

WELKE KANDIDAAT-GENEESMIDDELEN KIEZEN FARMACEUTISCHE BEDRIJVEN VOOR KLINISCHE ONTWIKKELING?

DE ROL VAN INTERN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK



René Belderbos
rene.belderbos@kuleuven.be

Stijn Kelchtermans
stijn.kelchtermans@kuleuven.be

Bart Leten
bart.leten@kuleuven.be

Linde Colen
lindecolen@hotmail.com

- In vele sectoren staan budgetten voor wetenschappelijk onderzoek onder druk.
- Farmaceutische bedrijven zijn uiterst selectief in hun beslissing welke kandidaat-geneesmiddelen in klinische ontwikkeling worden opgenomen.
- Gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen met een sterkere wetenschappelijke basis maken vaker de sprong naar klinische ontwikkeling.
- Patenteigenaars nemen vaker de klinische ontwikkeling op zich als ze ook zelf het onderliggend wetenschappelijke onderzoek uitvoerden. Dit vergroot ook de kans op klinisch succes.
- De resultaten suggereren nadelen van een te ver doorgedreven specialisatie van ondernemingen in enerzijds onderzoek en anderzijds ontwikkeling.

Gebaseerd op het artikel Colen, L., Belderbos, R., Kelchtermans, S., & Leten, B. (2023). Many are called, few are chosen: the role of science in drug development decisions. *The Journal of Technology Transfer*, 1-26. <https://doi.org/10.1007/s10961-022-09982-6>

De innovatieliteratuur besteedt veel aandacht aan de relatie tussen wetenschappelijk onderzoek en technologische ontwikkeling, dit om investeringen in wetenschappelijk onderzoek van zowel de overheid (Cockburn & Henderson, 2001; Calderini, Franzoni & Vezzulli, 2007; Baycan & Stough, 2013) als van ondernemingen (Rosenberg, 1990; Arora et al., 2018, 2021; Colen et al., 2022; Della Malva et al., 2015) te verklaren. Dergelijke studies bestuderen de relatie tussen wetenschappelijk onderzoek en technologische prestaties van bedrijven, gemeten aan de hand van patenten. Om tot een succesvolle innovatie te komen, is er echter nog een lange weg te gaan eens een uitvinding eenmaal is gepatenteerd. De farmaceutische industrie is hiervan het voorbeeld bij uitstek. Om marktgoedkeuring te verkrijgen moet een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel met succes de werkzaamheids- en veiligheidstests doorstaan tijdens klinische onderzoeken, zowel bij gezonde individuen (fase I) als bij patiënten (fase II en fase III). Deze klinische ontwikkeling is niet alleen erg duur, maar ook riskant: slechts 20% van het klinische onderzoek is succesvol en mondt uit in goedkeuring van het medicijn door de regelgevende instanties (PPD, 2017).

Die “slechte prognose” zorgt ervoor dat bedrijven zeer selectief zijn in hun beslissing om gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen op te nemen in klinische ontwikkeling. Gemiddeld selecteren bedrijven slechts vijf van de 250 ontdekte kandidaat-geneesmiddelen, waarvan er uiteindelijk slechts één succesvol zal zijn (Campbell, 2005; PPD, 2017). Ondanks het belang van selectie in deze beginfase van het geneesmiddelenontwikkelingsproces, heeft de beslissing welke kandidaat-geneesmiddelen op te nemen in klinische ontwikkeling nog maar weinig aandacht gekregen in de literatuur. In dit Leuvens Economisch Standpunt onderzoeken we de determinanten en gevolgen van deze selectiebeslissing, en in het bijzonder de rol van de wetenschappelijke anteceden-ten van gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen.

Onder wetenschappelijke anteceden-ten verstaan we de verwijzingen naar wetenschappelijke literatuur die opgenomen zijn in de patentbeschrijving. Wanneer

bedrijven beslissen of ze een ontwikkelingstraject voor geneesmiddelen willen starten, moeten ze de hoge kosten van de ontwikkeling van een kandidaat-geneesmiddel afwegen tegen de aanzienlijke maar onzekere voordelen indien ontwikkeling leidt tot marktgoedkeuring (Adams & Brantner, 2006; Arora et al., 2009; DiMasi, Hansen & Grabowski, 2003).

Bedrijven zijn zeer selectief in hun beslissing om gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen op te nemen in klinische ontwikkeling

Wetenschappelijke inzichten worden beschouwd als een belangrijke potentiële input voor deze beslissing. Deze inzichten kunnen meer duidelijkheid verschaffen over de efficiëntie en effectiviteit van het ontwikkelingsproces vooraleer grote investeringen te doen. Om die reden benadrukken experts uit de industrie het belang van wetenschap in de besluitvorming van farmaceutische bedrijven (Schuhmacher et al., 2016). Mislukkingen in de ontwikkeling van geneesmiddelen zijn immers vaak te wijten aan een discrepantie tussen ziekte, moleculaire samenstelling van geneesmiddelen, doelgroepen en klinische technieken: problemen die mogelijk kunnen worden voorzien en zelfs opgelost als kandidaat-geneesmiddelen steviger verankerd zijn in wetenschappelijk onderzoek (Barrenho, Miraldo & Smith, 2013; Chiou et al., 2016; Cook et al., 2014; Hay et al., 2014; Kola & Landis, 2004; Waring et al., 2015).

Het uitgangspunt voor dit Leuvens Economisch Standpunt is dat de wetenschappelijke oorsprong van een kandidaat-medicijn belangrijke gevolgen heeft voor de beslissing van een farmaceutisch bedrijf om het al dan niet op te nemen in klinische ontwikkeling én voor het uiteindelijke succes van de ontwikkeling van het medicijn. We maken het onderscheid tussen twee mogelijke routes voor ontwikkeling: door het bedrijf dat het patent heeft op het kandidaat-geneesmiddel of door een ander farmaceutisch bedrijf, via een licentieovereenkomst.

Onderzoeksvragen

Onze eerste onderzoeksvraag betreft de wetenschappelijke oorsprong van kandidaat-geneesmiddelen en

opname in klinische ontwikkeling. Experts uit de industrie hebben opgeroepen tot een “terugkeer naar wetenschappelijke diepgang en nauwkeurig onderzoek” bij de ontwikkeling van geneesmiddelen (Schuhmacher et al., 2016, p.123). Zij benadrukken de unieke rol van wetenschappelijk onderzoek door expliciet te erkennen dat alleen door het begrijpen van fundamentele ziektemechanismen een nieuwe, gerichte behandeling ontwikkeld kan worden zodat voorkomen wordt dat men “in het donker schiet” (Eichler et al., 2009; Workman, 2015). Wetenschappelijk onderzoek verschaft een dieper inzicht in de mechanismen die aan de grondslag liggen van een bepaalde ziekte, en kan zo een “kaart” bieden van de meest vruchtbare richtingen in de ontwikkeling van geneesmiddelen (Fleming & Sorenson, 2004; Rosenberg, 1990). Hoewel de publieke sector de grootste producent van wetenschappelijk onderzoek is, investeren farmaceutische bedrijven ook aanzienlijke bedragen in wetenschappelijk onderzoek (Arora et al., 2018). In België, een echt “farmaland”, investeerden farmaceutische bedrijven in 2022 5,7 miljard Euro in onderzoek en ontwikkeling (pharma.be, 2022). Die investeringen laten farmaceutische bedrijven toe de noodzakelijke kennisbasis op te bouwen om de inzichten uit extern uitgevoerde wetenschap te begrijpen en het potentieel van de eigen kandidaat-geneesmiddelen beter in te schatten (Belderbos, Gilsing & Suzuki, 2016; Leten et al., 2022). Op basis van bovenstaande overwegingen verwachten wij dat wetenschappelijk onderzoek belangrijke inzichten kan opleveren over de vraag of een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel succesvol kan zijn in het klinische ontwikkelingsproces. We verwachten dat *kandidaat-geneesmiddelen die steviger verankerd zijn in wetenschappelijk onderzoek sneller opgenomen zullen worden in klinische ontwikkeling.*

De tweede onderzoeksvraag betreft de rol van de wetenschappelijke oorsprong van kandidaat-geneesmiddelen voor interne versus externe opname in klinische ontwikkeling. Zodra kandidaat-geneesmiddelen opgenomen worden in klinische ontwikkeling dient er een kennistransfer van de onderliggende (wetenschappelijke) kennisbasis plaats te vinden van de onderzoekers die in het laboratorium betrokken waren bij het wetenschappelijk onderzoek naar de klinische ontwikkelaars. Deze kennisoverdracht brengt een aantal uitdagingen met zich

mee, die beter aangepakt kunnen worden als zowel het wetenschappelijk onderzoek als de klinische ontwikkeling in dezelfde organisatie zijn ingebed. Heel wat relevante wetenschappelijke kennis is immers moeilijk codificeerbaar. Een effectieve overdracht vereist een nauwe interactie tussen onderzoekers en ontwikkelaars (de Wit-de Vries et al., 2019), en die is eenvoudiger te organiseren binnen dezelfde organisatie. Deze nabijheid bevordert ook het wederzijds begrip tussen onderzoekers en ontwikkelaars en de ontwikkeling van een cultuur met gedeelde doelstellingen en overtuigingen (Arrow, 1975). Dit suggereert dat *gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen die hun oorsprong vinden in intern wetenschappelijk onderzoek eerder in klinische ontwikkeling worden opgenomen door het bedrijf zelf dan door een ander (extern) bedrijf*.

Data en methode

Deze studie analyseert klinische ontwikkelingsbeslissingen van 136 van de grootste farmaceutische en biotechnologiebedrijven op het vlak van uitgaven aan onderzoek en ontwikkeling, met hoofdkantoren in de Verenigde Staten, Europa of Japan. We verzamelden patent- en publicatiegegevens voor deze bedrijven op geconsolideerd niveau voor de periode 1995-2002. We koppelden de bedrijven en hun patenten aan klinische ontwikkelingsgegevens van de Pharmaceutical Industry Database (PHID), een database met informatie over klinische onderzoeken en ontwikkelingsactiviteiten in de mondiale farmaceutische industrie. Deze dataset volgt de klinische ontwikkelingsactiviteiten tot 2013 en bevat informatie over de bedrijven die de klinische onderzoeken leiden en de specifieke patenten die ten grondslag liggen aan de kandidaat-geneesmiddelen die betrokken zijn bij de klinische ontwikkeling.

Gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen en opname in klinische ontwikkeling

We verzamelden via de PATSTAT database alle patenten van de steekproefbedrijven die tussen 1995 en 2002 zijn aangevraagd. Deze vroege periode stelt ons in staat de volledige geschiedenis van de klinische ontwikkeling van gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen na opname te volgen en het uiteindelijke ontwikkelingssucces tot het

jaar 2013 te onderzoeken. We analyseren 18.381 patenten die kandidaat-geneesmiddelen beschermen. Wij beschouwen een kandidaat-geneesmiddel als opgenomen in klinische ontwikkeling wanneer het patent gekoppeld is aan een klinische ontwikkelingsactiviteit in de PHID-database. Deze database rapporteert het leidende bedrijf dat de klinische proeven uitvoert, waardoor we onderscheid kunnen maken tussen interne en externe opname. Van de 18.381 patenten werden er 308 in ontwikkeling genomen door de patenteigenaar en 211 door andere bedrijven.

Wetenschappelijke oorsprong van gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen

We identificeren het onderliggende wetenschappelijke onderzoek van een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel op basis van wetenschappelijke verwijzingen die opgenomen zijn in de patentbeschrijving (Meyer, 2000; Leten et al., 2022). Bij patentaanvragen zijn indieners verplicht om wat zij kennen als relevante eerdere bevindingen voor de patentaanvraag in de verwijzingen op te nemen. Deze verwijzingen geven aan wat de onderliggende wetenschappelijke basis is van een bepaald kandidaat-geneesmiddel en kunnen daarom nuttig zijn bij het inschatten van het potentieel voor de succesvolle klinische ontwikkeling. We matchen de wetenschappelijke referenties met de Web of Science-database van Clarivate om auteursinformatie op te halen. Er is sprake van een verwijzing naar intern wetenschappelijk onderzoek ("interne wetenschap") als er in een patent verwezen wordt naar wetenschappelijke publicaties waarvan de auteurs behoren tot het patenthoudende bedrijf (of een van haar dochterondernemingen). De overige gevallen van verwijzingen naar wetenschappelijk onderzoek zijn verwijzingen naar elders uitgevoerd onderzoek ("externe wetenschap") dat relevant is voor de patent aanvraag. Patenten verwijzen over het algemeen vaker naar extern wetenschappelijk onderzoek (61%) dan naar intern wetenschappelijk onderzoek (23%). De subset van patenten die in klinische ontwikkeling worden opgenomen, vertonen een hoger aantal wetenschappelijke referenties: hier verwijst 74% naar extern wetenschappelijk onderzoek en 34% naar intern wetenschappelijk onderzoek.

Empirisch model

We onderrzoeken de rol van de wetenschappelijke oorsprong van gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen door de kans dat het kandidaat-geneesmiddel wordt opgenomen in klinische ontwikkeling te relateren aan de aanwezigheid van interne en externe wetenschappelijke verwijzingen in het patent. We onderzoeken eerst de opname in klinische ontwikkeling in het algemeen en gebruiken een logit model om te onderzoeken of er al dan niet een opname is. Vervolgens maken we onderscheid tussen opname door het patent houdende bedrijf en opname door andere bedrijven door middel van een multinomiaal logit model, waarbij de categorische uitkomstvariabele drie mogelijke waarden heeft: geen opname, opname door het patent houdende bedrijf of opname door een ander bedrijf. De geapporteerde coëfficiënten geven de toename van de kans op opname versus geen opname als gevolg van een verandering van één eenheid in de verklarende variabelen weer. Een coëfficiënt groter (kleiner) dan één, duidt op een toename (afname) van de waarschijnlijkheid van opname.

We controleren in de analyse voor andere factoren die van invloed kunnen zijn. Controlevariabelen op het niveau van het patent zijn het patent houdende bedrijf en het therapeutische gebied. Controlevariabelen op patentniveau betreffen de technologische reikwijdte van het patent, de omvang van het team van uitvinders van het patent, het aantal bedrijven dat mede-eigenaar is van het patent en het totale aantal wetenschappelijke referenties. Controlevariabelen op bedrijfsniveau zijn bedrijfsgrootte, uitgaven aan onderzoek en ontwikkeling, de wetenschappelijke intensiteit, de omvang van de ontwikkelingspijplijn van geneesmiddelen, het succespercentage van de klinische ontwikkeling, en het aantal andere kandidaat-geneesmiddelen dat het bedrijf onder ontwikkeling heeft in een therapeutisch gebied (een maatstaf voor de "interne concurrentie" tussen kandidaat-geneesmiddelen). Variabelen die van invloed kunnen zijn op de beslissing van het patent houdende bedrijf om het kandidaat-geneesmiddel in ontwikkeling te nemen (interne opname) in plaats van het aan een ander bedrijf over te dragen (externe opname), zijn onder meer de specialisatie van het bedrijf in ontwikkeling binnen het

domein en het aantal andere bedrijven dat actief is in klinische ontwikkeling en die daarmee potentiële partnerbedrijven zijn om het gepatenteerde kandidaat-geneesmiddel in licentie te nemen. De modellen omvatten ook een tijdstrend en dummy variabelen voor de therapeutische toepassingsgebieden van het kandidaat-geneesmiddel.

Resultaten

Opname in klinisch onderzoek

Tabel 1 presenteert de resultaten van de (multinomiale) logit regressies die de kans dat een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel in ontwikkeling wordt genomen

relateert aan de wetenschappelijke achtergrond ervan. Terwijl model 1 alleen de controlevariabelen bevat, laat het tweede model de rol van de wetenschappelijke oorsprong van kandidaat-geneesmiddelen zien. Zowel de interne wetenschap ("internal science") als de externe wetenschap ("external science") hebben een statistisch significant positief verband met opname in klinische ontwikkeling.

De kans op opname in plaats van geen opname neemt toe met 43 procent als het kandidaat-medicijn een wetenschappelijke oorsprong heeft in intern wetenschappelijk onderzoek, en met 57 procent als het zijn oorsprong vindt in extern wetenschappelijk onderzoek.

Model 3 presenteert de resultaten van multinomiale logit modellen die een onderscheid maken tussen interne en externe opname, waarbij "geen opname" fungeert als referentiecategorie. Externe wetenschap is positief en significant geassocieerd met zowel interne als externe opname, met een vergelijkbare invloed - de kans op opname neemt met 52-59 procent toe. Daarentegen is interne wetenschap enkel positief en significant geassocieerd met interne opname, en dit met een substantiële omvang: een toename van 71 procent. Testen tonen aan dat de coëfficiënten van "internal science" voor interne versus externe opname statistisch verschillend zijn, terwijl de rol van externe wetenschap niet significant verschilt voor interne versus externe opname.

Tabel 1: Kans op opname in klinische ontwikkeling van een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel

	Model 1			Model 2		Model 3			
	take-up			take-up		internal take-up		external take-up	
Internal science				1.438	** (0.212)	1.710	*** (0.311)	1.145	(0.223)
External science				1.569	*** (0.178)	1.590	*** (0.206)	1.515	** (0.262)
No. of scientific references	1.010	*** (0.003)		1.005	(0.003)	0.997	(0.004)	1.012	*** (0.004)
Technological scope	1.067	*** (0.007)		1.064	*** (0.007)	1.067	*** (0.009)	1.058	*** (0.011)
Number of inventors	1.046	*** (0.012)		1.050	*** (0.012)	1.058	*** (0.013)	1.036	* (0.019)
Number of patent owners	0.81	(0.236)		0.792	(0.226)	0.624	(0.233)	1.098	(0.356)
R&D expenditures	0.983	(0.024)		0.987	(0.024)	1.019	(0.038)	0.969	(0.039)
Science intensity	1.038	(0.028)		1.017	(0.030)	1.022	(0.063)	1.011	(0.055)
Size of Pipeline	1.037	** (0.017)		1.038	** (0.017)	1.046	*** (0.018)	1.035	(0.021)
Success rate in development	0.548	(0.390)		0.479	(0.376)	1.123	(1.020)	0.035	** (0.056)
Other drug candidates in area	0.993	** (0.003)		0.993	** (0.003)	0.990	*** (0.003)	0.998	(0.004)
Strength in development	1.116	* (0.063)		1.126	** (0.062)	1.321	*** (0.082)	0.769	* (0.112)
Other firms active in development	0.999	(0.001)		1.000	(0.001)	0.999	(0.001)	1.001	(0.001)
Dummy(core domain)	1.634	*** (0.206)		1.745	*** (0.223)	1.780	*** (0.290)	1.746	*** (0.329)
Year trend	0.843	*** (0.019)		0.838	*** (0.020)	0.868	*** (0.028)	0.797	*** (0.026)
Constant and Therapeutic field dummies	included			included		included		included	
Loglikelihood	-2,151.17			-2,135.03		-2,433.65			
Pseudo R2	0.089			0.096		0.103			
Number of observations	18,360			18,360		18,360			
Number of firms	136			136		136			

Notes: Cluster-robust standard errors in parentheses. Coefficients are exponentiated. * $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

Succesvolle ontwikkeling van het kandidaat-geneesmiddel

Tabel 2 laat de resultaten zien van logit modellen die de kans op succes bij de ontwikkeling van geneesmiddelen (marktgoedkeuring) – conditioneel op opname in ontwikkeling – in verband brengen met de wetenschappelijke oorsprong van deze kandidaat-geneesmiddelen.

Als de klinische ontwikkeling gebeurt door het patent houdende bedrijf (“internal take-up”), is het succespercentage significant en positief gerelateerd aan intern wetenschappelijk onderzoek. De gerapporteerde coëfficiënt impliceert dat de kans op succes met 80 procent toeneemt als het kandidaat-medicijn gebaseerd is op wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd door het leidende bedrijf.

De kans op succes neemt met 80 procent toe als het kandidaat-medicijn gebaseerd is op wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd door het bedrijf dat het klinisch onderzoek leidt.

Daarentegen wordt er geen significante relatie gevonden tussen (intern) wetenschappelijk onderzoek dat ten grondslag ligt aan gepatenteerde kandidaat-geneesmiddelen en het succes van externe ontwikkeling. Deze resultaten zijn consistent met ons argument dat bedrijven beter geplaatst zijn om een kandidaat-geneesmiddel in ontwikkeling te nemen als ze zelf hebben bijgedragen aan het onderliggende wetenschappelijke onderzoek.

Tabel 2 laat ook zien dat als de ontwikkeling gebeurt door een extern bedrijf, de kans op succes groter is als het gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel een sterkere wetenschappelijke basis heeft, gemeten aan de hand van het aantal wetenschappelijke verwijzingen in het patent.

Tabel 2: Kans op succesvolle marktintroductie van het geneesmiddel na klinische ontwikkeling door de patenteigenaar versus een ander bedrijf

	success internal take-up	success external take-up
internal science	1.796 * (0.309)	0.456 (0.264)
external science	1.632 (0.372)	2.239 (1.523)
No. of scientific references	1.008 (0.008)	1.015 ** (0.006)
Technological scope	1.018 (0.027)	0.994 (0.045)
Number of inventors	0.951 (0.043)	0.926 (0.081)
Number of patent owners	0.446 (0.523)	1.906 (1.485)
R&D expenditures	1.354 *** (0.089)	0.871 (0.123)
Science intensity	0.995 ** (0.002)	1.002 * (0.001)
Size of Pipeline	1.001 *** (0.000)	0.996 ** (0.001)
Success rate in development	1.498 (3.045)	62.394 (286.937)
Strength in development	1.086 (0.173)	0.696 (0.162)
Year trend	1.019 (0.069)	0.874 (0.131)
Constant and Therapeutic field dummies	included	included
Loglikelihood	-140.386	-63.644
Pseudo R2	0.166	0.263
Number of observations	307	140
Number of firms	55	38

Notes: Cluster-robust standard errors in parentheses. Coefficients are exponentiated.
* p<0.10, ** p<0.05, *** p<0.01.

Conclusies

Een belangrijke bevinding van dit onderzoek is dat een wetenschappelijke oorsprong van een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel de kansen sterk vergroot dat dit geneesmiddel opgenomen wordt in klinische ontwikkeling, hetzij door het bedrijf dat eigenaar is van het patent, hetzij door een ander farmaceutisch bedrijf via een licentieovereenkomst. Als de wetenschap die ten grondslag ligt aan het kandidaat-geneesmiddel is uitgevoerd door het patenterende bedrijf, zal dit bedrijf

met een grotere waarschijnlijkheid leiding geven aan de klinische ontwikkeling, en alleen onder deze omstandigheden is de wetenschappelijke oorsprong van een kandidaat-geneesmiddel significant en positief gerelateerd aan het uiteindelijke ontwikkelingssucces. Het voordeel van wetenschappelijk onderzoek in eigen beheer ontstaat doordat wetenschappelijke kennis lastig overdraagbaar is zonder dat deze goed is ingebed in een sterke onderzoeksomgeving in het bedrijf. Een alternatieve route naar opname in klinische ontwikkeling en uiteindelijk succes, maar dan via externe opname en ontwikkeling, kan zich voordoen wanneer een gepatenteerd kandidaat-geneesmiddel een brede – interne en/of externe - wetenschappelijke oorsprong heeft. De resultaten bevestigen de positieve rol van wetenschappelijk onderzoek in het vergroten van kansen op opname in klinische ontwikkeling en het uiteindelijk klinische succes van een kandidaat-medicijn. Het verband tussen wetenschappelijk onderzoek en het uiteindelijke succes van het hele ontwikkelingstraject geeft ook aan dat de voordelen van intern wetenschappelijk onderzoek reëel zijn en dat de beslissing om klinische proeven te starten niet gedreven wordt door, bijvoorbeeld, moeite om de eigen onderzoekstrajecten los te laten.

Wetenschappelijke kennis is lastig overdraagbaar zonder dat deze goed is ingebed in een sterke onderzoeksomgeving in het bedrijf.

Het licentiëren van technologie via technologiemarkten wordt algemeen beschouwd als een goed alternatief voor de interne ontwikkeling en exploitatie van technologieën (Arora et al., 2018). Ons onderzoek laat echter zien dat de effectiviteit van die markten – en dus het overdragen van technologie overheen de grenzen van organisaties - afhangt van de wetenschappelijke oorsprong van de technologie. Onze resultaten impliceren dat intern wetenschappelijk onderzoek de innovatieve slagkracht van bedrijven kan verhogen. Wij suggereren dat interne wetenschap niet alleen het absorptievermogen van bedrijven kan vergroten (Gambardella, 1992; Cockburn en Henderson, 1998; Cohen en Levinthal, 1989), maar ook investeringen in interne ontwikkeling aanmoedigt.

In dit opzicht draagt onze studie bij aan het debat over de private waarde van bedrijfsinvesteringen in

wetenschappelijk onderzoek. Eerder onderzoek wijst op dalende bedrijfsinvesteringen in wetenschappelijk onderzoek, wat verband houdt met de groei van technologiemarkten voor op wetenschap gebaseerde uitvindingen (Arora et al., 2018) en een lager rendement op investeringen als gevolg van de toegenomen concurrentie (Arora et al., 2021). De bevindingen van ons onderzoek wijzen er echter op dat het verminderen van investeringen in intern wetenschappelijk onderzoek kan leiden tot een minder productief geneesmiddelenontwikkelingsproces. Recente indicaties dat de daling van bedrijfsinvesteringen in fundamenteel onderzoek zich niet voortzet (Arora et al., 2021) kan erop wijzen dat bedrijven intern wetenschappelijk onderzoek weer op waarde zijn gaan schatten.

Onze bevindingen weerspiegelen de mogelijke nadelige gevolgen van de structuur van de farmaceutische industrie die wordt gekenmerkt door een verregaande specialisatie in wetenschappelijk onderzoek of klinische ontwikkeling

Onze bevindingen weerspiegelen de mogelijke nadelige gevolgen van de structuur van de farmaceutische industrie, die wordt gekenmerkt door een verregaande specialisatie, waarbij universiteiten en kleine biotechnologiebedrijven zich richten op wetenschappelijk onderzoek en grote farmaceutische bedrijven zich specialiseren in klinische ontwikkeling (Cockburn, 2007; Arora et al. al, 2018, 2020). Onze bevindingen ondersteunen het idee dat het intern uitvoeren van zowel onderzoek als ontwikkeling belangrijke voordelen kan hebben voor een farmaceutisch bedrijf. Zeker voor een farma land als België is dit inzicht zeer relevant aangezien de farmaceutische sector hier van groot economisch belang is en gekenmerkt wordt door intense samenwerking tussen bedrijven, universiteiten en academische ziekenhuizen. Ons land vertegenwoordigt ongeveer een kwart van de waarde van beursgenoteerde biotechbedrijven in Europa met daarbij zowel gevestigde namen als UCB en ArgenX als kleinere, beloftevolle spelers zoals MDX Health of Bone Therapeutics (flanders.bio, 2020). De aanwezigheid van multinationals zoals Janssen Pharmaceutica (Johnson & Johnson) en GSK betekent bovendien dat het volledige traject van onderzoek tot ontwikkeling – België staat op de 2de

plaats in Europa in aantal klinische studies per capita – vaak hier plaatsvindt (FIT, 2023). In het licht van onze resultaten verdienen initiatieven zoals het Centrum voor Drug Design en Discovery (CD3) dat de brug slaat tussen innovatief onderzoek en de vertaling ervan naar geneesmiddelen en dat recent succesvol extra kapitaal ophaalde dan ook navolging (KU Leuven, 2023).

Referenties

- Adams, C. P. and Brantner, V. V. (2006) "Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars?," *Health Affairs. Project HOPE - The People-to-People Health Foundation, Inc.*, 25(2), pp. 420–428.
- Arora, A., Belenzon, S. and Pataconi, A. (2018) "The decline of science in corporate R&D," *Strategic Management Journal*, (39), pp. 3–32.
- Arora, A., Belenzon, S. and Sheer L. (2021) "Knowledge spillovers and corporate investment in scientific research", *American Economic Review*, forthcoming.
- Arora, A., Belenzon, S., Pataconi, A., and Suh, J. (2020). "The changing structure of American Innovation: Some cautionary remarks for economic growth", *Innovation Policy and the Economy, National Bureau of Economic Research*, 20, 39-93.
- Arora, A., Gambardella, A., Magazinni, L., and Pammoli F. (2009) "A Breath of Fresh Air? Firm Type, Scale, Scope, and Selection Effects in Drug Development," *Management Science*, 55(10), pp. 1638–1653.
- Barrenho, E., Miraldo, M. and Smith, P. C. (2013) "*The determinants of attrition in drug development: a duration analysis.*" Working papers 12204, Imperial College, London.
- Baycan, T. and Stough, R. R. (2013) "Bridging knowledge to commercialization: The good, the bad, and the challenging," *Annals of Regional Science*, 50, pp. 367–405.
- Belderbos, R., Gilsing, V. A., & Suzuki, S. (2016). Direct and mediated ties to universities: "Scientific" absorptive capacity and innovation performance of pharmaceutical firms. *Strategic Organization*, 14(1), 32-52.
- Calderini, M., Franzoni, C. and Vezzulli, A. (2007) "If star scientists do not patent: The effect of productivity, basicness and impact on the decision to patent in the academic world," *Research Policy*, 36(3), pp. 303–319.

- Campbell, J. J. (2005) *Understanding Pharma: A primer on how pharmaceutical companies really work*. Raleigh: Pharmaceutical Institute.
- Chiou, J.-Y. et al. (2016) "Learning from successes and failures in pharmaceutical R&D," *Journal of Evolutionary Economics*, 26, pp. 271–290.
- Cockburn, I. (2007) Is the pharmaceutical industry in a productivity crisis? *Innovation Policy and the Economy, Volume 7*.
- Cockburn, I.M. and Henderson, R.M. (1998). "Absorptive capacity, coauthoring behavior, and the organization of research in drug discovery", *Journal of Industrial Economics*, 46(2), 157-182.
- Cockburn, I. M. and Henderson, R. M. (2001) "Publicly Funded Science and the Productivity of the Pharmaceutical Industry," in *Innovation Policy and the Economy*, Volume 1, pp. 1–34.
- Cohen W. and Levinthal, D. (1989). "Innovation and learning: The two faces of R&D," *Economic Journal*, 99, 569-596.
- Colen, L., Belderbos, R., Kelchtermans, S., and Leten, B. (2022). Reaching for the stars: When does basic research collaboration between firms and academic star scientists benefit firm invention performance? *Journal of Product Innovation Management* 39 (2), 222-264.
- Cook, D. et al. (2014) "Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework," Nature Publishing Group, 13.
- Della Malva, A., Leten, B., Kelchtermans, S. and Veugelers, R.. (2015) "Basic science as a prescription for technological breakthroughs in the pharmaceutical industry," *Journal of Technology Transfer*, 40, pp. 670–695.
- Dimasi, J. A. (2015) "Innovation in the Pharmaceutical Industry: Trends in Time, Risks, and Costs."
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W. and Grabowski, H. G. (2003) "The price of innovation: new estimates of drug development costs," *Journal of Health Economics*, 22(2), pp. 151–185.
- Eichler, H.-G. et al. (2009) "Safe Drugs and the Cost of Good Intentions," *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*, 360(14), pp. 1378–1380.
- Fabrizio, K. R. (2009) "Absorptive capacity and the search for innovation," *Research Policy. Elsevier B.V.*, 38(2), pp. 255–267.
- FIT (2023). *Flanders Investment & Trade. Quick facts about Flanders' life sciences industry* <https://invest.flandersinvestmentandtrade.com/en/sectors/life-sciences-health>
- Flanders.bio (2020). *Belgische biotechbedrijven voor derde jaar op rij Europese nummer 1* <https://flanders.bio/en/news/belgische-biotechbedrijven-europese-nummer-1>
- Fleming, L. and Sorenson, O. (2004) "Science as a map in technological search," *Strategic Management Journal*, 25(89), pp. 909–928.
- Gambardella, A. (1992) "Competitive advantages from in-house scientific research: The US pharmaceutical industry in the 1980s," *Research Policy*, 21(5), pp. 391–407.
- Hay, M., Thomas D.W., Craighead, J.L., Economides, C. and Rosenthal J. (2014) "Clinical development success rates for investigational drugs", *Nature Biotechnology*, 32(1), 40-51.
- Kola, I. and Landis, J. (2004) "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?," *Nature Reviews: Drug Discovery*, 3(August), pp. 1–5.
- KU Leuven (2023). *Het Centrum voor Drug Design en Discovery haalt 70,5 miljoen euro op voor zijn vierde fonds*. <https://nieuws.kuleuven.be/nl/2023/het-centrum-voor-drug-design-en-discovery-haalt-70-5-miljoen-euro-op-voor-zijn-vierde-fonds>
- Leten, B., Kelchtermans, S. and Belderbos R. (2022). How does basic research improve innovation performance in the world's major pharmaceutical firms? *Industry & Innovation*, 29(3), 396-424.
- Meyer, M. (2000) "Does science push technology? Patents citing scientific literature," *Research Policy*, 29, pp. 409–434.
- Pharma.be (2022). *The biopharmaceutical sector. An innovative key player in the Belgian economy*. https://pharma.be/sites/default/files/2023-07/pharma_figures_en-avec-compression.pdf
- PPD (2017) *About Drug Discovery and Development*. Available at: <http://www.pppi.com/About/About-Drug-Discovery-and-Development>.
- Rosenberg, N. (1990) "Why do firms do basic research (with their own money)?," *Research Policy*, 19(2), pp. 165–174.
- Schuhmacher, A., Hinder, M. and Gassmann, O. (2016) *Value creation in the pharmaceutical industry: the critical path to innovation*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Waring, M. J., Arrowsmith, J., Leach A.R., Leeson, P.D., Mandrell, S., Owen, R.M., Paireudeau, G., Pennie, W., Pickett, S.D., Wang, J., Wallace, O., and Weir, A.. (2015) "An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies," *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(7). 45-486.
- Workman, P. (2015) *Why 'basic research' is critical for understanding and treating cancer.*, The Institute of Cancer Research (ICR), UK.



René Belderbos is gewoon hoogleraar strategie aan de KU Leuven en hoogleraar internationale bedrijfsstrategie aan de Universiteit Maastricht. Zijn onderzoek richt zich op de internationaliserings- en innovatiestrategieën van (multinationale) ondernemingen.



Bart Leten is gewoon hoogleraar strategie en innovatie aan de KU Leuven en de Universiteit Hasselt. In zijn onderzoek bestudeert hij innovatie- en bedrijfsstrategieën van ondernemingen.



Stijn Kelchtermans is hoogleraar strategie en innovatie aan de KU Leuven en de Universiteit Hasselt. Zijn onderzoek is gericht op de organisatie van wetenschappelijk onderzoek met een focus op de interface tussen de academische sector, industrie en overheid.



Linde Colen is doctor in Business Economics (KU Leuven) en werkte als post-doc aan de Universiteit Hasselt. Daarna deed ze ook ervaring op bij Colruyt Group en werkt ze momenteel als CRM analist en project manager bij The Zoo.

Leuvense Economische Standpunten (LES) is een uitgave van de Faculteit Economie en Bedrijfswetenschappen van de KU Leuven. Publicaties in de LES-serie verspreiden (gepubliceerd of preprint) onderzoek naar een breder publiek van beleidsmakers, bedrijven, het grote publiek of specifieke belanghebbenden.

Dergelijke reeks zal uiteraard verschillende opinies en denkstromingen brengen. Leuvense Economische Standpunten vertolken alleen de visie van de auteur. Zij kunnen niet doorgaan als de visie van een instelling.

U kan eerder verschenen Leuvense Economische Standpunten terugvinden op de website van de faculteit: <https://feb.kuleuven.be/LES>

Reacties op de Leuvense Economische Standpunten zijn altijd welkom via researchfeb@kuleuven.be