voor opdrachtgevers of opdrachtnemers om WBSO te ontvangen voor klinisch onderzoek.

1.5.1 De WBSO in het algemeen

De WBSO biedt bedrijven in Nederland steun voor het uitvoeren van Speur- en Ontwikkelingswerk (S&O). Via de WBSO kunnen bedrijven S&O-loonkosten en andere kosten & uitgaven die dienstbaar zijn aan het uitvoeren van S&O aftrekken van de loonheffing. De afdrachtvermindering wordt vastgesteld aan de hand van de S&O-grondslag. Voor de andere kosten & uitgaven kan ook gewerkt worden met een forfaitair bedrag.

² Netherlands Foreign Investment Agency (NFIA), 2017, Monitor vestigingsklimaat voorjaar 2017

Er is een gedetailleerde uitwerking met betrekking tot welke andere kosten & uitgaven kunnen worden opgevoerd. Het belangrijkste voor deze verkenning is dat onder de WBSO het toegestaan is om 'werk' uit te besteden (en daar kosten voor op te voeren), maar dat de uitbesteding van 'onderzoek' niet is toegestaan. Werk betreft hier "werkzaamheden die dienstbaar zijn aan uw eigen onderzoek of ontwikkeling, maar die u niet zelf kunt uitvoeren omdat u de expertise of faciliteiten niet in huis heeft", zie de website van RVO. Dit is een belangrijk punt dat is veranderd sinds het opgaan van de Research & Development Aftrek (RDA) in de WBSO in 2016, daarvoor was de WBSO slechts gericht op S&O-loonkosten.

Verder zijn er verschillende voorwaarden waaraan bedrijven moeten voldoen om WBSO te kunnen aanvragen. De belangrijkste voorwaarden voor deze verkenning betreffen:

- Bedrijven dienen zelf een nieuwe programmatuur, een (vastbaar) product of productieproces te ontwikkelen of technisch-wetenschappelijk onderzoek uit te voeren.
- Het S&O-project dient binnen de Europese Unie plaats te vinden.

De definitie van S&O staat verwoord in de wettelijke kaders van de WBSO: de Wet vermindering afdracht loonbelasting en premie voor de volksverzekeringen (WVA). Voor deze verkenning zijn twee vormen van S&O van belang om te onderscheiden, aangezien hier de relatie mee wordt gelegd tot klinisch onderzoek:

- Technisch-wetenschappelijk onderzoek (two)
- De ontwikkeling van een technisch nieuw fysiek product (tnfp)

"Technisch-wetenschappelijk onderzoek" is gericht op een welomschreven praktisch doel of oogmerk en op achterliggende werkingsmechanismen en/of verklaringen voor verschijnselen, maar nog niet op de ontwikkeling van een specifiek product (dat is ontwikkeling, zie tnfp).

1.5.2 De farmaciebrief

De farmaciebrief betreft een korte notitie bestaande uit een oplegbrief waarin wordt toegelicht waarom de brief is opgesteld en een beknopte inhoudelijke bijlage waarin klinisch onderzoek wordt geplaatst binnen de kaders van de WBSO. Het betreft een echte brief die gericht verzonden is aan WBSO-aanvragers waarvan aanvragen betrekking hadden op farmaceutisch onderzoek & ontwikkeling. Momenteel is de farmaciebrief in gescande vorm online te vinden.³ In Figuur 3 tonen we illustratief de inhoudelijke bijlagen van de brief om een beeld te geven van de omvang van de farmaciebrief.

Figuur 3 Illustratieve weergave van de farmaciebrief

Technopolis B.V., 2023

³ Zie bijvoorbeeld: [https://www.rvo.nl/subsidies-financiering/wbso/publicaties#\(kamer\)brieven](https://www.rvo.nl/subsidies-financiering/wbso/publicaties#(kamer)brieven)

De intentie van de farmaciebrief is tweeledig. Enerzijds wordt antwoord gegeven op vragen die destijds vanuit het veld werden gesteld door een definitie te bieden voor klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO. Anderzijds wordt er een toelichting gegeven door welke partij WBSO kan worden aangevraagd voor het uitvoeren van klinisch onderzoek. Ten tijden van de introductie van de brief werd dit verwoord als een toelichting om te verduidelijken dat klinisch onderzoek een integraal onderdeel uitmaakt van de ontwikkeling van innovaties. In de tussentijd is de WBSO veranderd (bijv. via de introductie van de RDA) en is de context van de sector doorontwikkeld (bijv. via meer specialisatie in het speelveld). Waar de rol van de brief staat verwoord als verduidelijking, interpreteren wij dit binnen deze verkenning als uitzondering aangezien de toegang tot de WBSO in de huidige praktijk wordt verbreed. De uitzondering die wordt geboden maakt het mogelijk dat voor klinisch onderzoek, bij uitbesteding, opdrachtnemers WBSO aan kunnen vragen terwijl zij niet zelf de innovatie ontwikkelen (zie voorwaarden WBSO, sectie 1.5.1).

De definitie van klinisch onderzoek is geënt op S&O in de vorm van ‘*De ontwikkeling van een technisch nieuw fysiek product (tnfp)*’ binnen de WBSO en betreft alleen fase 1, fase 2 en fase 3 van het klinisch onderzoek. Deze fasen worden in hoofdstuk 2 toegelicht. Verder wordt aangegeven dat het moet gaan om de ontwikkeling van een “*nieuw geneesmiddel*”, maar dat dit alleen “*wezenlijke wijzigingen*” betreft en dat “*functionele wijzigingen*” geen ontwikkelingswerkzaamheden betreffen in het kader van de WBSO. Dit wordt verder toegelicht aan de hand van een overzichtstabel waarin staat weergegeven welke activiteiten wel en welke niet onder S&O vallen. Het betreft daarbij een zwart-wit bepaling (wel of geen S&O) met een beknopte beschrijving.

De farmaciebrief biedt opdrachtnemende partijen daarnaast bij uitbesteding van klinisch onderzoek de mogelijkheid om WBSO aan te vragen, mits zij invloed hebben op de technisch-inhoudelijke invulling daarvan. Dit is in onze interpretatie een uitzondering op de algemene WBSO waarin uitbesteding niet is toegestaan. Indien de technisch-inhoudelijke invulling volledig bij de opdrachtgevende partij ligt, dan kan voor het klinisch onderzoek WBSO worden aangevraagd door de opdrachtgevende partij als uitbesteed ‘werk’. Indien er wel sprake is van invloed op de technisch-inhoudelijke invulling vanuit de opdrachtnemende partij, dan kan alleen deze opdrachtnemer WBSO aanvragen en niet langer de opdrachtgever. Deze inhoudelijke bijdrage wordt vooral verbonden aan invloed op het protocol voor de uitvoering van klinisch onderzoek. Het gaat hier om een zwart-wit vermelding van deze eis (er is wel of geen invloed op het protocol) zonder verdere inhoudelijke toelichting.

Kennisontwikkeling in het kader van geneesmiddelenontwikkeling in de vorm van technisch-wetenschappelijk onderzoek (two) kan ook klinisch onderzoek beslaan, maar hiervoor is de uitzondering niet nodig aangezien two niet gericht is de ontwikkeling van specifieke innovaties.

Kort gezegd kan de situatie van de farmaciebrief zo worden opgesomd:

- Indien er sprake is van two, dan kan er sowieso WBSO aangevraagd worden door de uitvoerder van de S&O-activiteiten;
- Indien er sprake is van tnfp én is er sprake van een door de opdrachtgever volledig afgebakend protocol, dan kan de opdrachtgever WBSO aanvragen voor de uitbesteding van werk – de opdrachtnemer kan dan geen WBSO aanvragen;
- Indien er sprake is van tnfp én de opdrachtnemer heeft invloed op de technisch inhoudelijke invulling van het onderzoek én dit is schriftelijk vastgelegd, dan kan de opdrachtnemer voor het aandeel in het klinisch onderzoek WBSO aanvragen – de opdrachtgever kan over dat deel van het klinisch onderzoek dan geen WBSO aanvragen. Bij dit punt is de farmaciebrief van toepassing.

1.6 Leeswijzer

In dit rapport zal eerst, in hoofdstuk 2, een beschrijving worden gegeven van de farmaceutische sector in Nederland, waarbij wordt ingegaan op de stand van zaken en de ontwikkelingen in de sector. Daarna wordt een analyse gepresenteerd van het vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector en de factoren die daarin van belang zijn, zie hoofdstuk 3. Vervolgens wordt, in hoofdstuk 4, dieper ingegaan op de rolverdeling tussen partijen in Nederland in het proces van klinisch onderzoek. Afsluitend wordt de rol van de WBSO en de farmaciebrief binnen het speelveld besproken in hoofdstuk 5 waarbij vanuit het oogpunt van de verkenning een reflectie wordt gegeven op de doelmatigheid en doeltreffendheid van de farmaciebrief, gevolgd door de conclusies van de verkenning in hoofdstuk 6.

2 De farmaceutische sector in Nederland

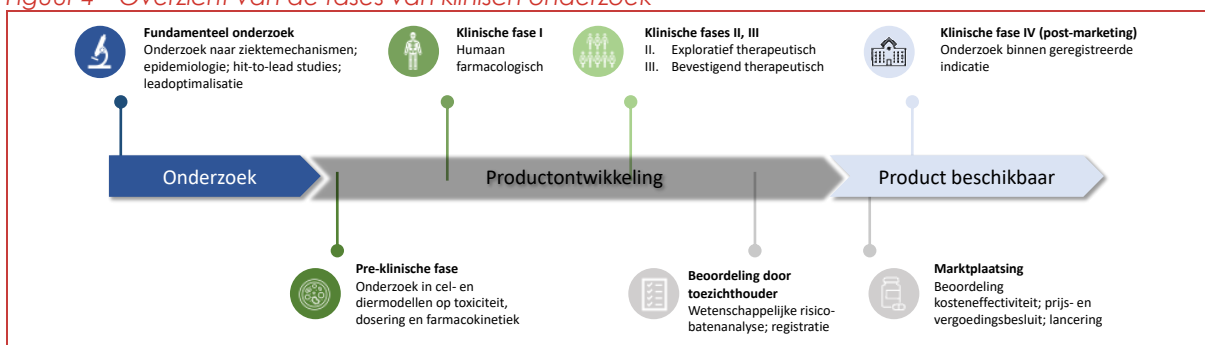
2.1 Eigenschappen van de farmaceutische sector

2.1.1 Situatie op mondiaal niveau

Medicijnen zijn een cruciale component van onze moderne geneeskunde. De farmaceutische industrie levert dan ook een belangrijke bijdrage aan onze gezondheid en welvaart. Het is tevens een zeer innovatieve sector: van de 77 medicijnen die in 2023 op de Europese markt werden toegelaten, waren 39 (51%) volledig nieuw⁴. Vergeleken bij veel andere innovatieve sectoren wordt de farmaceutische industrie, vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid, gekenmerkt door zeer strenge wet- en regelgeving. Binnen de Europese Unie (EU) mogen geneesmiddelen alleen op de markt worden gebracht wanneer hiervoor een handelsvergunning is afgegeven⁵. Om een dergelijke vergunning te verkrijgen moet een fabrikant, aan de hand van onderzoeksdata, kunnen aantonen dat het middel voldoende veilig en effectief is. De wetenschappelijke beoordeling van deze data wordt uitgevoerd door een hiertoe bevoegde onafhankelijke instantie. In de EU wordt het overgrote deel van de beoordelingen voor innovatieve geneesmiddelen uitgevoerd door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA).

Voor het verzamelen van de benodigde bewijslast dient, naast laboratorium- en mogelijk proefdieronderzoek, klinische onderzoek met menselijke proefpersonen (mensgebonden onderzoek) te worden uitgevoerd. Klinisch onderzoek wordt traditioneel verdeeld in 3 fasen. In Fase I wordt de veiligheid van het medicijn onderzocht in gezonde vrijwilligers. Vervolgens wordt in Fase II verder onderzoek gedaan naar zowel veiligheid als effectiviteit in een kleine groep patiënten. Wanneer ook deze studies succesvol zijn, wordt het onderzoek in Fase III voortgezet in een grotere patiëntenpopulatie waarbij de effectiviteit wordt vergeleken met bestaande behandelmethode. Ook na registratie van een middel en het op de markt plaatsen (vermarkting van het product) vindt vaak aanvullend klinisch onderzoek plaats (Fase IV). Hierbij worden gegevens van patiënten aan wie het middel wordt voorgeschreven verzameld en geanalyseerd om beter inzicht te krijgen in effectiviteit in de praktijk. Zie voor een schematisch overzicht Figuur 4.

Figuur 4 Overzicht van de fasen van klinisch onderzoek



Technopolis B.V., 2024

⁴ Human medicines: highlights of 2023 (2024). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/human-medicines-highlights-2023_en.pdf.

⁵ Op basis van de EU algemene farmaceutische wetgeving, onder Regulation 726/2004 en Directive 2001/83/EC. Deze wetgeving wordt momenteel herzien, maar de relevante bepalingen omtrent beoordeling en markttoelating zullen hierbij niet wezenlijk worden gewijzigd.

Klinisch onderzoek, met name in Fases II en III, is zeer kapitaalintensief. Alhoewel schattingen sterk uiteenlopen, onder meer afhankelijk van de aandoening en het type middel, liggen de kosten voor een Fase III studie gemiddeld tussen de EUR 10 en 20 miljoen⁶. Ook voor de gehele medicijnontwikkeling kunnen kosten erg verschillen, gemiddeld kan gedacht worden aan ongeveer €1 miljard.⁷ Door de hoge eisen die worden gesteld voor toelating van een nieuw geneesmiddel wordt slechts een zeer klein aandeel van alle kandidaatmedicijnen succesvol doorontwikkeld: slechts 1 op de 10 medicijnen in klinische ontwikkeling haalt uiteindelijk de markt.⁸ Door deze combinatie van hoge kosten en het aanzienlijke risico op falen is klinische ontwikkeling en het vermarkten van medicijnen hoofdzakelijk voorbehouden aan grote farmaceutische bedrijven. Desalniettemin spelen ook kleinere bedrijven, als ook academische centra, een belangrijke rol binnen de geneesmiddelenontwikkeling, zowel in de preklinische als klinische onderzoeksfases.

Voor het uitvoeren van mensgebonden onderzoek gelden eveneens zeer strikte regels. Voordat gestart mag worden met de uitvoering van onderzoek dient de sponsor van de studie (d.w.z. de organisatie verantwoordelijk voor het onderzoek) een gedetailleerd protocol in te dienen bij een onafhankelijke toetsingscommissie. In Nederland is dit de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) of Erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissies (METCs).⁹ Pas wanneer een protocol is beoordeeld en goedgekeurd mag gestart worden met het rekruteren van vrijwilligers of patiënten voor deelname aan het onderzoek. Het klinisch onderzoek vindt normaliter plaats binnen academische centra en ziekenhuizen.

Vanwege de complexiteit van de regelgeving omtrent de beoordeling van geneesmiddelen, als ook vanuit een behoefte aan efficiëntie binnen de farmaceutische industrie, wordt (het begeleiden van) de uitvoering van klinisch onderzoek tegenwoordig veelal uitbesteed aan hierin gespecialiseerde organisaties: Contract Research Organisations (CRO's)¹⁰. Deze organisaties kunnen diensten verlenen zoals het ontwerpen van studieprotocollen, contacten onderhouden met ziekenhuizen en behandelaars, rekruteren van patiënten, het beheren en analyseren van studiedata en het samenstellen van de datadossiers voor beoordeling voor toelating. Afhankelijk van de ervaring en capaciteit van de ontwikkelaar, als ook specifieke eigenschappen van de studie, wordt bepaald welke taken de sponsor in eigen beheer uitvoert en welke worden uitbesteed aan een CRO. Andere specifieke taken rondom de uitvoering van klinisch onderzoek, zoals gespecialiseerde data-analyses of modellering, kunnen eveneens worden uitbesteed¹¹.

De farmaceutische industrie is een sterk geglobaliseerde sector met complexe waardeketens. Tegenwoordig worden de meeste farmaceutische grondstoffen, als ook het merendeel van

⁶ Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1451–1457. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3931

⁷ O. J. Wouters, M. McKee, J. Luyten (2020), Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018

⁸ Kola I, Landis J., 2004, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery.*

⁹ Voor bepaalde typen onderzoek is alleen een beoordeling via de CCMO toegestaan, zie ook: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/primaire-indiening-bij-de-toetsingscommissie/toetsingscommissie-erkende-metc-of-ccmo>

¹⁰ Een CRO is in deze context een persoon of organisatie die is gecontracteerd om een of meer van de verplichtingen en functies van de sponsor met betrekking tot het onderzoek uit te voeren. Zie: RIVM (2011) Contract Research Organisations in Nederland via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/370005001.pdf>

¹¹ Een Contract Research Organisation kan ook actief zijn in de preklinische fase, o.a. bij toxicologisch onderzoek, dierstudies, of PK/PD analyses. Echter wordt er in het kader van deze verkenning met CRO's gedoeld op organisaties die betrokken zijn bij het klinische onderzoek.

alle generieke medicijnen geproduceerd in China en India. Hierdoor kan de indruk ontstaan dat farmaceutische ontwikkeling zich grotendeels naar buiten Europa verplaatst heeft. De productie van innovatieve geneesmiddelen gebeurt echter nog altijd in belangrijke mate in de EU en in de Verenigde Staten. Ook voor klinisch onderzoek geldt dat wereldwijd meer dan driekwart van alle klinische ontwikkeling plaatsvindt in OECD-landen, waaronder Nederland¹².

2.1.2 *Situatie in Nederland*

In Nederland maken farmaceutische bedrijven een belangrijk onderdeel uit van de life sciences and health sector. Deze brede sector beslaat volgens het bidbook van Health~Holland zo'n 3.000 bedrijven waarvan zo'n 400 biofarmaceutische bedrijven¹³. De precieze omvang van de farmaceutische sector hierbinnen is lastig vast te stellen door de sectorindelingen die het CBS hanteert. Hier zullen we in sectie 2.2.3 verder op ingaan.

In Nederland zijn er zeven academische ziekenhuizen. Deze spelen een centrale rol in de farmaceutische sector dankzij de inbreng van kennis en innovaties. Dit brengt ook met zich mee dat veel kleine startups en spin-offs rondom de academische ziekenhuizen ontstaan en zich hier in de buurt vestigen, bijvoorbeeld op het Leiden Bioscience Park. Deze bedrijven richten zich initieel voornamelijk op preklinisch onderzoek. Als het preklinische onderzoek succesvol is gebleken, starten deze bedrijven of hun eigen klinische studies op of ze worden opgekocht door grotere bedrijven die het klinisch onderzoek (laten) uitvoeren.

Bedrijven werken vaak niet alleen, maar maken gebruik van de expertise van gespecialiseerde bedrijven om hen heen, die bijvoorbeeld diermodellen hebben of toxicologisch onderzoek kunnen doen. Uit interviews komt naar voren dat er in Nederland een grote diversiteit is van dit soort gespecialiseerde bedrijven en dat vaak met een breed netwerk aan partners wordt samengewerkt, met name in de preklinische fase. De partijen waarmee samen wordt gewerkt kunnen hele kleine en specialistische bedrijven, of in sommige gevallen dezelfde internationale CRO's die ondersteuning bieden bij het klinisch onderzoek.

Naast de academische ziekenhuizen, kleine en middelgrote bedrijven en ondersteunende partijen, zijn er ook grote farmaceutische bedrijven gevestigd in Nederland. Dit zijn bedrijven zoals Pfizer, Roche, Bayer en AstraZeneca, al betreft dit hoofdzakelijk vestigingen gericht op sales en geen S&O-activiteiten. Het is wel opvallend dat er in Nederland geen hoofdkantoren van dit soort bedrijven zitten. De opdrachtgevers van grootschalig klinisch onderzoek zitten daarmee vaak niet in Nederland.

Ook grote internationale CRO's hebben relatief vaak een vestiging in Nederland, dit gaat om bedrijven zoals IQVIA, QPS and Syneos health. Er is daarnaast in Nederland een diversiteit aan andere CRO's aanwezig en betrokken bij het klinisch onderzoek. In Nederland zijn er minstens 114 CRO's betrokken bij klinisch geneesmiddelenonderzoek.¹⁴ In de periode 2018-2022 zijn er in Nederland 2464 klinische onderzoeken geïnitieerd, hiermee staat Nederland op de 7^e plaats in Europa, na Frankrijk, Spanje, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Italië en Polen. Als er gekeken wordt naar lopende onderzoeken staat Nederland op de 6^e plek¹⁵.

¹² Pharmaceutical innovation and access to medicines (2018). OECD.

<https://www.oecd.org/health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines-9789264307391-en.htm>.

¹³ Health~Holland (2023) Welcome to the Netherlands: Europe's Connected Life Sciences and Health Metropolis

¹⁴ Contract Research Organisaties in Nederland: inventarisatie en kwaliteitsniveau (rivm.nl)

¹⁵ Citeline (2023) EU Benchmark Clinical Research: The Netherlands as a clinical trial location in Europe. Via: <https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2023/12/EU-Benchmark-Clinical-Research.pdf>

Hoewel er binnen Nederland ook productie van medicijnen plaatsvindt, bijvoorbeeld door Organon en Janssen, is dit relatief beperkt. Er zijn uiteraard uitzonderingen, aangezien de productieketen grotendeels mondiaal is gestructureerd kan een deel van het productieproces in Nederland vallen. Het is echter niet het geval dat van de grote farmaceuten de voornaamste productie in Nederland plaatsvindt, zoals gezegd betreft het met name vestigingen gericht op sales. De nadruk van de sector ligt binnen Nederland meer op innovatieve ontwikkeling (S&O-activiteiten). In termen van omvang (omzet en werknemers) gezien spelen de bedrijven in de productie van medicijnen, ook in kleine aantallen, nog steeds een grote rol.

2.2 Trends en ontwikkelingen over de tijd

2.2.1 Ontwikkelingen op mondiaal niveau

De manier waarop geneesmiddelen worden ontwikkeld is de laatste jaren sterk in beweging. Dit is onder meer het gevolg van belangrijke vooruitgang in de biomedische wetenschappen, waar dankzij nieuwe technieken op het gebied van bijvoorbeeld genetica de kennis over ziekten sterk is toegenomen, en in de biotechnologie. Waar tot zo'n 30 jaar geleden de meeste nieuwe geneesmiddelen bestonden uit relatief kleine moleculen, die met behulp van chemische processen werden gesynthetiseerd, bestaat tegenwoordig ongeveer een kwart uit zogenaamde 'biologicals', biologische moleculen die veelal worden geïsoleerd uit biologische systemen. Daarnaast is een geheel nieuwe groep geavanceerde therapieën ontstaan, zoals stamcel- en gentherapieën.

De verwachtingen rond deze relatief nieuwe typen producten zijn hooggespannen, waarbij gehoopt wordt dat zij effectieve behandelingen zullen opleveren voor patiënten waarvoor die er momenteel niet zijn. Deze innovatieve middelen leveren echter ook nieuwe uitdagingen op voor onderzoek en de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen. Een belangrijke reden hiervoor is dat deze nieuwe therapieën in toenemende mate sterk gepersonaliseerd zijn. Dat wil zeggen dat de werking van een middel afgestemd is op het specifieke farmacogenetische profiel van een individuele patiënt. Bij een dergelijke vorm van gepersonaliseerde behandeling is het niet altijd mogelijk om voldoende klinische onderzoeksdata te verzamelen door middel van gerandomiseerde en gecontroleerde studies ('Randomised Controlled Trials, RCTs'), wat van oudsher gezien wordt als de gouden standaard voor klinisch onderzoek. Vergelijkbare problemen doen zich voor bij onderzoek naar behandelingen voor zeldzame aandoeningen, vanwege het geringe aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deelname aan onderzoek.

Dergelijke uitdagingen zorgen ervoor dat er een verschuiving is ontstaan in de manier waarop klinisch onderzoek wordt uitgevoerd. Zo is er een groeiende behoefte aan grensoverstijgende onderzoeken, waarbij ziekenhuizen en onderzoekscentra uit meerdere landen betrokken zijn, zodat voldoende patiënten kunnen worden betrokken. Dergelijke internationale trials vereisen aanzienlijke kennis van de geldende nationale wet- en regelgeving in de diverse landen waar de trials worden uitgevoerd als ook goede coördinatie van de deelnemende centra. Grote, internationaal opererende, CRO's kunnen hierbij een belangrijke rol spelen. Daarnaast is een beweging gaande waarbij een deel van de bewijslast zich verplaatst van vóór de regulatoire beoordeling naar de fase ná registratie. Een belangrijke ontwikkeling hierbij is de toenemende verzameling van 'Real World Data' en de opkomst van kunstmatige intelligentie. Alhoewel farmaceutische bedrijven vaak binnen de organisatie al beschikken over een behoorlijke expertise op dit terrein, ligt hier ook een groeiende rol voor organisaties die gespecialiseerd zijn in complexe data-analyse.

Een andere belangrijke ontwikkeling binnen het veld is een toenemende convergentie tussen geneesmiddelen en medisch hulpmiddelen. Voor medische hulpmiddelen, zoals implantaten, diagnostische tests en injectienaalden, gelden andere eisen voor markttoelating dan voor geneesmiddelen. Sinds mei 2021 is de nieuwe EU medische hulpmiddelen verordening (Regulation (EU) 2017/745) van toepassing. Er gelden nu meer en strengere regels, waaronder voor hulpmiddelen in de hoogste risicocategorieën een verplichting om door middel van klinisch onderzoek een risico-baten analyse uit te voeren. Bij producten die een combinatie vormen van een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel (bijv. voorgevulde injectienaalden, drug-eluting stents) is het afhankelijk van de functie of hierop de medische hulpmiddelen verordening of de EU Clinical Trials Regulation van toepassing is. Deze regulatoire overlap vereist van ontwikkelaars goede kennis van beide velden.

Mede dankzij dergelijke trends is inmiddels rondom geneesmiddelenontwikkeling een rijk ecosysteem ontstaan van gespecialiseerde partijen die op verschillende momenten een bijdrage leveren aan het ontwikkelingsproces. Dit systeem is zeer internationaal, waarbij diensten kunnen worden aangetrokken vanuit de gehele wereld.

2.2.2 Ontwikkelingen binnen Nederland

Aangezien de farmaceutische industrie internationaal opereert, zijn veel van de internationale ontwikkelingen ook in Nederland terug te zien. Met de transitie van de simpele chemische entiteiten naar complexere en individuelere behandelingen heeft er in Nederland ook een transitie plaatsgevonden waarbij er meer en kleinere bedrijven zijn ontstaan die een steeds belangrijke rol spelen. Ook wordt er meer in netwerken samengewerkt en met meer partners met specifieke expertises dan 25 jaar geleden het geval was.

Nederland heeft ook te maken met het feit dat de sector in de afgelopen 25 jaar steeds internationaler is gaan opereren. Klinische onderzoeken worden nu standaard in meerdere landen tegelijkertijd uitgevoerd en er zijn steeds meer landen die klinisch onderzoek kunnen uitvoeren. De eenvoudigere klinische onderzoeken kunnen nu goedkoper in het buitenland, bijvoorbeeld in Oost-Europa, plaatsvinden en komen maar in beperkte mate nog naar Nederland.

Verder is de internationale beweging rondom het beteugelen van zorgkosten ook in Nederland sterk aanwezig. Zo zijn in Nederland het preferentiebeleid en 'de Sluis'¹⁶ geïntroduceerd om de uitgaven aan geneesmiddelen te beperken. Er zijn zorgen dat dergelijk beleid de Nederlandse markt minder aantrekkelijk maakt voor farmaceutische bedrijven en dat de S&O ook verder weg zal trekken als bedrijven hier geen of minder afzetmarkt kunnen vinden.

2.2.3 Farmaceutische sector in cijfers

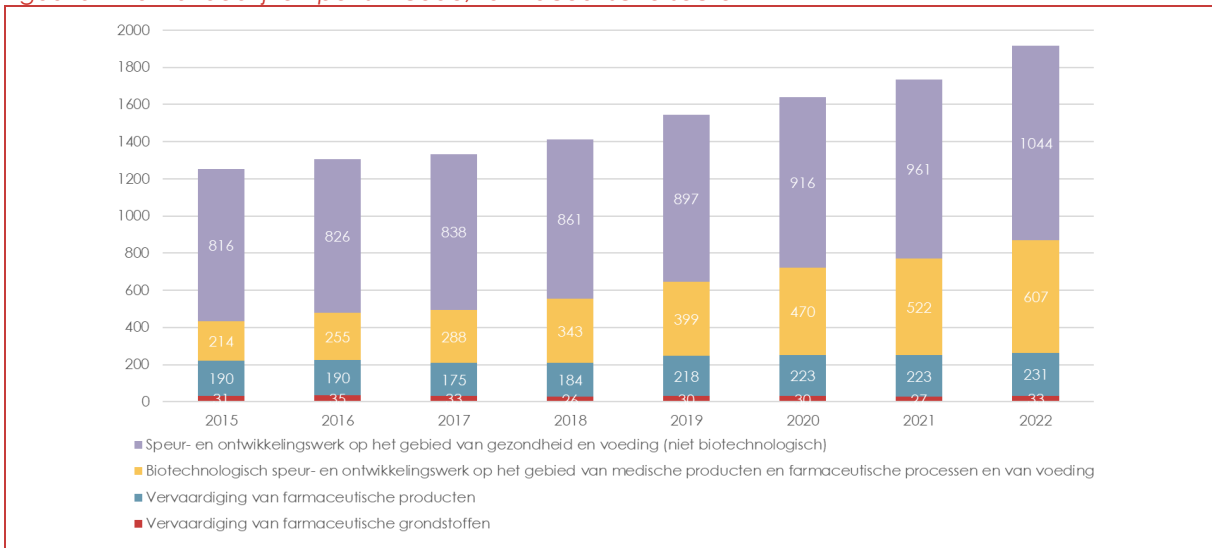
Over het algemeen is de sector voor klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling lastig in kaart te brengen aangezien er veel verschillende partijen bij betrokken zijn. Voor de farmaceutische sector gaat dat iets gemakkelijker aangezien hier specifieke sectorcategorieën voor bestaan. Om inzicht te geven in het aantal bedrijven binnen Nederland en de omvang van deze bedrijven is op basis van microdata van het CBS een analyse gemaakt van vier sectorcodes die gezamenlijk inzicht bieden in de farmaceutische sector en de S&O die wordt uitgevoerd voor klinisch onderzoek. Het betreft de SBI-codes: 1) S&O op het gebied van gezondheid en voeding; 2) Biotechnologisch S&O op het gebied van

¹⁶ Zie bijvoorbeeld: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/over-horizonscan-geneesmiddelen/geneesmiddelsluis>

medische producten; 3) Vervaardiging van farmaceutische producten; 4) Vervaardiging van farmaceutische grondstoffen.

Zoals zichtbaar in Figuur 5 is er binnen Nederland een groot aantal bedrijven dat S&O uitvoert en slechts een beperkt aantal bedrijven dat farmaceutische producten/grondstoffen vervaardigt. Het aantal bedrijven binnen de sector is de afgelopen jaren gegroeid, wat met name terug te zien is in het aantal S&O bedrijven.

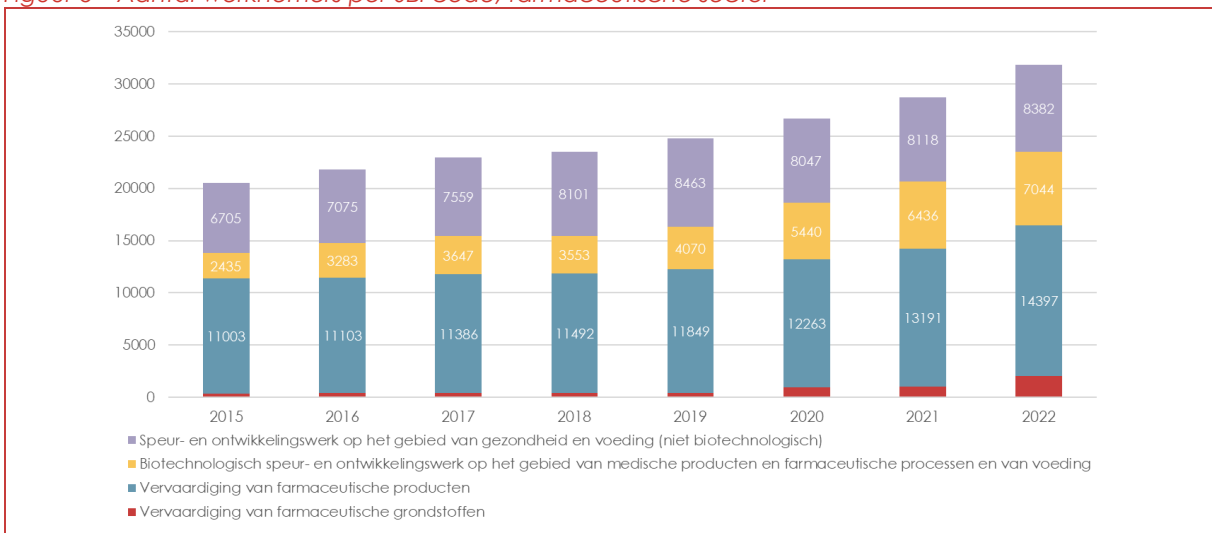
Figuur 5 Aantal bedrijven per SBI-code, farmaceutische sector



Technopolis B.V., 2024, op basis van CBS micro-data

Figuur 6 laat zien dat het aantal werknemers in grote mate wel uit de vervaardiging van farmaceutische producten voortkomt. Groei in werknemers over de jaren heen is zowel bij S&O-bedrijven als bij vervaardigende bedrijven zichtbaar. De relatieve groei is bij biotechnologische S&O-bedrijven het grootst geweest in recente jaren. Uit de cijfers blijkt dat de S&O-bedrijven gemiddeld een veel kleinere omvang hebben dan de vervaardigende bedrijven.

Figuur 6 Aantal werknemers per SBI code, farmaceutische sector



Technopolis B.V., 2024, op basis van CBS micro-data

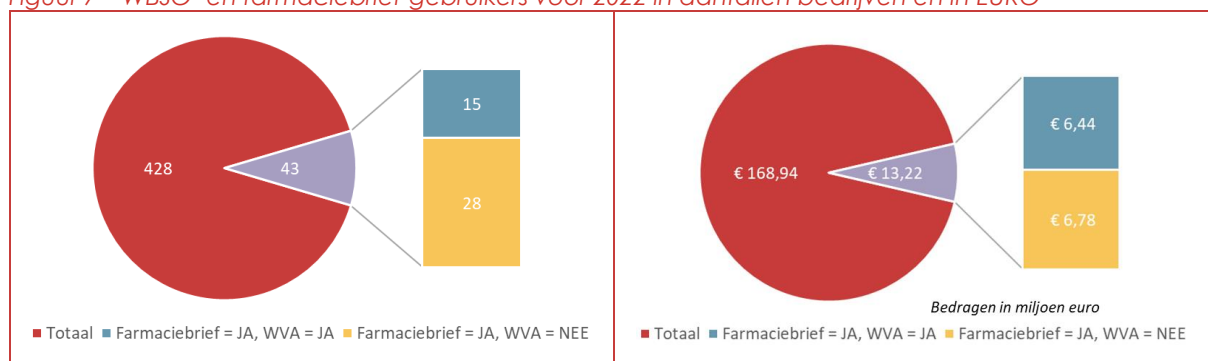
2.3 Inzicht in het gebruik van de WBSO en de farmaciebrief

Net als voor de algehele sectorafbakening, zoals opgesteld in sectie 2.2.3, is het afbakenen van klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling binnen het gebruik van de WBSO niet eenvoudig. Daarbij wordt geen eenduidige administratie bijgehouden over het gebruik van de farmaciebrief. Om dit toch inzichtelijk te maken heeft RVO voor dit onderzoek handmatig een dossieranalyse uitgevoerd voor het jaar 2022. Hierin zijn de WBSO-aanvragen geïdentificeerd die gericht waren op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling, waarbij is nagegaan of de aanvraag was goedgekeurd op basis van de farmaciebrief of de algemene voorwaarden van de WBSO (de WVA).

Tevens heeft RVO een inschatting gemaakt van of aanvragen die op basis van de farmaciebrief waren goedgekeurd ook via de WVA goedgekeurd hadden kunnen worden. Van alle 471 WBSO-gebruikers met aanvragen geïdentificeerd als (onderdeel van) geneesmiddelenontwikkeling zijn er slechts 43 gebruikers waarbij aanvragen (deels) zijn goedgekeurd op basis van de farmaciebrief. Hiervan had ongeveer een derde van de aanvragen (deels) ook via de WVA, dus zonder het bestaan van de farmaciebrief, goedgekeurd kunnen worden, zie ook Figuur 7 (links). Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn indien het project (deels) onder de categorie two kan worden geschaard (zie ook sectie 1.5.2).

Op basis van de bedragen kan het onderscheid nog scherper gemaakt worden. In 2022 heeft de farmaceutische sector, m.b.t. geneesmiddelen, via de WBSO een steun gekregen van in totaal €182,16 miljoen. Het bedrag dat op basis van de farmaciebrief is toegekend betreft slechts €13,22 miljoen (7%). Daarvan had €6,44 miljoen (49% van €13,22 miljoen) ook toegekend kunnen worden op basis van de WVA. Het WBSO-gebruik binnen de farmaceutische sector dat via de farmaciebrief mogelijk werd gemaakt in 2022 betreft dus €6,77 miljoen (3,5% van €182,16 miljoen, het totaal binnen de farmaceutische sector). Zie ook Figuur 7 (rechts).

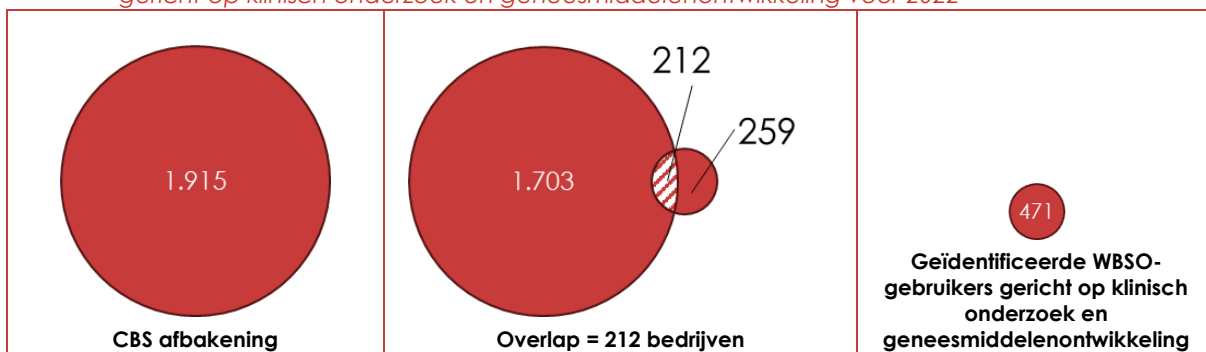
Figuur 7 WBSO- en farmaciebrief-gebruikers voor 2022 in aantallen bedrijven en in EURO



Technopolis B.V., 2024, op basis van RVO-data uit handmatige dossieranalyse door RVO

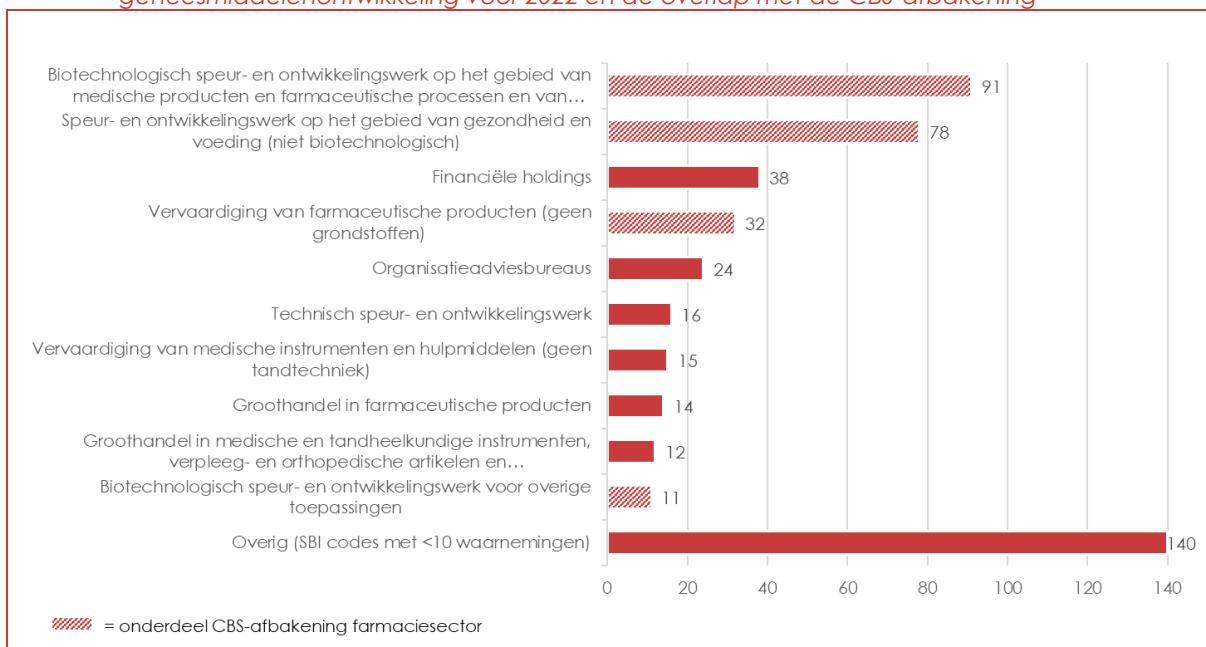
De cijfers van de farmaceutische sector, zie sectie 2.2.3, zijn niet goed vergelijkbaar met cijfers van de WBSO en de farmaciebrief. Na koppeling van de databronnen wordt duidelijk dat van de 1.915 bedrijven die binnen het CBS binnen de sector vallen slechts 212 bedrijven overlappen met de 471 WBSO gebruikers die aanvragen hadden gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling. Dit staat visueel weergegeven in Figuur 8. Daarbij is ook het sectorprofiel van beide groeperingen verschillend, ook al komen de grootste S&O sectorgroepen in beide sterk terug. Binnen de gebruikers van de WBSO komen ook veel andere sectorcodes voor, zie ook Figuur 9. De balk "overig" betreft sectorgroepen waar minder dan 10 waarnemingen in vallen, vanwege de geheimhoudingsregels van het CBS is het alleen toegestaan deze sectorgroepen gezamenlijk te presenteren en is verder uitsplitsen niet mogelijk.

Figuur 8 Overlap CBS-afbakening voor farmaceutische sector en geïdentificeerde WBSO-gebruikers gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling voor 2022



Technopolis B.V., 2024, op basis van CBS gekoppeld aan data uit handmatige dossieranalyse door RVO

Figuur 9 Sectoren van de geïdentificeerde WBSO-gebruikers gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling voor 2022 en de overlap met de CBS-afbakening



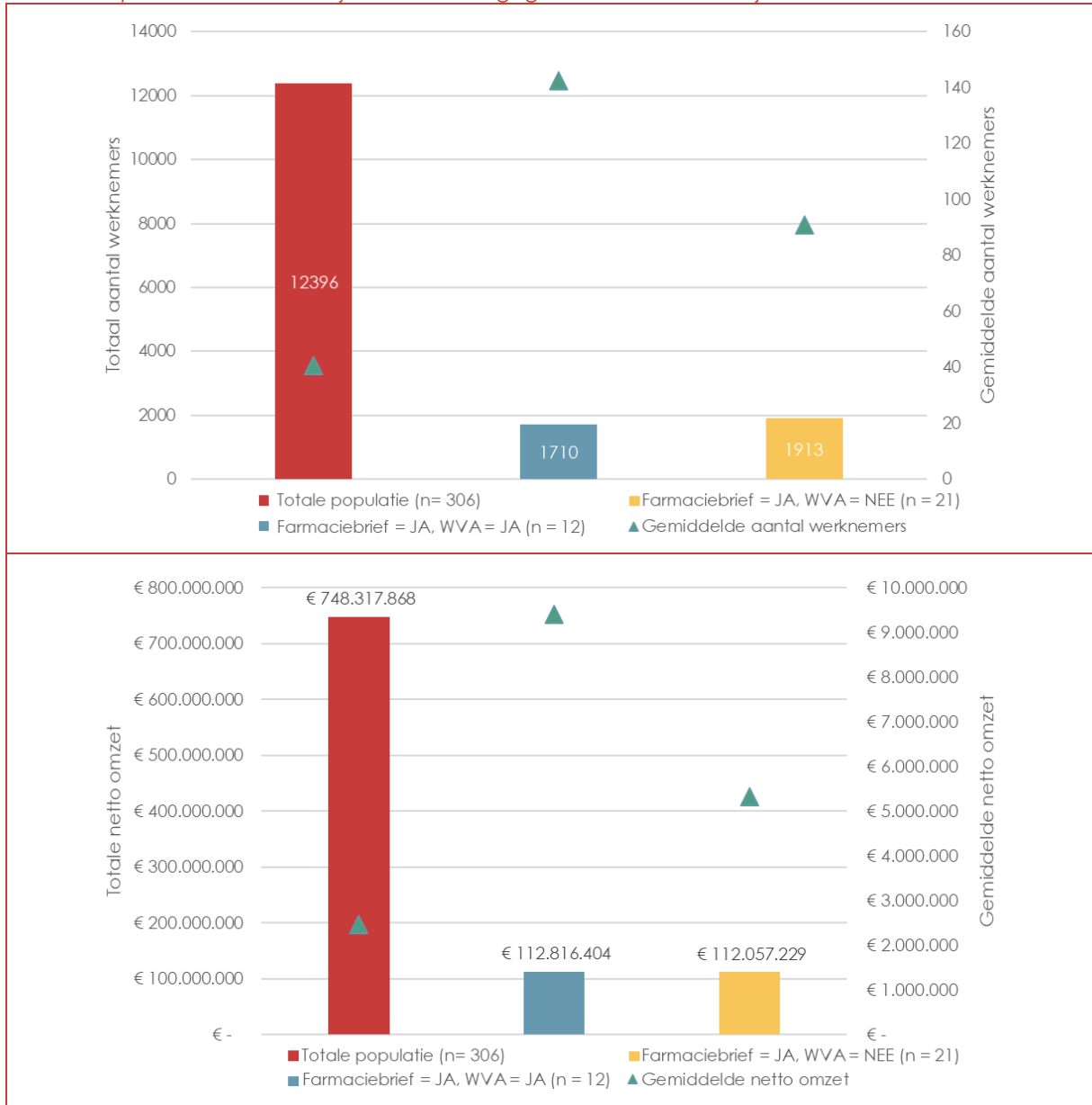
Technopolis B.V., 2024, op basis van CBS gekoppeld aan data uit handmatige dossieranalyse door RVO

Wel valt binnen de groep van WBSO-gebruikers van 2022 te zien dat het gemiddelde aantal werknemers en omzet sterk verschilt tussen gebruikers van de farmaciebrief en andere WBSO-gebruikers. Deze cijfers zijn alleen beschikbaar voor een deel van de bedrijven aangezien bij de koppeling van bestanden een koppelverlies optreedt. Binnen de twee groepen gebruikers van de farmaciebrief is steeds voor minimaal de helft informatie beschikbaar. Wel betreft het in het algemeen een zeer klein aantal observaties waardoor individuele bedrijven een grotere impact kunnen hebben op de gemiddelden, aangezien het aanzienlijke verschillen betreft biedt dit nog steeds betrouwbare inzichten.

Gebruikers van de farmaciebrief zijn over het algemeen groter in omvang (omzet en werknemers) dan bedrijven uit de totale populatie. Daarbij komt dat partijen die ook WBSO hadden kunnen ontvangen zonder farmaciebrief (nog) groter zijn dan WBSO-ontvangende partijen die hiervoor afhankelijk zijn van de farmaciebrief. Deze verschillen komen overeen met de omvang van ontvangen WBSO zoals gepresenteerd in Figuur 7, waar zichtbaar is dat het

ontvangen bedrag voor beide groepen ongeveer even groot is (rond de € 6,5 miljoen), maar het aantal bedrijven met ongeveer een factor twee verschilt (15 versus 28 bedrijven).

Figuur 10 Totaal en gemiddelde omzet en werknemers bij WBSO- en farmaciebrief-gebruikers voor 2022, op basis van 306 bedrijven waarvoor gegevens beschikbaar zijn



Technopolis B.V., 2024, op basis van CBS en RVO-data uit handmatige dossieranalyse door RVO

Concluderend valt te stellen dat het gebruik van de WBSO dat via de farmaciebrief mogelijk wordt gemaakt, ten opzichte van alle WBSO-gebruikers die zich richten op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling, beperkt is. Daarbij lijkt een aanzienlijk deel van de gebruikers ook uit andere (sub)sectoren te komen dan de meest voor de hand liggende sectorcodes die in het CBS beschikbaar zijn – al kan dit ook aan de sectorindeling liggen. Binnen de groep WBSO-gebruikers zijn de gebruikers van de farmaciebrief gemiddeld een stuk groter in termen van omzet en aantallen werknemers.

3 Het vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector in NL

3.1 Beschouwing van het vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector

In deze sectie geven we een algemene beschouwing van het vestigingsklimaat van Nederland in het algemeen en van de farmaceutische sector op basis van rapportages, onderzoeken en nieuwsartikelen. Dit geeft een referentiekader voor de verder verdieping op basis van de resultaten uit de interviews met verschillende actoren binnen de farmaceutische sector die in sectie 3.2 worden gepresenteerd.

3.1.1 Beschouwing van het vestigingsklimaat in Nederland in het algemeen

Voor een goede beschouwing van het vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector is het van belang om het te plaatsen in breder perspectief, namelijk het algemene vestigingsklimaat in Nederland. Ruim één procent van alle bedrijven in Nederland betreft een vestiging van een buitenlands kantoor. Deze bedrijven zijn goed voor een kwart van de totale toegevoegde waarde van het Nederlandse bedrijfsleven en 900.000 arbeidsplaatsen (11% van alle banen van werknemers in Nederland in 2017 = 8,1 miljoen, exclusief zelfstandigen = 2,2 miljoen).¹⁷ Dit onderstreept het belang van een krachtig vestigingsklimaat. Veelal valt het behouden van bedrijven buiten de definitie van vestigingsklimaat, maar uiteraard spelen ook in dat opzicht soortgelijke factoren een belangrijke rol.

Uit een recente brief van de minister van Economische Zaken en Klimaat blijkt (op basis van scores op verschillende ranglijsten) dat het algemene sentiment op dit moment lijkt te zijn dat Nederland een goede uitgangspositie heeft, maar dat er wel zorgen zijn over de toekomst.¹⁸ In de brief van de minister wordt gesteld dat Nederland op alle factoren in het vestigingsklimaat op zijn minst gemiddeld scoort. Toch worden er op basis van signalen ontvangen uit het bedrijfsleven zorgen geuit over zaken zoals een tekort aan personeel en andere randvoorwaardelijke zaken zoals fysieke ruimte, stikstof en netwerkcapaciteit. Ook het fiscale stelsel, de toegang tot financiering en het overheidsbeleid (stabiliteit, voorspelbaarheid, stimulans transities) worden genoemd als gebieden waar Nederland niet in uitblinkt en er wordt expliciet verwezen naar de rol die het relatief generieke innovatiebeleid van Nederland daarin speelt. Uit een rapport van het NFIA uit 2016-2017 komt naar voren dat Nederland, in relatie tot buurlanden, relatief goed scoort op 'geografische ligging' en 'governance'. Ook hier komen factoren als 'arbeid' en 'fiscaal' minder goed uit de bus. In de NFIA-enquête van 2016 komen juist deze twee factoren naar voren als belangrijk voor buitenlandse bedrijfsinvesteringen.¹⁹

3.1.2 Beschouwing van het vestigingsklimaat in Nederland voor de farmaceutische sector

Uit verschillende rapporten en nieuwsberichten komt ook het sentiment naar voren dat voor de farmaceutische sector Nederland een relatief sterk vestigingsklimaat heeft en in het bijzonder aantrekkelijk is voor het uitvoeren van fase-1 en fase-2 klinische studies. Tegelijkertijd komen er vanuit de farmaceutische industrie kritische noten naar voren en worden er zorgen geuit over de aantrekkelijkheid van Nederland op de middellange en lange termijn.

Het gunstige vestigingsklimaat wordt verklaard door een aantal factoren. Nederland beschikt over een sterke aantrekkingskracht voor hooggeschoold en productief personeel, en heeft

¹⁷ NFIA, (2017), Monitor Vestigingsklimaat voorjaar 2017

¹⁸ Brief van de minister van Economische Zaken en Klimaat, 22 april 2022, Bedrijvenbeleid: het belang van het Nederlandse vestigings- en ondernemingsklimaat. Tweede Kamer, vergaderjaar 2021–2022, 32 637, nr. 493

¹⁹ <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/dossier/kst-32637-297.pdf>

een sterke fysieke en digitale infrastructuur.²⁰ Ook de universiteiten in Nederland zijn van hoog niveau met drie Nederlandse universiteiten in de top 100 van de Shanghai ranking.²¹ Voor wat betreft de hele keten van fundamenteel tot klinisch onderzoek is Nederland een aantrekkelijk vestigingsland vanwege de kwaliteit van onderzoek in onder andere UMC's, en de komst van de EMA.²² UMC's en ziekenhuizen brengen onderzoek en patiëntenzorg fysiek samen. Door de hoge dichtheid en nabijheid van ziekenhuizen biedt Nederland een gemakkelijke toegang tot een aanzienlijke hoeveelheid potentiële deelnemers aan klinisch onderzoek.²³ Daarnaast worden Nederlandse artsen gezien als deskundig en bereid om mee te werken aan klinisch onderzoek. Tot slot publiceert Nederland het hoogste aantal wetenschappelijke artikelen per hoofd van de bevolking in heel Europa, en bijna de helft van alle publicaties uit Nederland heeft betrekking op het gezondheidsdomein.²⁴

Desalniettemin kent het Nederlandse vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector zwaktes en is er vanuit de farmaceutische industrie kritiek op sommige ontwikkelingen binnen de sector. Zo wordt de bereidheid tot risico vanuit Nederlandse durfinvesteerders relatief laag bevonden in vergelijking met andere landen.²⁵ Daarnaast lijkt er relatief weinig ondernemerschap bij academici te zijn, en is er voornamelijk beperkte kennis en kunde voor het vertalen van onderzoek & ontwikkeling naar bedrijvigheid.²⁵ Academische startups in het algemeen zijn relatief succesvol in Nederland, maar ondervinden belemmeringen om te groeien.²⁶ Los van de genoemde factoren, is de belangrijkste zorg vanuit de industrie het gevoerde farmaceutische prijsbeleid door de Nederlandse overheid. Verder wordt vanuit de farmaceutische sector soms gesteld dat de rol van de overheid te groot is.²⁷ Vanuit de geneesmiddelenproducenten wordt ook kritiek geuit op (Europees) beleid gericht op het beschikbaar maken en betaalbaar houden van medicijnen, waarbij de relatie gelegd wordt tussen het verdienvermogen en de investeringen die nodig zijn voor innovatie binnen de medicijnontwikkeling.^{28,29,30} Dit benadrukt dat er binnen dit speelveld verschillende (beleids)belangen worden afgewogen.

²⁰ KPMG, 2018. Site Selection for Life Sciences Companies in Europe, 2018. B. KPMG, 2019. Unlocking the life sciences potential. Key drivers to fully harvest the life sciences sector potential in the Netherlands.

²¹ ShanghaiRanking's Academic Ranking of World Universities. Link: <https://www.shanghairanking.com/rankings/arwu/2022>

²² KPMG, 2020. SWOT-analyse strategische waardeketens.

²³ Citeline, 2023, Netherlands Positioning Within the European Clinical Trials Ecosystem. Link: <https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2023/12/EU-Benchmark-Clinical-Research.pdf>

²⁴ VIG, 2023. Factsheet Klinisch onderzoek in Nederland

²⁵ Nederland niet aantrekkelijk voor farmaceuten en biotech - NRC. Link: <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/11/12/nederland-niet-aantrekkelijk-voor-farmaceuten-en-biotech-a3980074?t=1706020494>

²⁶ Technopolis B.V., 2015, De knelpunten voor doorgroeiende academische start-ups in Nederland. Link: <https://www.parlementairemonitor.nl/9353000/1/j9vvij5epmj1ey0/vjzckl4ch4y6>

²⁷ Amerikaanse farmaceuten klagen over bemoeienis Nederland | Binnenland | AD.nl. Link: <https://www.ad.nl/binnenland/amerikaanse-farmaceuten-klagen-over-bemoeienis-nederland~a365a10c/?referrer=https%3A%2F%2Fwww.alex-andre.nl%2Fbranchenieuws%2Ffarmaceutische-industrie-vindt-bemoeienis-overheid-te-groot>

²⁸ 'Meer geneesmiddelen goedkoper na te maken door apothekers' NOS. Link: <https://nos.nl/artikel/2261273-meer-geneesmiddelen-goedkoper-na-te-maken-door-apothekers>

²⁹ Nederlands Vestigingsklimaat voor Farmaceutische Bedrijven Onder Druk | AmCham. Link: <https://www.amcham.nl/nederlands-vestigingsklimaat-voor-farmaceutische-bedrijven-onder-druk>

³⁰ Meer patiënten moeten langer wachten op medicijnen door nieuwe maatregel om prijs laag te houden | Gezond | AD.nl. Link: <https://www.ad.nl/gezond/meer-patiënten-moeten-langer-wachten-op-medicijnen-door-nieuwe-maatregel-om-prijs-laag-te-houden~a2fafa73/>

3.2 Kernfactoren vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector

In deze verkenning is het thema van het vestigingsklimaat binnen de farmaceutische sector verder verdiept aan de hand van het analysekader (zie voor toelichting sectie 1.4), waarbij expliciet aandacht uit is gegaan naar de aantrekkelijkheid voor het uitvoeren van klinisch onderzoek.

In de onderstaande secties worden de hoofdcategorieën uit het analysekader in detail toegelicht. Overkoepelend valt te stellen dat de gesprekspartners overwegend positief waren over 'economie & netwerk' en 'human capital & mensen' en kritischer over 'politiek, beleid en regelgeving'. Met betrekking tot 'infrastructuur & ligging' is minder uitgesproken terugkoppeling opgehaald, dit lijkt voor veel partijen een neutraler aspect.

3.2.1 Politiek, beleid en regelgeving

Gesprekspartners hebben een duidelijk positief signaal afgegeven omtrent het stimuleringsinstrumentarium vanuit de overheid. Bijna de helft van de gesproken partijen noemt de beschikbare regelingen en subsidies als een positieve factor voor het vestigingsklimaat. De WBSO wordt daarbij veelvuldig aangehaald, met daarnaast de 30%-regeling³¹, het Innovatiekrediet³², de Innovatiebox³³, het Nationale Groeifonds³⁴ en de PPS-toeslag³⁵. Al wordt wel duidelijk dat voor grote farmaceutische bedrijven (geneesmiddelenproducenten en CRO's) de WBSO een betrekkelijk klein bedrag betreft afgezet tegen de totale kosten van medicijnontwikkeling. Hieruit blijkt dat financiële stimulansen voor deze partijen een minder grote rol spelen. De WBSO alleen is vaak geen reden om te vestigen in Nederland. De farmaciebrief wordt wel gezien als een van de weinige maatregelen die specifiek gericht is op de farmaceutische sector. De farmaciebrief komt daardoor centraal terug in de pitch van de NFIA om partijen te overtuigen zich in Nederland te vestigen. In de gesprekken met bedrijven zijn enige zorgen geuit dat indien de regeling wordt aangepast of geschrapt, zonder dat daar ander specifiek beleid voor de sector voor in de plaats komt, dit de beeldvorming over Nederland niet ten goede komt. In de beeldvorming spelen ook zaken zoals de voorgenomen versoeringen in de 30%-regeling een rol.

De meeste kritische noten worden geuit omtrent wet- & regelgeving en de manier waarop medicijnen op de markt worden gepositioneerd. De wet- & regelgeving voor het uitvoeren van klinische studies en markttoelating van medicijnen wordt met name door CRO's als veeleisend ervaren. Deze wet- & regelgeving is grotendeels Europees en speelt dus alleen een rol in het vestigingsklimaat ten opzichte van landen buiten de EU. Het Nederlandse beleid gaat met name over het stuk na de markttoelating. Zo gaat het over of medicijnen worden opgenomen in het basispakket voor de Nederlandse zorgverzekering, wat de prijsstelling wordt van de medicijnen en hoe medicijnen worden gepositioneerd in de behandelrichtlijnen. Hierbij wordt

³¹ De 30%-regeling maakt het makkelijker om buitenlands talent aan te trekken door korting te bieden op de loonbelasting.

³² Het Innovatiekrediet biedt financiering in de vorm van een subsidie met terugbetalingsverplichting (in de praktijk een lening) voor de ontwikkelingsfase, het instrument is naast technologie specifiek gericht op klinische projecten.

³³ De Innovatiebox maakt S&O-activiteiten aantrekkelijker door de vennootschapsbelasting voor winsten uit innovatieve activiteiten te verlagen. De S&O-verklaring die wordt afgegeven voor de WBSO geeft toegang tot de Innovatiebox.

³⁴ Het Nationale Groeifonds biedt aanzienlijke investeringen voor projecten die binnen Nederland een systeemverandering willen bewerkstelligen gericht op het duurzame verdienvermogen van Nederland. Het betreft een zeer breed initiatief waarbij projecten onderling sterk kunnen verschillen.

³⁵ De PPS-toeslag maakt S&O-activiteiten aantrekkelijker door binnen publiek-private samenwerkingen private investeringen te vergroten met publieke middelen (1 euro privaat = 0,30 euro publiek)

opgemerkt dat Nederland een behoorlijk restrictief prijsbeleid voert en vaak terughoudender is met het vergoeden en voorschrijven van innovatieve medicijnen dan andere Europese landen. Hierdoor is Nederland voor farmaceutische bedrijven een minder aantrekkelijke afzetmarkt. Over het algemeen is het voor farmaceutische bedrijven commercieel interessanter om klinisch onderzoek uit te (laten) voeren in landen waar zij, indien het middel wordt toegelaten, zicht hebben op een goed rendement. Alhoewel deze factoren slechts van beperkte directe invloed zijn op de lokalisatie van onderzoek, spelen zij wel een rol in de beeldvorming omtrent de aantrekkelijkheid van Nederland als een vestigingsplaats voor farmaceutische bedrijven.

Een ander belangrijk kritiekpunt vanuit de gesprekspartners betreft het aspect van tijd en snelheid in het opstarten van klinisch onderzoek. Het contracteren van partijen en het opstarten van klinisch onderzoek kost volgens gesprekspartners binnen Nederland relatief veel tijd. Het onderhandelen met (academische) ziekenhuizen over contracten en budgetten voor klinisch onderzoek duurt volgens gesprekspartner in Nederland over het algemeen lang. Daarbij komt dat partijen vaak geen contract aan kunnen gaan met het ziekenhuis als geheel, maar dat zij contracten moeten aangaan met losstaande maatschappen. Maatschappen zijn groepen vrijgevestigde samenwerkende artsen die niet in loondienst zijn van het ziekenhuis met via een contract daar werken. Verder zou het proces veel sneller kunnen verlopen als de contracten met meerdere ziekenhuizen tegelijk aangegaan zouden kunnen worden.

Als laatste punt wordt door verschillende gesprekspartners aangegeven dat de farmaceutische industrie in Nederland een negatief imago heeft. Men geeft daarbij aan dat dit ook internationaal bekend is. Dit lijkt met name te gaan om de relatie tot de beschikbaarheid en betaalbaarheid van medicijnen en het verdienmodel van farmaceuten, dit speelt hierdoor minder voor bedrijven die sterker gericht zijn op S&O en klinisch onderzoek. Ook is het contact in Nederland tussen de sector en de overheid beperkt. In de gesprekken wordt aangegeven dat VWS dat niet als haar rol ziet dat en dat EZK de markt generieker (niet sectorspecifiek) benadert. Dat komt ook terug in het instrumentarium.

3.2.2 *Economie en netwerk*

Over de factor economie en netwerk is er vanuit de gesprekspartners voornamelijk lof geuit voor Nederland. Verschillende deelnemers geven aan dat Nederland aantrekkelijk is vanwege de aanwezigheid van goede UMC's en organisaties voor het uitvoeren van klinisch onderzoek en de aanwezigheid van de EMA wordt als een positief punt gezien. Vooral de hoge kwaliteit van academische ziekenhuizen in Nederland wordt door zowel CRO's als farmaceuten benadrukt. Meer dan een derde van de geïnterviewde partijen geeft daarbij aan dat het netwerk binnen Nederland erg sterk is. De oprichting van het Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development (FAST)³⁶, op initiatief van de ministeries van VWS en EZK, is een sterk voorbeeld van netwerkvorming. FAST zet in op het versterken van ontwikkelingen die kansen bieden voor therapieontwikkeling door partijen te verbinden en zo toe te werken naar een koppositie van Nederland. Gesprekspartners benadrukken dat er een goede (klinische) samenwerking is met de ziekenhuizen en de startups die aan hen verbonden zijn en zien ze een sterke verbondenheid tussen universiteiten, patiënten en het bedrijfsleven. Hierbij wordt de relatie gelegd met S&O-capaciteit en innovatie: het kennisniveau in Nederland, de potentie voor S&O en de hoeveelheid (academische) studies per inwoner zijn zeer positieve

³⁶ Zie: <https://www.fast.nl/overfast/> en <https://www.health-holland.com/sites/default/files/inline-files/FAST%2BRapportage%2B-%2Boktober%2B2020%2Bdef.pdf>

punten. Opvallend is verder dat concurrentie, als negatief punt, door geen van de gesprekspartners wordt aangehaald.

De kritische punten met betrekking tot het speelveld zijn dat er relatief weinig farmaceutische industrie aanwezig is in Nederland en dat de omvang van publieke en/of private investeringen beperkt is. Grote farmaceutische medicijnproducten hebben vaak een stuwende rol in netwerkvorming waar ook kleinere spelers profijt van hebben. Voor de preklinische fase en fase-1 klinisch onderzoek is er nog wel voldoende financiering. Voor fase 2 en fase 3 neemt de omvang van de benodigde financiering echter sterk toe en voor deze latere fases is er, volgens enkele gesprekspartners, binnen Nederland te weinig durfkapitaal. Andere gesprekspartners zijn minder stellig gegeven het aantal klinische studies dat doorgang vindt, maar zien dit tevens als een aandachtspunt. Daar staat verder tegenover dat overheidsinstrumentarium zoals het Innovatiekrediet de toegang tot financiering verder verbeteren.

3.2.3 *Human capital & mensen*

De kwaliteit van het human capital in Nederland wordt als een sterk pluspunt gezien. Een kwart van de deelnemers noemt de kwaliteit van personeel als een gunstige factor voor het vestigingsklimaat. Er zijn binnen Nederland goede onderzoekers en er is in het algemeen sprake van goede scholing. Enkele gesprekspartners uiten wel enige zorgen over personeelstekorten binnen Nederland, zijdelings wordt hier ook de relatie met de 30%-regeling gelegd.

De populatie potentiële deelnemers voor klinische studies is voor veel gesprekspartners een belangrijk aspect voor geneesmiddelenontwikkeling. Enerzijds heeft Nederland een hoog niveau van diagnostiek waardoor potentiële deelnemers voor klinisch studies goed kunnen worden geïdentificeerd. Nederland is met name sterk rondom zeldzame ziekten aangezien deze in Nederland relatief snel worden gesignaleerd en er relatief veel gespecialiseerde behandelcentra zijn. Anderzijds is de studiep populatie in Nederland in totaliteit wel beperkt aangezien Nederland een relatief klein land is. Verder zijn de gesprekspartners het er over eens dat klinisch onderzoek in Nederland vaak duurder is dan in andere landen aangezien er in Nederland vaak een vergoeding tegenover deelname aan klinisch onderzoek staat.

3.2.4 *Infrastructuur & ligging*

Er is minder uitgesproken gereageerd op factoren met betrekking tot infrastructuur en ligging. Deze punten zijn grotendeels in orde binnen Nederland, maar zijn ook geen onderscheidende factoren ten opzichte van andere landen. Infrastructurele zaken (onder meer met betrekking tot data) zijn wel belangrijk, maar vormen op dit moment geen knelpunt. De logistieke infrastructuur en de nabijheid van de onderzoekspopulatie zijn twee punten die meest positief terugkwamen in de gesprekken, maar zijn niet doorslaggevend voor vestiging en het uitvoeren van klinisch onderzoek.

3.3 **Vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector in internationaal perspectief**

In de analyse van het vestigingsklimaat is het van belang om over de grenzen van Nederland heen te kijken. De kracht van het vestigingsklimaat is immers altijd relatief aan de aantrekkelijkheid van andere landen. Om hier invulling aan te geven is in de verkenning op hoofdlijnen een analyse gemaakt van opvallende aspecten in Europa en de Verenigde Staten en is specifiek gekeken naar Zweden en België.

3.3.1 Europese Unie en de Verenigde Staten

De Europese Commissie heeft in april 2023 voorstellen gepubliceerd voor een herziening van de huidige EU *General Pharmaceutical Legislation*.³⁷ Deze voorstellen hebben als doel om enerzijds te zorgen dat patiënten toegang hebben en houden tot effectieve en betaalbare medicijnen en anderzijds om een aantrekkelijke en innovatievriendelijke omgeving voor S&O en productie te bieden. In de voorstellen staan, onder meer, aanpassingen aan het huidige systeem van regulatoire beschermingen (data exclusiviteit, marktbescherming en marktexclusiviteit voor weesgeneesmiddelen³⁸). Er is vanuit de farmaceutische sector, zowel op Nederlands als Europees niveau, stevige kritiek geuit op deze voorgestelde aanpassingen³⁹. De aanpassingen worden gezien als een inperking van de bestaande beschermingen en als schadelijk voor farmaceutische innovatie in Europa⁴⁰. De onderhandelingen tussen de EU-lidstaten over de voorstellen gaan in het eerste kwartaal van 2024 van start. Verwacht wordt dat deze onderhandelingen op punten zullen leiden tot verdere aanpassingen, al is het op dit moment nog onduidelijk hoe deze eruit zullen zien.

In de Verenigde Staten wordt S&O binnen de farmaceutische industrie, net als in de EU, gestimuleerd via belastingvoordelen en diverse vormen van marktbescherming. Zo is er een algemene *research and experimentation tax credit* beschikbaar die belastingvoordelen biedt voor S&O in het algemeen en biedt de *Orphan Drug Act* specifieke belastingvoordelen voor geneesmiddelen indien het om ziektes gaat die die voorkomen bij minder dan 1:100.000 mensen (weesgeneesmiddelen).⁴¹

Zowel in de Verenigde Staten als in Europa kunnen geneesmiddelenontwikkelaars patentbescherming aanvragen. Deze bescherming is in principe voor 20 jaar. Echter, door hoge eisen voor markttoelating en de duur van klinisch onderzoek, is op het moment van markttoelating vaak al een aanzienlijk deel van deze beschermduur verstreken zonder dat er in deze periode inkomsten konden worden verkregen uit de beschermde innovatie. In erkenning hiervan kan een aanvullende bescherming van maximaal 5 jaar worden verkregen. Alhoewel de systemen op een aantal punten van elkaar verschillen, bestaat deze aanvullende bescherming zowel in de VS als in de EU. Beide jurisdicties kennen daarnaast een systeem van regulatoire beschermingen. Zo kent de VS een periode van 7 jaar marktexclusiviteit toe aan erkende weesgeneesmiddelen. In de EU is een vergelijkbare exclusiviteit beschikbaar met een duur van 10 jaar. Naast de bescherming op geneesmiddelen zelf kunnen ook onderzoeksdata worden beschermd. In de EU geldt momenteel een periode van 8 jaar data exclusiviteit. Zoals hierboven al aangegeven, is het Europese systeem van regulatoire beschermingen momenteel onderdeel van de voorgestelde herzieningen, waarbij de basisduur van beschermingen wordt teruggebracht. Verlenging van deze basisduur is mogelijk indien aan

³⁷ https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en. Het voorstel bestaat, evenals de huidige wetgeving, uit één *directive* en één *regulation*. Daarnaast zullen deze voorstellen de huidige regulering omtrent geneesmiddelen voor zeldzame ziekten en kinderen vervangen.

³⁸ Weesgeneesmiddelen betreffen medicijnen voor zeldzame, vaak ernstige aandoeningen. Zie ook: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/beoordeling-van-weesgeneesmiddelen>

³⁹ Op Europees niveau onder meer vanuit de Europese Federatie van Farmaceutische Industrie Verenigingen (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA)

⁴⁰ European Commission's draft Pharmaceutical Legislation proposals will harm patient access to medicines and European science (3 oktober 2023). EFPIA. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/european-commission-s-draft-pharmaceutical-legislation-proposals-will-harm-patient-access-to-medicines-and-european-science/>.

⁴¹ Congressional Budget Office - Research and Development in the Pharmaceutical Industry, 2021.

bepaalde voorwaarden wordt voldaan, waardoor het mogelijk is dat de totale duur toeneemt ten opzichte van de huidige situatie. Door deze voorstellen zouden de systemen in de VS en de EU op diverse punten verder uit elkaar lopen dan momenteel het geval is.

3.3.2 Zweden

Zweden heeft, in tegenstelling tot Nederland, relatief veel geneesmiddelenproductie. Zo zijn er productiefaciliteiten van Pfizer, AstraZeneca en Johnson & Johnson. Net als in Nederland, zijn er sterke clusters aanwezig van samenwerkende onderzoeksinstituten, universiteiten, incubatoren en CRO's. Waarbij er een grotere LSH-samenwerking aangegaan wordt met Denemarken, genaamd Medicon Valley.⁴² Zweden heeft eind 2020 een strategie opgesteld die Zweden een 'leading life sciences nation' moet maken.⁴³ Zweedse overheid heeft de strategie ontwikkeld om de kwaliteit van klinisch onderzoek te verhogen, S&O te stimuleren door middel van een versterkte infrastructuur en het vestigingsklimaat in Zweden te bevorderen. Belastingmaatregelen worden ingezet om S&O te stimuleren, terwijl samenwerkingen en investeringen de S&O-infrastructuur versterken. Verschillende samenwerkingen tussen de nationale overheid, de Zweedse Onderzoeksraad en gezondheidszorgregio's dragen bij aan een gunstig onderzoeksklimaat.

Binnen de farmaceutische sector werken erg veel mensen die vanuit het buitenland zijn aangetrokken: ongeveer 70% van de werknemers komt oorspronkelijk niet uit Zweden.⁴⁴ Vanuit de overheid wordt belastingvermindering voor het aantrekken van internationale experts aangeboden op een manier die lijkt op de 30%-regeling van Nederland. Zo wordt er alleen belasting geheven op 75% van het inkomen van de werknemer.⁴⁵ Net als via de Nederlandse WBSO is er in Zweden belastingaftrek voor S&O beschikbaar door een verlaging van de arbeidskosten voor de ontwikkeling van nieuwe kennis.⁴⁶ Denk hierbij aan het ontwikkelen van nieuwe producten of grote verbetering van producten en processen. Het gaat om ongeveer 9-10% van de wettelijke werkgeversbijdrage of loonbijdrage tot een maximum van ongeveer €60.000 per maand of €720.000 per jaar voor werknemers die minimaal 50% van hun tijd en 15 uur per maand aan S&O besteden.

3.3.3 België

In België zien we, net als in Nederland, zeer sterke onderzoeksinstellingen van hoge kwaliteit terug via de KU Leuven, Universiteit van Gent en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie. België staat internationaal bekend om een hoogwaardige onderzoeks- en ontwikkelingsinfrastructuur, waaronder geavanceerde laboratoria, onderzoekscentra en samenwerking met academische instellingen. Grote farmaceutische bedrijven (zoals Novartis en Janssen) spelen daarbij een centrale en actieve rol binnen het ecosysteem.

Vanuit de Belgische overheid worden diverse (belastings)maatregelen aangeboden om S&O te stimuleren. Zo wordt er op een soortgelijke manier als bij de WBSO, loonsubsidie aangeboden op de salarissen van onderzoekers en kunnen mkb'ers belastingkorting

⁴² <https://mediconvalley.greatercphregion.com/about-medicon-valley/ecosystem>

⁴³ <https://swedenbio.se/wp-content/uploads/2020/11/swedens-national-life-sciences-strategy.pdf>

⁴⁴ Taxation of Research Workers Board, Bronn:

<https://www.forskarskattenamnden.se/andrasprak/taxationofresearchworkersboard/conditionsfortaxrelief.4.14dfc9b0163796ee3e77445d.html>

⁴⁵ <https://www.business-sweden.com/globalassets/services/learning-center/establishment-guides/incentives-guide-2022.-pdf>

⁴⁶ <https://www.business-sweden.com/globalassets/services/learning-center/establishment-guides/incentives-guide-2022.-pdf>

ontvangen op S&O-investeringen in apparatuur en octrooien.⁴⁷ Daarnaast is er een soort Innovatiebox terug te zien in de vorm van de Innovatie-inkomensaftrek (IDD)⁴⁸, waarbij tot 85% van de nettowinst van een onderneming uit innovatie kan worden vrijgesteld van belasting.

In relatie tot de kritische punten voor het vestigingsklimaat in Nederland is het opvallend dat België actief bezig is met het versimpelen en versnellen van de procedures rondom klinisch onderzoek^{49,50}. Daarbij is de registratie van klinisch onderzoek in België gratis en is de doorlooptijd korter dan in Nederland.

3.3.4 Reflectie op Nederland

Over het algemeen zijn er veel gelijkenissen terug te zien tussen de landen en ook tussen de EU en de VS. Dit hangt er onder andere mee samen dat de farmaceutische sector een zeer internationale sector is, waarbij veel internationaal geconcentreerd en samengewerkt wordt. In termen van wet- en regelgeving vinden de meeste zaken plaats op het niveau van de EU, waardoor dit binnen het vestigingsklimaat van Nederland geen effectieve verschillen zal opleveren in de relatie tot andere Europese landen. België en Zweden hebben beide generieke instrumenten om innovatie te stimuleren. Er lijken binnen deze instrumenten geen specifieke uitzonderingen te zijn voor de farmaceutische sector, noch zijn er specifieke instrumenten die alleen gericht zijn op deze sector. De accentverschillen tussen landen komen vooral naar voren in de vorm van een specifieke inzet voor de sector. In Zweden is dit bijvoorbeeld de nationale life sciences-strategie, met de focus op clusters en internationale samenwerking. Ook valt het op dat Zweden expliciet internationaal talent wil aantrekken voor deze sector en hiervoor gunstige regelingen creëert, terwijl de 30% regeling in Nederland op dit moment juist wordt versoberd. In België is er momenteel expliciet aandacht voor het verkorten van de doorlooptijd rondom klinische studies, om het land op dat vlak aantrekkelijker te maken. Hoewel Nederland het op dit moment relatief goed doet met betrekking tot de doorlooptijden, hebben stakeholders aangegeven dat dit een punt is waarop nog verbetering mogelijk is. Verder hebben diverse respondenten aangegeven dat het imago van de farmaceutische sector in Nederland niet erg positief is ten opzichte van andere landen. Discussies in de media en politiek gaan veelal over hoge prijzen en stijgende zorgkosten en niet over de innovatiekracht van de sector.

⁴⁷ Federale Overheidsdienst, FINANCIEN. Bron: <https://finance.belgium.be/en/enterprises/corporation-tax/tax-benefits/investment-deduction#a1>

⁴⁸ <https://www.centexbel.be/nl/financiele-steun-voor-ie>

⁴⁹ <https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2023/12/EU-Benchmark-Clinical-Research.pdf>

⁵⁰ https://pharma.be/sites/default/files/2021-09/brochure_clinical_trials.pdf

4 Rolverdeling tussen partijen voor klinisch onderzoek en medicijnontwikkeling

4.1 Besluitvorming rondom het uitbesteden van klinisch onderzoek

4.1.1 Beschouwing van de besluitvorming

Binnen de farmaceutische sector vindt er veel uitbesteding plaats. Farmaceutische bedrijven mogen hun klinische onderzoek niet zelf uitvoeren en zijn (wettelijk) verplicht⁵¹ om dit uit te besteden, dit betreft slechts het werk uitgevoerd door artsen in (academische) ziekenhuizen. Het klinische onderzoek kan direct uitbesteed worden aan (academische) ziekenhuizen of andere 'sites'⁵², maar in de praktijk gebeurt dit bijna altijd door middel van een tussenpartij: een CRO. Een van de redenen hiervoor is dat klinisch onderzoek vaak internationaal en op meerdere sites wordt uitgevoerd. De organisatie en aansturing van deze sites en het ophalen en verwerken van de data uit deze verschillende sites is complex. Het loont voor farmaceutische bedrijven om een CRO in de hand te nemen die expertise heeft op dit gebied en een groot netwerk heeft van locaties, inzicht in de kwaliteiten van die organisaties en het management van de verschillende sites op zich kan nemen.

Een CRO hoeft niet een eigen bedrijfsentiteit te zijn maar kan onderdeel uitmaken van een internationale moederorganisatie met diverse dochterondernemingen in verschillende landen. Eveneens wordt regelmatig gebruik gemaakt van onderaannemers die het contact met de site onderhouden, de data-analyse van de resultaten van de sites op zich neemt of een combinatie van deze of andere werkzaamheden. In principe acteren dochterondernemingen van grote farmaceutische bedrijven (geneesmiddelen producenten) niet als CRO.

In de afweging met welke CRO's bedrijven willen samenwerken spelen vaak bestaande relaties en vertrouwen mee. Bedrijven werken graag samen met bedrijven die ze al kennen en waar ze eerder positieve samenwerkingen mee hebben gehad. Daarnaast is de expertise van de CRO ook van groot belang. CRO's worden aantrekkelijker om mee samen te werken indien ze ervaring hebben met het specifieke type onderzoek dat uitgevoerd moet worden. Dit speelt een grotere rol naar mate de vraag vanuit de farmaceutische bedrijven nog minder concreet is en er samen met de CRO invulling wordt gegeven aan het klinische onderzoek.

De beslissing over waar klinisch onderzoek wordt uitgevoerd, wordt over het algemeen genomen op het niveau van landen. Deze beslissing wordt in sommige gevallen gemaakt door de farmaceut, als opdrachtgever, in andere gevallen spelen CRO's een rol in dit proces. CRO's hebben in sommige gevallen het beste inzicht in welke landen en locaties geschikt zijn. Voor zowel internationale farmaceutische bedrijven als CRO's geldt dat er sprake is van interne concurrentie om klinisch onderzoek naar Nederland te halen. Bij farmaceutische bedrijven is dit vaak explicietere competitie waarbij dochterondernemingen tegen elkaar moeten opbieden of de propositie van hun vestiging en land moeten onderbouwen. Voor CRO's komt het eveneens voor dat de beslissing van welke landen deel mogen nemen op het hoofdkantoor gemaakt wordt en dat dit meegedeeld wordt aan de dochterondernemingen.

⁵¹ Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, artikel 3 f. en de Europese Clinical Trials Regulation Artikel 49. Link: https://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2024-01-01#Paragraaf2_Artikel3; Link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20221205>

⁵² Private ziekenhuizen of commerciële organisaties

4.1.2 Factoren voor de besluitvorming locatie klinisch onderzoek

In de beslissing over de locatie van klinisch onderzoek, speelt een aantal factoren mee: expertise, de kwaliteit van ziekenhuizen en apparatuur, locatiefactoren en infrastructuur, de opbouw van de patiëntenpopulatie in het onderzoek, de omvang van de patiëntenpopulatie in een land, de snelheid waarmee het onderzoek uitgevoerd kan worden alsmede eerdere samenwerkingen. Deze factoren staan kort toegelicht in Tabel 1.

Tabel 1 Prominente factoren voor besluitvorming locatie klinisch onderzoek

| Factoren | Toelichting |
|---|--|
| Expertise | Expertise speelt de grootste rol. Farmaceuten en CRO's geven aan dat zij veel gewicht geven aan het betrekken van artsen, (academische) ziekenhuizen of landen die bekend staan om hun expertise op het ziektebeeld van de studie of bepaalde methodologieën. De deelname van deze actoren verhoogt de kwaliteit van de studie en biedt de kans om vooraanstaande academici mee te laten denken. |
| Kwaliteit van ziekenhuizen en de beschikbaarheid van apparatuur | Een klinische studie vereist specifieke apparatuur en de kennis om daarmee om te gaan. Als bijvoorbeeld, volgens het protocol van een klinische studie, bepaalde scans gedaan moeten worden, dan is het van belang dat de deelnemende ziekenhuizen toegang hebben tot benodigde apparatuur en hiermee kunnen werken. |
| Snelheid | De snelheid waarmee klinisch onderzoek opgestart kan worden speelt een belangrijke rol in het besluitvormingsproces. Klinische studies zijn duur en hebben een lange doorlooptijd. Het is belangrijk om verdere vertraging en bijbehorende kosten te voorkomen. Een bepalende factor in de doorlooptijden zit in de Clinical Trial Agreement, de overeenkomst tussen de ziekenhuizen en het farmaceutische bedrijf dat het onderzoek wil laten doen. Het doornemen, wijzigen en afstemmen van dit document kost veel tijd. ⁵³ |
| Omvang van de patiëntenpopulatie | Er is een bepaalde omvang van de patiëntenpopulatie nodig om klinisch onderzoek te doen. Het heeft voor de uitvoerbaarheid van een klinische studie veel voordelen om de studie te richten op landen waar een ziektebeeld veel voorkomt of op ziekenhuizen waar relatief veel mensen met dat ziektebeeld al bekend zijn of behandeld worden. Dit maakt de organisatie van het klinisch onderzoek gemakkelijker. |
| Opbouw van de patiëntenpopulatie | Het is van belang dat het klinisch onderzoek wordt uitgevoerd op een steekproef die representatief is voor de uiteindelijk beoogde patiëntenpopulatie (geografische representativiteit, levensstijl en etnische factoren, etc.). |
| Locatiefactoren | De geneesmiddelen die getest moeten worden, moeten relatief makkelijk bij ziekenhuizen en patiënten terecht kunnen komen. Zowel internationale bereikbaarheid (vliegvelden, havens, transportnetwerken) als de bereikbaarheid van de academische ziekenhuizen spelen hierin een rol. Ook data-infrastructuur is van belang, zodat de (tussentijdse) resultaten van het onderzoek makkelijk bijgehouden en doorgegeven kunnen worden. |
| Afwijking van de standard of care | Afwijking van de standard of care kan een reden zijn om een onderzoek ergens niet uit te voeren. De standard of care is de standaardprocedure of behandelrichtlijn voor een patiënt met een bepaalde aandoening of ziektebeeld. Nieuwe medicatie wordt altijd afgewogen tegen deze standaard, om te kijken of het effectiever is, beter is, een langduriger effect heeft of minder bijwerkingen. |
| Eerdere ervaringen | Zoals in vrijwel elke uitbesteding of samenwerking spelen eerdere ervaringen met een land, ziekenhuis of arts mee in de beslissing. Als er eerder prettig is samengewerkt en de samenwerking soepel verliep, dan kan dat eraan bij dragen dat in een volgend onderzoek met dezelfde partners samen wordt gewerkt. |

Technopolis B.V., op basis van uitkomsten uit interviews

⁵³ Om dit proces te stroomlijnen is door de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) een modelcontract opgesteld. De DCRF is een stichting met "als doel klinisch onderzoek te faciliteren zodat waardevolle kennis en wetenschap zo snel als mogelijk ten goede komt aan de patiënt". Desondanks blijkt dat ook in het modelcontract nog regelmatig wijzigingen worden gemaakt. Site: <https://dcrfonline.nl/werkgroepen/clinical-trial-agreement/>

Ook de 'time-to-market' en prijsstelling zijn genoemd, al beduidend minder prominent. Deze factoren staan toegelicht in Tabel 2.

Tabel 2 Minder prominente factoren voor besluitvorming locatie klinisch onderzoek

| Factoren | Toelichting |
|----------------|---|
| Time-to-market | De tijd die het kost om een medicijn op de markt te krijgen in een bepaald land kan meewegen in de afweging waar klinisch onderzoek plaatsvindt. Dit lijkt vooral te gaan om de latere fases van klinisch onderzoek. Door klinisch onderzoek te doen is er al een patiëntenpopulatie die de medicijnen mogelijk kunnen blijven gebruiken. Als het vervolgens erg lang duurt om de medicijnen op de markt te krijgen, verdwijnt dit voordeel. |
| Prijsstelling | Tot slot speelt prijsstelling voor het uitvoeren van klinisch onderzoek een rol in de keuze waar klinisch onderzoek wordt uitgevoerd, al lijkt in maar zeer beperkte mate een doorslaggevende factor te zijn. In de interviews werd prijs vaak of als laatste benoemd, of alleen als er specifiek op werd doorgevraagd. Ook in de interne competitie van internationale bedrijven lijkt prijsstelling niet een van de belangrijkste factoren te zijn. |

Technopolis B.V., op basis van uitkomsten uit interviews

4.1.3 Aantrekkelijkheid Nederland voor klinisch onderzoek

Nederland doet het momenteel op veel van de in sectie 4.1.2 genoemde factoren erg goed. Veel van deze punten komen daarom ook terug in het kader van het vestigingsklimaat, zie sectie 3.2.

Er worden per capita relatief veel klinische onderzoeken uitgevoerd⁵⁴, zeker op het gebied van oncologie, auto-immuunziektes, zeldzame ziektes en aandoeningen van het zenuwstelsel.⁵⁵ Tegelijkertijd komt naar voren dat deze positie geen garanties biedt voor de toekomst. Er is internationaal steeds meer competitie voor klinisch onderzoek. Dit komt enerzijds doordat er meer landen zijn met (hoogwaardige) faciliteiten waar klinisch onderzoek uitgevoerd kan worden, onder meer in Azië. Anderzijds hechten ook steeds meer landen belang aan een sterke life sciences en health sector, als maatschappelijk relevante en hoog-innovatieve sector, en zijn actief hun proposities voor klinisch onderzoek aan het verbeteren om de sector te ondersteunen of te laten groeien.

Op het gebied van expertise, faciliteiten, logistiek en locatie doet Nederland het erg goed, zoals toegelicht in hoofdstukken 2 en 3. Respondenten bevestigen dat Nederland het op deze vlakken goed doet en dat de academische ziekenhuizen van hoge kwaliteit zijn.

Op snelheid waarmee klinisch onderzoek opgestart kan worden doet Nederland het op dit moment, volgens een benchmarkstudie van de DCRF⁵⁵, ook relatief goed. Tegelijkertijd geven respondenten aan dat er op dit punt nog wel winst te behalen is, zeker omdat andere landen, zoals Frankrijk en België, actief bezig zijn om de doorlooptijd in te korten. Hier komt bij dat in Nederland alle (academische) ziekenhuizen los van elkaar zijn georganiseerd en de structuur van maatschappen versnipperd processen verder.

⁵⁴ CITELINE (2023) The Netherlands Positioning within the European Clinical Trials Ecosystem. The raadplegen via: <https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2023/12/Netherlands-Positioning-Within-the-European-Clinical-Trials-Ecosystem.pdf>

⁵⁵ <https://dcrfonline.nl/nieuws/klinisch-onderzoek-in-nederland-nederlandse-expertise-en-pioniersgeest-internationaal-geroemd/>

Meerdere respondenten hebben aangegeven dat Nederland op sommige vlakken in vergelijking tot andere landen af begint te wijken in termen van de *standard of care*⁵⁶. Dit is enerzijds het gevolg van prijsdiscussies, waarbij in sommige gevallen de nieuwste medicijnen niet in Nederland gebruikt worden omdat deze niet vergoed worden. Anderzijds geven respondenten aan dat in Nederland, in het kader van kwaliteit van leven, soms eerder gestopt wordt met een behandeling dan in andere landen. We zijn echter geen specifieke voorbeelden tegengekomen van klinische studies die hier niet zijn uitgevoerd omdat Nederland (te ver) afwijkt van de *standard of care*.

Daarnaast kan de marktautorisatie van nieuwe geneesmiddelen in Nederland best lang duren, zeker door de discussies rondom vergoeding. Als Nederland deze reputatie heeft of krijgt, kan dat het doen van klinisch onderzoek in Nederland tegenwerken.

Verder is nog genoemd dat er in Nederland in vergelijking met landen zoals Frankrijk en Duitsland een beperkte bevolkingsomvang heeft en dat hierdoor de potentiële patiëntenpopulatie ook kleiner is.

4.2 Rolverdeling tussen opdrachtgevers en opdrachtnemers

Uit de verkenning blijkt duidelijk dat het speelveld zich niet laat karakteriseren door een lineaire samenwerking tussen enerzijds de farmaceut als opdrachtgever en anderzijds de CRO als opdrachtnemer en vervolgens de site (vaak academisch ziekenhuis). Het speelveld is vele malen diffuser, met diverse spelers die betrokken worden vanuit verschillende expertises. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 is er in het algemeen een toename te zien in het aantal spelers en de nadruk op expertisegebieden, wat duidt op meer specialisatie. In de nauwe samenwerking wordt veel kennis uitgewisseld om mogelijke trajecten vorm te geven. Dit maakt de rolverdeling inherent complex waarbij het lastig te bepalen is wie er wel en geen inhoudelijke inbreng heeft binnen een specifiek klinisch onderzoekstraject – in de praktijk kunnen dat meerdere, of zelfs alle, betrokken partijen zijn.

Als inzichtelijk voorbeeld zien we momenteel bijvoorbeeld ook 'virtual farma'-bedrijven terug; dit zijn veelal zeer kleine bedrijven met slechts enkele mensen in dienst die wel medicijnen ontwikkelen, maar vrijwel alle arbeidsintensieve stappen uitbesteden. Vanuit het perspectief van innovatiebeleidsmakers roept dit vragen op over wie gezien dient te worden als ontwikkelaar en hoe er, bij dit soort constructies, effectief gestuurd kan worden op S&O, innovatie en economische en maatschappelijke vooruitgang. In de praktijk leggen dit soort bedrijven en (veel van) de samenwerkingspartners ieder een stuk van de puzzel.

4.2.1 Protocollen voor klinisch onderzoek

Protocollen spelen een centrale rol in klinisch onderzoek, zoals reeds beschreven in hoofdstuk 2. Voor het uitvoeren van klinisch onderzoek is het verplicht om een protocol op te stellen. In een protocol staat vastgelegd hoe de klinische studie uitgevoerd moet worden en onder welke voorwaarden. Dit protocol en de mate waarin het eenduidig uitgevoerd is staan centraal in de beoordeling van het geneesmiddel voor het op de markt komt.

Het protocol is in principe de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever⁵⁷ van het klinische onderzoek, de farmaceut. Tegelijkertijd is het een grijs gebied hoe het protocol volledig tot

⁵⁶ De *standard of care* wordt in elk land los bepaald, er is geen internationale standaard. Afwijken betreft hier relatief in wat er "gemiddeld" in andere landen voorkomt.

⁵⁷ De opdrachtgever wordt binnen de sector ook wel de sponsor genoemd. In deze rapportage houden we de term opdrachtgever aan.

stand komt en wie daar inbreng in hebben. Dit verschilt per klinische studie. Uit de interviews komt naar voren dat er veel gradaties zijn in hoeverre het protocol volledig door de opdrachtgever wordt opgesteld. In de praktijk kunnen veel verschillende partijen bijdragen aan de totstandkoming van het protocol, direct of via (eerdere) kennisdeling. Afhankelijk van de CRO's, het soort werkzaamheden dat ze uitvoeren en de rol die ze hebben gespeeld in het preklinische ontwikkelingsproces, zijn er voorbeelden van CRO's die heel inhoudelijk meedenken in het protocol en CRO's die met name inbreng hebben in het proces en de praktische zaken rondom de uitvoering van de studie. Gesprekspartners geven aan dat er zowel hele open vragen vanuit farmaceuten bij CRO's terecht komen als opdrachten waarbij het protocol al op papier staat. Uiteraard kan de situatie bij een amendement op het protocol weer anders zijn.

Tegen de tijd dat academische ziekenhuizen en andere sites benaderd worden voor klinisch onderzoek, ligt het protocol over het algemeen vast en is er slechts beperkte tot geen inbreng meer mogelijk. Dit is zeker het geval bij grote internationale studies, waarbij het van belang is dat op alle locaties vergelijkbare studies uitgevoerd worden.

4.2.2 *Inhoudelijke betrokkenheid bij de ontwikkeling van geneesmiddelen*

De ontwikkeling van geneesmiddelen komt via verschillende stappen tot stand, lopend van fundamenteel onderzoek tot het vormgeven van het productieproces. De verschillende fases van klinisch onderzoek vervullen daarin een belangrijke rol. In de ontwikkeling van technische innovatie is het vaak zo dat je terug moet naar de tekentafel en binnen klinisch onderzoek komt deze iteratie ook terug. Het betreft dan bijvoorbeeld indicatiescherpstelling, gebruik maken van kennis van latere ontwikkelstappen (bijv. klinisch onderzoek) om in de eerdere ontwikkelstappen (bijv. preklinisch) andere keuzes te maken of het identificeren dat een medicijn van toepassing is op bijv. andere kankers dan eerst verwacht. Tijdens klinisch onderzoek kan bijvoorbeeld worden bepaald dat een middel in tabletvorm te snel wordt afgebroken en dat het medicijn in capsulevorm dient te worden vormgegeven. Klinisch onderzoek is hierdoor niet simpelweg het testen of een product werkt. Indien dit niet als ontwikkeling van innovatie gezien wordt, dan zou de innovatie van medicijnontwikkeling worden gereduceerd tot het identificeren van actieve stoffen.

Zodra de stap wordt gezet van preklinisch naar klinisch onderzoek geven gesprekspartners aan dat er behoefte is aan nieuwe kennis. Vaak worden dan nieuwe samenwerkingspartners betrokken. Het is duidelijk dat partijen gericht op klinisch onderzoek geen grote rol spelen in de vroege fase van de ontwikkeling van medicijnen zoals het ontwikkelen van een nieuwe formulering. In de fases daarna is die rol duidelijk groter gegeven de kennis deze partijen inbrengen op het vlak van de vormgeving van medicijnen zoals de toedieningsvorm. Zoals beschreven voor het opstellen van het protocol (sectie 4.2.1) zijn er flinke verschillen zichtbaar in de inhoudelijke betrokkenheid van samenwerkingspartners tijdens de aanloop naar klinisch onderzoek. In sommige gevallen worden de kaarten dicht op de borst gehouden door de farmaceutische bedrijven, in andere gevallen wordt er intensief met partners samengewerkt om mogelijkheden te verkennen en oplossingen voor knelpunten te identificeren. Samenwerking is in dat opzicht geen doel maar echt een middel – zodra er een andere partij de juiste kennis, expertise en kwaliteit in huis heeft worden zij daarvoor betrokken.

Deze praktijk maakt het lastig te bepalen wie (deels) heeft bijgedragen aan medicijnontwikkelingen. Kennis speelt een zeer belangrijke rol. Het belang van het betrekken van de juiste expertise komt in alle gesprekken zeer prominent terug. In vergelijking met andere sectoren kan dit extreme vormen aannemen. Zo zijn er voorbeelden van experts, veelal zzp'ers, die worden ingehuurd in een leidinggevende rol om zo de juiste kennis voor de juiste fase beschikbaar te maken. Dit maakt dat in het speelveld in het algemeen veel wordt

samengewerkt en kennis wordt ontsloten. De oorsprong van kennis komt veelal voort uit samenwerkingen en kennisdeling. Vanuit grote CRO's wordt aangegeven dat er regelmatig personeel gedetacheerd wordt naar (grotere) farmaceutische bedrijven. In deze gevallen wordt er op de werkvloer veel met elkaar samengewerkt en kennis uitgewisseld. Deze kennis kan later leiden tot bepaalde keuzes, waardoor het niet heel duidelijk te zeggen is welk bedrijf welke input in welk stadium van het proces heeft geleverd. De input die CRO's leveren zorgt dat de farmaceut ook sneller met hen een volgende stap zal zetten. Het toetsen van inhoudelijke betrokkenheid, in het kader van de WBSO en de farmaciebrief, wordt hierdoor ook zeer complex.

In de huidige vormgeving van de farmaciebrief vallen sommige zaken wel onder de WBSO, zoals wijzigingen in de toedieningsvorm, terwijl andere zaken niet onder de WBSO vallen, zoals een nieuwe medische indicatie. Deels komt dit omdat bij een medicijn dat technisch niet veranderd steeds opnieuw de klinische stappen doorlopen moeten worden voor verschillende indicaties. In het kader van de algemene WBSO is er alleen sprake van S&O indien er technische knelpunten worden opgelost en technische risico's spelen (in het geval van tnfp, zie ook sectie 1.5). Deze risico's dienen vooraf ook duidelijk omschreven te zijn waarbij een oplossingsrichting wordt meegegeven die de aanvrager van de WBSO gaat onderzoeken (een voorgenomen directe technisch-inhoudelijke inbreng).

RVO geeft aan dat het voor uitvoerders van klinisch onderzoek veelal uitdagend is om aan te geven wat hun technische inbreng is in de ontwikkeling van het nieuwe geneesmiddel. Denk aan inbreng in de synthese, een nieuwe formulering en/of nieuwe toedieningsvorm. In de uitvoering van klinisch onderzoek is de farmaceut veelal de opdrachtgever. CRO's dragen in verschillende mate bij aan het opzetten en vormgeven van het klinisch onderzoek, voeren het klinisch onderzoek uit en koppelen bevindingen daarna terug aan de farmaceut als opdrachtgever. RVO herkent dat CRO's hierin een waardevolle en essentiële inbreng kunnen hebben en kennis kunnen inbrengen waarmee de farmaceut volgende stappen kan zetten. Vanuit de kaders van de WBSO herkent RVO echter niet dat de CRO's bijdragen aan het oplossen van technische knelpunten en het dragen van technische risico's. Volgens RVO ligt het besluit of en in welke mate het middel (inclusief de toedieningsvorm) wordt aangepast volledig bij de farmaceut. Daarmee geeft RVO ook aan dat de farmaceut de partij is die de technische knelpunten oplost en het technische risico loopt en niet de CRO.

Vanuit de verkenning benadrukt deze reflectie vanuit RVO de complexiteit van het vraagstuk en de uitdaging voor CRO's om inhoudelijke technische inbreng aan te tonen binnen de kaders van de WBSO. Immers ligt de finale besluitvorming per definitie bij de farmaceut als opdrachtgever, terwijl het betrekken van (kennis van) CRO's hier wel aan ten grondslag kan liggen. Of er in dat geval sprake is van "*voorgenomen directe technisch-inhoudelijke inbreng*" zal, in termen van het oplossen van technische knelpunten, niet eenvoudig te bepalen zijn gegeven dat CRO's soms vroegtijdig en sterk betrokken kunnen worden en erg veel kennis wordt gedeeld. In termen van technische risico's zullen deze in de fase van klinisch onderzoek altijd spelen indien het om een nieuw medicijn gaat en niet slechts het testen van een bestaand middel voor een nieuwe indicatie. Wie dat risico draagt zal financieel altijd de opdrachtgever zijn aangezien zij betalen voor het klinisch onderzoek. Of financieel risico in deze context gelijk staat aan technisch risico lijkt in deze context niet evident – het product kan immers technisch niet succesvol zijn, maar als opdrachtnemer wordt je ook in dat geval betaald voor verleende diensten.

5 Rol van de WBSO en de farmaciebrief binnen het speelveld

5.1 Rol van de farmaciebrief

Via toegang tot de WBSO worden de S&O-werkzaamheden van bedrijven gestimuleerd. De farmaciebrief heeft primair als doel om de toegang tot de WBSO te verbeteren voor bedrijven die klinisch onderzoek uitvoeren. Indirect heeft de farmaciebrief hiermee het doel om S&O-werkzaamheden binnen de farmaceutische sector aan te sporen. Beide doelen komen in de volgende secties aan bod bij de analyse van de rol van de farmaciebrief.

5.1.1 Relatie tot het verbeteren van de toegang tot de WBSO

Zoals gepresenteerd in paragraaf 2.3 is het gebruik van de farmaciebrief relatief beperkt. Het betreft €6,77 miljoen, 3,5% van het totaal aan €182,16 miljoen WBSO binnen de farmaceutische sector gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling. Daarbij valt het niet te stellen dat deze €6,77 miljoen geheel zou wegvallen zonder de farmaciebrief. Dit komt omdat er deels een verschuiving kan ontstaan van opdrachtnemers naar opdrachtgevers (mits Nederlands). Of dit het geval is hangt af van de definities (betreft het uitbesteed werk, of uitbesteed onderzoek). Hier komen we in sectie 5.2 op terug.

Uit de gevoerde gesprekken blijkt dat veel partijen wel actief bezig zijn met de manier waarop de farmaciebrief werkt⁵⁸, maar dat het aantonen van inhoudelijke betrokkenheid veelal een grijs gebied betreft. CRO's voeren kosten via de farmaciebrief bij de WBSO op indien zij kunnen aantonen dat zij invloed hebben gehad op de technisch-inhoudelijke invulling van het klinisch onderzoek. In de interviews met CRO's geven zij aan dat dit veelal het knelpunt is: een grijs gebied waarbij daadwerkelijke inhoudelijke betrokkenheid en mate waarin dit valt aan te tonen van elkaar kunnen verschillen. Dit kan ook een bron zijn van dubbele aanvragen zoals verder beschreven in sectie 5.2.3. Zie hiervoor ook sectie 4.1.1, over de complexiteit van de rolverdeling in het speelveld. Soms zijn CRO's inhoudelijk sterk betrokken maar is dit niet gemakkelijk aan te tonen waardoor zij geen WBSO kunnen aanvragen. Andersom is soms de betrokkenheid beperkt maar wel duidelijk aan te tonen en kan er relatief veel WBSO worden verkregen. Tegelijkertijd zijn er kleine Nederlandse farmaceuten die wel afhankelijk zijn van de capaciteit van andere organisaties, maar waarvoor de WBSO een grotere rol speelt in de financiën. Zij dragen, vaak in de rol van opdrachtgever, juist veel zorg voor het compleet uitwerken van protocollen zodat zij zelf WBSO kunnen aanvragen en de farmaciebrief niet van toepassing is. Dit wil echter niet zeggen dat betrokken CRO's en gespecialiseerde partners niet alsnog inhoudelijk bijdragen en dat zij daarvoor mogelijk ook WBSO wensen aan te vragen. Op de overlap tussen WBSO-aanvragen gaan we in sectie 5.2 dieper in. Verder blijkt uit meerdere gesprekken dat er partijen, waaronder opdrachtnemende CRO's, zijn die afzien van de WBSO omdat het voor hen in de praktijk vaak meer moeite kost dan resultaat oplevert. De complexiteit van het speelveld en het aantonen van inhoudelijke betrokkenheid lijken een rol te spelen in die overweging. Over alle gevoerde gesprekken heen komt vooral naar voren dat er veel partijen vanuit verschillende expertises betrokken worden en dat daardoor iedere partij een eigen stukje aan de puzzel bijdraagt – dit schetst het grijze gebied van inhoudelijke betrokkenheid.

Het is duidelijk dat de farmaciebrief, in de huidige vorm, in omvang geen bepalende rol speelt binnen het landschap. Dat neemt echter niet weg dat, met name voor kleinere spelers, de

⁵⁸ Vaak is de farmaciebrief zelf in naam niet bekend, maar wel de manier waarop deze functioneert (men weet onder welke voorwaarden (geen) WBSO kan worden verkregen)

WBSO wel een belangrijke inkomstenbron kan zijn. Het grijze gebied lijkt enige onzekerheid en opportunisme te creëren, waardoor het voordeel van de farmaciebrief vooral wordt genoten wanneer dit goed uitkomt. Binnen het portfolio van WBSO-gebruikers van 2022 binnen de farmaceutische sector, valt op dat niet alle bekende grotere CRO's terugkomen als gebruiker van de farmaciebrief. Ook dit lijkt te wijzen op sporadisch gebruik binnen de sector.

De farmaciebrief is alleen gericht op geneesmiddelenontwikkeling. In sectie 2.2 is aan bod gekomen dat er ook andere 'medische sectoren' zijn waar klinisch onderzoek een vereiste is. Deze sectoren worden nu technisch gezien niet op dezelfde manier gesteund, en enkele gesprekspartners hebben aangegeven dat hier soms met scheve ogen naar wordt gekeken. Dit perspectief is in dit onderzoek niet meegenomen, maar het valt de onderzoekers wel op dat de manier van werken in deze sectoren vanuit recente ontwikkelingen meer is gaan lijken op de processen van de geneesmiddelenontwikkeling. Daarbij kan het voor beleidsinzichten interessant zijn om binnen deze sectoren te zien hoe daar de WBSO tot uiting komt.

5.1.2 Relatie tot het stimuleren van S&O-werkzaamheden

Het stimuleren van S&O-werkzaamheden binnen de farmaceutische sector zou grotendeels voort moeten bouwen op de resultaten uit de vorige sectie omtrent de verbetering van de toegang tot de WBSO. Verbeterde toegang zou namelijk indirect S&O-werkzaamheden moeten stimuleren. Uit het onderzoek blijkt echter dat het ontvangen van WBSO geen effect heeft op de prijsstelling voor het klinisch onderzoek, zie sectie 5.2. Daarbij wordt ook prijsstelling over het algemeen niet als een bepalende factor gezien om voor een bepaalde opdrachtnemer te kiezen. Zoals beschreven in sectie 4.1.1 is met name kennis en expertise hierin de meest dominante factor. In combinatie met het karakter van onzekerheid, opportunisme en sporadisch gebruik dat in de vorige sectie is benoemd, wordt de farmaciebrief niet gezien als een stimulans voor S&O, in de vorm van klinisch onderzoek, in Nederland.

Voor kleinere bedrijven is het verkrijgen van WBSO impactvoller aangezien de middelen een groter aandeel hebben in de totale financiën van deze bedrijven. Voor deze kleine bedrijven geven gesprekspartners aan dat de verwachting niet is dat zij S&O-werk laten liggen als hier geen WBSO voor kan worden verkregen. Daarbij komt dat de farmaciebrief-gebruikers op basis van de beschikbare cijfers, zie sectie 2.3, gemiddeld een stuk groter zijn dan de rest van de WBSO-gebruikers die zich richten op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling.

Wel moet opgemerkt worden dat er tamelijk veel aandachtspunten naar voren komen in de manier waarop de farmaciebrief op dit moment functioneert. Hierdoor is het aannemelijk dat ook het indirecte effect, het stimuleren van S&O, niet dusdanig naar voren komt.

5.2 Effecten bij opdrachtnemers en opdrachtgevers

5.2.1 Verdeling van de effecten over opdrachtnemers en opdrachtgevers

Aangezien de farmaciebrief zich richt op de uitbesteding van klinisch onderzoek tussen opdrachtgevers en opdrachtnemers kan het WBSO-voordeel doorwerken in die samenwerkingen. Hierdoor kan het effect van de farmaciebrief worden verdeeld over opdrachtgevers en opdrachtnemers, bijvoorbeeld doordat opdrachtnemers prijzen verlagen aan de hand van het WBSO-voordeel.

Momenteel is de verdeling van effecten niet sterk gestuurd aangezien het gebruik van de farmaciebrief wordt getekend door onzekerheid en opportunisme, zie ook sectie 5.1.1. Daarbij zien we een zeer grote mate van samenwerking binnen de farmaceutische sector terug, die sterk gedreven wordt door expertises en specialisatie. Uit de verkenning blijkt dat de

farmaciebrief geen bepalende rol speelt in het wel of niet aangaan van samenwerkingen en het wel of niet uitbesteden van klinisch onderzoek. Gesprekspartners geven daarbij aan dat niet het gevoel heerst dat de prijsstelling van spelers wordt beïnvloed door de aanwezigheid van de farmaciebrief.

Zoals eerder omschreven is het belang van kosten en het WBSO-voordeel groter voor kleine bedrijven, zoals kleine Nederlandse farmaceuten. Dit werkt met name door in het kunnen afbakenen van protocollen of het juist aantonen van inhoudelijke betrokkenheid. Ook uit gesprekken met deze kleinere opdrachtgevers en opdrachtnemers komt niet naar voren dat men het gevoel heeft dat de farmaciebrief doorwerkt in de prijsstelling.

Verder is het belangrijk om te realiseren dat een aanzienlijk deel van de opdrachtgevers in het buitenland gevestigde bedrijven betreft. We zien terug dat voor grote klinische studies (fase 3) het voornamelijk in het buitenland gevestigde opdrachtgevers betreft. Voor kleinere klinische studies (fase 1 en fase 2) komen zowel in het buitenland gevestigde als in Nederland gevestigde opdrachtgevers terug. Met name fase 1 en fase 2 klinische studies worden in Nederland uitgevoerd, fase 3 klinische studies komen minder vaak in Nederland voor. Buitenlandse bedrijven kunnen sowieso geen WBSO ontvangen. Zoals omschreven in hoofdstukken 3 en 4, lijkt prijs ook geen bepalende factor in de opdrachtverlening aan Nederlandse partijen.

5.2.2 Definitie van klinisch onderzoek in de farmaciebrief

Naast de mogelijkheid om klinisch onderzoek uit te besteden, geeft de farmaciebrief ook definities voor hoe klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO past. Een belangrijk aspect is dat in de WBSO in het algemeen het wel toegestaan is om 'werk'⁵⁹ uit te besteden (en deze kosten bij de WBSO op te voeren), maar het is niet toegestaan om onderzoekswerkzaamheden uit te besteden. Sommige gesprekspartners gaven in de interviews aan dat indien de farmaciebrief zou komen te vervallen klinisch onderzoek niet meer als S&O zal worden gezien en dus automatisch uitbesteed kan worden als 'werk'. Hierdoor zou de WBSO kunnen verschuiven van de opdrachtnemer naar de opdrachtgever (indien in Nederland gevestigd). Echter merken wij als onderzoekers op dat dit niet zomaar zo hoeft te werken, het betreft een expliciete beleidskeuze om ook bij afschaffing van de, door ons zo geïnterpreteerde, uitzonderingspositie wel de definities (mogelijk in aangescherpte vorm) te continueren. Of klinisch onderzoek wordt gekenmerkt als S&O heeft ook betrekking op de mogelijkheid van het aanvragen van WBSO als de partij het geneesmiddel wel zelf ontwikkelt (dus zonder uitbesteding aan CRO's & partners) aangezien de WBSO wordt verrekend met de loonheffing over S&O-uren – zelfs al wordt het speelveld in de praktijk momenteel gedomineerd door specialisatie en samenwerking.

Uit de gesprekken wordt wel duidelijk dat de definities zoals geformuleerd in de farmaciebrief gedateerd beginnen te raken. De huidige formulering lijkt meer geënt op chemische entiteiten: in de farmaciebrief wordt letterlijk verwezen naar "Nieuwe Chemische Entiteit (NCE)". Hier lag ten tijde van de opstelling van de farmaciebrief de nadruk op binnen de sector, in het huidige landschap zijn meer andere opkomende aanpakken terug te zien. De formulering lijkt minder geschikt om mee te gaan met de groei in de biotech, medische technologie en opkomende velden zoals *Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)* die zijn gericht op genen, weefsels en cellen.

⁵⁹ Uitbesteding van werk betreft binnen de WBSO: "werkzaamheden die dienstbaar zijn aan uw eigen onderzoek of ontwikkeling, maar die u niet zelf kunt uitvoeren omdat u de expertise of faciliteiten niet in huis heeft" Website RVO.nl

5.2.3 Negatieve effecten van de farmaciebrief

Negatieve effecten hebben veelal betrekking op oneigenlijk of ongewenst gebruik van een regeling. Om hierop te kunnen reflecteren is het belangrijk om diepgaander in te gaan op de uitvoering van de farmaciebrief. Het is duidelijk dat de vormgeving van de farmaciebrief niet optimaal is ingericht op uitvoerbaarheid. Belangrijk daarbij is dat opdrachtgevers en opdrachtnemers niet dubbel WBSO aanvragen voor hetzelfde klinisch onderzoek. Er komen uit de verkenning verschillende punten naar voren waardoor er mogelijk ongewenst gebruik in de hand wordt gewerkt. Er is geen aanwijzing om uit te gaan van opzettelijk oneigenlijk gebruik. De inzichten zijn verkennend en voornamelijk kwalitatief en geven geen sluitend en kwantificeerbaar antwoord.

RVO, als uitvoerende organisatie, heeft slechts beperkte handvatten omtrent de uitvoering van de farmaciebrief. De door ons geïnterpreteerde uitzondering die wordt geboden via de farmaciebrief, zie voor toelichting sectie 1.5, is beperkt vormgegeven via een oplegbrief en enkele technische bijlagen. Vanuit beleid zijn er, naast de farmaciebrief zelf, geen aanvullende richtlijnen voor de uitvoering geformuleerd. Om te bepalen welke aanvragen op basis van de farmaciebrief (en welke niet of onder welke randvoorwaarden) goedgekeurd dienen te worden is RVO aangewezen op de farmaciebrief. Het uitgangspunt is om bedrijven, binnen de bestaande kaders, zo goed mogelijk te ondersteunen. Zodra een aanvrager het beter gesteund kan worden via de farmaciebrief dan via de algemene WBSO zal RVO de aanvraag op basis van de brief goedkeuren.

De informatie die aanvragers aanleveren biedt beperkt inzicht in de situatie. Voor een WBSO-aanvraag is het, naast andere criteria zoals 'technische nieuwheid', van groot belang dat de aanvrager kan aantonen dat zij zelf de innovatie, waarvoor S&O wordt uitgevoerd, ontwikkelen. Binnen het kader van de farmaciebrief valt dit weg aangezien er in opdracht van een andere partij S&O wordt uitgevoerd. Aanvragers leveren hierdoor geen gedetailleerde informatie over de ontwikkeling van de innovatie aan. Daarnaast zijn aanvragers, via de farmaciebrief, wel verplicht om aan te tonen dat zij invloed hebben op de technisch-inhoudelijke invulling van het klinisch onderzoek. De farmaciebrief nuanceert echter niet wanneer er in welke mate sprake is van inhoudelijke betrokkenheid en hoe dit beoordeeld dient te worden. Het betreft een zwart-wit-situatie waarbij, via een lijst met omschreven activiteiten, is aangegeven welke zaken onder inhoudelijke betrokkenheid vallen. Aangezien het beknopte en brede definities betreft, beslaan de activiteiten binnen de kaders van de farmaciebrief ook dergelijke zaken die normaalgesproken niet gelijk onder de WBSO vallen (bijv. statistische inbreng). Het is verder niet verplicht om in de WBSO-aanvraag te expliciteren welk deel van een ontwikkelingstraject is uitbesteed en daarbij te verwijzen naar een specifieke opdrachtgevende of opdrachtnemende partij. Het is voor RVO dus meestal niet (volledig) inzichtelijk wat de samenhang is tussen verschillende partijen en WBSO-aanvragen.

Het is voor RVO uitdagend om de kernpunten van de farmaciebrief op basis van de aanvraaginformatie diepgaand te beoordelen. Zo is inhoudelijke betrokkenheid al snel een grijs gebied en vallen aanvragen (te) snel onder de brede definities van de farmaciebrief. In de uitvoering stuurt RVO aan op een "*wezenlijke inhoudelijke inbreng*" om aanvragen goed te keuren op basis van de farmaciebrief. Dit vraagt een interpretatie van de beoordelaars die over de jaren heen steeds lastiger is geworden door veranderingen in de WBSO en ontwikkelingen in het speelveld. In de farmaciebrief staan hiervoor geen duidelijke richtlijnen verwoord en de aanvraaginformatie geeft op punten onvoldoende inzichten. Zelfs dan is het zo dat enige betrokkenheid bij het opstellen van het protocol al snel voldoende is voor goedkeuring. Andersom is het ook lastig: opdrachtgevende partijen moeten kunnen aantonen dat het protocol volledig afgebakend is om te zorgen dat zij het klinisch onderzoek kunnen opvoeren als uitbesteed 'werk' (en dat het dus geen 'onderzoek' betreft dat door de

opdrachtnemende partij opgevoerd kan worden). Alles tezamen is het te verwachten dat de steun niet optimaal uitkomt bij de S&O-activiteiten die bedoeld zijn om te stimuleren, waardoor er in sommige gevallen kans is op onwenselijk gebruik. Tegelijkertijd kan het in sommige gevallen, zoals in 5.1.1 beschreven, ook leiden tot beperkingen van wenselijke gebruik indien aanvragers moeite hebben om inhoudelijke betrokkenheid aan te tonen (zelfs als deze inhoudelijke betrokkenheid er wel degelijk is).

Door aanvragen naast elkaar te leggen ontstaat soms het gevoel dat er overlappende aanvragen worden ingediend. Bij twijfel over aanvragen kan RVO bezoeken uitvoeren bij bedrijven om controles uit te voeren. Overlap wordt via deze controles soms vastgesteld. In dat geval is er sprake van oneigenlijk gebruik, al zijn er geen aanwijzingen dat dit opzettelijk het geval zal zijn. Bedrijven zijn er namelijk niet op ingericht om onderling af te stemmen waarover elk bedrijf WBSO aanvraagt om dubbellisting te voorkomen. Aangezien de relaties tussen opdrachtgevers, opdrachtnemers en overkoepelende innovatietrajecten niet in kaart worden gebracht (naar deze informatie wordt immers ook niet gevraagd) is dit niet in de uitvoering geborgd (behalve indien RVO-medewerkers dit zelfstandig herkennen vanuit documentatie).

5.3 Reflectie op doelmatigheid en doeltreffendheid vanuit de verkenning

Ondanks dat deze verkenning geen volwaardige evaluatie betreft, er is bijvoorbeeld geen effectmeting met controlegroepen uitgevoerd, kan vanuit de verkenning wel een reflectie worden gegeven op de doeltreffendheid en doelmatigheid van de farmaciebrief. In deze sectie wordt op een systematische wijze de reflectie op de doeltreffendheid en doelmatigheid beschreven, hierbij wordt in sterke mate gebruik gemaakt van de kennis die eerder is gepresenteerd in hoofdstuk 5 en in mindere mate de kennis uit voorgaande hoofdstukken.

Doeltreffendheid van de farmaciebrief is verbonden aan de doelstelling van het instrument. De farmaciebrief is doeltreffend indien het direct de toegang tot de WBSO verbetert en indirect indien het S&O in de farmaceutische sector binnen Nederland stimuleert. Reflecteren op de doeltreffendheid is met name mogelijk door een vergelijking te trekken met het scenario zonder farmaciebrief, waarbij het belangrijk is om te zien of S&O in Nederland zal plaatsvinden. Voor doelmatigheid kan een vergelijking worden gemaakt met alternatief beleid, ook de algemene werking van het instrument en eventuele negatieve neveneffecten dienen daarin meegenomen te worden.

Uit de resultaten is te zien dat het gebruik van de farmaciebrief binnen de sector van beperkte omvang is. Hierdoor valt te stellen dat de toegang tot de WBSO voor opdrachtnemende partijen iets groter is dan zonder de farmaciebrief. Hetzelfde is terug te zien in de kwalitatieve feedback rondom de besluitvorming van (potentiële) aanvragers. Sommige partijen zien in het geheel af van een aanvraag bij de WBSO en het gebruik van de farmaciebrief karakteriseert zich als onzeker en opportunistisch.

In het scenario zonder farmaciebrief kunnen opdrachtgevende partijen WBSO aanvragen over het uitbesteedde klinisch onderzoek onder de noemer "uitbesteed werk". Hierdoor zou het effect van de farmaciebrief niet komen te vervallen maar verschuiven. In Nederland vinden met name kleinere klinische studies (fase 1 en fase 2) plaats, opdrachtgevers komen zowel uit Nederland als uit het buitenland. In het geval van buitenlandse opdrachtgevers kan deze verschuiving van het effect niet plaatsvinden aangezien zij geen WBSO kunnen aanvragen. Verschuiving houdt verder in dat klinisch onderzoek niet meer als S&O gezien kan worden, aangezien dit nu alleen zo gedefinieerd is in de farmaciebrief. Indien die definities overeind blijven zal klinisch onderzoek S&O betreffen en uitbesteding van onderzoek is niet toegestaan onder de WBSO. In dat geval kunnen opdrachtgevende partijen dus geen WBSO

aanvragen en komt het effect van de farmaciebrief wel te vervallen. De definitie van klinisch onderzoek betreft een beleidskeuze, in de praktijk wordt klinisch onderzoek als een zeer belangrijk onderdeel van het ontwikkelingsproces ervaren.

In het algemeen komt uit de verkenning naar voren dat de farmaciebrief geen rol speelt in de besluitvorming rondom het uitbesteden en aannemen van opdrachten. Er wordt duidelijk aangegeven door gesprekspartners dat uitbesteding en het aannemen van opdrachten zich veel sterker baseren op zaken zoals kennis, expertise, kwaliteit en specialisatie dan op basis van prijs en/of toegang tot de WBSO via de farmaciebrief. In combinatie met het beperkte gebruik lijkt de stimulans voor S&O in Nederland door de farmaciebrief zeer beperkt. De prijzen die gehanteerd worden zullen volgens gesprekspartners, naar verwachting, niet beïnvloed door de farmaciebrief. Dit past ook bij het onzekere en opportunistische karakter van het gebruik van de farmaciebrief, aangezien spelers er niet op rekenen hanteren zij gebruikelijke prijzen. Ook in het scenario zonder farmaciebrief is niet te verwachten dat Nederlandse opdrachtgevers het voordeel van de WBSO gaan doorgeven aan (Nederlandse) CRO's, het werk wordt in een internationale markt uitbesteed en de prijsstelling is dus ook internationaal bepaald.

Wat betreft doelmatigheid moet opgemerkt worden dat er tamelijk veel aandachtspunten naar voren komen in de manier waarop de farmaciebrief op dit moment functioneert. Beleidsmatig wordt de doelgroep op dit moment niet zo aangesproken dat er breed gebruik gemaakt wordt van de farmaciebrief. Daarbij lijkt prijs ook niet de doorslaggevende factor om S&O te stimuleren, dit lijkt te wijzen op dat er beter ingezet kan worden op alternatief beleid (bijv. gericht op zaken zoals een nationale strategie, het reduceren van de doorlooptijd voor klinisch onderzoek, etc.). Op het niveau van de uitvoering is de farmaciebrief ook niet doelmatig vormgegeven. Er worden vanuit de brief beperkte handvatten geboden aan RVO als uitvoerder en aan aanvragende bedrijven om op een juiste manier gebruik te maken van de farmaciebrief. Daarbij ondersteunt de uitvoeringsmethode momenteel niet het beperken van negatieve neveneffecten. Er is onderlinge coördinatie tussen bedrijven nodig om overlappende WBSO aanvragen te voorkomen, dit is in de praktijk niet haalbaar.

6 Conclusie & discussie

6.1 Conclusies

In de onderstaande secties wordt een beknopte conclusie gepresenteerd voor de kernpunten die in de verkenning aan bod zijn gekomen. Veel zaken vinden plaats in een diepgaande context, deze staat beschreven in de hoofdtekst van de verkenning.

6.1.1 *De farmaceutische sector in Nederland*

Het speelveld van de farmaceutische sector wordt vormgegeven door specialisatie en sterk geïntegreerde samenwerking. De kracht van Nederland ligt in de kennis en kwaliteit van Nederlandse onderzoekers, (academische) ziekenhuizen en CRO's. De farmaceutische industrie is een sterk geglobaliseerde sector met complexe waardeketens. De productie van innovatieve geneesmiddelen gebeurt nog altijd in belangrijke mate in de EU en in de Verenigde Staten. Klinisch onderzoek wordt veelal door (grote) farmaceuten uitbesteed aan CRO's om dit in meerdere landen uit te voeren en coördineren. Deze CRO's werken daarin veel samen met andere partijen en onderaannemers. De farmaceutische sector in Nederland bestaat met name uit bedrijven die zijn gericht op S&O. Er zijn vestigingen van de grote multinationale farmaceutische bedrijven aanwezig, maar dit betreffen over het algemeen niet de hoofdkantoren, ook betekent de aanwezigheid van deze bedrijven niet dat ze in Nederland ook aan S&O doen. De productie van geneesmiddelen betreft een complexe internationale keten. Ondanks dat er binnen Nederland in bepaalde niches geneesmiddelenproductie plaatsvindt is de productie in het algemeen relatief beperkt. Het aantal bedrijven is in de afgelopen jaren toegenomen en betreft voor 2022 iets meer dan 1900 bedrijven.

Het gebruik van de WBSO concentreert zich, zoals verwacht, op bedrijven die gericht zijn op S&O. Het WBSO gebruik lijkt wel een breder sectoraal profiel te hebben, maar dit is op basis van beschikbare data niet verder te specificeren. Het aantal bedrijven voor 2022 betrof iets minder dan 500. Het gebruik van de WBSO dat mogelijk gemaakt wordt via de farmaciebrief is relatief beperkt. Het betreft ongeveer 43 bedrijven met aanvragen die geheel of gedeeltelijk via de farmaciebrief zijn goedgekeurd, hiervan hadden de aanvragen van 15 bedrijven ook zonder de farmaciebrief goedgekeurd kunnen worden. Financieel gezien kan het gebruik nog accurater worden weergegeven, het betreft €6,77 miljoen en 3,5% van het totale WBSO-gebruik gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling. Het gebruik van de farmaciebrief lijkt zich meer te concentreren op bedrijven met een grotere omvang.

6.1.2 *Het vestigingsklimaat voor de farmaceutische sector in Nederland*

Het vestigingsklimaat in Nederland voor de farmaceutische sector is goed voor bedrijven die zich richten op het uitvoeren van S&O. Belangrijke factoren die daar aan bijdragen zijn de beschikbare overheidssteunmaatregelen, de kwaliteit van het netwerk van onderzoekers en organisaties in Nederland, het menselijk kapitaal en ook de infrastructurele inrichting van Nederland. Kennis en kwaliteit zijn de dominante factoren, mede omdat er voor klinisch onderzoek altijd gezocht wordt naar specifieke expertises die passen bij het vraagstuk.

Voor het uitvoeren van klinisch onderzoek liggen de voornaamste aandachtspunten op het vlak van tijd en snelheid in het opstarten van klinisch onderzoek. Met name de afstemming en het komen tot contracten met ziekenhuizen (en maatschappen) zorgt voor vertraging. Verder zijn er ook enige zorgen geuit over de beschikbaarheid van risicokapitaal en personeelstekorten.

De voornaamste zorgen zijn echter geuit door geneesmiddelenproducenten aangezien Nederland voor hen minder aantrekkelijk vanwege een relatief restrictief prijsbeleid en vaak terughoudende houding met betrekking tot het vergoeden en voorschrijven van innovatieve medicijnen. Ook noemen zij dat de farmaceutische industrie in Nederland een negatief imago heeft en dat zij het contact tussen de overheid en de sector relatief beperkt vinden.

Uit de internationale vergelijking komen met name veel overeenkomsten naar voren tussen de EU en de VS en tussen Nederland, Zweden en België. Belangrijke aspecten zoals wet- en regelgeving worden op EU-niveau georganiseerd waardoor deze factoren geen rol spelen in de concurrentie met andere EU-landen. Onderlinge verschillen liggen meer op het niveau van beleid en spelen vooral voor geneesmiddelenproducenten en minder voor S&O-bedrijven. Landen zoals Zweden en België hebben in termen van instrumentarium soortgelijke instrumenten zoals de WBSO, Innovatiebox en 30%-regeling. België en Zweden lijken geen specifieke uitzonderingen op deze regelingen te hebben voor de farmaceutische sector of klinisch onderzoek. De voornaamste verschillen zitten in de specifieke aandacht die naar de sector uitgaat, in de vorm van strategieën en het bevorderen van de snelheid in het opstarten van klinisch onderzoek.

6.1.3 Rolverdeling tussen partijen voor klinisch onderzoek en medicijnontwikkeling

Het speelveld laat zich niet karakteriseren door een lineaire samenwerking tussen enerzijds de farmaceut als opdrachtgever en anderzijds de CRO als opdrachtnemer en vervolgens de site (vaak academisch ziekenhuis) waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Het speelveld is vele malen diffuser, met diverse spelers die betrokken worden vanuit verschillende expertises. De rolverdeling tussen partijen voor klinisch onderzoek en medicijnontwikkeling is hierdoor grotendeels een grijs gebied.

Protocollen spelen een centrale rol in klinisch onderzoek. Voor het uitvoeren van klinisch onderzoek is het verplicht om een protocol op te stellen, het protocol legt vast hoe de klinische studie uitgevoerd moet worden en onder welke voorwaarden. Het protocol is in principe de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever van het klinische onderzoek, de farmaceut. Tegelijkertijd is het een grijs gebied hoe het protocol volledig tot stand komt en wie daar inbreng in hebben. De grote mate van kennisuitwisseling en samenwerking binnen de sector maakt het vrijwel onmogelijk om zwart-wit te bepalen welke partij de volledige inhoudelijke invulling heeft gegeven aan het protocol. In de praktijk leggen alle betrokken partijen ieder een stuk van de puzzel. Tegen de tijd dat academische ziekenhuizen en andere sites benaderd worden voor klinisch onderzoek, ligt het protocol over het algemeen vast en is er slechts beperkte of geen inbreng meer mogelijk.

De fasen van klinisch onderzoek beslaan belangrijke stappen in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Uit het onderzoek komt kennis voort die gebruikt kan worden om ontwikkelingstrajecten anders vorm te geven of nieuwe trajecten te starten. Een goed voorbeeld is een middel dat in tabletvorm te snel wordt afgebroken, maar in capsulevorm wel effectief werkt. CRO's dragen sterk bij aan het klinisch onderzoek waardoor de kennis van de CRO's ook verbonden is aan de algehele ontwikkeling van geneesmiddelen. Deze praktijk maakt het lastig te bepalen wie (deels) heeft bijgedragen aan medicijnontwikkelingen. Indien klinisch onderzoek niet als ontwikkeling van innovatie gezien wordt, dan zou de innovatie van medicijnontwikkeling worden gereduceerd tot het identificeren van actieve stoffen.

In de huidige vormgeving van de farmaciebrief vallen sommige zaken wel onder de WBSO, zoals wijzigingen in de toedieningsvorm, terwijl andere zaken niet onder de WBSO vallen, zoals een nieuwe medische indicatie. Deels komt dit omdat bij een medicijn dat technisch niet veranderd klinische stappen opnieuw doorlopen moeten worden voor verschillende indicaties.

In het kader van de algemene WBSO is er alleen sprake van S&O indien er technische knelpunten worden opgelost en technische risico's spelen (in het geval van tnfp, zie ook sectie 1.5). Deze risico's dienen vooraf ook duidelijk omschreven te zijn waarbij een oplossingsrichting wordt meegegeven die de aanvrager van de WBSO gaat onderzoeken. RVO is van mening dat binnen deze kaders farmaceuten besluiten of en in welke mate het middel (inclusief de toedieningsvorm) wordt aangepast en hiermee de technische knelpunten oplossen en de technische risico's dragen. Vanuit de verkenning benadrukt deze reflectie vanuit RVO de complexiteit van het vraagstuk en de uitdaging voor CRO's om inhoudelijke technische inbreng aan te tonen binnen de kaders van de WBSO. De besluitvorming en het financiële risico liggen immers altijd bij de opdrachtgever, terwijl het betrekken van (kennis van) CRO's wel aan ten grondslag kan liggen aan de besluitvorming omtrent de mogelijke oplossing van technische knelpunten.

6.1.4 Rol van de WBSO en de farmaciebrief binnen het speelveld

Over het algemeen komt uit de verkenning naar voren dat de middelen van de WBSO geen doorslaggevende factor hebben in het uitvoeren van klinisch onderzoek. De farmaciebrief vergroot, in de huidige vorm, slechts in kleine mate de toegang tot de WBSO. Voor het totale WBSO-gebruik gericht op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling betreft het slecht 3,5%. Het aantonen van inhoudelijke betrokkenheid is een kernpunt om via de farmaciebrief vergrote toegang tot de WBSO te realiseren. Er is een grijs gebied waarbij daadwerkelijke inhoudelijke betrokkenheid en mate waarin dit valt aan te tonen van elkaar kunnen verschillen. Hierdoor krijgt de farmaciebrief het karakter van onzekerheid, opportunisme en sporadisch gebruik. Uit de verkenning blijkt dat de farmaciebrief geen bepalende rol speelt in het wel of niet aangaan van samenwerkingen en het wel of niet uitbesteden van klinisch onderzoek. Gesprekspartners geven daarbij aan dat niet het gevoel heerst dat de prijsstelling van spelers wordt beïnvloed door de aanwezigheid van de farmaciebrief. Door deze punten wordt de farmaciebrief ook niet gezien als een stimulans voor S&O.

Voor kleinere bedrijven is het verkrijgen van WBSO impactvoller aangezien de middelen een groter aandeel hebben in de totale financiën van deze bedrijven. Voor deze kleine bedrijven geven gesprekspartners aan dat de verwachting niet is dat zij S&O-werk laten liggen als hier geen WBSO voor kan worden verkregen. Daarbij komt dat de farmaciebrief-gebruikers op basis van de beschikbare cijfers gemiddeld een stuk groter zijn dan de rest van de WBSO-gebruikers die zich richten op klinisch onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling.

Naast de mogelijkheid om klinisch onderzoek uit te besteden, geeft de farmaciebrief ook definities voor hoe klinisch onderzoek binnen de kaders van de WBSO past. Deze definities spelen ook een belangrijke rol in het functioneren van de farmaciebrief, mede omdat deze zwart-wit zijn geformuleerd. Uit de gesprekken wordt duidelijk dat de definities gedateerd beginnen te raken en minder goed aansluiten op nieuwe ontwikkelingen.

Met betrekking tot de oneigenlijk of ongewenst gebruik komen verschillende knelpunten naar voren. Zo mist RVO aanvullende richtlijnen en praktische handvatten om de farmaciebrief goed uit te kunnen voeren en worden aanvragers onvoldoende gestuurd (bijv. verplicht vermelden opdrachtgever/opdrachtnemer) in het voorkomen van oneigenlijk dubbelgebruik. Daarbij komt het knelpunt van het aantonen van inhoudelijke betrokkenheid ook sterk terug als uitdaging voor RVO (en de aanvragers).

Afsluitend moet opgemerkt worden dat er tamelijk veel aandachtspunten naar voren komen in de manier waarop de farmaciebrief op dit moment functioneert. Hierdoor is het aannemelijk dat het stimuleren van S&O mede hierdoor wordt belemmert.

6.2 Discussiepunten vanuit de verkenning

Vanuit de opdracht voor deze verkenning was het expliciet niet de doelstelling om aanbevelingen op te stellen voor mogelijke aanpassingen aan beleid. Wel zijn er verschillende inzichten die vanuit de verkenning naar voren komen die wij als verkenners mee willen geven in de vorm van een discussie. Vanuit de bevindingen zijn verschillende scenario's denkbaar om volgende stappen te zetten in het beleid om S&O binnen de farmaceutische sector te stimuleren. We onderscheiden hier vier scenario's om daarbinnen punten uit de verkenning aan te stippen. Uiteraard zijn er nog vele andere scenario's en combinaties van scenario's denkbaar.

Scenario 1: Doorgaan met de farmaciebrief in de huidige vorm

Ondanks dat de farmaciebrief in meerdere opzichten niet optimaal functioneert, heeft de farmaciebrief wel een bepaalde rol binnen het speelveld. Zo verheldert de brief wel de manier waarop klinisch onderzoek binnen het S&O-kader van de WBSO valt en wordt via de definitie van klinisch onderzoek in de brief duidelijk gemaakt dat het daadwerkelijk S&O-activiteiten betreft. Dat klinisch onderzoek S&O betreft is wat ons betreft als onderzoekers zeer terecht aangezien er in klinisch onderzoek veel waarde wordt toegevoegd en dit een essentiële stap betreft om van kennis tot medicijnen te komen. Daarnaast geeft de farmaciebrief ook een positief signaal af naar de sector en ondersteund dit de propositie van Nederland in het kader van het vestigingsklimaat.

De afnemende relevantie van de definitie gegeven de ontwikkelingen in geneesmiddelenontwikkelingen is daarvoor wel een aandachtspunt. Net als dat er andere (sub)sectoren zijn die soortgelijk klinisch onderzoek uitvoeren die nu geen gebruik kunnen maken van de farmaciebrief.

Scenario 2: Doorgaan met de farmaciebrief in aangepaste vorm

Voortbouwend op het vorige scenario zou een aanpassing van de farmaciebrief mogelijk een manier kunnen zijn om de waarde van de farmaciebrief te behouden en het functioneren van de farmaciebrief te verbeteren. Er zal een sterke aanscherping nodig zijn om het instrument goed te laten functioneren.

Voor enkele knelpunten zijn mogelijkheden beschikbaar om via de bestaande structuren van het klinisch onderzoek meer zicht te verkrijgen op hoe dit wordt uitgevoerd. Zo kan er meer inzicht worden verkregen in wie er meewerkt aan het klinisch onderzoek door gebruik te maken van het standaard identificatienummer van klinisch onderzoek waar het CCMO inzicht in heeft.

Dit zal echter nog niet het gehele vraagstuk duidelijk maken, aangezien via het nummer nog geen inzicht wordt verkregen in de rolverdeling tussen betrokken spelers. In de uitvoering van de farmaciebrief zal voor het deel van het klinisch onderzoek waarvoor WBSO wordt aangevraagd duidelijk gemaakt moeten worden wie inhoudelijk verantwoordelijk is – dit is in de praktijk erg uitdagend om te operationaliseren gegeven de hoge mate van samenwerking en kennisdeling in het speelveld.

Scenario 3: Stoppen met de farmaciebrief zonder andere beleid gericht op klinisch onderzoek

Stoppen met de farmaciebrief zal gegeven het beperkte gebruik en de beperkte invloed van de farmaciebrief op S&O slechts een beperkte impact hebben op de sector. Daarnaast zal een deel van steun kunnen verschuiven naar Nederlandse opdrachtgevers, afhankelijk van hoe wordt omgegaan met de definities van klinisch onderzoek (wel of niet geclassificeerd als S&O).

De verwachting is dat dit toch zal worden opgevat als een negatief signaal richting de sector aangezien de farmaciebrief gezien wordt een specifiek instrument voor de sector. In dat opzicht speelt de farmaciebrief mogelijk een grotere rol in de beeldvorming van Nederland in het kader van het vestigingsklimaat dan in het daadwerkelijk stimuleren van klinisch onderzoek binnen Nederland.

Scenario 4: Stoppen met de farmaciebrief met andere beleid gericht op klinisch onderzoek

De farmaciebrief lijkt niet goed te functioneren en lastig aan te scherpen om dit te verbeteren. Daarbij zijn de belangen binnen de sector sterker gericht op aspecten zoals kennis, expertise, kwaliteit en specialisatie dan op de financiële aspecten van klinisch onderzoek.

In de verkenning zijn verschillende aanknopingspunten naar voren gekomen binnen het klinisch onderzoek waar via beleid mogelijk een grotere impact kan worden gerealiseerd. Zo kan de aantrekkelijkheid van het uitvoeren van klinisch onderzoek in Nederland mogelijk verhoogd worden door het proces van de afstemming en het komen tot contracten met ziekenhuizen te streamlijnen. Aanvullend is het te overwegen om een duidelijker signaal aan de sector af te geven door dit vast te leggen in een gedragen strategie (denk ook aan het Nationale Actie Plan Klinisch Onderzoek dat voorzien is door de DCRF en partners) waarin ook het werk van de Topsector, initiatieven zoals FAST en ander bestaand instrumentarium (zoals het Innovatiekrediet) in de schijnwerpers gezet kunnen worden. Dit kan de beeldvorming ten goede komen en geeft vorm aan de propositie van de NFIA.

Onderzoeksvragen

In onderstaande matrix staan de onderzoeksvragen van de verkenning weergegeven en waar in het rapport de onderzoeksvraag wordt geadresseerd.

Matrix onderzoeksvragen

| Vragen | | Sectie in rapportage |
|---|---|----------------------|
| Onderwerp 1: de farmaciesector in Nederland in algemene zin | | |
| Hoofdvragen | Wat voor verschillende typen bedrijven zijn de uitvoerders van klinisch onderzoek ten behoeve van medicijnontwikkeling (waaronder CRO's) die in Nederland actief zijn, naar aantal en omzet en voor welk deel van het door hen uitgevoerde klinisch onderzoek ontvangen zij WBSO? | 2.1 |
| | Hoe heeft deze sector zich de afgelopen 25 jaar ontwikkeld qua aantal bedrijven en omzet? | 2.2 |
| | Zijn de werkzaamheden die middels de Farmaciebrief worden gestimuleerd (ook nu nog) daadwerkelijk als S&O aan te merken? | 2.1; 4.1; 4.2 |
| | Wat is het aantal geneesmiddelenontwikkelaars die in Nederland actief zijn, hoeveel S&O-uitgaven doen zij en wat is hun omzet? | 2.2.3; 2.3 |
| Onderwerp 2: het vestigingsklimaat voor bedrijven in de farmasector in Nederland | | |
| Hoofdvraag | Hoe ziet het vestigingsklimaat voor bedrijven in de farmaciesector er uit in Nederland? | 3 |
| Deelvragen | Is sprake van een concurrentienadeel voor in Nederland gevestigde bedrijven in de farmaciesector ten opzichte van andere landen op het gebied van vestigingsklimaat? | 3.1.2; 3.2; 3.3 |
| | In welke mate heeft een wijziging rond de Farmaciebrief daar invloed op? | 4.1 |
| | Zijn er relevante initiatieven uit het buitenland waardoor het Nederlandse vestigingsklimaat voor de farmaciesector (ten opzichte van het buitenland) minder aantrekkelijk wordt? | 3.3 |
| | Is het nodig om soortgelijke initiatieven in Nederland op te zetten? | 3.3.4; 6.2 |
| | In hoeverre geldt dit ook voor het aantrekken van specifiek multinationals? | 3.1.2; 3.2; 4.1.3 |
| | Welke (aanvullende) maatregel(en) zou(den) de belangrijkste bijdrage(n) kunnen leveren aan een beter vestigingsklimaat van Nederland voor de farmaciesector? | 6.2 |
| Onderwerp 3: de onderlinge rolverdeling tussen uitvoerende en opdrachtgevende partijen | | |
| Hoofdvraag | Is er nog sprake, en zo ja in welke mate, van invloed van de uitvoerder van klinisch onderzoek op de ontwikkeling van het geneesmiddel? | 4 |
| Deelvraag | In hoeverre, en op welke manieren, zijn de uitvoerders van klinisch onderzoek inhoudelijk betrokken bij de ontwikkeling van het geneesmiddel? Denk hierbij bijvoorbeeld aan kennisuitwisseling tussen de uitvoerder/opdrachtgever en samenwerking. | 4.2 |

| Vragen | | Sectie in rapportage |
|--|--|----------------------|
| | Wat voor onderdelen van het proces van klinisch onderzoek worden door welke partij (of samen) gedaan en in hoeverre bepalen uitvoerders dan wel opdrachtgevers hoe het klinisch onderzoek uitgevoerd moet worden? | 4.2 |
| | In hoeverre en zo ja op welke wijze is de inhoudelijke betrokkenheid van uitvoerders van klinisch onderzoek bij de ontwikkeling van het betreffende medicijn gewijzigd ten opzichte van het moment waarop de Farmaciebrief (1998) werd geïntroduceerd? | 2.1; 2.2; 4.2 |
| | Worden gestandaardiseerde protocollen meer of minder gebruikt dan ten tijde van de invoering van de Farmaciebrief? | 4.2.1 |
| Onderwerp 4: de doeltreffendheid en doelmatigheid ten aanzien van de doelstelling van de Farmaciebrief binnen de huidige WBSO | | |
| Hoofdvragen | Komt door de Farmaciebrief méér WBSO bij bedrijven in de farmaciesector terecht dan zónder Farmaciebrief het geval zou zijn geweest? Zo ja, wat kan worden gezegd over de mate waarin dat het geval is? | 5.1.1; 5.3 |
| | Ligt het voor de hand dat hierdoor meer S&O wordt gedaan in Nederland? Zo ja, wat kan worden gezegd over de mate waarin dat het geval is? | 5.1.2; 5.3 |
| | Is de Farmaciebrief hierbij naar verwachting een doelmatige faciliteit binnen de WBSO? | 5.1; 5.3 |
| Deelvragen | Hoe verhoudt het effect van de Farmaciebrief op de S&O-uitgaven bij de uitvoerders van uitbesteed klinisch onderzoek zich tot het effect bij de opdrachtgevende bedrijven? | 5.2 |
| | In welke mate wordt klinisch onderzoek waar CRO's WBSO-voordeel voor ontvangen als gevolg van de Farmaciebrief uitgevoerd voor Nederlandse bedrijven en in welke mate voor buitenlandse bedrijven? | 5.2 |
| | In hoeverre wordt het WBSO-voordeel bij CRO's uit hoofde van de Farmaciebrief doorgegeven aan (Nederlandse of buitenlandse) opdrachtgevende bedrijven? | 5.2 |
| | In welke mate zou zonder Farmaciebrief gelden dat WBSO-voordeel bij opdrachtgevers leidt tot een hogere prijs van klinisch onderzoek uitgevoerd door CRO's in opdracht van farmaceuten? | 5.2 |
| | Kan meer WBSO verzilverd worden door de Farmaciebrief (omdat deze verdeeld is over meerdere partijen)? | 5.2 |

Technopolis Group, 2023

Methodologische bijlagen

Literatuur & data

In de studie is gebruik gemaakt van veel verschillende documenten en rapporten. Verwijzingen naar deze bronnen staan door het rapport heen weergegeven in de voetnoten.

Naast literatuur is gebruik gemaakt van micro-data die door RVO beschikbaar is gesteld over het gebruik van de WBSO en specifiek de farmaciebrief. Veel van deze data is handmatig beschikbaar gesteld voor 2022, aangezien er geen specifieke administratie wordt bijgehouden over het gebruik van de farmaciebrief.

Verder is er gebruik gemaakt van micro-data van het CBS om zo de farmaceutische sector cijfermatig inzichtelijk te maken.

Gesprekspartners interviews

In de onderstaande tabel is een overzicht weergegeven van de gesprekspartners die voor de verkenning zijn geïnterviewd. Verder is er ook contact geweest met ACRON, de branchevereniging van CRO's, maar hier is geen interview mee afgenomen aangezien zijn geen vertegenwoordigende functie hebben.

Tabel 3 Overzicht van gesprekspartners

| # | Categorie | Organisatie |
|----|-------------------------|---|
| 1 | Beleid | Ministerie van Economische Zaken en Klimaat |
| 2 | Beleid | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| 3 | Uitvoering | RVO |
| 4 | Uitvoering | NFIA |
| 5 | Sectorvertegenwoordiger | Health-Holland |
| 6 | Sectorvertegenwoordiger | Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) |
| 7 | Sectorvertegenwoordiger | HollandBio |
| 8 | Innovatiehub | Pivot Park |
| 9 | Initiatief | Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development (FAST) |
| 10 | Intermediair | F.Institute |
| 11 | Intermediair | P&O Consultants |
| 12 | Intermediair | ZZP Intermediair |
| 13 | Bedrijf | ACE Pharmaceuticals B.V. |
| 14 | Bedrijf | AMC Medical Research B.V. |
| 15 | Bedrijf | Amgen B.V. |
| 16 | Bedrijf | AM-Pharma B.V. |
| 17 | Bedrijf | AstraZeneca B.V. |
| 18 | Bedrijf | Bayer B.V. |
| 19 | Bedrijf | Cerba Research B.V. |

| # | Categorie | Organisatie |
|----|-----------|----------------------------|
| 20 | Bedrijf | EB FlevoResearch B.V. |
| 21 | Bedrijf | Explicatio4U B.V. |
| 22 | Bedrijf | GPRI Research B.V. |
| 23 | Bedrijf | Innopact B.V. |
| 24 | Bedrijf | iOnctura B.V. |
| 25 | Bedrijf | IQVIA |
| 26 | Bedrijf | LAP & P Consultants B.V. |
| 27 | Bedrijf | LAVA Therapeutics N.V. |
| 28 | Bedrijf | Modra Pharmaceuticals B.V. |
| 29 | Bedrijf | Novo Nordisk B.V. |
| 30 | Bedrijf | Pfizer |
| 31 | Bedrijf | PPD (Netherlands) B.V. |
| 32 | Bedrijf | Roche |
| 33 | Bedrijf | uniQure biopharma B.V. |

Technopolis B.V., 2024



www.technopolis-group.com