
Translationeel onderzoek in Nederland

Van kennis naar kliniek

Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
De heer dr. R.H.A. Plasterk
Minister
Postbus 16375
2500 BJ Den Haag

Ons kenmerk: PM/KL 07.27
Onderwerp: advies Translationeel Onderzoek in Nederland, publicatie nr. 55
Bijlage(n): 1
Datum: mei 2007

Geachte heer Plasterk,

In februari 2006 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek van uw voorgangster het verzoek een aantal vragen over het onderwerp translationeel onderzoek te beantwoorden en eventueel aanbevelingen te doen. Hierbij bied ik u het advies van de Raad aan.

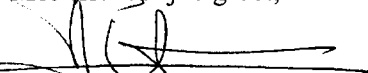
De RGO beschouwt translationeel onderzoek als een fase in de kennisketen. Het omvat alle stappen vanaf de identificatie (in patiënten of patiëntenmateriaal) van aangrijpingspunten voor diagnostiek, preventie of therapie tot en met de vroeg-klinische toepassing in de praktijk. Vraagstellingen kunnen zowel uit de klinische praktijk als uit het laboratorium afkomstig zijn.

Nederland blijkt goed toegerust te zijn voor het doen van translationeel onderzoek. Niet alleen de combinatie van klinische en niet-klinische disciplines in de universitaire medische centra draagt daar aan bij, ook de beschikbaarheid en het opleidingsniveau van klinisch onderzoekers zijn een belangrijke factor. Daarom geeft de Raad in dit advies veel aandacht aan de opleiding en onderzoekscarrière van klinisch onderzoekers.

Een van de vragen aan de Raad betreft de (klinische) gebieden waar Nederland een prominente kennispositie bezit en waar op relatief korte termijn doorbraken te verwachten zijn. De Raad heeft de conclusie getrokken dat een gedetailleerd en volledig overzicht van die kennispositie niet te maken is. Het bleek zinvoller te zijn een analyse te maken van de factoren die bepalend zijn voor een prominente positie in het translationele onderzoek en voor de kans op doorbraken.

De Raad onderscheidt vijf groepen factoren die van invloed zijn op het succes van het onderzoek: onderzoekers, infrastructuur, financiering, commerciële bedrijvigheid en wet- en regelgeving. Over elk van deze factoren geeft de Raad aanbevelingen, die in hoofdstuk 5 van dit advies zijn samengevat. De meeste aanbevelingen hebben specifiek betrekking op het translationele onderzoek, terwijl sommige ook een bredere betekenis voor het gezondheidsonderzoek hebben.

Met vriendelijke groet,



prof. dr. P.J. van der Maas
voorzitter

i.a.a. Minister van VWS
Minister van EZ

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
e-mail bureau@rgo.nl
website www.rgo.nl



Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon 070 - 340 75 21
Fax 070 - 340 75 24

Translationeel onderzoek in Nederland Van kennis naar kliniek

aan:

de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Publicatie nr. 55, Den Haag, mei 2007

De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) heeft tot taak de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en van Economische Zaken (EZ) te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, in het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in deze sector, evenals over de daarbij behorende infrastructuur. Het maatschappelijk perspectief is daarbij voor de RGO steeds het uitgangspunt.

U kunt het advies downloaden van www.rgo.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Raad voor Gezondheidsonderzoek. Translationeel onderzoek in Nederland - Van kennis naar kliniek. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2007; publicatienr. 55.

Preferred citation:

Advisory Council on Health Research. Translational research in the Netherlands. Between laboratory and clinical practice. The Hague: Advisory Council on Health Research (RGO), 2007; publication no. 55.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-649-5

Inhoud

Samenvatting 9

Summary 13

1 Inleiding 17

2 Omschrijving van het begrip translationeel onderzoek 23

3 De kennispositie van Nederland 31

4 Gunstige en belemmerende factoren voor translationeel onderzoek 35

5 Aanbevelingen 57

6 Literatuur 61

	Bijlagen 65
A	Adviesaanvraag 67
B	De commissie 71
C	Deelnemers aan de rondetafelconferentie van 16 januari 2007 73
D	Translationeel onderzoek in internationaal perspectief 75
E	Voorbeelden van wat wèl en wat geen translationeel onderzoek is 93
F	Overzicht translationeel onderzoek 97
G	Lijst met afkortingen 115

Samenvatting

De vertaling van inzichten uit het fundamentele onderzoek naar klinische toepassingen duidt men tegenwoordig aan met de term ‘translationeel onderzoek’. In dit advies gaat de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) op verzoek van de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) in op enkele vragen over translationeel onderzoek.

Van de term ‘translationeel onderzoek’ zijn verschillende definities en omschrijvingen in omloop. Bij vergelijking van de omschrijvingen blijken zij een aantal gemeenschappelijke kenmerken te hebben. Op basis van deze kenmerken heeft de RGO de volgende omschrijving opgesteld:

‘De RGO beschouwt translationeel onderzoek als een fase in de kennisketen. Het omvat alle stappen vanaf de identificatie (in patiënten of patiëntenmateriaal) van aangrijpingspunten voor diagnostiek, preventie of therapie tot en met de vroeg-klinische toepassing in de praktijk. Vraagstellingen kunnen zowel uit de klinische praktijk als uit het laboratorium afkomstig zijn.’

Nederland heeft, internationaal gezien, een goede positie op het gebied van translationeel onderzoek. De RGO heeft geprobeerd dit algemene beeld te specificeren en de kennispositie te schetsen aan de hand van bestaande bronnen. Daaruit blijkt dat Nederland zich goed kan meten met het buitenland op vrijwel alle gebieden in het gezondheidsonderzoek. In ons land wordt veel translationeel onderzoek gedaan naar kanker, hart- en vaatziekten en infectieziekten. Ook naar

andere aandoeningen vindt translationeel onderzoek plaats, in het bijzonder naar aandoeningen van het maag-darmstelsel en op het terrein van de neurologie, maar de omvang daarvan is niet goed bekend. Voor een aantal gebieden is de omvang van het translationele onderzoek echter moeilijk te bepalen. Daarom is het niet mogelijk een gedetailleerd en volledig beeld van de Nederlandse kennispositie te geven. Doorbraken zijn op veel klinische toepassingsgebieden van het translationele onderzoek te verwachten, maar laten zich uit hun aard lastig voorspellen. Het is in de praktijk veel belangrijker om optimale condities voor grensverleggend translationeel onderzoek te scheppen over een grote breedte, dan een poging te doen doorbraken op een aantal beperkte en strak omschreven terreinen te stimuleren.

Uit een vergelijking van de Nederlandse situatie met de ontwikkelingen in het buitenland blijkt dat onze goede positie in het translationele onderzoek te danken is aan enkele gunstige omstandigheden. De RGO bespreekt de belangrijkste succescondities, gegroepeerd in vijf terreinen: onderzoekers, infrastructuur, financiering, commerciële bedrijvigheid en wet- en regelgeving. De sterke interactie tussen medische faculteit en academisch ziekenhuis, in de vorm van de universitair medische centra, is een belangrijke factor. De combinatie van patiëntenzorg en onderzoek in één organisatie stimuleert de samenwerking van klinische en niet-klinische onderzoekers. Ook de beschikbaarheid en het opleidingsniveau van klinisch onderzoekers is een belangrijke factor. Nederland heeft met zijn Agiko-programma en klinische fellowships goede voorzieningen voor de opleiding van artsen tot klinisch onderzoeker. Deze voorzieningen dienen dan ook in stand te blijven; het programma voor klinische fellowships verdient zelfs versterking. De beschikbaarheid van klinisch onderzoekers in de toekomst is een punt van zorg. Daarom beveelt de RGO aan onderzoekstijd voor klinici veilig te stellen en de perspectieven voor een carrière in het klinisch onderzoek te verbeteren.

In verschillende landen, waaronder Duitsland en Canada, vinden ontwikkelingen plaats die sterk doen denken aan de vorming van universitair medische centra (UMC's). Om de positie van het translationele onderzoek in Nederland ten opzichte van andere landen te behouden, is versterking van de onderzoeksinfrastructuur aan te bevelen. De academische instellingen hebben behoefte aan een goede voorziening voor vroeg-klinisch onderzoek naar geneesmiddelen (fase I en II studies). Dat zou kunnen in de vorm van een organisatie die *multicenter trials* ondersteunt met datamanagement, statistiek en monitoring. Ook cohort-bio-banken, die systematisch verzameld lichaamsmateriaal en de bijbehorende klinische data bevatten, vormen een belangrijke infrastructuur voor translationeel

onderzoek. Nederland heeft kwalitatief goede cohort-biobanken. De mogelijkheden voor het onderhouden van deze cohort-biobanken zijn onvoldoende, terwijl in het buitenland juist grote biobanken worden opgezet. Het is daarom een goede ontwikkeling dat de UMC's een grote infrastructuur voor biobanken gaan opzetten. Dit project, met de titel Parelsnoer, wordt deels gefinancierd uit het Fonds Economische Structuurversterking (FES).

De ruimte voor financiering van translationeel onderzoek door de universitaire medische centra zelf is beperkt. ZonMw en enkele charitatieve fondsen financieren onderdelen van het translationele onderzoek en van de opleiding tot klinisch onderzoeker. De overheid stimuleert het translationele onderzoek in belangrijke mate via tijdelijke impulsen uit het FES. Dit gebeurt onder andere via de consortia Topinstituut Pharma (TIPharma) en het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM). Het incidentele karakter van de FES-gelden is echter niet optimaal als men een stabiele infrastructuur wil bereiken. De RGO pleit ervoor de financiering uit het FES ten behoeve van translationeel onderzoek in de toekomst over een beduidend langere periode uit te spreiden.

In de loop van het translationele onderzoek is nauwe samenwerking tussen kennisinstellingen en commerciële partijen vaak een succesvoorwaarde. Dergelijke publiek-private samenwerking is geïnstitutionaliseerd in initiatieven zoals TIPharma en het CTMM. Vrijwel alle kennisinstellingen hebben tegenwoordig een 'kennistransferbureau' dat het contact tussen bedrijven en wetenschappers verzorgt. In samenwerkingsverbanden met bedrijven zijn o.m. afspraken over intellectuele eigendomsrechten nodig. Het is gewenst dat de UMC's tot een onderling afgestemd kennistransfer beleid komen, bijvoorbeeld op het gebied van het verdelen van octrooiopbrengsten en de participatie van medewerkers in startende bedrijven.

Naast menskracht, infrastructuur en financiering is ook goede wet- en regelgeving een randvoorwaarde voor translationeel onderzoek. De meest relevante wetten en regels zijn de Wet op de dierproeven, het Besluit Biotechnologie bij dieren, de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de EU *Clinical trials directive* en de gedragscode Goed gebruik, die regels stelt voor het gebruik van lichaamsmateriaal. Dankzij de Nederlandse wetgeving vindt het onderzoek op een verantwoorde manier plaats. Een toekomstige Wet Zeggen-schap lichaamsmateriaal zou de huidige gedragslijn uit 'Goed gebruik' wettelijk moeten verankeren. De regelgeving voor het gebruik van genetisch gemodificeerde muizen, die steeds belangrijker worden voor het translationele onderzoek, kan vereenvoudigd worden.

Nederland heeft een sterke positie op het gebied van translationeel onderzoek, maar het behoud van die positie is niet vanzelfsprekend. De aanbevelingen van de RGO zijn erop gericht succescondities voor de toekomst veilig te stellen en belemmerende factoren zoveel mogelijk weg te nemen.

Summary

The translation of insights from fundamental research to clinical applications is currently referred to as ‘translational research’. In this advisory report, upon the request of the Minister of Education, Culture and Science (*minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap*; Dutch acronym: OCW), the Advisory Council on Health Research (*Raad voor Gezondheidsonderzoek*; Dutch acronym: RGO) examines several questions about translational research.

Different definitions and descriptions of the term ‘translational research’ are being used. A number of common characteristics emerge when comparing the descriptions. The RGO established the following description on the basis of these characteristics:

The RGO considers translational research as a phase in the knowledge chain. It comprises all steps from the identification of possible leads (in patients or patient material) for diagnostics, prevention or treatment, up and including early application in clinical practice. Research questions may originate from clinical practice as well as from the laboratory.

From an international perspective, the Netherlands has a good position in the field of translational research. The RGO has attempted to specify this general impression of the Netherlands and to outline its knowledge position using existing sources. What emerged from this is that the Netherlands can measure up internationally in practically all areas of medical research. In the Netherlands

much translational research in cancer, cardiovascular diseases and infectious diseases is done, translational research concerning other disease groups also occurs, in particular with gastrointestinal neurological diseases, but the extent of this is not easy to establish. The extent of translational research in a number of other areas, is also difficult to determine, making it impossible to give a detailed and complete description of the Dutch knowledge position. Breakthroughs in many areas of translational research may be expected, but it is practically impossible to predict where exactly they will happen. In practice it is much more important to create optimal conditions for groundbreaking translational research over a broad range than to attempt to stimulate breakthroughs in a number of limited and strictly defined areas.

Comparing the Dutch situation to the developments in other countries, it turns out that our good position in translational research results from several advantageous circumstances. The RGO examines the most important success conditions, grouped in five areas: researchers, infrastructure, funding, commercial activities and legislation/regulatory activities. The strong interaction between medical faculties and academic hospitals, in the form of the university medical centres, is an important factor. The combination of patient care and research in one organization stimulates the collaboration of clinical and non-clinical researchers. The availability and the quality of clinical researchers is also an important factor. With its MD-clinical research trainee programme (*assistent-geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker*; Dutch acronym: AGIKO) and clinical fellowships, the Netherlands has proper provisions for educating doctors to become clinical researchers. These provisions should be preserved – the programme for clinical fellowships should even be strengthened. The availability of clinical researchers in the future is a point of concern. Therefore, the RGO recommends establishing secure research time for clinicians and improving the perspectives for a career in clinical research.

In several countries, among which Germany and Canada, developments take place that strongly resemble the formation of university medical centres. In order to maintain the position of translational research in the Netherlands compared with other countries, reinforcement of the research infrastructure is recommended. The academic institutions need proper provisions for early clinical trials (phase I and II studies). This could be in the form of an organization that supports multicentre trials with data management, statistics and monitoring. Additionally, cohort-biobanks, which systematically collect body

material and the corresponding clinical data, form an important infrastructure for translational research. The Netherlands has qualitatively good cohort-biobanks. The possibilities for the maintenance of these cohort-biobanks are insufficient, while at the same time, large biobanks are being established in other countries. It is therefore a proper development that the university medical centres establish a large infrastructure for biobanks. This project, entitled *Parelsnoer* (String of pearls), is partially funded by the Economic Structure Enhancing Fund (*Fonds Economische Structuurversterking*; Dutch acronym: FES).

The room for funding translational research by the university medical centres themselves is limited. The Netherlands Organization for Health Research and Development (*de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie*; Dutch acronym: ZonMw) and a few charitable funds finance parts of translational research and the training of clinical researchers. The government stimulates translational research to a significant degree by way of interim incentives from the FES. This occurs via the consortiums Top Institute Pharma (*Topinstituut Pharma*; Dutch acronym TIPharma) and the Center for Translational Molecular Medicine (CTMM), among others. However, the incidental character of the FES-money is not optimal for achieving a stable infrastructure. The RGO is in favour of spreading out future funding from the FES for translational research across a substantially longer period.

In the course of translational research, close collaboration among knowledge institutions and commercial parties is often a condition for success. Such public-private collaboration is even institutionalized in initiatives such as TIPharma and the CTMM. Practically all knowledge institutions currently have a 'Knowledge Transfer Office' that supports the interaction between companies and scientists. Agreements about intellectual property rights in public / private partnerships are extremely important. It is desirable that the university medical centres (UMCs) develop similar knowledge transfer policies, for example concerning the distribution of patent proceeds and the participation of employees in a start-up enterprises.

Along with manpower, infrastructure and funding, proper legislation and regulation is also a precondition for translational research. The Netherlands have several laws and rules concerning the use of human body material and animals for research. These contribute to responsible research. The current code of conduct for research on human body material "Towards responsible use" forms a

useful basis for a new bill on this issue. The regulation for the use of genetically modified mice, which is increasingly important for translational research, can be simplified.

The Netherlands has a strong position in the area of translational research, but maintaining that position is not a matter-of-course. The recommendations by the RGO are directed towards strengthening success conditions and eliminating hindering factors where possible.

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag

Op 14 februari 2006 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een adviesaanvraag van de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) over translationeel onderzoek (bijlage A). In de aanvraag stelt de minister dat haar signalen bereiken dat ‘de Nederlandse kennisinfrastructuur bij uitstek in staat is translationeel onderzoek te verrichten en de vruchten van klinische toepassingen te plukken’. De toenemende vraag om aandacht voor translationeel onderzoek is, met het oog op toekomstige ontwikkelingen, voor de minister reden geweest aan de RGO de volgende vragen te stellen:

- 1 “Wat is de essentie en een goede definitie van translationeel onderzoek? Hoe kan het gevaar worden beperkt van opportunistisch gebruik van deze term?”
- 2 Nederland heeft op het gebied van translationeel onderzoek, internationaal vergeleken, een positie die goede kansen biedt voor nieuwe klinische toepassingen en daaraan gerelateerde bedrijvigheid. De vraag is dit algemene beeld

- te specificeren. Op welke gebieden is duidelijk sprake van een prominente kennispositie?
- 3 Zijn er klinische toepassingsgebieden te noemen waar op relatief korte termijn doorbraken te verwachten zijn en waar Nederlandse onderzoekers reeds een stevige positie hebben verworven?
 - 4 Welke beleidsmaatregelen – naast het reeds in gang gezette beleid – lijken het meest opportuun om de Nederlandse sterkte(s) op dit gebied in stand te houden en te benutten? Het gaat hierbij vooral om toepassing van onderzoek en de randvoorwaarden (onder meer regelgeving) voor nieuwe toepassingen.
 - 5 Welke internationale (Europese) ontwikkelingen zijn er te signaleren op het gebied van het in het kader van deze adviesaanvraag relevante onderzoek en de organisatie en financiering ervan?”

Ongeveer gelijktijdig heeft de minister van OCW de Raad voor de Medische Wetenschappen (RMW) verzocht te inventariseren op welke terreinen van medisch-wetenschappelijk onderzoek Nederland tot de wereldtop behoort, welke gebieden een internationaal vooraanstaand profiel hebben en welke gebieden in opkomst zijn. Beide adviesaanvragen omvatten een inventarisatie van het meest vooraanstaande onderzoek, bij de RMW het gezondheidsonderzoek in den brede en bij de RGO alleen het translationele onderzoek. Om die reden hebben de RGO en de RMW van begin af aan gezorgd voor afstemming tussen de adviezen. De RGO heeft de eindversie van het RMW-advies kunnen raadplegen. Met het onderhavige advies over translationeel onderzoek richt de RGO zich op een specifiek onderdeel van de kennisketen.

1.2 Het onderwerp: translationeel onderzoek

Het afgelopen decennium is ons inzicht in de mechanismen van ziekten bij mensen enorm toegenomen. Vooral technologische innovaties op het gebied van het moleculaire onderzoek en de beeldvorming leveren een grote bijdrage aan het ontrafelen van mechanismen op moleculair niveau. Daardoor is ook ons inzicht in verschillen tussen mensen en specifieke diersoorten zodanig vergroot, dat vragen over gezondheid en ziekte bij mensen steeds beter bij dieren kunnen worden onderzocht. Bovendien kunnen met deze geavanceerde technieken ook veel gedetailleerder waarnemingen bij mensen worden gedaan. Dat betekent dat het fundamentele onderzoek steeds meer klinisch relevante toepassingsmogelijkheden krijgt op het gebied van diagnostiek, preventie en therapie. En dat creëert weer grote nieuwe kansen voor de volksgezondheid en de kenniseconomie. Het kennisdomein waarin inzichten uit het fundamentele onderzoek hun vertaling

vinden naar klinische toepassing en waarin omgekeerd vraagstellingen uit de kliniek vertaald worden in onderzoekbare vraagstellingen voor het laboratorium duiden we tegenwoordig aan met de term translationeel onderzoek.

Vanwege het grote belang voor volksgezondheid en kenniseconomie staat translationeel onderzoek internationaal hoog op de beleidsagenda. De National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten hebben enkele jaren geleden geconstateerd dat de afstand tussen fundamenteel en klinisch onderzoek toeneemt. Ook de Britse Academy of Medical Sciences signaleert een *translational gap*: de vernieuwingen in preventie en patiëntenzorg lopen achter bij de voortgang in de basale wetenschappen. Beide landen, Verenigde Staten en Groot-Brittannië, hebben actie ondernomen om deze trend te keren en translationeel en klinisch onderzoek te stimuleren. Inmiddels is het een uiterst competitief onderzoeksveld geworden. Daarin neemt Nederland op dit moment een relatief gunstige positie in, mede dankzij de vorming van universitaire medische centra, waarin klinische en laboratoriumdisciplines elkaar makkelijk kunnen vinden. Om die relatief sterke positie te handhaven of zelfs te verbeteren zijn gerichte maatregelen nodig, om een aantal belemmeringen te vermijden of op te heffen en kansen te versterken. Daarbij is het ook dienstig om het beleid op dit punt in een aantal voor ons relevante landen te bekijken.

Zoals ook uit de titel: “Van kennis naar kliniek” blijkt, komt in dit advies vooral het traject van laboratoriumonderzoek naar toepassing in de klinische patiëntenzorg aan de orde. De toenemende mogelijkheden die translationeel onderzoek biedt voor zeer vroege diagnostiek en behandeling zijn echter evenzeer van belang voor preventieve toepassingen. De belangrijke rol van de gezondheidswetenschappen komt in dit advies niet expliciet aan de orde. De Raad heeft zich deze beperking opgelegd ter wille van de overzichtelijkheid van het advies. De Raad wijst er met nadruk op dat de gezondheidswetenschappen op twee manieren belangrijke bijdragen leveren aan de transitie van kennis naar toepassing in zorg en preventie. Allereerst door zelf nieuwe kennis te genereren, die een transitietraject naar toepassing moet doormaken, ten tweede door bij te dragen aan het implementatieproces van nieuwe interventies.

1.3 Werkwijze

Ter voorbereiding van dit advies over translationeel onderzoek heeft de RGO een commissie ingesteld, bestaande uit raadsleden en externe deskundigen en onder voorzitterschap van prof. dr. H.G.M. Rooijmans, oud-voorzitter van de RGO (bijlage B). Deze commissie is van september 2006 tot januari 2007 drie maal bijeen

geweest. Omdat het advies in een beperkt tijdbestek moest worden samengesteld, heeft de RGO besloten vooral gebruik te maken van reeds beschikbare documenten, zoals het RGO-advies *Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie*¹ en het rapport *Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk*.² Daarnaast is Nederlandse en buitenlandse literatuur geraadpleegd en is er regelmatig overleg geweest met de RMW. De commissie heeft op 16 januari 2007 een rondetafelconferentie georganiseerd, waarin zij haar bevindingen heeft voorgelegd aan externe deskundigen (in het bijzonder klinisch onderzoekers) afkomstig uit de acht universitair medische centra (bijlage C). Tijdens deze conferentie werd gesproken over de omschrijving van het begrip ‘translationeel onderzoek’, over gunstige en ongunstige omstandigheden voor translationeel onderzoek in Nederland, over de Nederlandse kennispositie op dit terrein en over mogelijke aanbevelingen ter versterking van die kennispositie. Het conceptadvies is tevens voorgelegd aan de beraadsgroep Geneeskunde van de Gezondheidsraad.

1.4 Opzet van het advies

De term ‘translationeel onderzoek’ wordt veelvuldig gebruikt. De betekenis die aan de term wordt gehecht, verschilt echter van gebruiker tot gebruiker. In hoofdstuk 2 heeft de RGO daarom diverse definities met elkaar vergeleken, om op basis van elementen uit die definities een bruikbare omschrijving van het begrip ‘translationeel onderzoek’ te formuleren. De raad heeft deze omschrijving gehanteerd bij de beantwoording van de overige vragen van de minister.

Hoofdstuk 3 geeft een indruk van de kennispositie van Nederland op het gebied van translationeel onderzoek. Een werkelijk gedetailleerd en volledig overzicht van die kennispositie is op dit moment niet te maken en is ook niet zinvol, gelet op de aard van de aanbevelingen. Naar het oordeel van de RGO en de geraadpleegde deskundigen is het niet mogelijk te voorspellen in welke onderzoeksvelden doorbraken zullen gaan plaatsvinden. De RGO heeft er daarom voor gekozen te analyseren welke factoren de kans op een doorbraak zo groot mogelijk maken.

In hoofdstuk 4 laat de RGO zien welke omstandigheden bijdragen aan een gunstig klimaat voor het doen van translationeel onderzoek en waar nog verbeteringen mogelijk zijn. Door in te spelen op deze factoren verwacht de RGO dat Nederland zijn positie in het onderzoek kan behouden en mogelijk versterken. In dit kader is de vergelijking met de ontwikkelingen in het buitenland zeer illustratief. Een overzicht van de internationale ontwikkelingen is opgenomen als bijlage D bij het advies.

Aan de hand van de analyse komt de RGO in hoofdstuk 5 tot een aantal aanbevelingen. Aangezien translationeel onderzoek per definitie een breed en multidisciplinair terrein is, hoeft het geen verwondering te wekken dat deze aanbevelingen niet alleen het ministerie van OCW, maar ook de departementen van Economische Zaken (EZ) en van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), de kennisinstellingen en de financiers van translationeel onderzoek aangaan.

Omschrijving van het begrip translationeel onderzoek

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van omschrijvingen van translationeel onderzoek die in Nederland en elders gebruikt worden. De RGO heeft hieruit kenmerken van translationeel onderzoek geïdentificeerd. Aan de hand hiervan heeft de raad gekozen voor een pragmatische omschrijving van het begrip translationeel onderzoek.

2.1 Overzicht gebruikte omschrijvingen

De term translationeel onderzoek wordt gebruikt door universitaire medische centra (UMC's), Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen (ZonMw), collectebusfondsen en patiëntenvertegenwoordigers. Ondanks, of misschien wel dankzij, het frequente gebruik van de term zijn er vele definities en omschrijvingen van translationeel onderzoek in gebruik. Gezien de ontwikkelingen in genomics en proteomics is het belang van translationeel onderzoek buiten kijf, maar de algemene omschrijvingen maken het moeilijk het terrein goed af te grenzen. Wat rekenen we wél tot translationeel onderzoek, en wat niet?

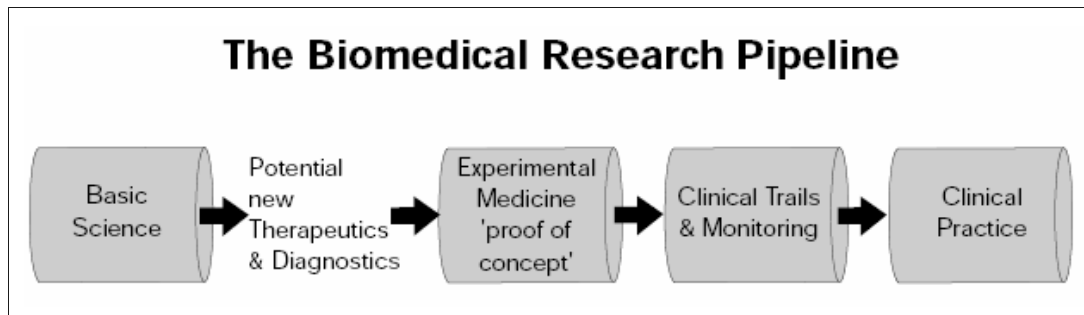
De NFU definieert translationeel onderzoek als onderzoek waarin samengewerkt wordt tussen klinische en niet-klinische onderzoeksgroepen.³ De Nederlandse Hartstichting sluit zich aan bij deze definitie, maar geeft ook aan dat een translationele benadering een benadering '*from bench to bedside*' is.⁴ De Koninklijke

Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) geeft aan dat translationeel onderzoek gericht is op de vertaling van basaal naar klinisch onderzoek.² Door KWF Kankerbestrijding wordt translationeel onderzoek gezien als onderzoek dat tot doel heeft een voldoende onderbouwde wetenschappelijke vinding te vertalen naar een klinische toepassing. Deze definitie lijkt sterk op de omschrijving die gehanteerd wordt in het ZonMw-programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek. Dit programma financiert uitsluitend onderzoek waarbij een fase I/II klinische studie deel uitmaakt van het onderzoeksplan.

2.2 Translationeel onderzoek en de kennisketen

Gelet op de adviesaanvraag aan de RGO moet een bruikbare definitie van translationeel onderzoek het opportunistisch gebruik van de term minimaliseren. Dat betekent dat de definitie of omschrijving in zekere zin beperkend moet zijn. Tegelijkertijd is het van belang dat de term niet te smal wordt. Het gaat immers om het onderzoek dat de kloof tussen fundamenteel onderzoek en de klinische praktijk moet overbruggen. Overigens heeft het hieronder beschreven onderscheid tussen ‘fundamenteel onderzoek’, ‘translationeel onderzoek’ en ‘klinisch onderzoek’ niets te maken met een meer of minder grote waardering voor het onderzoek in deze verschillende fasen in de kennisketen. Al deze fasen in het onderzoek zijn noodzakelijk om te komen tot nieuwe kennis en vervolgens tot een bruikbare toepassing van die kennis in de gezondheidszorg.

Duidelijk is dat translationeel onderzoek gericht is op toepassing van resultaten in diagnostiek, therapie of preventie. Een omschrijving van het begrip kan daarom ontleend worden aan de positie van translationeel onderzoek in een kennisketen, zoals ook de Britse Academy of Medical Sciences laat zien in zijn model van de *Biomedical Research Pipeline*.⁵ (figuur 1) Translationeel onderzoek bevindt zich duidelijk vóór de fase van *clinical practice*. De RGO heeft voor dit advies de grens gelegd tussen vroeg-klinisch onderzoek en de grote klinische *trials*: het testen van een geneesmiddel in een fase III klinische studie valt niet meer onder translationeel onderzoek, vroeg-klinisch onderzoek (fase I en II studies) nog wél.



Figuur 1 Kennisketen, ontleend aan het model van de Academy of Medical Sciences.

De grens tussen translationeel onderzoek en fundamenteel onderzoek is moeilijker eenduidig aan te geven. Hoe zou men het zoeken naar een ziektemechanisme of het in kaart brengen van genetische polymorfismen die in verband staan met het optreden van een bepaalde aandoening, moeten betitelen? Dergelijk onderzoek bevindt zich in het grensgebied. Soms is het translationeel en soms is het nog fundamenteel onderzoek. Als er sprake is van een duidelijke gerichtheid, bijvoorbeeld op het koppelen van een ziektemechanisme aan de werking van een geneesmiddel, kan men het onderzoek translationeel noemen. Een grootschalige associatiestudie waarin men zoekt naar polymorfismen die een verband vertonen met een bepaalde vorm van kanker, behoort eerder tot het fundamentele onderzoek. Een nog nadere precisering van deze afgrenzing is niet goed mogelijk. Bijlage E geeft een tweetal concrete voorbeelden om het onderscheid tussen het fundamentele en translationele onderzoek te illustreren. KWF Kankerbestrijding geeft aan dat het startpunt van translationeel onderzoek een wetenschappelijke vinding is.⁶ Het eindpunt is een *standard operational product* (bijvoorbeeld een chemische verbinding of celpopulatie) of een *standard operational procedure* (klinisch toepasbare procedure) die in vroeg-klinisch onderzoek kan worden uitgetest. In deze afbakening van het KWF is vroeg-klinisch onderzoek het vervolg op translationeel onderzoek. Het doel van vroeg-klinisch onderzoek is vervolgens om een nieuw ontwikkeld product of procedure op basis van een klinisch protocol te onderzoeken bij patiënten (*proof of principle* studies, fase I en/of II onderzoek). Het ZonMw programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek geeft ook een begrenzing in de kennisketen. Fundamenteel onderzoek wordt in dit programma niet gefinancierd. Het verschil met de afbakening van KWF Kankerbestrijding is dat het ZonMw programma ook vroeg-klinisch onderzoek meeneemt in het begrip translationeel onderzoek. In dit programma is het

startpunt van translationeel onderzoek derhalve een wetenschappelijk aangrijpingspunt en het eindpunt een in een fase I/II onderzochte gentherapie toepassing. Het Centre for Clinical and Translational Research van de Radboud Universiteit Nijmegen beschouwt in-vivo onderzoek aan mensen als de laatste, cruciale stap in het gebruik maken van nieuwe pathofysiologische concepten zoals die voortkomen uit enerzijds moleculair-medisch onderzoek, anderzijds populatiestudies. Dit instituut bouwt voort op de bevindingen uit twee andere instituten, het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences en het Centre for Evidence-Based Practice, maar stimuleert ook *bedside-to-bench* onderzoek. Deze opvatting impliceert dat translationeel onderzoek “tweerichtingsverkeer” is: niet alleen het vertalen van resultaten uit het laboratorium naar de praktijk, maar omgekeerd ook het gebruik van observaties uit de praktijk als aanleiding voor (laboratorium)onderzoek. Ioannidis stelt dit meer expliciet in zijn definitie in het Journal of Translational Research.⁷ ‘Translational medicine encompasses all the disciplines that intervene in moving scientific progress from the bench to the bedside and in conveying stimulating information from the bedside back to the bench.’ Deze laatste omschrijving geeft echter nauwelijks afgrenzing van het gebied.

2.3 Kenmerken van translationeel onderzoek

De RGO heeft geen omschrijving gevonden die geheel afdoende was, maar ziet in de beschrijvingen wel bruikbare elementen of kenmerken. Elementen die in de beschrijvingen van translationeel onderzoek steeds terugkomen zijn: een solide wetenschappelijke kennis, (materiaal van) de patiënt, multidisciplinair, *from bench to bedside* en (vooral in buitenlandse omschrijvingen) een link met de industrie. Een ander belangrijk kenmerk van translationeel onderzoek is het tweerichtingsverkeer van de kennisstromen. Er gaat kennis vanuit het fundamenteel onderzoek naar de kliniek, en er vloeit kennis terug van de kliniek naar het (fundamenteel) onderzoek. Binnen deze elementen uit de gangbare omschrijvingen onderscheidt de RGO kenmerken waaraan onderzoek in elk geval moet voldoen, wil het translationeel zijn (noodzakelijke kenmerken), en aspecten die weliswaar typerend maar niet altijd aanwezig moeten zijn om van translationeel onderzoek te kunnen spreken (aanvullende kenmerken). In bijlage D staan de eerste ervaringen met de toepassing van deze kenmerken bij de indeling van onderzoekvoorstellen.

Noodzakelijke kenmerken voor translationeel onderzoek zijn:

1 Het onderzoeksproject behelst concrete samenwerking tussen klinische en niet-klinische disciplines

Translationeel onderzoek bevindt zich op het grensvlak van laboratorium en kliniek. Een goede samenwerking tussen klinische disciplines en basale disciplines betekent dat het onderzoek geschiedt op basis van de recentste fundamentele kennis en is toegespitst op de kliniek. Grondige kennis van beide kan zowel in een persoon als in een groep vertegenwoordigd zijn.

2 Het onderzoek moet een relatie hebben met humane data of humaan materiaal

Translationeel onderzoek is gebaseerd op tweerichtingsverkeer tussen het laboratorium en de kliniek en heeft een relatie met humane data of humaan materiaal. Het kan gaan om onderzoek aan patiënten of patiëntenmateriaal gebaseerd op bevindingen uit fundamenteel onderzoek. Het kan ook zijn dat observaties of vragen uit de kliniek leiden tot gericht laboratoriumonderzoek.

3 Het aangrijpingspunt is geïdentificeerd (bijvoorbeeld in celcultuur, patiëntenmateriaal)

Uit het fundamentele onderzoek moeten reeds *leads* beschikbaar zijn met het oog op gebruik ten bate van kliniek en preventie. Met deze beperking valt het groot-schalig inventariseren van mogelijke aangrijpingspunten (receptoren, biomarkers) voor therapie of diagnostiek buiten het translationele onderzoek. Over deze grens tussen fundamenteel en translationeel onderzoek is discussie mogelijk, de grens is niet scherp. Als men dit kenmerk wil gebruiken als criterium bij een toekomstig programma voor translationeel onderzoek, dan kan de grens afhankelijk van het doel scherper of ruimer gesteld worden. Het Vlaamse onderzoekprogramma ‘Toegepast Biomedisch Onderzoek met een Maatschappelijke finaliteit’ (TBM) trekt de grens heel scherp bijlage D: fundamenteel onderzoek dat voornamelijk gericht is op *de novo* kenniscreatie komt in dat programma niet in aanmerking voor subsidie, evenmin als onderzoek dat zich nog ver van klinische toepasbaarheid bevindt (nog geen *proof-of-concept* bereikt).⁸ Vanuit dit oogpunt behoort bijvoorbeeld het karakteriseren van de genenset die actief is bij een bepaalde aandoening tot het fundamentele onderzoek. De RGO rekent *proof-of-concept* studies tot het domein van translationeel onderzoek, iets wat in het Vlaamse TBM-programma uitgesloten is. Bijlage E bij dit advies geeft voorbeel-

den die het onderscheid tussen translationeel onderzoek en andere fasen van onderzoek illustreren.

4 Het onderzoek is gericht op het vinden van proof-of-concept in een klinische setting

Voor onderzoek gericht op een nieuw therapeutisch product betekent dit dat een fase I/IIa of vergelijkbare vroeg-klinische studie plaats moet vinden. Voor onderzoek gericht op diagnose, prognose of *prediction of outcome* betekent dit dat er studies onderklinisch relevante patiëntengroepen moeten worden uitgevoerd. Voor een mogelijk diagnosticum, prognosticum of therapeuticum moet een eerste effect aangetoond worden in mensen vóórdat een uitgebreidere vervolgstudie kan plaatsvinden. Het is daarom van belang om vroeg-klinische studies (fase I en fase II) onderdeel te laten zijn van een onderzoekprogramma dat gericht is op translationeel onderzoek. Tijdens de klinische studies vallen veel kandidaat-geneesmiddelen af. De kans dat een product daadwerkelijk tot toepassing zal komen, neemt toe met elke geslaagde klinische studie. De waarde van het product in wording neemt daarmee ook toe voor een industriële partner. Omdat de kans op een succesvol eindproduct in de fase van vroeg-klinische studies nog klein is, is het goed te verdedigen deze studies met publieke middelen te financieren. Een therapeuticum dat na het succesvol voltooiën van een vroeg-klinische studie in aanmerking komt voor een fase III studie, is in waarde gestegen voor een industriële partner: de ‘translatie’ heeft al plaatsgevonden. Het is daarom in het algemeen niet aangegeven deze gevorderde klinische onderzoekfase uit te voeren met publieke middelen. Daarbij komt nog dat onderzoek in fase III in de regel te duur is om uit publieke middelen te financieren.

Aanvullende kenmerken voor translationeel onderzoek zijn:

5 Eventueel gebruikte diermodellen zijn robuust en ontwikkeld op basis van een klinisch ziektebeeld

Diermodellen met een goede voorspellende waarde voor menselijke aandoeningen zijn van groot belang in het translationele onderzoek. Het blijft nuttig om nieuwe en betere diermodellen te ontwikkelen, omdat met enige regelmaat blijkt dat bestaande modellen een minder goede voorspeller zijn dan eerder gedacht.^{9,10} Indien diermodellen beschikbaar zijn waarin specifieke kenmerken van het klinisch ziektebeeld tot uiting komen, dan kunnen deze gebruikt worden bij de

selectie van potentiële farmaca. In de Verenigde Staten is NIH een pilot programma gestart dat bepaalde noodzakelijke voorzieningen beschikbaar stelt voor de ontwikkeling van nieuwe, laagmoleculaire therapeutische stoffen (NIH-RAID, bijlage D). Dit programma financiert geen onderzoek naar de werkzaamheid van stoffen in vitro of in proefdieren. Zo'n beperking belemmert de noodzakelijke tussenstap van in vitro onderzoek naar onderzoek bij mensen.

- 6 Het onderzoek wordt uitgevoerd aan de hand van specifieke milestones en eindpunten en er is controle op de uitvoering van het onderzoek, bijvoorbeeld door een gebruikerscommissie

Door al in een academische setting te werken met milestones en eindpunten hebben potentiële gebruikers meer zicht op het verloop van het onderzoek. Door bijvoorbeeld een gebruikerscommissie te laten toezien op de uitvoering van het project wordt bereikt dat het onderzoek blijft aansluiten bij de wensen van de gebruikers en de toepassing niet uit het oog verloren wordt. Voorbeelden van gebruikers zijn naast onderzoekers, clinici en apothekers vertegenwoordigers van patiëntorganisaties, en commerciële partijen.

- 7 Het bedrijfsleven is (waar zinvol en mogelijk) betrokken bij het project

Onderzoeksprojecten waarbij de industrie al in een vroeg stadium betrokken is, maken een grotere kans tot een gerandomiseerde klinische *trial* te leiden.¹¹ Voor projecten binnen het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) is het de bedoeling dat academische groepen en de industrie een gelijke bijdrage leveren aan het project, zowel financieel als in natura. Dit onderstreept het translationele karakter van dergelijke projecten.

2.4 Omschrijving

Op basis van de gangbare omschrijvingen van translationeel onderzoek en de criteria waaraan translationeel onderzoek zou moeten voldoen, is het mogelijk een bruikbare omschrijving op te stellen. De volgende voorzet omvat:

- een afgrenzing tussen translationeel en fundamenteel onderzoek;
 - streven naar toepassing in de klinische praktijk;
 - geen beperking tot geneesmiddelen, inclusie van diagnostica;
 - ruimte voor 'tweerichtingsverkeer';
 - ruimte voor betrokkenheid van industrie.
-

De RGO beschouwt translationeel onderzoek als een fase in de kennisketen. Het omvat alle stappen vanaf de identificatie (in patiënten of patiëntenmateriaal) van aangrijpingspunten voor diagnostiek, preventie of therapie tot en met de vroeg-klinische toepassing in de praktijk. Vraagstellingen kunnen zowel uit de klinische praktijk als uit het laboratorium afkomstig zijn.

De kennispositie van Nederland

De minister van OCW heeft de RGO gevraagd in beeld te brengen op welke terreinen in Nederland vooraanstaand translationeel onderzoek plaatsvindt. De RGO heeft getracht om binnen het gegeven tijdsbestek het translationele onderzoeksdomein te schetsen en aan te geven op welke deelgebieden daarbinnen Nederland sterk is. In dit hoofdstuk en in bijlage F wordt daarvan verslag gedaan.

3.1 Goede prestaties voor relatief weinig geld

De commissie Dynamisering heeft eerder vastgesteld dat het Nederlandse onderzoeksbestel kwalitatief goede prestaties levert voor relatief weinig geld.¹² Ook uit citatieanalyses blijkt de kwaliteit van het Nederlandse gezondheidsonderzoek, in internationaal perspectief, zeer hoog. Een recente analyse van de NFU toont dat Nederland zich op vrijwel alle gebieden goed kan meten met de omringende landen, in zowel het fundamentele als het klinische onderzoek.³ Dit beeld wordt ook bevestigd door het rapport van de RMW, die een inventarisatie heeft uitgevoerd onder Nederlandse en internationale deskundigen.¹³ Die inventarisatie, die betrekking had op het gehele domein van het medisch-wetenschappelijk onderzoek, leidt eveneens tot de conclusie dat Nederland over de grote breedte van het onderzoek beschikt over internationaal zeer vooraanstaande onderzoekers.

3.2 Inventarisatie van vooraanstaand translationeel onderzoek

Het aanbrengen van detaillering binnen het algemene beeld dat Nederland op vrijwel alle terreinen kan bijdragen aan translationeel onderzoek, vereist nader onderzoek. Hiervoor is een inventarisatie van onderzoek nodig waarin twee stappen worden genomen: allereerst het inventariseren van het vooraanstaande (excellente) gezondheidsonderzoek in Nederland en vervolgens een selectie daaruit van het translationeel onderzoek. Een systematische inventarisatie zou bijvoorbeeld kunnen inhouden het screenen van enkele toptijdschriften, zoals *The New England Journal of Medicine* en *The Lancet* op translationeel onderzoek van Nederlandse onderzoekers. Een vraag als ‘Op welke gebieden vindt succesvol translationeel onderzoek plaats in Nederland, terwijl andere landen achterblijven?’ kan op deze manier op een op het eerste gezicht objectieve manier beantwoord worden. Naar de mening van de RGO zal een dergelijke analyse echter geen compleet beeld opleveren. Veel translationeel onderzoek wordt niet in dergelijke algemene tijdschriften gepubliceerd terwijl het toch waardevol is. Saillant detail is dat om deze reden enkele jaren geleden een nieuw tijdschrift is gestart, *The Journal of Translational Medicine*.

Een alternatief is om niet zelf een inventarisatie uit te voeren, maar om uit te gaan van bestaande rapporten. Het ideaalbeeld van een volledige en systematische inventarisatie van alle onderzoeksgebieden moet daarbij noodgedwongen worden losgelaten. Gezien de ervaringen van de RMW bij zijn recente inventarisatie van het excellente onderzoek in Nederland besloot de RGO niet te kiezen voor het ideaalbeeld, maar gebruik te maken van bestaande rapportages.

De RGO heeft met de volgende bronnen geprobeerd te komen tot een detaillering van het vooraanstaande translationele onderzoek.

- De RGO heeft een eerdere inventarisatie van onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie als basis genomen, te weten de informatie die opgenomen is in het RGO-advies *Onderzoeksagenda medische biotechnologie*.¹ In dit advies staat voor een aantal aandoeningen beschreven aan welke technologieën in Nederland onderzoek wordt gedaan (Tabel 1 in bijlage F van het huidige advies). Een groot deel van de in de *Onderzoeksagenda medische biotechnologie* beschreven technologieën past in de categorie ‘translationeel onderzoek’.
- Recent gehonoreerd translationeel onderzoek is aan de boven beschreven matrix toegevoegd. Het gaat hierbij om projecten van de klinisch-weten-

schappelijke onderzoekprogramma's en het programma Translationeel Gene-therapeutisch Onderzoek van ZonMw, het klinisch gerelateerde onderzoekprogramma van KWF Kankerbestrijding, het *bottom-up* en *top-down* programma en het Celtherapie Programma van de Nederlandse Hartstichting. Door hierbij uitsluitend te kiezen voor gehonoreerde voorstellen komt de RGO tegemoet aan de wens van de minister een overzicht van excellent onderzoek te krijgen.

- Op dezelfde wijze zijn de doelstellingen van de BSIK consortia en CTMM en TIPharma geanalyseerd en toegevoegd aan de matrix.
- De RGO heeft bekeken of de nieuwe citatieanalyse van de UMC's informatie geeft over translationeel onderzoek. Het beeld uit deze analyse is dat het onderzoek aan de UMC's over de gehele linie van hoge kwaliteit is en dat het toponderzoek in Nederland tenminste gelijkwaardig is aan het toponderzoek in de wereld. Uit de citatieanalyse is echter niet te achterhalen welk deel translationeel onderzoek betreft.
- De RGO heeft het advies dat de RMW gedurende dezelfde periode heeft voorbereid kunnen raadplegen. Om gegronde redenen heeft de RMW er van afgezien een gespecificeerd overzicht te geven van onderzoeksgroepen en onderzoekers die als excellent kunnen worden beschouwd.¹³ Het was dus niet mogelijk het translationele onderzoek uit deze bron te identificeren.

3.3 Conclusie

De raadpleging van bestaande bronnen heeft geresulteerd in een matrix die het translationele onderzoek in Nederland ordent naar aandoening en naar technologie (bijlage F). Hieruit komt het beeld naar voren dat in Nederland veel translationeel onderzoek plaatsvindt naar kanker, hart- en vaatziekten en infectie-ziekten. De overheid, ZonMw en de charitatieve instellingen financieren overwegend translationeel onderzoek op deze gebieden. Uit de gebruikte bronnen bleek tevens dat in de Onderzoeksagenda medische biotechnologie aandoeningen ontbreken waarnaar in Nederland wel translationeel onderzoek plaatsvindt. Dit geldt onder andere voor aandoeningen van het maag-darmstelsel. Zo is bijvoorbeeld Inflammatory Bowel Disease een aandachtspunt binnen TIPharma en is er een BSIK-programma specifiek gericht op coeliakie, voor translationeel onderzoek op het gebied van de diagnostiek. Ook op het gebied van de neurologie vindt translationeel onderzoek plaats dat niet is opgenomen in het advies Onderzoeksagenda medische biotechnologie, met name onderzoek naar neurodegeneratieve aandoeningen. De RGO is van mening dat de matrix een betrouwbare indicatie geeft van de activiteiten op de gebieden die besproken zijn in het advies Onder-

zoeksagenda medische biotechnologie. Van disciplines die niet in dat advies aan de orde kwamen, met name de neurologie en maag-lever-darmziekten, kan de RGO geen uitspraak doen over de omvang van de onderzoeksactiviteiten. Bijlage F geeft dus geen volledig beeld van het vooraanstaande translationele onderzoek in Nederland.

Bij deze resultaten zijn nog enkele andere kanttekeningen te plaatsen. De inventarisatie is uitgegaan van onderzoeks, dat wil zeggen van programma's waaruit het translationele onderzoek wordt gefinancierd. Voor dit onderzoek zijn vele financieringsbronnen in diverse geldstromen, waaronder de eerste geldstroom en een reeks van charitatieve fondsen. Daarmee onttrekt een deel van het translationeel onderzoek zich aan het zicht. Een tweede kanttekening is dat de analyse geen recht kan doen aan de sterke dynamiek in het medisch wetenschappelijk onderzoek.

De vraag aan de RGO was om een specificatie te geven van het algemene beeld dat Nederland een positie heeft die goede kansen biedt voor nieuwe klinische toepassingen en daaraan gerelateerde bedrijvigheid. De conclusie van deze poging is dat deze vraag slechts zeer globaal kan worden beantwoord en dat in Nederland op zeer veel terreinen vooraanstaande onderzoekers en onderzoeksgroepen translationeel onderzoek uitvoeren. Alles overziend is een specificatie naar aandoeningen minder zinvol dan een specificatie van de factoren die bepalend zijn voor de (internationale) positie van Nederland op het gebied van translationeel onderzoek. Het volgende hoofdstuk gaat daar nader op in.

De vraag naar klinische toepassingsgebieden waar op relatief korte termijn doorbraken te verwachten zijn is nog minder specifiek te beantwoorden. Bij de enorme nationale en internationale dynamiek van het translationele onderzoek kunnen zich in feite in alle klinische onderzoeksgebieden belangrijke doorbraken aandienen. Dergelijke doorbraken zijn soms wel door insiders in het desbetreffende gebied te voorzien, maar zullen, mede gezien het sterk competitieve karakter en de financiële en reputatie belangen die er vaak mee gemoeid zijn, meestal toch een verrassingskarakter hebben. Daarom is in de praktijk veel belangrijker om optimale condities voor grensverleggend translationeel onderzoek te creëren over een grote breedte, dan een poging te doen doorbraken op een aantal beperkte en strak omschreven terreinen te stimuleren. Een dergelijke lijn, het creëren van optimale condities van translationeel onderzoek, waarbij stimulering hooguit zeer brede klinische domeinen betreft, zien we ook in de voor ons relevante buitenlandse voorbeelden. Hoe die gunstige condities voor translationeel onderzoek zouden kunnen worden versterkt komt in hoofdstuk 4 aan de orde.

Gunstige en belemmerende factoren voor translationeel onderzoek

Nederland heeft een sterke positie op het gebied van translationeel onderzoek, maar die positie is niet vanzelfsprekend. Succescondities moeten worden veilig gesteld; belemmerende factoren zoveel mogelijk weggenomen.

4.1 Succescondities

De sterke positie van Nederland op het gebied van translationeel onderzoek is te danken aan een samenspel van factoren. Een heel belangrijke factor is de vorming van de UMC's en van instellingen zoals het NKI, waarin klinische en niet-klinische onderzoekers letterlijk in elkaars nabijheid verkeren en in één organisatorische eenheid functioneren. Er zijn mogelijkheden om biobanken op te bouwen, inclusief de noodzakelijke follow-up gegevens van patiënten en personen uit de algemene bevolking. En er zijn verschillende financierings initiatieven, zoals in het verleden het belangrijke stimuleringsprogramma gezondheidsonderzoek en de inspanningen van KWF Kankerbestrijding.

Het is niet vanzelfsprekend dat Nederland deze sterke positie zal behouden. In veel andere landen met een sterke onderzoeksoriëntatie zijn of worden belangrijke initiatieven ontwikkeld om het translationele onderzoek te versterken. In bijlage D worden voorbeelden uit onder meer Zweden, Duitsland, Canada en de Verenigde Staten besproken. Daarnaast tekent zich een aantal interne belemme-

ringen voor het translationele onderzoek af, bijvoorbeeld op het gebied van de onderzoeksfinanciering en de wet- en regelgeving. Om onze sterke positie te handhaven is dus gericht beleid nodig, zowel van de overheid, als van de kennisinstellingen en de intermediaire organisaties. In dit hoofdstuk zullen de belangrijkste succescondities voor translationeel onderzoek worden besproken, geordend voor de volgende vijf terreinen:

- onderzoekers,
- infrastructuur,
- financiering,
- commerciële bedrijvigheid en
- wet- en regelgeving.

Veel van de succescondities op de bovenstaande terreinen hebben algemene geldigheid voor de hele kennisketen in het gezondheidsonderzoek, van fundamenteel tot maatschappelijk toegepast onderzoek. In alle onderzoek draait het om de combinatie van uitstekende onderzoekers, een adequate infrastructuur, en een passende en betrouwbare financiering. Die combinatie is bepalend voor het creëren van kansen voor innovatie, terwijl de laatste twee terreinen, commerciële bedrijvigheid en wet- en regelgeving, bepalend zijn voor het versnellen van het proces vanaf innovatie tot markt en toepassing.

Voor elk van deze terreinen zullen kort de huidige gunstige condities en belemmeringen worden geschetst en bij een aantal zullen aanbevelingen worden geformuleerd. Bij die aanbevelingen zal het accent liggen op datgene wat specifiek is voor het translationele onderzoek. De aanbevelingen richten zich grotendeels tot de overheid, maar op een aantal plaatsen ook tot de onderzoeksinstellingen en intermediaire organisaties. Tevens zal op een aantal plaatsen worden verwezen naar de internationale context.

4.2 Onderzoekers

Translationeel onderzoek bestaat bij gratie van intensieve samenwerking tussen goed opgeleide klinici en goed opgeleide onderzoekers uit de meer fundamentele disciplines die over en weer elkaars taal voldoende spreken. Hoewel deze paragraaf in grote lijnen betrekking heeft op al deze onderzoekers, zal de focus toch vooral liggen op de klinische onderzoekers. Achtereenvolgens komen drie aspecten aan de orde: opleiding; het spanningsveld tussen klinische praktijk en onderzoekstijd; het vinden en behouden van talent.

4.2.1 Opleiding

De opleiding van Nederlandse artsen legt een goede basis voor translationeel onderzoek. In alle acht artsopleidingen in Nederland is tegenwoordig beduidend meer ruimte voor wetenschappelijke vorming dan in het verleden het geval was. De meeste artsen in opleiding doen ook eigen ervaring op met wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast is met name de laatste jaren in vrijwel alle opleidingen ruimte gecreëerd voor excellente en gemotiveerde studenten om binnen of naast hun opleiding geneeskunde een wetenschappelijke opleiding te volgen. Dat gebeurt in verschillende vormen van een extra Master of Sciences programma. In deze studies krijgen studenten geneeskunde en studenten biomedische wetenschappen de kans om na de bachelorfase basisarts én tevens wetenschappelijk onderzoeker te worden. In die opleiding moeten nieuwe ontwikkelingen in het translationele onderzoek aan de orde komen, zoals de ontwikkeling van biomarkers en imaging technieken.

Wetenschappelijk onderzoek is ook een vast onderdeel van de vervolgopleiding tot specialist. Een belangrijke stimulans hierin is het Agiko programma (Assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) van ZonMw, een concept dat ook buiten ZonMw navolging heeft gekregen. Het Klinische Fellow programma van ZonMw biedt recent gepromoveerde medisch specialisten, sociaal geneeskundigen en (verpleeg)huisartsen de mogelijkheid een eigen, bij voorkeur academische, onderzoekslijn op te zetten of uit te bouwen. Sinds 1996 zijn bij ZonMw 209 Agiko en 37 Klinische Fellow aanvragen gehonoreerd van aanvragers in diverse disciplines.¹⁴ Het Agiko programma van ZonMw heeft geleid tot eigen Agiko modellen binnen de acht UMC's, gefinancierd door de UMC's zelf. Charitatieve fondsen als de Hartstichting en KWF Kankerbestrijding hebben vergelijkbare persoonsgerichte subsidievormen voor klinici die een brugfunctie tussen kliniek en onderzoek vervullen, te weten het Dr. E. Dekker-programma bij de Hartstichting en de fellowships van KWF Kankerbestrijding.

Uit de recente aanzienlijke stijging van de aantallen promoties bij de universitair medische centra (van 702 in 2002 tot 991 in 2006, opgave door de UMC's, april 2007) mag voorzichtig worden geconcludeerd dat het gerichte beleid van deze instellingen om (aanstaande) artsen enthousiast te maken voor onderzoek en te laten promoveren, in combinatie met het stimuleringsbeleid vanuit ZonMw en een aantal collectebusfondsen, resultaat oplevert.¹⁵ De NFU meldt dat ongeveer 50% van de proefschriften bij UMC's door artsen is geschreven. Dat betekent dat 15-20% van de recentere generaties artsen promoveert.

Internationaal gezien wordt het belang van goed opgeleide klinisch onderzoekers algemeen erkend. In vergelijking met andere landen springt Zweden eruit als het land met de meeste wetenschappelijk onderlegde artsen: 25 procent van de artsen is gepromoveerd.¹⁶ Uit de buitenlandse rapportages (bijlage D) kan men concluderen dat Nederland in relatief gunstige omstandigheden verkeert waar het de kwaliteit van de (klinisch) onderzoekers betreft. Canada, de Verenigde Staten en Groot-Brittannië zijn echter bezig hun positie te versterken. De Verenigde Staten en recentelijk ook Canada hebben flink geïnvesteerd in gezondheidsonderzoek en de opleiding van onderzoekers (bijlage D).

Aanbevelingen

- 1 Bij de vormgeving van de artsopleiding in de nieuwe Bachelor-Master structuur is het van belang de ruimte voor wetenschappelijke vorming voor alle studenten te handhaven en liefst uit te breiden. Excellente studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen moeten worden gestimuleerd en gefaciliteerd (studiefinanciering, MD-PhD-trajecten) om de artsopleiding te combineren met een onderzoekersopleiding.
- 2 Handhaving van het opleidingsniveau van klinisch onderzoekers is een basisvoorwaarde voor het translationele onderzoek. Daarom adviseert de RGO het Agiko programma bij ZonMw tenminste te handhaven en liefst uit te breiden, en in ieder geval het programma voor klinische fellowships te versterken.

4.2.2 *Spanningsveld tussen onderzoek -en kliniek*

Het veiligstellen van voldoende onderzoekstijd voor getalenteerde gepromoveerde klinici is van vitaal belang voor het translationele onderzoek. Dat was niet alleen de conclusie van de rondetafelconferentie ter voorbereiding van dit RGO-advies. Ook de internationale visitatiecommissie die in 2005 het onderzoeksmangement en -beleid van de universitair medische centra evalueerde, gaf dit als meest urgente aanbeveling.¹⁷ Deze aanbeveling stoelt op ervaringen uit het buitenland. In veel academische ziekenhuizen in de Verenigde Staten is het gebruikelijk dat klinici-onderzoekers gedurende een deel van het jaar klinisch werkzaam zijn en de overige tijd kunnen wijden aan wetenschappelijk onderzoek. In Nederland is een dergelijke situatie uitzondering. Dit heeft mogelijk ten dele te maken met organisatie en logistiek binnen klinische afdelingen, maar in veel gevallen ook met de hoge druk van de patiëntenzorg. Deze laatste hangt weer samen met de wijze van financiering en de inrichting van de zorg en in een

aantal gevallen ook met een schaarste aan specialisten op het desbetreffende gebied.

Er zijn diverse mogelijkheden om artsen hun laboratorium- en/of onderzoeksvaardigheden te laten onderhouden, in de eerste plaats door structureel ingeroosterde onderzoekstijd naast de tijd voor de klinische verplichtingen. Andere belangrijke aspecten zijn gelegenheid bieden tot sabbaticals, roulerend werken in laboratorium en kliniek, en tijd voor congresbezoek. Daarbij kan binnen een academische medisch specialistische staf ook gedacht worden aan functie-differentiatie, waarbij de op research georiënteerde klinici structureel ruimte krijgen voor het verrichten van research naast en in aanvulling op hun klinische zorgtaken. Overigens moet worden opgemerkt dat een analoge analyse kan worden gemaakt voor de extramuraal werkzame geneeskundige vakgebieden, zoals de huisartsgeneeskunde en de sociale geneeskunde.

Aanbeveling

- 3 De RGO adviseert voorwaarden te scheppen om onderzoekstijd voor talentvolle klinici-onderzoekers veilig te stellen. Daartoe is een goed samenspel tussen partijen nodig, mede omdat dit niet alleen een verantwoordelijkheid van de UMC's is. De UMC's zouden zich moeten beraden op het zodanig inrichten van de verdeling van klinische taken, dat er substantiële onderzoekruimte voor excellente onderzoekers ontstaat. Wellicht kan een oriëntatie in bijv. de VS en een aantal Scandinavische landen daarbij behulpzaam zijn.

Bij het bepalen van het aantal op te leiden specialisten moet rekening worden gehouden met een belangrijke onderzoekstaak bij een deel van de medisch specialisten.

4.2.3 *Het aantrekken en behouden van talent: loopbaanperspectief*

Het bieden van een aantrekkelijk en betrouwbaar loopbaanperspectief aan excellente onderzoekers is een actueel onderwerp in het gehele Nederlandse en internationale wetenschapsbeleid. Onder meer de commissie Dynamisering (2006) heeft hier behartenswaardige aanbevelingen over gedaan, waaronder de aanbeveling meer vaste posities binnen het (para-)universitair systeem mogelijk te maken voor jong talent dat bewezen heeft succesvol te zijn.¹² Na de promotie staan velen voor de keuze om verder te investeren in een wetenschappelijke loopbaan, dan wel een andere route te kiezen. Juist voor getalenteerde onderzoekers zijn er

vaak aantrekkelijke andere mogelijkheden dan een wetenschappelijke loopbaan in Nederland. Om voor de wetenschap in Nederland te kiezen is beschikbaarheid van plaatsen in excellente, stimulerende onderzoeksomgevingen een eerste vereiste. Daartoe is een ruimere beschikbaarheid van eerste en tweede geldstroommiddelen noodzakelijk.¹² De inzet van aardgasbaten in grote programma's met een in principe beperkte looptijd creëert wel werkgelegenheid voor postdoc's, maar draagt weinig bij aan een duurzaam loopbaanperspectief voor jong talent.

Naast deze algemene aspecten van loopbaanperspectief zijn er ook aspecten die vooral voor het translationele onderzoek gelden. Het meest in het oog springende daarvan is het hierboven geschetste spanningsveld tussen klinisch werk en onderzoek. Een ander aspect is het veilig stellen van een goede aansluiting tussen opleiding en loopbaan. De Agiko en Klinische Fellow programma's vormen daar een goede basis voor. De praktijk wijst echter uit dat het moeilijk is om klinici met talent voor wetenschappelijk onderzoek te behouden voor onderzoek. Uit de recente evaluatie van het Agiko programma blijkt dat een aanzienlijk deel van de opgeleide Agiko's na voltooiing van de medische specialisatie uitstroomt naar perifere ziekenhuizen.¹⁸ Een reden hiervoor is dat de UMC's klinici met onderzoekservaring in onvoldoende mate een positie kunnen aanbieden waarin zij onderzoek kunnen combineren met de kliniek. Structureel ingeroosterde tijd voor onderzoek zou daar verandering in kunnen brengen. Ook het verschil in beloning tussen klinici in de UMC's en de perifere ziekenhuizen speelt wellicht een rol. De indruk is dat het rendement van Klinische Fellow programma's in dit opzicht (behoud van de clinicus-onderzoeker voor de wetenschap) hoger is dan het Agiko programma.

Het probleem van het carrièreperspectief van translationele onderzoekers is niet uniek voor Nederland. In Canada heeft men geconstateerd dat het moeilijker is geworden voor artsen in opleiding en andere gezondheidswerkers om zich te bekwamen in het doen van (klinisch) onderzoek, onder andere door de lange tijd die vereist is voor de onderzoekstraining. De keuze voor een carrière in het klinisch onderzoek is daar minder aantrekkelijk geworden. De oplossing zoekt men in de vorming van centra (fysiek zowel als virtueel) voor klinisch onderzoek waarin onderzoekers uit meerdere disciplines samenwerken aan een gemeenschappelijk onderwerp (bijlage D). In Nederland kennen we dit soort centra al in de vorm van UMC's. In de VS ontwikkelt NIH in het kader van het *Clinical and Translational Science Awards* programma duidelijke carrières voor translationele onderzoekers, in de verwachting dat daardoor de kwaliteit van het onderzoek zal toenemen. Ook de Finse Research Council for Health heeft een programma om carrières in het klinisch onderzoek aantrekkelijk te maken en internationaal voor-

aanstaande onderzoekers te behouden. De Zweedse innovatiestrategie rept zelfs van het recruterende van expertise uit het buitenland, met daarbij de kanttekening dat dat een kostbare oplossing is.¹⁹ Mocht Nederland willen inzetten op een *brain gain*, dan zullen wij dus de concurrentie moeten aangaan met andere landen, die eveneens hun beste translationele onderzoekers koesteren. Zowel voor het behoud van Nederlandse onderzoekers als voor het aantrekken van (buitenlandse) onderzoekers in deze mondiale “battle for brains”²⁰ is een goed carrièreperspectief een vereiste.

Een aspect waarover de meningen uiteenlopen, is het spanningsveld tussen loopbaan en gewenste levensloop. Sommigen vinden dat excellent onderzoek een maximale inzet eist. De toponderzoekers zijn diegenen die bereid zijn zo’n inzet te leveren en hun levensloop daar op in te richten. Anderen menen dat het potentieel aan goede (klinisch) onderzoekers beter benut kan worden als maatregelen genomen worden om een gezinsleven te combineren met een loopbaan in het onderzoek.²¹ Diverse maatregelen zijn denkbaar, zoals kinderopvang, korter werken en/of een flexibele werkweek. De internationale visitatiecommissie van de UMC’s heeft op dit soort maatregelen aangedrongen.¹⁷

Aanbeveling

- 4 Voor het creëren van een betrouwbaar loopbaanperspectief voor getalenteerde onderzoekers is uitbreiding van de eerste en tweede geldstroom, zoals geschetst door de commissie Dynamisering, noodzakelijk. Daarbij gaat het met name om het creëren van meer vaste posities en carrièreperspectief vanuit de eerste geldstroom en het uitbreiden van de persoonsgerichte talentinstrumenten in de tweede geldstroom. Dit is een noodzakelijke voorwaarde voor de UMC’s, om voldoende vrijgestelde onderzoekstijd voor klinisch onderzoekers te kunnen scheppen en het klinisch onderzoekstalent te behouden.

4.3 Infrastructuur

Bij infrastructuur voor translationeel onderzoek moeten in ieder geval vier grote onderwerpen aan de orde komen.

Ten eerste moet de *organisatie* van het onderzoek zodanig zijn dat de klinische onderzoekers en de andere disciplines makkelijk tot samenwerking kunnen komen. Ten tweede is de beschikbaarheid van goed gedocumenteerd lichaamsmateriaal en de bijbehorende follow-up gegevens in *cohort-biobanken* onmis-

baar. Ten derde: evenals in het meer funderende onderzoek in de levenswetenschappen wordt vooruitgang in het translationele onderzoek in hoge mate bepaald door nieuwe ontwikkelingen in de onderzoekstechnologie. De beschikbaarheid van nieuwe *apparatuur en software*, en van mensen die die technologie goed kunnen toepassen cruciaal. Als vierde voorwaarde komt ten slotte de noodzaak van *proefdieronderzoek* aan de orde.

4.3.1 Onderzoeksorganisatie

Translationeel onderzoek gedijt in een omgeving waar patiënten en laboratorium, en klinici en niet-klinische onderzoekers in elkaars nabijheid verkeren. Die situatie is in de UMC's gerealiseerd. Deze combinatie van patiëntenzorg en onderzoek in één gebouw of complex én in een organisatie is internationaal gezien vrijwel uniek. Buitenlandse waarnemers noemen die nauwe interactie tussen faculteit en academisch ziekenhuis als sterkte van Nederland.¹⁷

In verschillende landen vinden ontwikkelingen plaats die sterk doen denken aan de vorming van universitair medische centra (bijlage D). Zo heeft het Duitse Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, vergelijkbaar met het Nederlandse ministerie van OCW) het initiatief genomen tot een groot stimuleringsprogramma, getiteld *Förderung von Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IBF)*. Het doel van dit programma is de versterking van klinisch en translationeel onderzoek. Een belangrijk onderdeel hiervan is de infrastructurele versterking van de banden tussen kliniek en basale wetenschappen. Ook de Canadese plannen voor Clinical Research Centers vertonen grote overeenkomsten met de bestaande situatie in de Nederlandse universitair medische centra:

- het bijeenbrengen van onderzoekers uit de basale wetenschappen en klinici;
- opslag en gebruik van materiaal uit biobanken en klinische databestanden;
- specifieke laboratoriumvoorzieningen, zoals EEG, MRI, PET, faciliteiten voor radiochemische synthese, faciliteiten voor gedragsonderzoek en dergelijke;
- ondersteuning door technici, experts in informatietechnologie, gespecialiseerde verpleegkundigen etc.;
- een rol in de opleiding van onderzoekers.

Het Amerikaanse NIH denkt in dezelfde richting. Men verwacht ook daar dat de fysieke bundeling van kennis en middelen in expertcentra het translationeel onderzoek zal versnellen.

Het contact tussen klinische en niet-klinische onderzoekers binnen een UMC is een belangrijke voorwaarde voor het translationele onderzoek, maar is op zichzelf niet voldoende. Ofschoon er UMC's zijn die een Clinical Research Unit hebben of gaan opzetten, is de ondersteuning voor fase I en II trials niet in alle UMC's standaard voorhanden. Er blijkt behoefte te bestaan aan een goede infrastructuur voor fase I en II studies, om klinisch onderzoek slagvaardig en volgens Good Clinical Practice richtlijnen te kunnen uitvoeren. Het gaat hier om het totaal van datamanagement, trial management, monitoring van de kwaliteit van data (conform de EU richtlijn) en statistische ondersteuning. Dit moet niet de vorm krijgen van een centrale voorziening, maar een netwerkstructuur waarin de verschillende academische onderzoekscentra met elkaar samenwerken en afstemmen. Het belang van zo'n netwerk voor klinisch geneesmiddelenonderzoek is al eerder onderstreept door de KNAW.²²

In het kader van het European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI) is Nederland actief betrokken bij de opzet van het European Advanced Translational Research Infrastructure In Medicine (EATRIS). Er wordt binnen ESFRI ook gewerkt aan een Europese Infrastructuur voor Klinische Trials en Biotherapy (ECRIN), maar in dat netwerk is Nederland op dit moment niet vertegenwoordigd. Een netwerk en multicenter studies vereisen standaardisatie en harmonisatie in bijvoorbeeld meetapparatuur, protocollen, data formats en data uitwisseling.

De UMC's hebben een duidelijke concentratie en profilering van onderzoeksdomeinen in gang gezet, in de context van samenwerkingsverbanden zoals CTMM, initiatieven van het Regieorgaan Genomics en het Parelsnoer initiatief (zie 4.3.2). Krachtige voortzetting van deze profilering is van belang voor de herkenbaarheid van het Nederlandse toponderzoek om daarmee de positie in de internationale onderzoekscompetitie verder te versterken.

Aanbeveling

- 5 Voor het in stand houden en versterken van de infrastructuur ter ondersteuning van translationeel onderzoek, in het bijzonder fase I en II multicenter studies is gerichte financiering nodig. Deze kan het karakter hebben van een afzonderlijke regeling, vergelijkbaar met de SKE (Subsidieprogramma KennisExploitatie) regeling waarmee een aantal instellingen *Technology Transfer Offices* (TTO) heeft kunnen inrichten. Een andere mogelijkheid hiertoe is

deze financiering onderdeel te maken van een programma translationeel onderzoek zoals voorgesteld in aanbeveling 7.

4.3.2 Cohort-biobanken

Eén van de kenmerken van translationeel onderzoek is dat het gebaseerd is op of gebruik maakt van patiëntengegevens, meestal in combinatie met humaan lichaamsmateriaal. De omstandigheden voor het verzamelen van lichaamsmateriaal en follow-up gegevens van patiënten en van personen uit de algemene bevolking zijn in Nederland zeer gunstig. In Nederland is een lange ervaring met het opzetten en onderhouden van cohort-biobanken, zowel in de algemene populatie als bij patiënten-groepen*. Behalve de goede registratie is ook de stabiliteit van Nederlandse populaties een belangrijke factor voor de kwaliteit van de cohort-biobanken. ‘De Nederlander’ blijft lang op dezelfde plaats wonen, maar is overigens ook na verhuizing bijna altijd weer goed ‘terug te vinden’.

Samenwerking tussen UMC’s en de overige ziekenhuizen is van belang bij het opzetten en uitbreiden van cohort-biobanken, omdat follow-up van patiënten na diagnostiek of behandeling vaak buiten het UMC plaatsvindt. Patiëntenverenigingen kunnen toenemend een rol spelen bij het tot stand brengen van biobanken.^{23,24} Voor bepaalde zeldzame aandoeningen wordt reeds een cohort-biobank opgezet door de patiëntverenigingen. Ook KAN hier gewezen worden op de mogelijkheden om de gegevensbestanden in huisartsenregistraties te verrijken met goed gedocumenteerd lichaamsmateriaal.

Sleutelvoorwaarden voor optimaal gebruik van cohort-biobanken zijn voldoende schaalgrootte, kwaliteit en uniformiteit van gegevens en van materiaalopslag, en heldere toegangsregelingen. Op elk van deze aspecten is nog vooruitgang te boeken, zoals beschreven in het KNAW advies *Multifactoriële aandoeningen in het genomics tijdperk*.² Dat is ook noodzakelijk, omdat in een aantal andere landen biobanken in voorbereiding zijn of zijn gestart met een aanzienlijk grotere omvang dan wat in Nederland beschikbaar en mogelijk is. Zo is in Groot-Britannië in 2003 het ambitieuze Biobankproject gestart, dat in de loop van twintig jaar materiaal van 500 000 personen hoopt te verzamelen. Ook Australië heeft recent besloten om een zeer uitgebreide biobank op te zetten. De KNAW heeft onlangs

* Hier wordt de term “cohort-biobanken” gebruikt om aan te geven dat het altijd gaat om een combinatie van systematisch verzameld biologisch materiaal en daaraan gekoppelde individuele follow-up gegevens van patiënten dan wel personen uit de open populatie.

geadviseerd te investeren in grootschalige algemene biobanken om beter onderzoek te kunnen doen naar chronische multifactoriële aandoeningen.² Een goed voorbeeld is het recente Parelsnoer initiatief van de gezamenlijke UMC's. Daarin combineren de deelnemers voor een aantal belangrijke ziektebeelden hun patiëntenmateriaal en bijbehorende follow-up gegevens, waardoor een wetenschappelijk veel productievere schaalgrootte wordt bereikt dan met kleinere, losstaande biobanken. De recente financiering van het Parelsnoer initiatief uit het Fonds Economische Structuurversterking is in dit opzicht een belangrijk positief signaal.

Aanbeveling

- 6 Voor het opstarten en het instandhouden van cohort-biobanken is afzonderlijke financiering vereist. Voor de instandhoudingskosten wanneer de biobank eenmaal productief is, is hetzij rechtstreekse subsidie vereist, hetzij een kostendekkende financiering via de onderzoeksprojecten waarin gebruik wordt gemaakt van de gegevens en het materiaal van de biobank. Bij financiering van opbouw en instandhouding kunnen eisen worden gesteld aan de toegankelijkheid van de bank voor andere onderzoekers.

4.3.3 *Apparatuur en expertise basisdisciplines*

Het biomedische onderzoek, inclusief het translationele onderzoek, is in toenemende mate afhankelijk van technologische innovatie. De aanwezigheid van de modernste apparatuur voor het moleculaire onderzoek, inclusief imaging en in-vitro diagnostiek, bepaalt mede de kansen op het genereren van vernieuwende kennis. Een goed gebruik van deze apparatuur vergt toenemend gespecialiseerde kennis en vaardigheden. Het gaat dus meestal om een combinatie van apparatuur en mensen. Daarbij gaat het enerzijds om de voortdurende vernieuwing van apparatuur die iedere kennisinstelling nodig heeft, en die een aanzienlijk beslag legt op onderzoeksbudgetten van bijvoorbeeld UMC's. Daarnaast gaat het om echt grote investeringen, die het onderzoeksbudget van afzonderlijke instellingen te boven gaat, en die vaak ook niet overal aanwezig hoeven te zijn. Een voorbeeld daarvan zijn de 7 Tesla MRI-apparaten, waarvan er in Nederland voorlopig twee zullen worden geplaatst. Deze worden gefinancierd uit het NWO BIG-programma.

4.3.4 *Proefdieren*

Diermodellen met een goede voorspellende waarde voor menselijke aandoeningen zijn van groot belang in het translationele onderzoek, zolang er nog geen alternatieven zijn die proeven met deze dieren kunnen vervangen. Doordat het de laatste jaren mogelijk is geworden om proefdieren te ontwikkelen waarvan ziekten en afwijkingen een sterke overeenkomst vertonen met die bij mensen, zijn proefdieren steeds belangrijker voor onderzoek naar ziekten bij mensen. Het blijft overigens steeds nodig om nieuwe en betere diermodellen te ontwikkelen, omdat met enige regelmaat blijkt dat bestaande modellen een minder goede voorspeller zijn dan eerder gedacht.^{9,10} Als diermodellen beschikbaar zijn waarin specifieke kenmerken van het klinisch ziektebeeld tot uiting komen, dan kunnen deze gebruikt worden bij de selectie van potentiële farmaca. De huidige structuur van onderzoeksfinanciering biedt evenwel onvoldoende ruimte voor het in stand houden van klinisch relevante diermodellen door middel van doorfokken. Dit is een arbeidsintensieve en kostbare aangelegenheid. Subsidies moeten de werkelijke kosten van proefdieren vergoeden.

4.4 **Financiering**

In het voorgaande is financiering al herhaaldelijk aan de orde geweest. Deze paragraaf geeft een overzicht van de belangrijkste financieringsbronnen voor het translationele onderzoek.

4.4.1 *Fonds Economische Structuurversterking (FES)*

De stimulering van translationeel onderzoek vanuit de overheid verloopt in belangrijke mate via tijdelijke impulsen uit het Fonds Economische Structuurversterking (FES), waaruit onder andere de voortzetting van vroegere BSIK-projecten worden gefinancierd. Een aanzienlijk deel van de BSIK-projecten binnen het thema Gezondheids-, voedings-, gen-, en biotechnologische doorbraken betreft translationeel onderzoek. Daarnaast worden ook het eerder genoemde Parelsnoer-initiatief, de consortia TIPharma, het CTMM en naar verwachting het BioMedical Materials Program (BMM), waarin translationeel onderzoek plaatsvindt, uit het FES gefinancierd. Deze tijdelijke impulsen kunnen een grote bijdrage leveren aan kennisontwikkeling en bedrijvigheid op de desbetreffende gebieden. Daarbij verdient het borgen van de wetenschappelijke kwaliteit van deze incidentele investeringen extra aandacht.^{12,25} Voor het creëren van sterke

innovatie in Nederland is echter ook structurele financiering nodig. Met structurele financiering van translationeel onderzoek wordt bedoeld de financiering van loopbanen van translationele onderzoekers, de financiering van specifieke faciliteiten voor translationeel onderzoek en de financiering van specifieke stimuleringsprogramma's. De door de AWT bepleite vorming van een fonds uit de aardgasbaten zou hiervoor een geschikt instrument zijn.²⁶

4.4.2 *Universitair medische centra*

In Nederland vindt translationeel onderzoek bij uitstek binnen de UMC's plaats. Dergelijk onderzoek is inmiddels, evenals alle andere onderzoek in de UMC's, voor meer dan de helft van zijn financiering afhankelijk van externe geldbronnen. Interne geldbronnen voor translationeel onderzoek in de UMC's zijn van oudsher de rijksbijdrage en de academische component. Daarnaast bestond er in de specialistenopleiding ruimte voor klinisch onderzoek en kon bij zorgvuldig beleid in de reguliere patiëntenzorg enige ruimte voor translationeel onderzoek worden gevonden. De huidige krappe financiering van patiëntenzorg en opleiding laten geen enkele speelruimte meer voor translationeel onderzoek. Dat betekent dat voor de financiering van translationeel onderzoek geëxpliciteerd beleid noodzakelijk is*.

4.4.3 *Bedrijfsleven*

De bestedingen aan wetenschappelijk onderzoek in Nederland, uitgedrukt als percentage van het BNP, liggen onder het Europese gemiddelde, en ver onder die van bijvoorbeeld de Verenigde Staten en Japan. Terwijl de bestedingen uit publieke middelen, ondanks achteruitgang, iets boven deze andere landen liggen, blijven R&D bestedingen uit het bedrijfsleven ver achter.²⁸ Het rapport Science, Technology and Innovation in the Netherlands van de ministeries van OCW en EZ geeft hier een heldere analyse van.²⁹ De commissie Dynamisering bepleit een grotere investering vanuit het bedrijfsleven in samenwerking met (para-)universitair onderzoek.¹² De RGO heeft daar in het kader van het onderhavige advies geen toevoeging op.

* In overeenkomst met de conclusie van de NFU: 'marktwerking waar mogelijk, bijzondere bekostiging waar nodig'.²⁷

4.4.4 Specifieke stimuleringsprogramma's

De financieringsmogelijkheden voor translationeel onderzoek uit de bestaande programma's in de tweede geldstroom zijn beperkt. Translationeel onderzoek sluit vaak niet goed aan bij het Open Programma Gezondheidsonderzoek van ZonMw*, waarin het meest vernieuwende onderzoek wordt gehonoreerd. Door de aard van het translationele onderzoek moet in translationele onderzoeksprojecten ook werk worden verzet dat niet zo uitdagend is. Bijvoorbeeld, het karakteriseren en opschalen van een cellijn is in translationele trajecten vaak een vereiste. Wie dit voor elkaar krijgt, levert een prima prestatie, maar zal het werk niet terug zien in een toonaangevend tijdschrift. Buiten het Open Programma kent ZonMw nog het programma Genterapeutisch translationeel onderzoek, dat specifiek gericht is op genterapie. KWF Kankerbestrijding heeft het probleem onderkend en heeft een subsidieprogramma ingesteld dat zich specifiek op translationeel en vroeg-klinisch kankeronderzoek richt. Ook de Nederlandse Hartstichting heeft in samenwerking met het ICIN in 2005 een onderzoekprogramma naar celtherapie opgestart waarin stimulering van translationeel onderzoek een expliciet doel is.

Niet alleen in Nederland zijn er beperkte mogelijkheden voor translationeel onderzoek in bestaande programma's. Ook in Engeland heeft de Academy of Medical Sciences geconcludeerd dat er onvoldoende financieringsmogelijkheden zijn voor *experimental medicine* en alle vormen van klinische trials.⁵

Aanbeveling

- 7 De RGO pleit ervoor de financiering uit het FES ten behoeve van translationeel onderzoek in de toekomst over een beduidend langere periode uit te spreiden. Ook pleit de RGO voor een omvangrijk subsidie programma voor competitief translationeel onderzoek. Daarbij kunnen eisen worden gesteld aan de samenwerking tussen kliniek en laboratorium. Een dergelijk programma zou moeten voorzien in de mogelijkheid om kosten van bijvoorbeeld

* De doelstelling van het Open Programma Gezondheidsonderzoek (OP) van ZonMw is als volgt omschreven: 'Het OP stimuleert wetenschappelijk gezondheidsonderzoek door middel van het verlenen van subsidies. Met dit geld worden telkens hernieuwde prikkels gegeven aan het beste onderzoek, aan de topmensen binnen het veld en aan de meest uitdagende en vernieuwende ideeën van deze mensen. Kortom, investeren in een sterke Nederlandse gemeenschap van gezondheidsonderzoekers waarmee Nederland bijdraagt aan vernieuwing van de wetenschap en verbetering van gezondheid en zorg op langere termijn.'

het gebruik maken van cohort-biobanken, proefdieren of infrastructuur voor fase I en II trials integraal te financieren. Een dergelijk programma is wenselijk naast, en niet in concurrentie met de uitbreiding van de open competitie in de tweede geldstroom zoals recent bepleit in het KNAW advies over biomedisch onderzoek. Die uitbreiding is mede noodzakelijk om het translationele onderzoek in de toekomst van nieuwe en onvoorziene *leads* vanuit de basiswetenschappen te voorzien.

4.5 Versnelling van innovatie naar toepassing

4.5.1 *Stappen van kennis naar toepassing*

In de vorige paragrafen werden achtereenvolgens de onderwerpen onderzoekers, infrastructuur en financiering besproken. De combinatie daarvan is bepalend voor de kansen voor innovatie, ook in het translationele onderzoek. Om de potentie van nieuwe kennis voor toepassing in diagnostiek, therapie en preventie te realiseren, is dan meestal nog een lange weg te gaan. Daarin kan men twee sporen onderscheiden. Wanneer het om kennis gaat die in het publieke domein verder kan worden ontwikkeld en toegepast, zoals bijvoorbeeld een nieuwe methode van gezondheidsbevordering, past dat traject in een opdracht aan bijvoorbeeld ZonMw. Veel kennis kan echter alleen effectief tot toepassing komen langs een traject van publiek-private samenwerking. De belangrijkste stappen daarin zijn het zodanig vastleggen van het intellectuele eigendom dat toekomstig (commercieel) gebruik daarvan kansrijk is, het op basis daarvan verder ontwikkelen van die kennis tot een product met commerciële potentie, en het daadwerkelijk op de markt brengen van dat product. Bij de eerste twee stappen zullen kennisinstellingen vaak een belangrijke rol spelen. De derde stap blijft hier verder buiten beschouwing.

4.5.2 *Intellectueel eigendom*

Het belang van het beschermen van intellectueel eigendom om kennis ook tot daadwerkelijke toepassing te laten geraken, is duidelijk. Voor de grote nieuwe initiatieven zoals TIPharma en CTMM, waarin publiek-private onderzoekssamenwerking wordt gestimuleerd, zijn of worden passende regelingen voor het vastleggen van intellectueel eigendom opgesteld. Voor kennis die in het ‘vrije’ onderzoek in publieke kennisinstellingen wordt gegenereerd is er de laatste jaren in dit opzicht een omslag waar te nemen. Het is nog niet zo lang geleden dat het octrooieren van nieuwe kennis en vindingen in UMC’s en hun voorlopers, de

academische ziekenhuizen en medische faculteiten, ongebruikelijk was. Inmiddels is het tij duidelijk gekeerd, en beschikken alle UMC's over een technology transfer office (TTO). Een belangrijke taak voor deze TTO's is onderzoekers te stimuleren om alert te zijn op de mogelijke toekomstige mogelijkheden voor (klinische) toepassing van nieuwe kennis, en advies te vragen over mogelijke octrooiering. Dergelijke advisering vraagt overigens soms zeer specialistische expertise, die niet in alle instellingen aanwezig kan zijn. Samenwerking tussen instellingen lijkt hier geboden.

Belangrijke vragen die altijd aan de orde zullen komen betreffen het eigendom van het octrooi, de manier waarop het te gelde zal worden gemaakt, en hoe de opbrengsten zullen worden verdeeld. Wanneer het onderzoek in een samenwerkingsverband wordt uitgevoerd, is het van groot belang om hierover vooraf afspraken te maken. Wanneer het octrooi betrekking heeft op kennis die binnen een instelling is ontstaan, zal de desbetreffende kennisinstelling meestal in overleg met de vinders deze vragen beantwoorden. In praktijk blijken er aanzienlijke verschillen te bestaan tussen instellingen in verdeling van opbrengsten tussen vinders, de afdeling van de vinders en de instelling. Gezamenlijke afspraken tussen instellingen hierover zouden de transparantie voor de onderzoekers bevorderen.

4.5.3 *Nieuwe bedrijvigheid*

Voor wat betreft startende bedrijven en spin-offs heeft Nederland, mede dankzij de programma's STIGON en Technostarter, een groeiende kennispositie. Het aantal startende bedrijven is de laatste jaren met een factor drie gestegen.³⁰ Voor complexe biotechnologische benaderingen als gentherapie en tissue engineering zullen in het algemeen kleinere commerciële partijen meer interesse hebben dan grote multinationals. In het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek van ZonMw bijvoorbeeld, zijn alle commerciële partners bij gehonoreerde projecten jonge ondernemingen.

Kennisinstellingen zijn actiever geworden in het 'naar de markt brengen' van beschermd intellectueel eigendom via verkoop, licenties, en het actief ondersteunen van nieuwe bedrijvigheid, al dan niet na een tussenstap in een incubator. In de praktijk ondervinden initiatiefnemers nogal eens problemen met het vinden van risicokapitaal, en met een aantal belemmeringen in de belastingwetgeving. In het regeerakkoord van 7 februari 2007 hebben partijen aangegeven de stap van werknemerschap naar ondernemerschap fiscaal te willen stimuleren en durfkapi-

taalregelingen effectiever te willen inzetten, gericht op een goede toegang tot de kapitaalmarkt voor starters en groeiende bedrijven.³¹ Het ministerie van Economische Zaken heeft een omvangrijk programma Life Sciences en Gezondheid in voorbereiding, waarin het bevorderen van publiek-private samenwerking en ondernemerschap speerpunten zijn.³² Gegeven de bestaande en voorgenomen initiatieven vanuit de overheid om het traject van nieuwe kennis naar toepassing te bevorderen, is de RGO van mening dat hiermee ook voldoende nieuwe kansen voor het translationele onderzoek worden geschapen.

Aanbeveling

- 8 De Raad is van mening dat de UMC's hun activiteiten op het gebied van kennistransfer, zowel voor het translationele als voor het meer fundamentele onderzoek, verder kunnen versterken door intensieve samenwerking en uitwisseling van deskundigheid en van *best practices*, en door het formuleren van gezamenlijke richtlijnen, bijvoorbeeld voor de verdeling van de opbrengsten van octrooien en voor de participatie van medewerkers in *spin-out* activiteiten. De NFU kan een beter afgestemd beleid op dit punt bevorderen.

4.5.4 Stimuleren van kennistransfer

De kennisinstellingen hebben de laatste jaren beleid gevoerd om samenwerking met de industrie te stimuleren en te structureren. Bij vrijwel alle kennisinstellingen is een 'kennistransferbureau' ontstaan dat zich bezig houdt met het bij elkaar brengen van (vertegenwoordigers van) de wetenschap en de industrie. Een punt dat aandacht verdient is het diverse karakter van deze kennistransferbureaus.³³

De financiers Stichting Technische Wetenschappen (STW) en ZonMw stimuleren kennistransfer door een gebruikerscommissie aan te stellen bij de projecten. Bij STW zijn deze gebruikerscommissies vooral gericht op gebruikers vanuit de industrie. Bij ZonMw hebben naast industriële partijen ook artsen, apothekers en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties en/of het kennistransferbureau van de betreffende instelling zitting. De publiek-private samenwerking in TI Pharma, CTMM en in de toekomst wellicht BMM heeft eveneens tot doel de kennistransfer te bevorderen.

Een belangrijk instrument van de EU gericht op kennistransfer en publiek-private samenwerking is het Zevende Kaderprogramma voor onderzoek en ontwikkeling (KP7, bijlage D), waarin voorzieningen zijn opgenomen om het midden-

en kleinbedrijf te stimuleren. EG-Liaison (*SenterNovem*) heeft in de evaluatie van eerdere subsidierondes laten zien dat Nederland in het algemeen meer geld voor gezondheidsonderzoek binnenhaalt uit deze kaderprogramma's dan het er via de Europese Unie aan heeft bijgedragen. Ofschoon dit niet alleen berust op gezamenlijke deelname van *spin-off* bedrijven en universitair medische centra aan de kaderprogramma's, laat het wel zien dat Nederland hier een goede positie heeft.

4.6 Wet- en regelgeving

Nederland beschikt over een ver ontwikkeld stelsel van wet- en regelgeving rond het gezondheidsonderzoek. De belangen en de veiligheid van patiënten, proefpersonen en proefdieren zijn daarin zorgvuldig geregeld. Dat is belangrijk, niet alleen voor de direct betrokkenen, maar ook voor de hele samenleving. Het feit dat het doen van onderzoek met mensen of dieren in Nederland duidelijk geregeld is, wordt door de industrie een sterkte genoemd.

Bij het zoeken naar mogelijkheden voor verbetering en actualisering van de wet- en regelgeving is het van groot belang om de belangen en veiligheid van patiënten, proefpersonen en proefdieren goed veilig te stellen, en tegelijkertijd de voortgang van het onderzoek en het traject naar de toepassing van de resultaten te bevorderen. Vanuit dat perspectief zal in deze paragraaf een viertal onderwerpen kort aan de orde komen. Deze onderwerpen zijn overigens van belang voor het gehele biomedische onderzoek. Omdat ze ook voor het translationele onderzoek van cruciaal belang zijn komen ze toch in dit advies kort aan de orde.

4.6.1 Gebruik van lichaamsmateriaal voor onderzoek

Het belang van biobanken met goed gedocumenteerd lichaamsmateriaal voor translationeel onderzoek is hierboven reeds besproken. In de periode 1999-2001 is de code Goed Gebruik opgesteld door een breed samengestelde commissie van onderzoekers vanuit diverse lidverenigingen van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen en uit onder meer de NPCF (Nationale Patiënten- en Consumenten Federatie). Deze gedragscode voor gezondheidsonderzoek met lichaamsmateriaal wordt nageleefd door wetenschappelijk onderzoekers die gebruik maken van lichaamsmateriaal dat in eerste instantie, veelal in de patiëntenzorg, voor een ander doel is afgenomen, met name voor diagnostiek. De Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal die op dit moment in voorbereiding is, is van groot belang voor de mogelijkheden voor het gebruik van lichaamsmateriaal uit

bestaande biobanken en het opzetten van nieuwe biobanken. Daarbij moeten eigendom van en toegang tot lichaamsmateriaal beide goed geregeld worden.

Aanbeveling

- 9 Het gebruik van lichaamsmateriaal en patiëntengegevens is een wezenlijk kenmerk van translationeel onderzoek. De toekomstige wet zeggenschap lichaamsmateriaal zal een evenwichtige afweging moeten reflecteren van enerzijds de belangen van de individuele patiënt en anderzijds de belangen van het onderzoek dat ten goede kan komen aan de toekomstige zorg voor patiënten in het algemeen. In dat opzicht zijn de ervaringen met de nu vigerende Code Goed Gebruik gunstig. De RGO onderschrijft onverkort de aanbevelingen hierover in het KNAW advies Multifactoriële aandoeningen in het genomics tijdperk. Daarnaast is het juist voor het translationele onderzoek zeer urgent een definitieve verlenging van de bewaartermijn voor medische gegevens vast te leggen in de wet op de geneeskundige behandelovereenkomst.

4.6.2 *Proefdieren*

Translationeel onderzoek met proefdieren moet voldoen aan de regels rondom het gebruik van deze dieren en de (aanvullende) regels rondom het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren. De wet op de dierproeven (1977) richt zich op een verantwoord gebruik van proefdieren en reductie van het aantal dierproeven. Zo dient het gebruik van proefdieren onverminderd getoetst te worden aan de hand van de drie V's (verfijnd, vervangend en verminderd). De Nederlandse regelgeving is op dit punt streng en hanteert het *nee, tenzij* principe.

Voor het produceren en gebruiken van genetisch gemodificeerde proefdieren bestaat aanvullende regelgeving. Deze is gepaard gegaan met een stijging van de administratieve lastendruk, het tijdsbeslag van en de onzekerheid rond de vergunningaanvragen en het kostenniveau van dierproeven. Daardoor is Nederland in een ongunstige situatie gekomen ten opzichte van andere Westerse landen. Gezien het toenemende belang van transgene dieren voor de vertaling van fundamentele inzichten naar klinische toepassing, moet deze situatie veranderen. Genetisch gemodificeerde dieren zijn immers bij uitstek geschikt voor translationeel onderzoek. Zij kunnen (op termijn) zelfs bepaalde proeven met primaten overbodig maken. De KNAW heeft onlangs geadviseerd de regelgeving zodanig te wijzigen dat onderzoek met genetisch gemodificeerde muizen ten behoeve van medisch-biologische vraagstellingen uitsluitend door de dierexperimentencom-

missies moet worden getoetst.³⁴ De RGO pleit er eveneens voor deze wijziging door te voeren. Ook de conclusies in het rapport *Verdere vereenvoudiging regelgeving biotechnologie*, dat een ambtelijke werkgroep in opdracht van het Ministerie van Justitie opstelde, zijn in dit verband van belang.³⁵

Aanbeveling

10 In navolging van de KNAW pleit de RGO ervoor onderzoek met genetisch gemodificeerde muizen ten behoeve van medisch-biologische vraagstellingen uitsluitend te laten toetsen door de dierexperimentencommissies.

4.6.3 *Ondernemerschap*

Het overheidsbeleid is in de vorige kabinetsperiode nadrukkelijk gericht geweest op het bevorderen van valorisatie en ondernemerschap, ook in de levenswetenschappen. (Technopartner, WBSO). Het coalitieakkoord voor de huidige regering bevat voornemens om het zelfstandig ondernemerschap verder te stimuleren, onder andere met fiscale maatregelen, en om durfkapitaalregelingen te bundelen en effectiever in te zetten.³¹ Tijdens de rondetafelconferentie werden fiscale belemmeringen en moeilijk te verkrijgen durfkapitaal als belemmeringen voor de slaagkans van startende bedrijfjes nadrukkelijk genoemd. Het ministerie van Economische Zaken heeft een omvangrijk programma voor Life Sciences en Gezondheid in voorbereiding, waarin het stimuleren van publiek-private samenwerking en van ondernemerschap speerpunten zijn.³²

4.6.4 *Trials (EU Clinical Trial Directive)*

Met de komst van de European Clinical Trial Directive moeten universitaire instellingen aan dezelfde regels voldoen als farmaceutische bedrijven. Met name voor het investigator-initiated onderzoek, dat een vitale bijdrage vanuit de UMC's aan klinische innovatie vormt, betekent dit een enorme toename van de organisatorische en administratieve overhead. Dit soort onderzoek wordt onvermijdelijk duurder en trager. Om het onderzoek zo efficiënt mogelijk binnen de regelgeving te kunnen uitvoeren hebben de UMC's afgesproken alle onderzoekers die bij onderzoek aan mensen betrokken zijn, te scholen op het gebied van de vigerende regelgeving en van de ethische en organisatorische aspecten van dit soort onderzoek. Daarnaast is in alle UMC's professionele ondersteuning voor klinische onderzoekers georganiseerd of in voorbereiding, om onderzoek zo effectief en doelmatig mogelijk binnen de bestaande regels op te zetten en uit te

voeren. Een tweede bron van vertraging komt uit de toepassing van de lokale uitvoerbaarheidstoets door de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) voor multicenter onderzoek met patiënten en/of vrijwilligers in een klinische setting. Hoewel de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) de richtlijn hanteert dat onderzoek slechts één keer goedgekeurd hoeft te worden, is de praktijk van lokale METC's anders. Overigens lijkt deze praktijk zich in gunstige zin te ontwikkelen. Om Nederland aantrekkelijk te houden voor vanuit de industrie geïnitieerde trials is het noodzakelijk dat METC's deze procedure onderling goed stroomlijnen.

4.7 Tot slot

Uit het voorgaande mag voldoende duidelijk zijn dat het translationele onderzoek een onderdeel is van een langere kennisketen. Het translationele onderzoek heeft een aantal specifieke kenmerken en daaraan verbonden succesvoorwaarden. Daarover gaat dit advies in eerste instantie. Daarnaast is het translationele onderzoek ingebed in het totale Nederlandse "onderzoeksbedrijf", en zijn kritische succesvoorwaarden om dat te versterken evenzeer op het translationele onderzoek van toepassing. In de commissie en bij de rondetafelconferentie bleek een aantal van die meer algemene voorwaarden van zodanig belang voor, en zodanig verweven met de specifieke succesvoorwaarden voor het translationele onderzoek, dat ze in dit advies ook beknopt aan de orde zijn gesteld. Dat past ook in de strekking van dit advies. Kort gezegd komt die er op neer dat ook in het translationele onderzoek de kansen op doorbraken vooral gecreëerd worden door een sterke combinatie van onderzoekers, infrastructuur en financiering, eerder dan door het aanwijzen van specifieke onderzoeksdomeinen.

Aanbevelingen

In dit hoofdstuk worden de eerder geformuleerde aanbevelingen nog eens opgesomd. De overwegingen die de Raad tot deze aanbevelingen hebben gebracht zijn in hoofdstuk 4 aan de orde geweest. De meest aanbevelingen hebben specifiek betrekking op translationeel onderzoek, terwijl een aantal een bredere strekking heeft, meestal in aansluiting bij eerdere adviezen, zoals dat van de commissie Dynamisering.¹² De aanbevelingen richten zich tot de overheid, de betrokken kennisinstellingen (in het bijzonder de UMC's) en financieringsorganisaties zoals ZonMw, NWO en de collectebusfondsen.

- 1 Bij de vormgeving van de artsopleiding in de nieuwe Bachelor-Master structuur is het van belang de ruimte voor wetenschappelijke vorming voor alle studenten te handhaven en liefst uit te breiden. Excellente studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen moeten worden gestimuleerd en gefaciliteerd (studiefinanciering, MD-PhD-trajecten) om de artsopleiding te combineren met een onderzoekersopleiding.
 - 2 Handhaving van het opleidingsniveau van klinisch onderzoekers is een basisvoorwaarde voor het translationele onderzoek. Daarom adviseert de RGO het Agiko programma bij ZonMw tenminste te handhaven en liefst uit te breiden, en in ieder geval het programma voor klinische fellowships te versterken.
 - 3 De RGO adviseert voorwaarden te scheppen om onderzoekstijd voor talentvolle klinici-onderzoekers veilig te stellen. Daartoe is een goed samenspel
-

tussen partijen nodig, mede omdat dit niet alleen een verantwoordelijkheid van de UMC's is. De UMC's zouden zich moeten beraden op het zodanig inrichten van de verdeling van klinische taken, dat er substantiële onderzoekruimte voor excellente onderzoekers ontstaat. Wellicht kan een oriëntatie in bijvoorbeeld de VS en een aantal Scandinavische landen daarbij behulpzaam zijn.

Bij het bepalen van het aantal op te leiden specialisten moet rekening worden gehouden met een belangrijke onderzoekstaak bij een deel van de medisch specialisten.

- 4 Voor het creëren van een betrouwbaar loopbaanperspectief voor getalenteerde onderzoekers is uitbreiding van de eerste en tweede geldstroom, zoals geschetst door commissie Dynamisering, noodzakelijk. Daarbij gaat het met name om het creëren van meer vaste posities en carrière perspectief vanuit de eerste geldstroom en het uitbreiden van de persoonsgerichte talentinstrumenten in de tweede geldstroom. Dit is een noodzakelijke voorwaarde voor de UMC's om voldoende vrijgestelde onderzoekstijd voor klinisch onderzoekers te kunnen scheppen en het klinisch onderzoekstalent te behouden.
 - 5 Voor het in stand houden en versterken van de infrastructuur ter ondersteuning van translationeel onderzoek, in het bijzonder fase I en II multicenter studies is gerichte financiering nodig. Deze kan het karakter hebben van een afzonderlijke regeling, vergelijkbaar met de SKE (Subsidieprogramma KennisExploitatie) regeling waarmee een aantal instellingen *Technology Transfer Offices* (TTO) heeft kunnen inrichten. Een andere mogelijkheid hiertoe is deze financiering onderdeel te maken van een programma translationeel onderzoek zoals voorgesteld in aanbeveling 7.
 - 6 Voor het opstarten en het instandhouden van cohort-biobanken is afzonderlijke financiering vereist. Voor de instandhoudingskosten wanneer de biobank eenmaal productief is, is hetzij rechtstreekse subsidie vereist, hetzij een kostendekkende financiering via de onderzoeksprojecten waarin gebruik wordt gemaakt van de gegevens en het materiaal van de biobank. Bij financiering van opbouw en instandhouding kunnen eisen worden gesteld aan de toegankelijkheid van de bank voor andere onderzoekers.
 - 7 De RGO pleit ervoor de financiering uit het FES ten behoeve van translationeel onderzoek in de toekomst over een beduidend langere periode uit te spreiden. Ook pleit de RGO voor een omvangrijk subsidie programma voor competitief translationeel onderzoek. Daarbij kunnen eisen worden gesteld aan de samenwerking tussen kliniek en laboratorium. Een dergelijk programma zou moeten voorzien in de mogelijkheid om kosten van bijvoorbeeld
-

het gebruik maken van cohort-biobanken, proefdieren of infrastructuur voor fase I en II trials integraal te financieren. Een dergelijk programma is wenselijk naast, en niet in concurrentie met de uitbreiding van de open competitie in de tweede geldstroom zoals recent bepleit in het KNAW advies over biomedisch onderzoek. Die uitbreiding is mede noodzakelijk om het translationele onderzoek in de toekomst van nieuwe en onvoorziene *leads* vanuit de basiswetenschappen te voorzien.

- 8 De Raad is van mening dat de UMC's hun activiteiten op het gebied van kennistransfer, zowel voor het translationele als voor het meer fundamentele onderzoek, verder kunnen versterken door intensieve samenwerking en uitwisseling van deskundigheid en van *best practices*, en door het formuleren van gezamenlijke richtlijnen, bijvoorbeeld voor de verdeling van de opbrengsten van octrooien en voor de participatie van medewerkers in *spin-out* activiteiten. De NFU kan een beter afgestemd beleid op dit punt bevorderen.
- 9 Het gebruik van lichaamsmateriaal en patiëntengegevens is een wezenlijk kenmerk van translationeel onderzoek. De toekomstige wet zeggenschap lichaamsmateriaal zal een evenwichtige afweging moeten reflecteren van enerzijds de belangen van de individuele patiënt en anderzijds de belangen van het onderzoek dat ten goede kan komen aan de toekomstige zorg voor patiënten in het algemeen. In dat opzicht zijn de ervaringen met de nu vigerende "Code Goed Gebruik" gunstig. De RGO onderschrijft onverkort de aanbevelingen hierover in het KNAW advies "Multifactoriële aandoeningen in het genomics tijdperk". Daarnaast is het juist voor het translationele onderzoek zeer urgent een definitieve verlenging van de bewaartermijn voor medische gegevens vast te leggen in de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst.
- 10 In navolging van de KNAW pleit de RGO ervoor onderzoek met genetisch gemodificeerde muizen ten behoeve van medisch-biologische vraagstellingen uitsluitend te laten toetsen door de dierexperimentencommissies.

Literatuur

- 1 Raad voor Gezondheidsonderzoek. Advies Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie. Den Haag: 2006: 53.
 - 2 Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; 2006.
 - 3 Nederlandse Federatie van Universitair Medisch Centra. Onderzoek onderzocht. 2004.
 - 4 Notitie van het Nederlands Platform voor Hart- en vaatziektenonderzoek van de Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten: vroeg genezen is voorkomen. 2005.
 - 5 The Academy of Medical Sciences. Strengthening Clinical Research. Londen: 2003.
 - 6 KWF Kankerbestrijding. Informatieblad. Nieuwe projectsubsidieaanvragen voor klinisch gerelateerd onderzoek voor het begrotingsjaar 2007. [http://www.kwfkankerbestrijding.nl/content/documents/Informatieblad_subsidieaanvragen_2007_\(klin-gerelateerd-info2007\).pdf](http://www.kwfkankerbestrijding.nl/content/documents/Informatieblad_subsidieaanvragen_2007_(klin-gerelateerd-info2007).pdf) consulted: 13-4-2007.
 - 7 Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Transl Med* 2004; 2(1): 5.
 - 8 Instituut voor de aanmoediging van innovatie door wetenschap en technologie in Vlaanderen. Biomedisch Onderzoek met primair Maatschappelijke finaliteit (TBM). Handleiding voor indiening van projectvoorstellen. http://www.iwt.be/downloads/documenten/TBM/TBM_handleiding_2006.pdf consulted: 30-3-2007.
 - 9 Olivier B. De translationele hype. *Conceptuur* 2006; 49: 3.
 - 10 Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P e.a. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ* 2007; 334(7586): 197.
 - 11 Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003; 114(6): 477-484.
-

- 12 Commissie Dynamisering. Investeren in Dynamiek. Eindrapport. 2006.
- 13 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Gezondheidsonderzoek: het investeren
waard. Amsterdam: 2007.
- 14 Megchelen Pv. Bruggenbouwers blijven belangrijk. Mediator 2006;
- 15 Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra. In één oogopslag. Feiten en cijfers over de
universitair medische centra. Utrecht: 2007.
- 16 Cooksey D. A review of UK health research funding. London: HM Treasury contacts; 2006.
- 17 International Research Management Evaluation Committee. Report on the research management of
the university medical centres in The Netherlands. 2005.
- 18 ZonMw. Evaluatie Agiko stipendia en klinische fellows (conceptversie sept 2006). 2006.
- 19 The Ministry of Industry, Employment and Communications, Sweden. Pharmaceuticals,
biotechnology and medical technology - an integral part of innovative Sweden. Stockholm: 2005.
- 20 Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen. Voortgangsrapportage wetenschapsbeleid
2007.
- 21 Stukart M, Strijbosch MPW, Hooiveld MHW, Van Rees-Wortelboer MM, Vandenbroucke JP, Klasen
EC. Artsen en wetenschappelijk onderzoek: lichte teruggang van het aantal gepromoveerde artsen.
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150(27): 1509-1512.
- 22 Verweij J. Clinical drug development in oncology. In: Cooperation between universities and
pharmaceutical industry. New opportunities in drug research? Amsterdam: Royal Netherlands
Academy of arts and sciences; 1-11-2005:
- 23 Smit C. EPPOSI Conference. Data- and bio-banking for research: towards joint ventures of patient
organisations, science and industry on the road to validated expertise and new therapies. European
Platform for patients'organisations, science and industry (EPPOSI); 2006.
- 24 Data- and biobanking for research: towards joint ventures of patient organisations, science and
industry on the road to validated expertise and new therapies. Conference report. 2007.
- 25 Adviesraad voor het Wetenschaps- en technologiebeleid. Tijd voor een opKIQer! Méér investeren in
onderwijs en onderzoek. Den Haag: 2005.
- 26 Adviesraad voor het Wetenschaps- en technologiebeleid. Briefadvies: Beter omgaan met FES-
middelen voor kennis en innovatie. [http://www.awt.nl/uploads/files///Briefadviezen/awtbrf_fes-
gelden.pdf](http://www.awt.nl/uploads/files///Briefadviezen/awtbrf_fes-
gelden.pdf) consulted: 18-4-2007.
- 27 Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra. Publieke functies van de UMC's in een
marktomgeving. De brief "Ruimte voor betere zorg" nader uitgewerkt. 2006.
- 28 Ellenbroek SPH, Ark Gv, Klasen EC. Vergelijking van de uitgaven aan gezondheidsonderzoek in 7
westerse landen in 1997: Nederland op de laatste plaats. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1369-
1374.
- 29 Ministerie van Economische Zaken en Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen.
Science, Technology and Innovation in the Netherlands. Policies, facts and figures 2006. Den Haag:
2006.
-

- 30 Horning M. Entrepreneurship at universities. In: Cooperation between universities and pharmaceutical industry. New opportunities in drug research? Amsterdam: Royal Netherlands Academy of arts and sciences; 1-11-2005:
- 31 Coalitieakkoord tussen de Tweede Kamerfracties van CDA, PvdA en ChristenUnie. Den Haag: 2007.
- 32 Initiatiefgroep Life Sciences & Gezondheid. Kapitaliseren op kennis. Voorstel innovatieprogramma Life Sciences en Gezondheid. Den Haag: 2006.
- 33 VSNU. Onderzoek van waarde. Activiteiten van universiteiten gericht op kennisvalorisatie. 2005.
- 34 Reactie van KNAW dd 20 dec 2005 op rapport van de evaluatie van het besluit biotechnologie bij dieren. <http://www.knaw.nl/publicaties/pdf/20061044.pdf> consulted: 30-1-2007.
- 35 Ministerie van Justitie. Verdere vereenvoudiging regelgeving biotechnologie. Den Haag: 2006.

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Deelnemers aan de rondetafelconferentie van 16 januari 2007
 - D Translationeel onderzoek in internationaal perspectief
 - E Voorbeelden van wat wèl en wat geen translationeel onderzoek is
 - F Overzicht translationeel onderzoek
 - G Lijst met afkortingen

Bijlagen

Bijlage

A

Adviesaanvraag

O N D E R
D O S T M
L T U U R
N E T M
S C H A P

Raad voor Gezondheidsonderzoek
T.a.v. de voorzitter, prof. P. van der Maas
Postbus 16052
2500 BB Den Haag

Den Haag

Ons kenmerk

OWB/WG/2006/5494

14 FEB. 2006

Onderwerp

adviesaanvraag i.v.m. translationeel onderzoek

Geachte professor Van der Maas,

In het werkprogramma 2006 van de RGO heeft u reeds opgenomen het onderwerp translationeel onderzoek. Deze brief heeft als doel de vraagstelling aan de zijde van de ministeries van OCW en VWS nader te preciseren.

De investeringen in o.a. genomics, farmacogenomics, proteomics, metabolomics en bio-informatica hebben geleid tot een enorme toename van kennis over basale (patho)fysiologische processen. De belofte van klinische toepassingen en aanzienlijke gezondheidswinst is groot en wordt reeds op onderdelen waargemaakt. De vertaling van fundamentele inzichten naar klinische toepassingen wordt wel aangeduid met translationeel onderzoek en vraagt om aanzienlijke investeringen. Ook in Nederland leveren onderzoekers bijdragen aan het fundamentele kennisarsenaal en de klinische toepassingen die daardoor worden mogelijk gemaakt. Het kabinet heeft deze ontwikkeling extra gestimuleerd met de instelling en financiering van het regieorgaan genomics, en recentelijk met het besluit tot de oprichting van het Topinstituut Pharma.

Van verschillende kanten bereiken de ministeries signalen dat de Nederlandse kennisinfrastructuur bij uitstek in staat is translationeel onderzoek te verrichten en de vruchten van klinische toepassingen te plukken. In tal van onderzoeksvoorstellen wordt translationeel onderzoek benoemd en opgevoerd als argument voor (additionele) financiering.

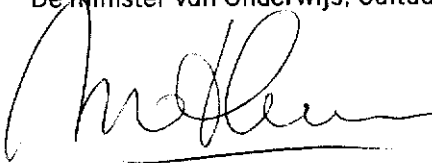
Dat roept bij de ministeries van OCW en VWS met het oog op toekomstige ontwikkelingen en mogelijk nieuwe voorstellen voor de financiering van onderzoek de volgende vragen op:

1. Wat is de essentie en een goede definitie van translationeel onderzoek? Hoe kan het gevaar worden beperkt van opportunistisch gebruik van deze term?
2. Nederland heeft op het gebied van translationeel onderzoek, internationaal vergeleken, een positie die goede kansen biedt voor nieuwe klinische toepassingen en daaraan gerelateerde bedrijvigheid. De vraag is dit algemene beeld te specificeren. Op welke gebieden is duidelijk sprake van een prominente kennispositie?

3. Zijn er klinische toepassingsgebieden te noemen waar op relatief korte termijn doorbraken te verwachten zijn en waar Nederlandse onderzoekers reeds een stevige positie hebben verworven?
4. Welke beleidsmaatregelen naast het reeds in gang gezette beleid lijken het meest opportuun om de Nederlandse sterkte(s) op dit gebied in stand te houden en te benutten? Het gaat hierbij vooral om de toepassing van onderzoek en de randvoorwaarden (o.a. regelgeving) voor nieuwe toepassingen.
5. Welke internationale (Europese) ontwikkelingen zijn te signaleren op het gebied van het in het kader van deze adviesaanvraag relevante onderzoek en de organisatie en financiering ervan?

Graag zien wij uw beantwoording van deze vragen en eventuele aanbevelingen tegemoet, zo mogelijk in september 2006.

De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap,



Maria J.A. van der Hoeven

De commissie

-
- prof. dr. H.G.M. Rooijmans, voorzitter
 - prof. dr. P.A.F.M. Doevendans, MCU
 - mw. prof. dr. J.M.W. Hazes, ErasmusMC
 - prof. dr. M.M. Levi, AMC
 - prof. dr. P.J. van der Maas, RGO
 - mw. dr. L.J. van 't Veer, NKI
 - mw. dr. M.M. Hallemeesch, secretaris, RGO
 - dr. C.H. Langeveld, secretaris, RGO

Deelnemers aan de rondetafelconferentie van 16 januari 2007

-
- prof. dr. A.J.M. Berns, Nederlands Kanker Instituut
 - Prof. dr. P.A.F.M. Doevendans, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. W.E. Fibbe, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. D.E. Grobbee, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. R. de Groot, Universitair Medisch Centrum St. Radboud
 - mw. prof.dr. J.W.M. Hazes, Erasmus Medisch Centrum - Centrum Lokatie
 - mw. ir. J.E. Hensing, Min. van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
 - ir. M.W. Horning, Min.van Economische Zaken
 - prof. dr. P.C. Huijgens, VU Medisch centrum
 - prof. dr. B. Löwenberg, Erasmus Medisch Centrum - Centrum Lokatie
 - prof. dr. F. Miedema, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. C.H. Polman, VU Medisch centrum
 - prof. dr. S. Poppema, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. J. Smits, Universiteit Maastricht
 - mw. dr. M. Stukart, Kon. Ned. Akademie van Wetenschappen
 - prof. dr. J.P. Vandenbroucke, Leids Universitair Medisch Centrum
 - mw. prof. dr. M. de Visser, Gezondheidsraad
 - dr. ir. C.M. Vos, Min.van Volksgezondheid Welzijn en Sport
 - mw. prof. dr. E.G.E. de Vries, Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- mw. dr. M..M. Hallemeesch, RGO
- dr. C.H. Langeveld, RGO
- prof. dr. P.J. van der Maas, RGO
- prof. dr. H.G.M. Rooijmans, Dagvoorzitter

Translationeel onderzoek in internationaal perspectief

Deze bijlage geeft een overzicht van internationale ontwikkelingen op het gebied translationeel onderzoek, met inbegrip van de organisatie en financiering van het onderzoek.

1 Algemeen

Het onderwerp “translationeel onderzoek” krijgt niet alleen in Nederland, maar wereldwijd aandacht, op verschillende manieren. Farmaceutische bedrijven en particuliere fondsen hebben beurzen en prijzen ingesteld voor translationeel onderzoek, er bestaan in diverse landen door de overheid gefinancierde stimuleringsprogramma’s voor translationeel onderzoek, universitaire medische centra en onderzoeksinstituten hebben afdelingen voor translationeel onderzoek ingericht en in 2004 is zelfs een online blad opgericht, het Journal of Translational Medicine .

Temidden van al deze activiteiten springen enkele beleidsdocumenten en grote programma’s in het oog die tot doel hebben de vertaling van fundamenteel onderzoek naar toepassing te stimuleren. In veel gevallen maakt dat onderdeel uit van een bredere doelstelling, namelijk het stimuleren van klinisch onderzoek. Dit overzicht beperkt zich zoveel mogelijk tot het onderdeel “translationeel onderzoek” in die documenten en programma’s.

2 Groot-Brittannië

2.1 The Academy of Medical Sciences STRATEGIC PLAN 2006 - 2010

De Britse Academy of Medical Sciences heeft in zijn Strategic Plan 2006-2010 als eerste van vijf doelstellingen opgenomen “*to encourage the pursuit of internationally competitive medical science and the translation of that knowledge, and its associated technologies, from the laboratory to the delivery of health care*”.¹

Om dit te bereiken streeft de Academy naar een evidence-based nationale structuur voor financiering, die ten goede komt aan de medische wetenschap en de patiënt. Wetgeving mag de uitvoering van biomedisch onderzoek niet onnodig hinderen of tegenhouden. De onderzoeksomgeving en -infrastructuur moeten academisch zijn, voorzien van voldoende middelen en internationaal competitief. Net zoals wij ons oriënteren op de internationale situatie, zo anticipeert ook de Britse Academy of Medical Sciences op de ontwikkelingen binnen en buiten Europa. De wijze waarop de Academy te werk gaat is vergelijkbaar met die van de Raad voor Medische Wetenschappen (RMW), Gezondheidsraad en RGO in Nederland. De Academy brengt rapporten uit over diverse onderwerpen, zoals opkomende infectieziekten (SARS, influenza pandemie), problematiek op de langere termijn (de behoeften van een vergrijzende bevolking), en onderwerpen op het terrein van onderzoeksinfrastructuur. Van deze laatste groep onderwerpen is vooral het rapport ‘Strengthening Clinical Research’ uit 2003 relevant, omdat dit rapport een ‘*translational gap*’ signaleert: de vernieuwingen in preventie en patiëntenzorg lopen achter bij de voortgang in de basale wetenschappen. Met andere woorden, het klinisch onderzoek heeft geen gelijke tred gehouden met het meer fundamentele onderzoek, aldus de Academy of Medical Sciences.

2.2 ‘Strengthening Clinical Research’

In ‘Strengthening Clinical Research’ identificeert de Academy twee fasen in onderzoek die aandacht verdienen: *experimental medicine* en *clinical trials* (zie tabel D.1).² *Experimental medicine* betreft het klinisch onderzoek gericht op het vaststellen van oorzaken van ziekte en ‘*proof-of-concept*’-onderzoek, waarin de waarde van nieuwe bevindingen of behandelingen wordt onderzocht bij patiënten en/of gezonde vrijwilligers. Deze fase van het onderzoek bevindt zich tussen het basale of fundamentele biomedische onderzoek en de klinische trials. Men duidt hiermee dus de fase aan die in dit RGO-advies ‘translationeel onderzoek’ wordt genoemd.

Tabel D.1 Kenmerken van 'experimental medicine' en klinische trials.

Experimental medicine	Clinical trials and population based science
- 'Proof of concept' studies	- Disease networks
- Early Phase (I and II) studies	- Late (Phase III) clinical trials
- Evaluation of novel diagnostic methodologies	- Drug and disease monitoring
- Characterisation of intermediate phenotypes or surrogate markers for disease	- Genomic epidemiology
- New technologies and technology assessment	- Health services research

Bron: Strengthening Clinical Research.²

Men concludeert dat de bovengenoemde fasen in het onderzoek in Groot-Brittannië belemmerd worden door de volgende factoren:

- onvoldoende faciliteiten en infrastructuur (weinig of geen ruimte voor klinisch onderzoek in academische ziekenhuizen);
- te weinig goed opgeleide klinisch onderzoekers en het ontbreken van een daarop toegespitste opleidingsstructuur (onvoldoende opleidingsmogelijkheden in onderzoek voor jonge klinici);
- onvoldoende financiering voor *experimental medicine* en alle vormen van klinische trials;
- te weinig gebruik van de mogelijkheden van de NHS om hoogwaardige klinische data voor dergelijke studies te genereren;
- toenemend complexe en bureaucratische regelgeving en ethische restricties in Groot-Brittannië en de EU (European Clinical Trials Directive).

Vergelijking van de situatie in Groot-Brittannië met Nederland levert enkele interessante gezichtspunten op. In de eerste plaats blijkt Nederland zich in een gunstige situatie te bevinden dankzij de UMC's, waar laboratoriumonderzoek en patiëntgebonden onderzoek naast elkaar plaatsvinden. De Nederlandse UMC's zijn door de combinatie van patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek in één complex beter ingesteld op het doen van klinisch onderzoek. Ook de opleidingsstructuur draagt daar aan bij in de vorm van de Agiko-constructie, waarbij artsen hun opleiding tot specialist combineren met het doen van wetenschappelijk onderzoek. In aanvulling hierop is de NFU bezig met het ontwikkelen van een opleiding tot klinisch onderzoeker.

Ook de financieringsstructuur is iets gunstiger in Nederland. De onderzoeksvoorzieningen in de UMC's worden althans voor een deel uit de eerste geldstroom (Rijksbijdrage Academische Ziekenhuizen) betaald en hebben daarmee een meer structurele basis dan de Britse centra voor klinisch onderzoek die door de Wellcome Trust worden gefinancierd. De externe financiering (tweede en

derde geldstroom) is in Groot-Brittannië omvangrijker dan in Nederland³, maar wordt ook daar als “ontoereikend” bestempeld.

De positie van de industrie krijgt eveneens aandacht in het rapport. Veel van het klinisch onderzoek betreft het testen van stoffen of producten uit farmaceutische of biotechnologische bedrijven. Deze bedrijven zijn niet in staat het noodzakelijke translationele onderzoek te doen dat aan die fase voorafgaat, daar is een klinische omgeving met onderzoekers en patiënten voor nodig. Innovaties komen overigens niet alleen uit de industrie, maar ook uit het universitaire onderzoek. Het rapport geeft als voorbeelden het DNA vaccin tegen HIV en op DNA gebaseerde vaccins tegen malaria en tuberculose.

Het rapport sluit af met aanbevelingen om ‘*experimental medicine*’ en klinisch onderzoek te versterken. Een deel daarvan heeft betrekking op de Britse situatie van onderzoeksfinanciering, maar kan in bepaalde opzichten toch relevant zijn voor Nederland. Zo is het “netwerk-model” van het National Translational Cancer Research Network (N-TRAC⁴) en het National Cancer Research Network (NCRN) succesvol gebleken in o.a. het aantrekken van externe financiering en het faciliteren van translationeel onderzoek door het opzetten van weefselbanken en *enabling technologies*. De Academy beveelt deze structuur aan voor andere belangrijke aandoeningen naast kanker: hart- en vaatziekten, respiratoire aandoeningen, psychiatrische aandoeningen (*mental health*), neurodegeneratieve aandoeningen, diabetes en ziekten van het bewegingsapparaat.

2.3 A review of UK health research funding

Recentelijk verscheen een overzichtsrappport waarin Sir David Cooksey de financiering van het Britse gezondheidsonderzoek onder de loep genomen heeft.⁵ Het rapport gaat onder andere in op mogelijkheden voor een effectievere vertaling van onderzoek naar gezondheidswinst en economisch profijt. Groot-Brittannië heeft een lange traditie en een uitstekende reputatie in het fundamentele gezondheidsonderzoek, zoals onder andere mag blijken uit het aantal van 27 Nobelprijswinnaars sinds 1913. Cooksey beschrijft kort de investeringen van de Britse overheid in het gezondheidsonderzoek en constateert dat het vooral schort aan de vertaling van inzichten uit fundamenteel en klinisch onderzoek naar nieuwe producten en behandelingen van ziekten.

De omschrijving van translationeel onderzoek uit het rapport is goed vergelijkbaar met de omschrijving die de RGO hanteert. Cooksey geeft de ontwikkeling van penicilline als voorbeeld van translationeel onderzoek. De ontdekking door Alexander Fleming van penicilline als bacteriedodend middel wordt algemeen beschouwd als een grote bijdrage aan de vooruitgang in de geneeskunde,

maar Cooksey betoogt dat vooral de vertaling van deze ontdekking, via dierexperimenteel onderzoek, in een klinisch bruikbare stof de doorbraak in de geneeskunde mogelijk heeft gemaakt.

Het rapport geeft een schets van de situatie in de Verenigde Staten, Canada en Zweden om daaruit lessen te trekken voor Groot-Brittannië. Voor de Verenigde Staten baseert Cooksey zich op de ‘NIH Roadmap’, waarvan een bespreking verderop in dit overzicht staat. Van Canada geeft hij een beknopt overzicht van enkele belangrijke investeringen in aanvulling op de instelling van de Canadian Institutes of Health Research (CIHR), die elders in deze bijlage worden besproken. Deze investeringen betreffen o.a. Can\$ 600 miljoen voor genomics en proteomics en een fonds van Can\$ 300 miljoen per jaar om tweeduizend “*research professorships*” te creëren. De Zweedse overheid heeft haar strategie voor de life sciences gepresenteerd in het rapport “Pharmaceuticals, biotechnology and medical technology – an integral part of innovative Sweden” (zie onder 3, Zweden).⁶

De vergelijking met het buitenland levert geen pasklaar antwoord op de vraag hoe Groot-Brittannië meer gezondheidswinst en economisch profijt van het onderzoek kan trekken. Er zijn wel enkele duidelijke succesfactoren aan te wijzen:

- *Communication and leadership*: Effectieve communicatie tussen clinici en onderzoekers werkzaam in verschillende fasen van de onderzoeksketen (basaal onderzoek, translationeel onderzoek, toegepast onderzoek en productontwikkeling). Interdisciplinair contact is cruciaal. Daarnaast is het leiderschap zoals dat van de Canadese virtuele onderzoeksinstituten belangrijk.
- *System complexity*: Het aantal verschillende financieringsstromen mag niet te groot zijn en de organisatie van de financiering mag niet te complex zijn. De complexiteit van het systeem van de NIH lijkt een belemmering voor translationeel onderzoek.
- *Adequate funding*: De investering van de Canadese overheid in het gezondheidsonderzoek en de bijbehorende structuur was cruciaal voor het succes van de CIHR.
- *Research training for the clinical workforce*: De situatie in Zweden laat zien hoe belangrijk het is dat de mensen die werkzaam zijn in de gezondheidssector open staan voor onderzoek en dat een substantieel deel van de professionals geschoold is in het doen van onderzoek.

De aanbevelingen van het rapport die voor het RGO-advies van belang zijn, behelzen vier aspecten:

- Coördinatie in onderzoek, gekoppeld aan de financiering (instelling van een Translational Medicine Funding Board);
-

- Menskracht met de juiste vaardigheden (financiering van promotietrajecten voor artsen in opleiding);
- Toegang tot kapitaal (maatregelen om biotechnologische bedrijfjes aan start- en werkkapitaal te helpen);
- Kennistransfer (betere overdracht van kennis uit het onderzoek naar het bedrijfsleven).

Tot slot gaat het rapport in op het traject van geneesmiddelenontwikkeling. In dat kader bespreekt Cooksey een ‘*Critical path*’, de optimale route van het vinden van een prototype naar de goedkeuring tot geneesmiddel. Het doel is een effectievere ontwikkeling van geneesmiddelen. Men verwacht dat nieuwe technologieën hierin een belangrijke rol gaan spelen, waaronder het identificeren van nieuwe biomarkers, of het ontwikkelen van voorspellende toxicologie met behulp van bijvoorbeeld stamcellen. Translationeel onderzoek (*preclinical development* en de vroege fase van *clinical development*) maakt deel uit van dit traject.

3 Zweden

Het Zweedse gezondheidsonderzoek staat hoog aangeschreven en op bepaalde onderzoeksgebieden, zoals neurowetenschappen, vormt Zweden de wereldtop.⁵ De participatie van artsen in onderzoek is hoog, getuige het percentage van 25% gepromoveerde artsen. Het Karolinska Instituut te Stockholm speelt hierin een sleutelrol, met een budget van ongeveer €436 miljoen per jaar. Aan dit instituut vindt circa 43% van het gezondheidsonderzoek in Zweden plaats. Toch heeft ook de Zweedse overheid een strategie voor het farmaceutisch, biotechnologisch en medisch-technologisch onderzoek gelanceerd, waarin men o.a. voornemens maakt om onderzoek in de life sciences op topniveau verder te ontwikkelen en commercialisering van de onderzoeksresultaten te bevorderen. Deze strategie, gepresenteerd in het rapport “Pharmaceuticals, biotechnology and medical technology – an integral part of innovative Sweden” is sterk gericht op ‘valorisatie’ van het onderzoek.⁶ In dit rapport signaleert men dat het Zweedse klinisch onderzoek weliswaar van hoge kwaliteit is en bijdraagt aan de goede gezondheidszorg, maar dat de ruimte voor klinisch onderzoek lijkt af te nemen. Men ziet tegelijkertijd andere landen zich inspannen om het klinisch onderzoek te bevorderen. Zweden zet nu in op een sterkere samenwerking tussen universiteiten en industrie, voldoende goed opgeleide onderzoekers (o.a. door werving in het buitenland) en internationale samenwerking via het Europese Zevende Kaderprogramma (zie

onder). De term ‘translationeel onderzoek’ komt in het strategisch rapport niet voor, maar een deel van de aanbevelingen heeft daar wel betrekking op.

Hoe de voornemens uit de strategie op dit moment in de praktijk gestalte krijgen is ons niet bekend. Er zijn evenwel een aantal concrete initiatieven te noemen, waarvan hier enkele voorbeelden volgen.

De *Swedish Research Council* financiert in 2006 plaatsen voor jonge klinisch onderzoekers op het terrein van o.a. *translational research on traumatic brain injury*. Hieraan is de eis verbonden dat de onderzoekers de helft van hun tijd aan klinisch onderzoek besteden. In de beschrijving van het project wordt een omschrijving gegeven van het translationeel onderzoek. Dit omvat een breed spectrum aan onderwerpen, o.a. (in dit specifieke geval) ontwikkelingsmechanismen die geactiveerd worden in het herstelproces na hersenletsel, neuronale plasticiteit, mechanismen van de bloed-hersenbarrière, ontwikkeling van geneesmiddelen, de identificatie van aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, evaluatie van nieuwe interventies en verbetering van revalidatie. Deze omschrijving laat ruimte voor onderzoek dat men ook zou kunnen beschouwen als fundamenteel onderzoek. De eis dat de helft van elk project uit klinisch onderzoek moet bestaan, is echter een waarborg voor het “translationele” karakter van het onderzoek.

In 2005 heeft de Faculteit Geneeskunde van de universiteit van Lund (Zweden) financiering beschikbaar gesteld voor onderzoeksprogramma’s waarin de nadruk eveneens ligt op (onder andere) het bevorderen van translationeel onderzoek. Een belangrijke doelstelling van de faculteit is het stimuleren van interdisciplinaire samenwerking. Het begrip translationeel onderzoek is in de *call for proposals* niet nader omschreven.

4 Canada

A Roadmap to Ensure Canadian Leadership in Clinical and Translational Research

De *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR) werken al sinds 2001 aan de versterking van het klinisch en translationeel onderzoek, in reactie op de constatering dat het klinisch onderzoek geen gelijke tred heeft gehouden met de vooruitgang in het biomedisch onderzoek.⁷ CIHR heeft dertien virtuele instituten, die elk bestaan uit een multidisciplinair netwerk rond een bepaald onderzoeksgebied, zoals kankeronderzoek, veroudering en gezondheidszorgonderzoek.⁸ Deze instituten beogen een stimulering van multidisciplinair onderzoek en een bevordering

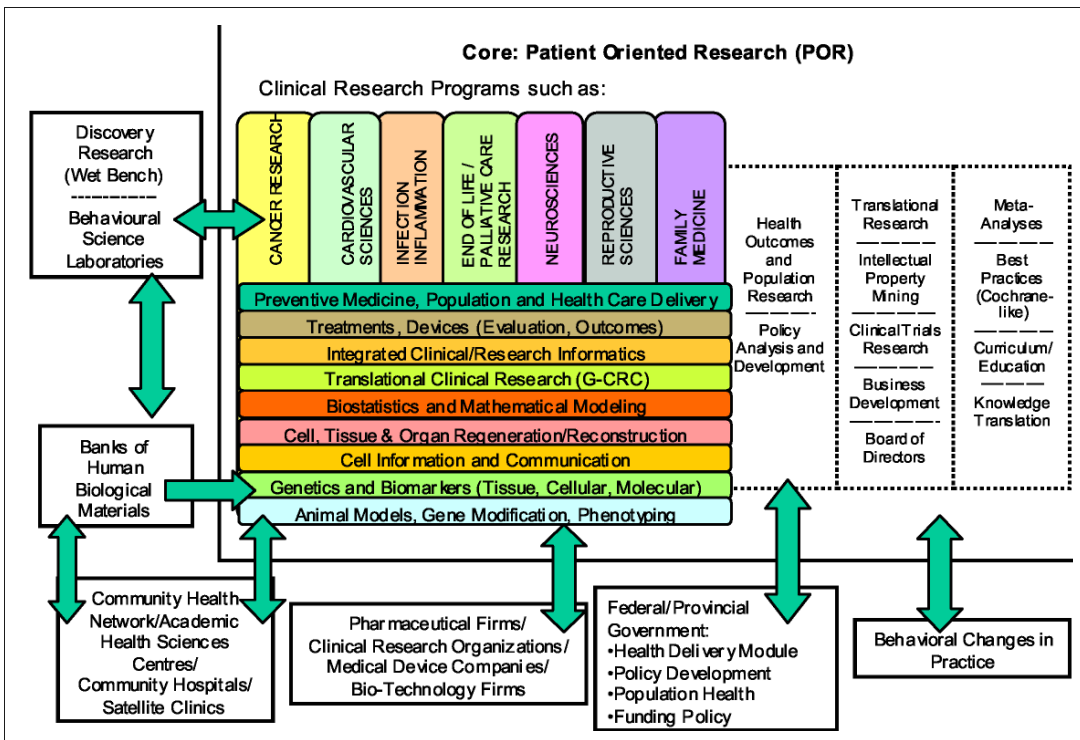
van kennisoverdracht tussen onderzoekers en mensen uit de praktijk en het beleid.

In 2004 verscheen bij de CIHR 'A Roadmap to Ensure Canadian Leadership in Clinical and Translational Research'.⁹ De werkgroep die dit rapport heeft opgesteld hanteert een brede definitie van klinisch onderzoek. Volgens deze definitie maakt translationeel onderzoek deel uit van het klinisch onderzoek. Het rapport gaat in op drie onderwerpen:

- opleiding van *Health scientists* (dit is de opleiding van professionals in de zorg tot onderzoeker, niet beperkt tot klinici)
- carrière van *Health scientists*
- infrastructuur voor klinisch onderzoek.

De werkgroep constateert dat het moeilijker is geworden voor artsen in opleiding en andere gezondheidswerkers om zich te bekwamen in het doen van (klinisch) onderzoek, onder andere door de lange tijd die vereist is voor de onderzoekstraining. Het instellen van eigen onderzoekslijnen door jonge klinici was bijzonder moeilijk, totdat een speciaal financieringsprogramma werd gestart (het New Opportunities Program van de Canada Foundation for Innovation). Dit programma bleek echter niet toereikend om aan alle behoeften te voldoen. Bovendien is de positie van academische klinici (in het bijzonder klinisch onderzoekers) financieel ongunstig in vergelijking met klinici in perifere ziekenhuizen. Dit alles heeft ertoe geleid dat de keuze voor een carrière in het klinisch onderzoek in Canada minder aantrekkelijk is geworden. Een oplossing voor dit probleem heeft de werkgroep niet kunnen geven, omdat zo'n oplossing te omvangrijk en complex is voor de CIHR alleen. Een oplossing zou gevonden moeten worden in samenwerking met andere partijen. Wel stelt de werkgroep voor Clinical Research Centres in te richten om de infrastructuur te verbeteren.

Dit voorstel behelst het vormen van centra (fysiek zowel als virtueel) voor klinisch onderzoek waarin onderzoekers uit meerdere disciplines samenwerken aan een gemeenschappelijk onderwerp. Het model voor dergelijke centra is ter illustratie weergegeven in figuur D.1.



Figuur D.1 The CIHR Clinical Research Centre (CRC).

Het model vertoont grote overeenkomsten met de bestaande situatie in de Nederlandse universitair medische centra:

- het bijeenbrengen van onderzoekers uit de basale wetenschappen en klinici;
- opslag en gebruik van materiaal uit biobanken en klinische databestanden;
- specifieke laboratoriumvoorzieningen, zoals EEG, MRI, faciliteiten voor gedragsonderzoek en dergelijke;
- ondersteuning door technici, experts in informatietechnologie, gespecialiseerde verpleegkundigen etc.;
- een rol in de opleiding van onderzoekers.

Inmiddels heeft de CIHR in samenwerking met de Canada Foundation for Innovation een plan opgesteld voor de oprichting van een Research Hospital Fund, waaruit dit soort centra bekostigd kunnen worden.¹⁰ Eind december 2006 maakte de Canada Foundation for Innovation bekend dat financiering nog niet rond is en

dat het oorspronkelijke programma voor het clinical research initiative verbreed wordt.

Dit verhindert de afzonderlijke universiteiten niet translationeel onderzoek als strategische prioriteit te kiezen. De medische faculteit van de Universiteit van Alberta heeft onder deze noemer elf speerpunten aangewezen,¹¹ variërend van cardiovasculair onderzoek en neurowetenschappen tot wondgenezing en perinatale gezondheid. Ook het opzetten van fase I klinische trials is een van de speerpunten, in aanvulling op de klinische trials die door de industrie gefinancierd worden met \$8 à \$10 miljoen per jaar.

5 Verenigde Staten

5.1 NIH Roadmap for Medical Research

De *National Institutes of Health* (NIH) in de Verenigde Staten rekenen de vertaling van de wetenschappelijke vooruitgang in gezondheidswinst tot de verantwoordelijkheid van iedereen die actief is in het biomedische onderzoek. NIH heeft hierin het voorbeeld gegeven door een nieuwe visie op translationeel en klinisch onderzoek te ontwikkelen, gebaseerd op een uitgebreide consultatie van de wetenschappelijke wereld. Deze inspanning heeft geleid tot de zogeheten *NIH Roadmap for Medical Research*,¹² een bundeling van voornemens en initiatieven onder drie grote thema's:

- New pathways to discovery;
- Research Themes of the Future;
- Re-engineering the Clinical Research Enterprise.

Het derde thema is voor het RGO-rapport het meest relevant. Het speelt in op de toenemende afstand tussen fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek. Translationeel en klinisch onderzoek worden beschouwd als een kernonderdeel van de gehele biomedische onderzoek. Echter, klinisch onderzoek wordt steeds minder aantrekkelijk voor jonge wetenschappers, arts-onderzoekers doen steeds minder patiëntgebonden onderzoek. In de Roadmap is nadruk gelegd op de bevordering van klinisch en translationeel onderzoek, op vijf verschillende manieren: streven naar nationale netwerken voor klinisch onderzoek, (betere) coördinatie van het klinisch onderzoek, training van klinisch onderzoekers, ontwikkeling en verbetering van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten bij chronische ziekten, en ten slotte het faciliteren van translationeel onderzoek. Voor dit laatste onderdeel zijn o.a. de *Translational Research Core Services* in het leven geroepen.¹³

5.2 NIH Translational Research

Het begrip “translationeel onderzoek” zoals NIH dat hanteert, komt in algemene termen goed overeen met de omschrijving in de RGO-rapport. Het betreft het vertalen van wetenschappelijke resultaten in praktische toepassingen, in het besef dat de “*bench-to bedside*” benadering in feite tweerichtingsverkeer is: de observaties van klinici zijn voor fundamenteel onderzoekers net zo belangrijk en stimulerend als de producten van de onderzoekers voor klinici. Om dit proces te kunnen versterken heeft NIH in mei 2005 een bijeenkomst gehouden onder de titel “Enhancing the Discipline of Clinical and Translational Sciences”.¹⁴ Deze bijeenkomst leverde een groot aantal algemeen geformuleerde aanbevelingen op. Daarnaast heeft NIH zogeheten *Clinical and Translational Science Awards* ingesteld, financiering bedoeld om samenwerking in de vorm van programma’s en onderzoeksprojecten te stimuleren en binnen instituten te verankeren. Enerzijds is het de verwachting dat de fysieke bundeling van kennis en middelen in expertcentra het translationeel onderzoek zal versnellen. Anderzijds is het de bedoeling dat deze expertcentra het voortouw zullen nemen in de opleiding van translationeel onderzoekers en het ontwikkelen van duidelijke carrières voor deze onderzoekers, in de verwachting dat daardoor de kwaliteit van het onderzoek zal toenemen.

De *Translational Research Core Service* met het NIH-RAID Pilot Program is het derde initiatief op dit onderdeel. Dit programma, waarvan de afkorting RAID staat voor *Rapid Access to Interventional Development*, verdient een nadere bespreking.

Het NIH-RAID Pilot programma is bedoeld om bepaalde noodzakelijke voorzieningen beschikbaar te stellen voor de ontwikkeling van nieuwe, laagmoleculaire therapeutische stoffen. Dit programma staat open voor universitaire onderzoeksgroepen en *not-for-profit* organisaties. Deze instellingen kunnen een beroep doen op het programma voor de financiering van:

- bulksynthese van kleine moleculen en oligonucleotiden, chemische synthese van kleine peptiden (GMP en non-GMP);
 - opschalen van productie, van laboratoriumschaal naar hoeveelheden voor clinical trials;
 - ontwikkeling van analysemethoden voor bulkstoffen;
 - isolatie en zuivering van farmacologisch actieve stoffen uit natuurlijke bronnen;
 - ontwikkeling van farmacologische assays;
 - uitvoering van farmacologisch onderzoek met bestaande assays;
 - ontwikkeling van bruikbare formuleringen (toedieningsvormen);
-

- fysisch-chemische karakterisering van ontwikkelde formuleringen, inclusief testen op stabiliteit, desintegratie, oplosbaarheid en *lot-to-lot* variabiliteit;
- toxicologisch onderzoek (o.a. *range-finding*)
- planning van productontwikkeling en advies bij voorbereiding op IND-status (Investigational New Drug).

Het is duidelijk dat dit geen volledig programma voor geneesmiddelenontwikkeling is. Financiering van een bepaalde fase in het onderzoek (bijvoorbeeld toxicologisch onderzoek) hangt af van de succesvolle afronding van een daaraan voorafgaande fase (bijvoorbeeld het vinden van een geschikte toedieningsvorm). Men financiert geen onderzoek naar de werkzaamheid van stoffen *in vitro* of in proefdieren, noch onderzoek bij mensen. Het is ook niet de bedoeling om materiaal voor klinische fase II en fase III studies te financieren. De fase van het klinisch onderzoek moet door de instituten zelf of in samenwerking met een industriële partner gefinancierd en uitgevoerd worden. In het programma is speciale aandacht voor intellectuele eigendomsrechten (kennisvalorisatie d.m.v. patentering). Bij een aanvraag uit dit programma moet al het benodigde intellectuele eigendom volledig beschreven worden (d.w.z. van welke patenten gaat de onderzoeker gebruik maken?). Het National Cancer Institute (dat een belangrijk deel van dit programma financiert) betaalt namelijk niet voor licenties of patenten die voortgekomen zijn uit het RAID-programma. Ook voor patentering van bevindingen uit het onderzoek zijn regels opgenomen.

6 Europa

6.1 European Medical Research Council bijdrage aan ESF Strategy Plan 2006 - 2010.¹⁵

De European Medical Research Council (EMRC) maakt deel uit van de European Science Foundation (ESF), de Europese koepelorganisatie voor intermediaire onderzoeksorganisaties zoals NWO. Ten behoeve van het ESF Strategy Plan 2006 - 2010 heeft de EMRC een beknopte bijdrage geschreven, waarin vier doelstellingen zijn opgenomen. Een van die vier doelstellingen is het ontwikkelen van translationeel onderzoek om de kloof tussen fundamenteel onderzoek en klinische toepassing te kunnen overbruggen. Als voorbeelden noemt de EMRC onder de noemer *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, de toepassing van cel- en genterapie, de identificatie en validering van biomarkers, en therapeutische en diagnostische toepassingen. Men wil de aandacht in het bijzonder

richten op de aandoeningen die verantwoordelijk zijn voor het grootste deel van de ziektelast in Europa:

- hart- en vaatziekten en aandoeningen van de luchtwegen;
- kanker;
- allergieën, immunologische aandoeningen en infectieziekten;
- neurodegeneratieve aandoeningen met inbegrip van de neurowetenschappen en de psychiatrie;
- diabetes, nierziekten en maag-lever-darmziekten;
- reumatische aandoeningen, inclusief huidaandoeningen;
- zeldzame ziekten.

Deze categorieën zijn ontleend aan het WHO-rapport “Priority Medicines for Europe and the World” uit 2004, opgesteld in opdracht van de Nederlandse overheid. De EMRC heeft geen eigen budget voor een programma om translationeel onderzoek te stimuleren, maar oefent enige invloed uit op de onderzoeksagenda in de Europese landen door bepaalde activiteiten van medical research councils te coördineren.

6.2 European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI)

In 2002 kwam deze groep voor het eerst bijeen op uitnodiging van de Europese Commissie. Onder het Nederlandse voorzitterschap van de EU in 2004 werd ESFRI gevraagd een plan te ontwikkelen voor grootschalige onderzoekinfrastructuren ten behoeve van de wetenschap in de EU, de *European Roadmap for Research Infrastructures*.¹⁶ Dit plan is in 2006 gepubliceerd. In het kader van deze Roadmap worden op dit moment diverse infrastructuren ontwikkeld, waarvan de European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) het meest relevant is voor translationeel onderzoek.¹⁷ Met dit project wil men de vertaling van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk bevorderen, door centra voor translationeel onderzoek in te stellen op de volgende terreinen: kanker, cardiovasculaire aandoeningen, geavanceerde imaging bij hersenaandoeningen, metabool syndroom en infectieziekten. Men voorziet een nauwe samenwerking met een andere infrastructuur, het Network of Distributed Infrastructures for Clinical Trials. Het doel is met deze infrastructuren onderzoekers toegang te verschaffen tot patiëntencohorten, molecular medicine, geavanceerde beeldvormende technieken, de *European Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*, datamanagement via de *Bioinformatics Infrastructure for Europe* en verbindingen te leggen met programma's voor vroegdiagnostiek en preventie.

De centra worden ondergebracht bij bestaande de meest vooraanstaande onderzoeksinstituten op de respectievelijke terreinen. Onder de voorgestelde centra bevindt zich de Vrije Universiteit in Amsterdam (Cancer imaging). De voorbereiding is gepland in 2007 - 2008, de constructiefase in 2008 - 2010. Vanaf 2010 zou deze infrastructuur volledig operationeel moeten zijn.

6.3 Zevende Kaderprogramma van de Europese Commissie: Specifiek Programma Cooperation, thema *Health*

De Europese Unie kent al vele jaren Kaderprogramma's voor Ontwikkeling en Onderzoek. Het Zesde Kaderprogramma (KP6), dat in 2006 afliep, had een voor dit rapport relevant onderdeel in de vorm van het thema "Life sciences, genomics and biotechnology for health". Binnen dit thema is een programma "Application of knowledge and technologies in the field of genomics biotechnology for health", dat beschouwd kan worden als een programma voor de stimulering van translationeel onderzoek. De EU brengt op diverse manieren de resultaten van de Kaderprogramma's onder de aandacht. Het recente rapport '*100 Technology offers stemming from EU biotech RTD results*' geeft een overzicht van technologieën die met steun uit de Kaderprogramma's zijn ontwikkeld, waaronder voorbeelden van biomedische technologie uit Nederland. Door het sterk exemplarische karakter van dit overzicht geeft dit echter geen volledig beeld van de Nederlandse positie in het onderzoek.

In 2007 gaat het Zevende Kaderprogramma (KP7) van de EC van start. Het KP7-thema Health maakt deel uit van het voorstel voor het Specifieke Programma "Cooperation", een van de vier specifieke programma's in KP7. De Europese Commissie heeft dit voorstel op 21 september 2005 openbaar gemaakt. De looptijd van KP7 is 2007 - 2013 en het budget belooft in totaal ruim 50 miljard euro, waarvan ruim 6 miljard is bestemd voor het thema Health. Het doel van dit thema is de verbetering van de gezondheid van de Europese burgers en tegelijkertijd vergroting van de concurrentiekracht van de Europese gezondheidsgerelateerde industrie en dienstverlening.

De Europese Unie (EU) wil zich tevens op mondiale gezondheidsproblemen richten, waaronder opkomende infectieziekten. De nadruk ligt deels op translationeel onderzoek, naast de ontwikkeling en validering van nieuwe therapieën, methoden voor gezondheidsbevordering en ziektepreventie, en diagnostica. Het begrip 'translationeel onderzoek' is in dit programma omschreven als het vertalen van resultaten uit fundamenteel onderzoek in klinische toepassingen. De stimulering van translationeel onderzoek komt het sterkst naar voren in het

onderdeel getiteld: *Translating research for human health*, een van de drie onderdelen van het thema Health.

Dit onderdeel omvat vier onderwerpen:

- Integrating biological data and processes: large-scale data gathering, systems biology (including modelling of complex systems);
- Research on the brain and related diseases, human development and ageing;
- Translational research in infectious diseases;
- Translational research in major diseases.

Onder de *major diseases* verstaat men kanker, hart- en vaatziekten, diabetes c.q. obesitas, zeldzame ziekten en andere chronische aandoeningen waaronder reumatische ziekten.

Met dit omvangrijke programma wil de EU de kennis over biologische processen en mechanismen in gezondheid en ziekte vergroten, die kennis vertalen in klinische toepassingen en ten slotte bevorderen dat klinische gegevens in (vervolg)onderzoek worden gebruikt. KP7 biedt dan ook mogelijkheden voor onderzoekers die financiering zoeken voor translationeel onderzoek. De kanttekening hierbij is dat deelname aan de Europese Kaderprogramma's enkele drempels kent en de kans op honorering ongewis is. Samenvattend: KP7 is een aanvulling op Nederlandse financieringsbronnen voor translationeel onderzoek in die gevallen waarbij samenwerking met meerdere Europese landen is aangewezen.

7 België - Vlaanderen

Het IWT, de Vlaamse evenknie van de Nederlandse Technologiestichting STW, heeft in 2006 een programma voor translationeel onderzoek ingesteld. Via dit programma, Toegepast Biomedisch Onderzoek met een Maatschappelijke finaliteit (TBM), steunt men onderzoek dat kan leiden tot toepassingen in de praktijk, maar waar het bedrijfsleven geen financiering voor beschikbaar stelt. Interessant aan dit programma zijn de criteria die IWT hanteert voor het toewijzen van de subsidies:^{18,19}

- Het onderzoek moet zich richten naar innovatieve ontwikkelingen voor therapie en/of diagnose;
 - Het onderzoek moet zich ver in het traject van ontdekking naar toepassing bevinden en moet een focus hebben op vertaling van wetenschappelijke bevindingen naar klinische toepassingen;
 - De toepasbaarheid moet een primair maatschappelijke finaliteit hebben waarvoor er op het ogenblik van indiening onvoldoende industriële interesse
-

bestaat. De toepassing moet bovendien een meerwaarde bieden voor de Vlaamse gezondheidssituatie.

De beschrijving van de criteria van het TBM programma bevat een beknopte uitwerking van onderzoek dat wél en niet in aanmerking komt voor subsidie. Dit biedt de mogelijkheid de kenmerken van translationeel onderzoek zoals omschreven door de RGO te vergelijken met in de praktijk gehanteerde criteria. Mw. dr.I. Meijer, als senior consultant van Technopolis Amsterdam betrokken bij de beoordelingsprocedure, heeft deze vergelijking uitgevoerd met goedkeuring van het college van IWT. Deze exercitie was mogelijk vanwege de projectactiviteiten van Technopolis bij de beoordelingsprocedure van twee programma's van IWT, het al eerder genoemde TBM-programma en het Strategisch basis onderzoek met een maatschappelijke finaliteit (SBO).

Met toepassing van de RGO-criteria (Hoofdstuk 2 van dit advies) op 24 projectaanvragen komt zij tot de volgende scores voor individuele criteria (tabel D.2):

Tabel D.2 Toepassing van de RGO-criteria in de praktijk.

RGO-criteria translationeel onderzoek	Ja	Nee
Het onderzoeksproject behelst duidelijke samenwerking tussen klinische en niet-klinische onderzoekers	24	0
Het onderzoek moet een relatie hebben met humane data of humaan materiaal	24	0
Het aangrijppingspunt is geïdentificeerd (bijv in celcultuur, patiëntenmateriaal)	14	10
Het onderzoek is gericht op het vinden van proof-of-principle in een klinische setting	15	9
Eventueel gebruikte diermodellen zijn robuust en ontwikkeld op basis van een klinisch ziektebeeld	5	19
Het onderzoek wordt uitgevoerd aan de hand van specifieke milestones en eindpunten en er is controle op de uitvoering van het onderzoek, bijvoorbeeld door een gebruikerscommissie	11	13
Het bedrijfsleven is (waar zinvol en mogelijk) betrokken bij het project	4	20

De score “Ja” wil zeggen dat het project voldoet aan het kenmerk, bij de score “Nee” voldoet het niet. In de voorwaarden van het TBM-programma staat dat een ziekenhuis(afdeling) medeaanvrager moet zijn bij het project. Impliciet betekent dit dat deze afdeling ook een deel van het werk op zich neemt. Vandaar dat alle projecten aan kenmerk 1 voldoen. Het tweede kenmerk is heel algemeen, evenals in het TBM-programma. De RGO-kenmerken 3 en 4 (die het duidelijkst aangeven in welke fase het onderzoek zich bevindt) zijn het meest discriminerend. Volgens de TBM-criteria zijn tien projecten niet translationeel genoeg. Het merendeel hiervan (maar niet alle tien) valt ook af op grond van RGO-kenmerken 3 en 4.

Diermodellen zijn voor lang niet alle projecten relevant, zo blijkt uit de scores. Het is daarom terecht dat dit een aanvullend criterium is. In geen van de projectvoorstellen was sprake van een gebruikerscommissie (kenmerk 6), wel van specifieke eindpunten in 11 projecten. In de voorwaarden van het TBM-programma staat dat er geen industriële belangstelling mag zijn voor het betreffende project, het moet gaan om “verweesde activiteiten, waarvoor niet voldoende commerciële interesse bestaat”. Dat verklaart het lage aantal projecten met betrokkenheid van het bedrijfsleven. De vier projecten met dit kenmerk vallen af volgens de TBM-criteria.

De conclusie luidt dat criteria kunnen worden aangescherpt, afhankelijk van het doel van het programma. Zo stelt het TBM-programma dat “basisonderzoek dat verderbouwt op reeds opgedane kennis, maar dat zich nog ver van klinische toepasbaarheid bevindt (nog geen proof-of-concept bereikt)” niet voor subsidie in aanmerking komt. Daar is de grens scherper getrokken dan in de RGO-kenmerken. Ook de “aanvullende kenmerken”, zoals betrokkenheid van het bedrijfsleven, kunnen gebruikt worden om bepaald onderzoek uit te sluiten dan wel toe te laten.

8 Duitsland

In Duitsland heeft het Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, vergelijkbaar met het Nederlandse ministerie van OCW) het initiatief genomen tot een groot stimuleringsprogramma, getiteld “*Förderung von Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IBF)*”. Het doel van dit programma is de versterking van klinisch en translationeel onderzoek. Het gaat hierbij vooral om infrastructurele versterking van de banden tussen kliniek en basale wetenschappen en om de stimulering van opleidings- en carrièremogelijkheden voor klinisch wetenschappelijk onderzoekers, vanaf het basiscurriculum via MD-PhD constructies tot en met hoogleraarsposities. Het programma voorziet in de financiering van maximaal tien omvangrijke centrumsubsidies, in de orde van grootte van 2,5 tot 5 miljoen euro per jaar gedurende vijf jaar (met de mogelijkheid tot verlenging voor nog eens vijf jaar).

9 Finland

De verschillende aanduidingen van translationeel onderzoek zijn een handicap bij het vormen van een beeld over dit onderzoek in andere landen. Van Finland, een land dat in een aantal opzichten goed met Nederland te vergelijken zijn, is slechts een fragmentarisch beeld verkregen. De *Research Council for Health* van

de Academy of Finland heeft (nog) geen strategie die specifiek op de bevordering van translationeel onderzoek gericht is, voor zover is na te gaan. Recentelijk heeft deze research council besloten 17 klinische onderzoeksprojecten te financieren, met het doel klinici te stimuleren in het doen van onderzoek. Recente veranderingen in de gezondheidszorg hebben het moeilijk gemaakt voor klinici om naast de zorgverlening ook nog tijd te vinden voor onderzoek. Een van de doelstellingen van deze financiering is om een carrière als arts/klinisch onderzoeker, ook tijdens en na de specialisatie, aan te moedigen.

Voorbeelden van wat wèl en wat geen translationeel onderzoek is

De grens tussen fundamenteel onderzoek en translationeel onderzoek is niet scherp. Heel algemeen gesteld onderscheiden deze twee fasen zich door het al dan niet bekend zijn van een potentieel aangrijpingspunt voor diagnostiek, prognostiek of therapie. Het fundamentele onderzoek is er onder andere op gericht ziektemechanismen te ontrafelen. Dat kan aanknopingspunten opleveren voor diagnostiek of therapie. De fase van translationeel onderzoek begint als men een aanknopingspunt (*lead*) heeft, bijvoorbeeld in de vorm van een biomarker, of een receptor die een cruciale rol speelt in de functie van een cel. Dan nog is het onderscheid niet scherp, want deze indeling zegt nog niet hoe gedetailleerd zo'n biomarker, receptor of andere vorm van *lead* omschreven moet zijn. De grens tussen translationeel en toegepast (klinisch) onderzoek is iets eenvoudiger te omschrijven (zie hoofdstuk 2 van het advies). Soms zegt een voorbeeld meer dan woorden. Hieronder volgen enkele voorbeelden om het onderscheid tussen fundamenteel en translationeel onderzoek te illustreren.

Op de grens: genen die hersentumoren bij kinderen veroorzaken

Het onderzoek van het AMC naar genetisch onderzoek naar medulloblastomen, een van de meest voorkomende kwaadaardige hersentumoren bij kinderen, is een voorbeeld van onderzoek waar fundamenteel onderzoek en translationeel onderzoek gelijktijdig plaatsvinden en elkaar bestuiven. Het fundamentele deel van het onderzoek betreft het karakteriseren van de tumoren aan de hand van hun geneti-

sche expressieprofiel. Met deze expressieprofielen kan worden bepaald welke genen essentieel zijn voor de overleving van de tumorcellen en welke niet. Vervolgens onderzoekt men welke genen als doelwit kunnen dienen voor te ontwikkelen medicijnen en welke niet (*lead selection*). In dit gebied ligt de overgang van fundamenteel naar translationeel onderzoek. Strikt genomen wordt het onderzoek translationeel zodra een aantal genen is geselecteerd voor nader onderzoek op bruikbaarheid. Het zal hier in het algemeen gaan om een beperkt aantal genen. Echter waar expressieprofielen gecombineerd worden met de beschikbare klinische gegevens van patiënten kan worden beargumenteerd dat het onderzoek in deze fase al translationeel is. De grens tussen fundamenteel onderzoek en translationeel onderzoek is daarmee niet altijd eenvoudig aan te brengen. Een kandidaatgen dat naar voren is gekomen in het medulloblastomenonderzoek is het OTX2-gen: bij het blokkeren van dit gen stopt de groei van de tumorcellen. Indien dit gegeven als model wordt gebruikt om het onderliggende mechanisme te bepalen bevindt het onderzoek zich weer in het fundamentele stadium. Het testen van stoffen die de betrokken genen uitschakelen en zo de tumorgroei een halt toeroepen, is een duidelijk voorbeeld van translationeel onderzoek.²⁰ De kennis uit het project kan ook worden aangewend om te bepalen of antitumormedicijnen die voor volwassenen worden ontwikkeld en waarvan bekend is op welk genen ze aangrijpen, wellicht ook bij kinderen toegepast kunnen worden. Ook dit is een vorm van translationeel onderzoek.

Translationeel onderzoek: Duchenne wordt Becker

In Leiden wordt onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van een ‘moleculaire pleister’ voor de behandeling van een ernstige aangeboren aandoening: de ziekte van Duchenne. In dit onderzoek is er een duidelijk aangrijpingspunt: een *frame shift* mutatie (fout) in het DNA waardoor een eiwit wordt gemaakt dat zijn functie niet kan uitoefenen. Met het bekend worden van de fout in het DNA kan het translationele onderzoek beginnen: het toepassen van de kennis over DNA en RNA om een therapie te ontwikkelen. In dit geval bestaat de therapie uit het gebruik van RNA om het deel waarin de Duchenne-mutatie zich bevindt, over te slaan. Hierdoor wil men bij de patiënten het zeer ernstige Duchenne spierdystrofie syndroom laten overgaan in het veel mildere Becker syndroom. In eerdere fasen van dit translationele onderzoek heeft de onderzoeksgroep de therapie *in vitro* getest in spiercellen afkomstig van patiënten en in een voor dit doel ontwikkeld muizenmodel, waarin de humane situatie wordt nagebootst.^{21,22} Inmiddels is een fase I studie in patiëntjes met Duchenne afgerond. In een vervolgstudie zal worden beoordeeld of de therapie werkt als de “moleculaire pleister” systemisch,

dat wil zeggen via de bloedbaan, wordt gegeven.²³ Het onderzoek is een samenwerkingsverband van het LUMC, een spin-off bedrijf (Prosensa) en de patiëntenvereniging.

Overzicht translationeel onderzoek

De RGO heeft gepoogd te inventariseren aan welke aandoeningen in Nederland vooraanstaand translationeel onderzoek plaatsvindt. Een belangrijke bron van informatie is het RGO-advies Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie, waaraan het overzicht van onderzoek is ontleend. De resultaten van de inventarisatie staan in tabel F.1. Paragraaf 1 geeft een toelichting bij tabel F.1. In zijn advies over translationeel onderzoek legt de RGO in hoofdstuk 3 uit waarom het resulterende overzicht niet als compleet beeld van het vooraanstaand translationeel onderzoek mag worden opgevat.

Om de stap te maken naar een overzicht van translationeel onderzoek en tegemoet te komen aan de wens om een overzicht van vooraanstaand translationeel onderzoek te hebben heeft RGO recent (vanaf 2004) gehonoreerd translationeel onderzoek in de boven beschreven matrix ingevoegd. Het gaat hierbij om projecten van de Klinisch wetenschappelijke onderzoekprogramma's en het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek van ZonMw, het Translationeel en vroeg-klinisch onderzoeksprogramma van KWF, het bottom-up programma en het Moleculaire Cardiologie Programma van de Nederlandse Hartstichting.

Daarnaast zijn de doelstellingen van enige BSIK consortia, het Center for Molecular Translational Medicine en TI Pharma verwerkt in het overzicht. Paragraaf 2 geeft een overzicht van onderzoeksconsortia waarvan de doelstellingen op translationeel karakter zijn beoordeeld volgens de omschrijving die de RGO hanteert in het advies over translationeel onderzoek.

Tabel F.1 Matrix translationeel onderzoek.

		Aandoeningen																	
		AR	PI	HIV	TU	HV	KA	LO	OA/RA	DM	LS	ZZ	AZ	PY	MA	TrW	GY	NE	ML
MRP	Bm					CT	CT			CT	NG		CT	TIP				TR	
	Fg					Ag/ BT2	K4/ CT							TIP					
	D/p	CT		CT		CT/ Ag/ BT4	TIP/ K11/ CT/ Ag			CT	NG		CT						CD/ TIP
OT	Tf	TIP	TIP/ BV			TIP/ IH	TIP/ K1/ KF	TIP		TIP/ Ag				MP/ TIP				MP/ TR	CD/ TIP/ Ag
	Lf		BV			TIP	TIP			TIP									CD/ TIP
	Tev	TIP	TIP/ BV		KF	TIP/ Ag3/ BT4	TIP/ KF/ Ag3	TIP		TIP/ Ag		KF		MP/ TIP				MP	CD/ TIP
	Tm		BV			TIP/ IH/ BT	TIP	TIP		TIP				MP				MP/ TR	TIP
CE	Sc					CP/ BT													
	Ti					TIP/ CP			KF				Ag						
	Gt			TG1				TG5					TG5						
PO	Te							Ag											KF
	Prb	TIP																	
	Va		TIP/ BV					K5											

Legenda:

x-as (aandoeningen) en y-as (technologieën), zie RGO-advies *Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie*

Ingevoegd translationeel onderzoek :

Op het nivo van doelstellingen: CD = celiac disease consortium, TIP = TI Pharma, CT= CTMM, , TR= BSIK project TREND (trauma related neuronal dysfunction), NG=BSIK Nutrigenomics, MP=BSIK Mouse Phenomics, IH=BSIK Ischemic Heart Disease, BV=BSIK VIRGO,

Op het nivo van projecten (aantal is aantal projecten): Ag= ZonMw Agiko, BT=NHS bottom-up en top-down, CP= NHS cel-therapieprogramma, K= KWF Klinisch gerelateerd onderzoek, KF= ZonMw klinische fellows, TG= ZonMw Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek

1 Toelichting bij Tabel F.1

Voor de inventarisatie van translationeel onderzoek in Nederland is in belangrijke mate gebruik gemaakt van informatie en de onderzoeksmatrix uit het eerdere RGO-advies Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie (pagina 23). In deze onderzoeksmatrix staan voor verschillende op aandoening gebaseerde onderzoeksvelden aangegeven aan welke biotechnologische oplossingen wordt gewerkt in Nederland. De aandoeningen zijn gerangschikt op de x-as, de technologieën op de y-as.

1.1 Overzicht van aandoeningen

De volgende aandoeningen zijn in de Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie opgenomen: Antibioticaresistentie (AR), pandemie influenza (PI), HIV/aids (hiv), tuberculose (TU), hart en vaatziekten (HV), kanker (KA), luchtwegaandoeningen (LO), klachten aan het bewegingsapparaat (OA=osteoarthritis; AR=reumatoïde artritis), diabetes mellitus (DM), lifestyleaandoeningen (LS), zeldzame aandoeningen (ZZ), dementie, incl. ziekte van alzheimer (ZA), psychische aandoeningen (PY), malaria (MA), tropische weesaandoeningen (TrW) en maternale bloedingen en postpartum problematiek (GY).

Tijdens de inventarisatie van translationeel onderzoek kwam naar voren dat er ook translationeel onderzoek aan neurologie/neurowetenschappen (NE) en maag-lever-darm ziekten (ML) wordt uitgevoerd.

In het overzicht van translationeel onderzoek staan de afkortingen van deze aandoeningen vermeld (tabel F.1, x-as).

1.2 Overzicht van technologieën

De Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie beschrijft technologieën die relevant zijn voor translationeel onderzoek. Hieronder volgt een korte opsomming van de desbetreffende technologieën (een uitgebreidere toelichting is te vinden in het RGO-advies Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie). De genoemde afkortingen zijn gebruikt in de matrix (tabel F.1, y-as).

Biomarkers (Bm)

Biomarkers zijn kenmerken die objectief (kwantificeerbaar) gemeten en beoordeeld worden als een interne indicator van veranderingen op moleculair of cellulair niveau. Het kan gaan om biologische eigenschappen (bijv. DNA, RNA,

eiwit, peptide), anatomische karakteristieken of uitkomsten van specifieke beeldvormende technieken (PET, MRI, CT, echo). Zij worden gebruikt om sleutelgebeurtenissen in normale biologische of pathogene processen óf farmacologische reacties op een therapeutische interventie te detecteren. Het detecteren van biomarkers die specifiek zijn voor een bepaalde aandoening kan helpen bij het identificeren, de diagnose en de behandeling van aangedane personen en mensen die een risico lopen maar nog geen symptomen vertonen.

Farmacogenetica Fg

Farmacogenetica richt zich op het leggen van verbanden tussen genetische variatie als oorzaak van verschillen in de uitwerking van geneesmiddelen. Die verschillen kunnen betrekking hebben op het therapeutisch effect en op bijwerkingen. Farmacogenetica biedt mogelijkheden voor farmacotherapie op maat: specifieke geneesmiddelen voor (sub)groepen patiënten.

Diagnostiek/prognostiek D/p

Met behulp van genetische testen kunnen vroegtijdig erfelijke aandoeningen (bijvoorbeeld erfelijke hartafwijkingen) en niet-erfelijke genetische afwijkingen opgespoord worden. Verder kunnen de predispositie (aanleg) en het verloop van een ziekte beter voorspeld worden (bijvoorbeeld bij borstkanker). Genetische diagnostiek biedt verder de mogelijkheid om het verloop van een ziekte te voorspellen en de effectiviteit van een behandeling te bepalen (prognostiek).

Targetfinding Tf

Klassieke medicijnen die geproduceerd worden via chemisch-synthetische routes worden steeds vaker ontwikkeld door gebruik te maken van kennis voortkomend uit genomics. Dit is met name het geval voor de ontdekking van *targets*. *Targets* zijn de doelwitten waar geneesmiddelen op aangrijpen, zoals receptoren. Op deze *targets* worden vooral klassieke medicijnen in de vorm van kleine chemische moleculen ontwikkeld.

Leadfinding Lf

Het op grote schaal testen van vele verschillende chemische entiteiten of *small molecules* (peptiden, RNAi) die een mogelijke *lead* zijn om verder te ontwikkelen als geneesmiddel. Het gaat bijv. om identificeren van peptiden die bindingssites (actieve bindingssite van liganden) van cruciale enzymen in verschillende *pathways* blokkeren of activeren. Leadfinding vindt doorgaans in een private setting plaats, of anders in samenwerking met marktgerichte organisaties (bijv.

Nederlandse Organisatie voor Toepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek TNO).

Targetevaluatie *Tev*

Momenteel zijn er veel biotechnologische medicijnen, vaccins en andere therapeutica in ontwikkeling. Voor het vaststellen van de werkzaamheid van deze middelen (de *targets*) zijn modelsystemen (de evaluatie) noodzakelijk die een realistische weergave zijn van de biologische systemen waarin deze therapeutica ingrijpen. Deze systemen kunnen *in vitro* (als *cell-based assays*) worden uitgevoerd, maar voor het evalueren van ingrepen in biologische systemen, zijn ook diermodellen (*in vivo*) onmisbaar.

Testmethoden/veiligheid *Tm*

Of een (nieuw) medicijn op de markt komt is van vele factoren afhankelijk. De farmaceutische industrie heeft te maken met verouderde testmethoden, waardoor de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt vertraagd. Met nieuwe testmethoden, die ook in registratieprocedures worden erkend als veilig, kan eerder de veiligheid van het product bepaald worden. Ontwikkeltrajecten van generieke medicijnen kunnen met verbeterde testmethoden korter worden en daardoor ook goedkoper. *Technology* platforms zijn hiervoor van groot belang.

Therapeutische entiteiten *Te*

Therapeutische entiteiten zijn eiwitten (receptoren, antilichamen, enzymen of hormonen) en *small molecules* als peptiden (het actieve of werkzame deel van een eiwit) en RNAi, die als geneesmiddel worden gebruikt. Therapeutische eiwitten en *small molecules* worden geproduceerd in genetisch gemodificeerde dierlijke of humane celkweeksystemen (het gen of deel van het gen dat codeert voor het eiwit of peptide is ingebracht), waarna zij gezuiverd worden van de overige celresten. Een bekend voorbeeld van een therapeutisch eiwit is humaan insuline voor behandeling van diabetes mellitus.

Probiotica *Prb*

Het gebruik van (levende) micro-organismen in voedingssupplementen ter bevordering van de gezondheid voor mens en dier is sterk toegenomen. Probiotica worden veel gebruikt in zuivelproducten. Mogelijke therapeutische voordelen van probiotica zijn het opheffen van lactose-intolerantie, cholesterolverlaging, stimulatie van het afweersysteem, en het verminderen van het risico van darmkanker.

Vaccinontwikkeling Va

Een vaccin bestaat uit één of meerdere antigenen (een lichaamsvreemde stof die in het lichaam een afweerreactie kan oproepen) afgeleid van ziekteverwekkende organismen en virussen. Infectieziekten kunnen met vaccins preventief bestreden worden. De vaccins prikkelen het immuunsysteem antistoffen te produceren op ongeveer dezelfde manier als wanneer het daadwerkelijk om de ziekte gaat. Op deze wijze bouwt het lichaam immuniteit op tegen een toekomstige infectie. Vaccins kunnen ook therapeutisch worden ingezet; in dat geval wordt het afweersysteem geleerd een afwijking te herkennen die al in het lichaam aanwezig is. Een voorbeeld hiervan is het HPV-vaccin tegen baarmoederhalskanker.

Tissue engineering Ti

Tissue engineering (ook wel: regeneratieve geneeskunde) is een multidisciplinair (biologie, geneeskunde en techniek) terrein dat zich bezighoudt met het kweken van weefsel en organen, waarbij gebruik wordt gemaakt van levende cellen, vaak in combinatie met biocompatibel of bioafbreekbaar 'drager' materiaal, met als doel beschadigd of verdwenen weefsel en organen, zoals huid, bot, kraakbeen en bloedvaten, te ondersteunen, herstellen of vervangen.

Stamcellen Sc

Stamcellen zijn cellen die zich nog niet gespecialiseerd hebben. Er worden verschillende stamcellen typen onderscheiden, embryonale (pluripotente), foetale en somatische (adulte), en van humane of niet-humane origine. Vanuit embryonale stamcellen kunnen nog alle weefsels gevormd worden. Veel somatische stamcellen zijn gecommiteerd en kunnen zich nog in een beperkt aantal weefsels specialiseren. Stamcellen kunnen op langere termijn mogelijk gaan dienen als oneindige levende bron van te vervangen cellen en weefsels voor de genezing van een scala aan ziekten, waaronder Alzheimer en diabetes.

Gentherapie Gt

Gentherapie heeft als doel om ziekten te behandelen door gerichte veranderingen aan te brengen in het genoom van cellen van een patiënt. Hiervoor wordt in een beperkt aantal lichaamscellen een genetische verandering aangebracht door een therapeutisch gen binnen te brengen. Deze genetische verandering kan plaats vinden binnen het lichaam van de patiënt (*in vivo*), of in cellen die uit de patiënt worden geïsoleerd en na de genetische modificatie weer worden teruggeplaatst in de patiënt (*ex vivo* gentherapie). Het therapeutische gen moet bij *in vivo* gentherapie specifiek de beoogde cellen binnen gaan en daar de boodschap afleveren. Voor het overbrengen van de genen worden zogenaamde vectoren gebruikt. Deze

vectoren kunnen van virale of synthetische oorsprong zijn. Relatief veel gentherapieonderzoek is gericht op monogenetische aandoeningen.

2 Instrumenten translationeel onderzoek

Van onderstaande instrumenten is aan de hand van de programmadoelstellingen geïnventariseerd in welke programma's translationeel onderzoek plaatsvindt, voor zover het onderzoek betrekking heeft op de aandoeningen genoemd in tabel F.1 en paragraaf 1.1. Onderzoek dat in subsidieprogramma's van KWF of ZonMw plaatsvindt is op basis van projectbeschrijvingen ingedeeld.

2.1 Innovatiegerichte Onderzoeksprogramma's (IOP)

Er is één IOP op het terrein van de medische biotechnologie: het IOP Genomics. "Genomics" werd gedefinieerd als het onderzoeksgebied dat genoom sequentie analyses, studies naar het werkingsmechanisme van genen en de translatie van informatie via RNA, eiwitten en metabolieten naar het functioneren van cellen en organismen omvat. Genomics omvat daarmee proteomics, metabolomics en functional genomics. De bioinformatica was een essentieel deel van het programma. Het IOP Genomics is een deel van het Nationaal Regie-Organ Genomics (Netherlands Genomics Initiative). Het IOP Genomics omvat vooral fundamenteel onderzoek en is daarom niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

2.2 Netherlands Genomics Initiative (NGI)

NGI is opgericht in 2001 met als doel het bouwen van een structuur voor genomics en het verhogen van de kwaliteit van het genomiesonderzoek in Nederland. Het NGI is een vervolg op eerdere initiatieven, te weten de genomics programma's van NWO en het IOP Genomics. NGI richt zich op vier thema's: voeding, multifactoriele aandoeningen, infectieziekten en duurzaamheid. Onder regie van NGI zijn onderzoeksgroepen gebundeld in grote centra die tot de internationale top behoren. Door de deelname van bedrijven en UMC's en een sterke nadruk op valorisatie zijn deze centra in staat wetenschappelijke resultaten direct te vertalen naar praktische toepassingen voor de patiënt, consument en industrie.

Het onderzoek dat binnen het NGI plaatsvindt is in de eerste fase vooral gericht geweest op de ontwikkeling van hoogwaardige methoden en technieken. Hiermee is Nederland in een goede positie gebracht. In een tweede fase wil het NGI de genomicstechnologieën verder ontwikkelen en dwarsverbanden creëren

tussen de technologie platforms en de toepassingsgebieden. De door het NGI ontwikkelde technologie zal worden toegepast in het translationeel onderzoek, bijvoorbeeld dat van het Center for Translational Molecular Medicine en TI Pharma. Het onderzoek van het NGI is vanwege het fundamentele ondersteunende karakter niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

2.3 Besluit Subsidies Investerings Kennisinfrastructuur (BSIK)

BSIK is een breed opgezet, nationaal onderzoeksstimuleringsprogramma waarmee Nederland zijn fundament voor de toekomst wil versterken. Daarvoor is in totaal een bedrag 820 miljoen euro beschikbaar gesteld. BSIK is de opvolger van de ICES/KIS-regeling. De 37 BSIK projecten zijn verdeeld over 5 thema's, waarvan het thema 'Gezondheids-, voedings-, gen- en biotechnologische doorbraken' voor de medische technologie de meest relevante is.

Dit thema richt zich vooral op genomics. Nederland heeft een positie opgebouwd op dit terrein en dit thema is bedoeld om die positie te behouden en te versterken. Zwaartepunten van dit thema zijn: 'genomics', voeding en voedselintegriteit, biomedische technologie. Vooral de 'life sciences' staan sterk in de belangstelling.

BSIK projecten die relevant zijn voor het translationele onderzoek* :

Trauma related neurological disorders (TREND)

Het TREND-onderzoek richt zich vooral op het onderzoek naar het Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS), ook wel bekend als posttraumatische dystrofie of reflex-sympatische dystrofie. Volgens grove schattingen kampen ongeveer 20.000 patiënten in Nederland met de gevolgen van CRPS. Naast de grote gevolgen die een chronische ziekte heeft voor het persoonlijk leven van een patiënt, zijn er ook belangrijke maatschappelijke consequenties. Een aanzienlijk deel van de patiënten is namelijk geheel of gedeeltelijk arbeidsongeschikt of loopt de kans dit op den duur te worden. Indien het mogelijk blijkt om patiënten in een vroeg stadium effectiever te behandelen, wordt niet alleen veel persoonlijk leed voorkomen, maar kunnen ook grote maatschappelijke kosten worden bespaard. TREND heeft 7 klinische studies gepland. Daarmee is een groot deel van dit project translationeel van aard.

* De beschrijvingen van de BSIK projecten zijn afkomstig uit de factsheets op de website van SenterNovem. www.senternovem.nl

Molecular imaging of ischemic heart disease

Het ontwikkelen van chemische en beeldvormende technieken, waarmee ontstaan en verloop van ischemische hartziekten kunnen worden gevolgd.

Het BSIK project Molecular Imaging of ischemic heart disease richt zich op technieken om het proces van een hartinfarct zichtbaar te maken. Met deze tools kunnen effecten van geneesmiddelen beoordeeld worden en daarmee omvat dit project translationeel onderzoek.

Neuro-BSIK mouse phenomics

Het ontwikkelen van muismodellen die representatief zijn voor hersenaandoeningen bij mensen om hiermee geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen en testen.

Het BSIK project mouse phenomics richt zich op het optimaliseren van de inefficiënte en dure preklinische fase in het farmaceutisch proces. Daarmee omvat dit project translationeel onderzoek.

Nutrigenomics

De moleculaire oorsprong en het verloop van metabole stress in kaart brengen om uiteindelijk moleculaire biomarkers te identificeren die gebruikt kunnen worden om metabole stress in een heel vroeg stadium aan te tonen en tevens voor de ontwikkeling van diëtair interventies om het metabool syndroom te voorkomen.

Het BSIK project Nutrigenomics omvat translationeel onderzoek op het gebied van de lifestyle aandoeningen.

VIRGO: Genomics of hostrespiratory virus interactions towards novel intervention strategies

Het rationeel ontwerpen van vaccins en andere methoden om virale luchtweginfecties te voorkomen en bestrijden.

Het BSIK project VIRGO omvat translationeel onderzoek op het gebied van luchtweginfecties door het griepvirus, en twee andere virussen: respiratory syncytial virus en het metapneumovirus. In het kader van dit advies is dit onderzoek ondergebracht onder pandemie influenza.

Stem cells in development and disease

Het Stem Cells in Development and Disease-programme heeft tot doel de genetische cascades en regulerende mechanismen te identificeren en karakteriseren, voor zover die de celidentiteit bepalen gedurende de ontwikkeling tot stamcellen en weefselstelsels.

Het BSIK project Stem Cells in development and disease omvat grotendeels fundamenteel onderzoek en is daarom niet opgenomen in de matrix translatio-

neel onderzoek. In het derde deelproject staat de vraag hoe stamcellen vermeerderd kunnen worden centraal. Beantwoording van deze vraag luidt direct een translationele fase van onderzoek in.

DPTE: Dutch program for tissue engineering

DPTE is bedoeld om internationaal aansluiting te houden bij de ontwikkeling van dit nieuwe vakgebied door het versterken van het tissue engineeringonderzoek in Nederland. Het programma moet leiden tot een kennisinfrastructuur die als voedingsbodem kan fungeren voor het ontwikkelen van de noodzakelijke kennis en het creëren van de noodzakelijke bedrijvigheid om dit doel te bereiken. De bedoeling is op basis van deze inspanningen binnen een periode van vijf à tien jaar nieuwe tissue engineeringproducten bij patiënten toe te kunnen passen. The objective of DPTE is to build a strong, coordinated knowledge infrastructure that integrates new knowledge, stimulates collaborations and facilitates utilization of Tissue Engineering products.

Het BSIK project DPTE omvat grotendeels fundamenteel onderzoek en is daarom niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

Celiac Disease Consortium

Doel van Celiac Disease Consortium (CDC) is het realiseren van een wetenschappelijke basis voor de ontwikkeling van betere voeding, betere diagnostiek en effectievere behandelmethodes, alles in relatie tot Coeliakie (glutenallergie).

Het Celiac Disease Consortium omvat translationeel onderzoek waar het gaat om de ontwikkeling van verbeteringen in de diagnostiek bij Coeliakie. De aandoening Coeliakie was niet opgenomen in de onderzoeksagenda Medische Biotechnologie. In het huidige advies is dit onderzoek opgenomen in de categorie maag-, lever- en darmaandoeningen.

Biorange

Doel: Gestalte geven aan de bio-informatica in Nederland.

Biorange omvat geen translationeel onderzoek volgens de omschrijving in hoofdstuk 2 en is niet opgenomen in de matrix. De resultaten van dit project zijn echter wel relevant voor het translationeel onderzoek in Nederland. De door Biorange ontwikkelde methoden en technieken voor data- en informatieverwerking, -opslag en -distributie kunnen van groot belang worden bij de identificatie van targets voor translationeel onderzoek.

Cyttron

Doel: Het ontwikkelen van een geïntegreerde infrastructuur voor het visualiseren en modelleren van de cel tot op het niveau van afzonderlijke moleculen.

Cyttron omvat geen translationeel onderzoek volgens de omschrijving in hoofdstuk 2 en is niet opgenomen in de matrix. Cyttron werkt op dit moment vooral aan nieuwe technieken; er is nog geen koppeling met specifieke ziekten. Op termijn kunnen de resultaten een basis vormen voor de ontwikkeling van geavanceerde diagnostica en geïndividualiseerde therapieën. Op termijn zijn de resultaten daarmee van belang voor het translationeel onderzoek, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer.

Netherlands Proteomics Centre

Doel: Het realiseren van een nationaal expertisecentrum voor het ontwikkelen en overdragen van kennis op het gebied van proteomics en de ontwikkeling van nieuwe technologie.

Het BSIK project Netherlands Proteomics Centre omvat grotendeels fundamenteel onderzoek en is daarom niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek. De door het NPC ontwikkelde technologie kan wel worden toegepast in translationeel onderzoek.

Ecogenomics: the living soil

Het onderwerp van dit project is voor dit advies niet relevant voor het onderhavig advies.

2.4 TI Pharma

Het TI Pharma heeft de volgende missie: “The Top Institute Pharma aims to achieve leadership in research and education in areas critical for the international competitive position of the pharmaceutical industry”²⁴. The Institute will conduct groundbreaking, cross-disciplinary research and offer training programs focused on improving the efficiency of the drug development process in order to reduce “time- & cost-to-patient”, and as such contribute to the well-being of the society”. De vijf doelen van TI Pharma zijn: precompetitief strategisch onderzoek voor de reductie van ‘*time- & cost-to-patiënt*’ van nieuwe medicijnen door de efficiëntie van medicijn ontdekking en ontwikkeling te verhogen. Andere doelen zijn de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die belangrijk zijn voor het welzijn van de samenleving, het stimuleren van kennisoverdracht, het opleiden van onderzoekers met vaardigheden die aansluiten bij de farmaceutische industrie en een coördinerende partner worden in Europese onderzoeksnetwerken. TI Pharma

richt zich op vijf onderzoeksthema's: (auto)immuunziekten als reumatoïde artritis, COPD, astma en inflammatoire bowel disease, cardiovasculaire aandoeningen (inclusief CVA), oncologie, infectieziekten (met ondermeer aandacht voor influenza en antibioticaresistentie) en psychische aandoeningen als Alzheimer en depressie. Als bijkomend thema is geformuleerd: "Efficiency Analysis of the Process of Drugs Discovery, Development and Utilization". De vijf disciplines waar TI Pharma zich op richt zijn Therapeutic Target Finding and Animal Models, Lead Selection, In-Silico and PK/PD Modelling, Predictive Drug Disposition and Toxicology, Biomarkers and Biosensing en Drug Formulation, Delivery and Targeting.

2.5 Center for Translational Molecular Medicine (CTMM)

CTMM richt zich op de ontwikkeling van medische technologieën die nieuwe en op de individuele patiënt toegesneden behandelingen mogelijk maken voor de belangrijkste

CTMM is dedicated to the development of medical technologies that enable the design of new and "personalized" treatments for the main causes of mortality and diminished quality of life and the rapid translation of these treatments to the patient.²⁵ CTMM is een vervolg op eerdere initiatieven, te weten "Translational Cancer Research" (Privilege) en het Center for Molecular Medicine. In dit consortium zijn toonaangevende Nederlandse industrieën, het midden- en kleinbedrijf, een technische universiteit, de UMC's, het NKI, TNO en de verschillende charitatieve fondsen verenigd.

Het CTMM richt zich primair op oncologie en cardiovasculaire aandoeningen (inclusief diabetes mellitus), en in tweede instantie op neurodegeneratieve en infectieziekten. Het onderzoek aan deze aandoeningen is geordend in vier technologie-gedreven platforms: Molecular Diagnostics, Molecular Imaging, Stratification of Patients, and Imaging-guided and Activated Therapeutics.

De output van het CTMM zullen gevalideerde technieken en toepassingen met potentie voor introductie op de markt en in de kliniek zijn. Het onderzoek aan de vier aandoeningen omvat het gedeelte van de kennisketen van fundamenteel onderzoek tot aan (klinische) validatie. Projecten die binnen het CTMM gefinancierd kunnen worden moeten passen binnen de structuur van het CTMM en moeten een gedeelte van de kennisketen omvatten.

2.6 Biomedical Materials Program (BMM)

In 2006 is het BMM consortium gevormd dat als missie heeft om Nederland een internationale toppositie te bezorgen op het gebied van biomedische materialen, door middel van succesvolle medische applicaties, intellectuele eigendomsrechten en academische publicaties.²⁶ In dit consortium zijn toonaangevende Nederlandse industrieën, het midden- en kleinbedrijf, twee technische universiteiten en vier universitair medische centra, TNO en de Nierstichting verenigd.²⁷

BMM hoopt in aanmerking te komen voor financiering uit FES-gelden, die aangevuld zullen worden met bijdragen van de partners. Het programma is gericht op biomedische materialen waarvoor in de gezondheidszorg een breed toepassingsgebied bestaat. Bekende toepassingen zijn bijvoorbeeld heup- en knie-implantaten. In de toekomst liggen nieuwe toepassingen in het verschiet, zoals vervanging van beschadigde of uitgevallen organen en capsules voor het gericht toedienen van geneesmiddelen. BMM heeft het onderzoek geordend in een matrix-structuur met vijf Technologie Platformen, 'Implants', 'Coatings', 'Drug delivery systems', 'Passive and Active scaffolds' en vijf ziektebeelden, 'Cardiovascular', 'Oncology', 'Musculoskeletal', 'Nephrology' en 'Diabetes/Obesity'.

Voor de toekenning van projectsubsidies is samenwerking tussen de verschillende platformen en de klinische disciplines vereist. Ofschoon het programma nog niet van start is gegaan, maakt deze eis voor de toekenning van subsidies dat op zijn minst een deel van de projecten translationeel onderzoek zal betreffen. Omdat het programma nog niet van start is gegaan, is het niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

2.7 Smart Mix

Het doel van Smart Mix is het stimuleren van economische, sociaal maatschappelijke en culturele innovatie, waarmee Nederland (inter)nationaal kan uitblinken. Om dat te bereiken, werken bedrijven en/of maatschappelijke organisaties samen met kennisinstellingen aan zeer uiteenlopende onderwerpen. Zij doen dat op basis van vragen in de markt en maatschappij. Het Smart Mix-programma richt zich daarbij op waardecreatie en op focus en massa in excellent wetenschappelijk onderzoek. De hele kennisketen wordt benut, van fundamenteel en toegepast onderzoek tot en met pre concurrentiële ontwikkeling (prototypes).

Omdat er nog geen programma's binnen Smart Mix zijn gehonoreerd, zijn deze programma's niet opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

2.8 KWF Klinisch gerelateerd onderzoek

KWF Kankerbestrijding biedt met ingang van 2004 een aanvullende vorm van projectfinanciering voor klinisch gerelateerd kankeronderzoek, dat wordt uitgevoerd binnen academische of categorale ziekenhuizen en andere onderzoeksinstellingen in Nederland. Onder het te stimuleren gebied valt translationeel, vroeg-klinisch en klinisch-diagnostisch onderzoek, waarbij sprake moet zijn van een duidelijke wisselwerking met de laboratoria waar de preklinische studies zijn uitgevoerd.²⁸

Van dit subsidieprogramma is van sinds 2004 gehonoreerde projecten geïnventariseerd aan welke technologieën het oncologisch onderzoek plaatsvindt. De informatie over de gehonoreerde projecten was afkomstig van de website van het KWF.

2.9 NHS Bottom-up en top-down programma

Binnen het NHS bottom-up programma kunnen voorstellen worden ingediend die passen binnen één van de drie hoofdonderwerpen: 1) Epidemiologie & Preventie, 2) Pathogenese of 3) Diagnose & Therapie.²⁹ Het dr. E. Dekker-programma (topdown) omvat het persoonsgebonden beurzenprogramma van de Nederlandse Hartstichting (NHS).³⁰ Onderzoek binnen het dr. E. Dekker-programma richt zich op de bestrijding van hart- en vaatziekten. Bij de klinische beurzen ligt het accent op patiëntgericht onderzoek.

Van deze subsidieprogramma's van de hartstichting is van de in 2005 gehonoreerde projecten geïnventariseerd of het translationeel onderzoek betreft en zo ja, aan welke technologieën het onderzoek plaatsvindt. De informatie over de gehonoreerde projecten was afkomstig uit het wetenschappelijk jaarverslag 2005*.

2.10 NHS Celtherapie programma

Het celtherapieprogramma is in 2005 gestart en omvat basaal celbiologisch onderzoek, klinisch onderzoek en translationeel onderzoek, onderzoek dat de brug slaat tussen het laboratorium en de kliniek.³¹ Het klinische en translationele onderzoek van dit programma valt binnen de omschrijving van translationeel onderzoek en is opgenomen in de matrix translationeel onderzoek.

* Nederlandse Hartstichting. Wetenschappelijk jaarverslag 2005. Gebruikt is de informatie op pagina 21-44 (bottom-up) en pagina 69-74 (top-down).

2.11 ZonMw Agiko en Klinische Fellows

Het Agiko-programma ontleent zijn naam aan de zogeheten Agiko-constructie (Agiko = assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker). Het programma wil het wetenschappelijk onderzoek in de klinische praktijk verbeteren en de klinische praktijk versterken door verhoging van het opleidingsniveau en de wetenschappelijke scholing van professionals in de praktijk. (Basis)artsen worden in dit programma in de gelegenheid gesteld een gecombineerde (verkorte) klinische en wetenschappelijke vervolgopleiding te volgen. Het concrete eindproduct van de Agiko-opleiding is een gepromoveerde klinisch specialist, huisarts of sociaal geneeskundige met blijvende belangstelling voor wetenschappelijk onderzoek: een bruggenbouwer tussen kliniek en lab.³²

Het programma Klinische Fellows biedt jonge gepromoveerde medisch specialisten of huisartsen de mogelijkheid een eigen, bij voorkeur academische, onderzoekslijn op te zetten of uit te bouwen. In een periode van drie tot vijf jaar worden klinische en onderzoekstaken in deeltijd uitgevoerd, zodat feitelijk sprake is van een brugfunctie tussen kliniek en onderzoek.³³

Van dit subsidieprogramma is van de sinds 2004 (Agiko) of 2003-2004 (KF) gehonoreerde projecten* geïnventariseerd of het onderzoek een translationeel karakter heeft volgens de omschrijving van hoofdstuk 2, en zo ja, aan welke technologieën en aandoeningen gewerkt wordt.

2.12 ZonMw Translationeel Getherapeutisch Onderzoek

De hoofddoelstelling van het programma Translationeel getherapeutisch Onderzoek is het stimuleren van klinisch onderzoek na gedegen preklinisch translationeel onderzoek op het terrein van de getherapie.³⁴

Dit subsidieprogramma heeft een translationele doelstelling conform de omschrijving in hoofdstuk 2. Van de gehonoreerde getherapie projecten* is geïnventariseerd aan welke aandoeningen gewerkt wordt.

* Een lijst met titels van gehonoreerde projecten was afkomstig van de programmasecretaris van het programma.

Literatuur

- 1 The Academy of medical sciences. Academy Strategic Plan 2006-2010. <http://www.acmedsci.ac.uk/images/publication/AMSStrat.pdf> consulted: 13-11-2006.
 - 2 The Academy of Medical Sciences. Strengthening Clinical Research. Londen: 2003.
 - 3 Ellenbroek SPH, Ark Gv, Klasen EC. Vergelijking van de uitgaven aan gezondheidsonderzoek in 7 westerse landen in 1997: Nederland op de laatste plaats. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1369-1374.
 - 4 National Translational Cancer Research Network. The NTRAC Network. <http://www.ntrac.org.uk/networkcentres/overview.aspx> consulted: 14-11-2006.
 - 5 Cooksey D. A review of UK health research funding. London: HM Treasury contacts; 2006.
 - 6 The Ministry of Industry, Employment and Communications, Sweden. Pharmaceuticals, biotechnology and medical technology - an integral part of innovative Sweden. Stockholm: 2005.
 - 7 Canadian Institutes of Health Research. CIHR's Major Strategic Initiatives. <http://www.cihr.ca/e/12679.html> consulted: 10-1-2007.
 - 8 Canadian Institutes of Health Research. CIHR Institutes. <http://www.cihr.ca/e/9466.html> consulted: 10-1-2007.
 - 9 Canadian Institutes of Health Research. Silverman M. A roadmap to ensure Canadian leadership in clinical and translational research. 2004.
 - 10 Canada Foundation for Innovation. Research Hospital Fund. <http://www.innovation.ca/programs/index.cfm?websiteid=274> consulted: 10-1-2007.
 - 11 University of Alberta. Strategic Research Priorities for the Faculty of Medicine and Dentistry - Canada Research Chairs. <http://www.med.ualberta.ca/research/strategic.cfm> consulted: 9-1-2007.
 - 12 NIH Roadmap for Medical Research. National Institutes of Health. <http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp> consulted: 23-4-2007.
 - 13 Zerhouni EA. Translational and clinical science--time for a new vision. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1621-1623.
 - 14 National Institutes of Health. Meeting overview: Enhancing the Discipline of Clinical and Translational Sciences. http://www.ncrr.nih.gov/ncrrprog/roadmap/Executive_Summary.pdf consulted: 23-04-2007.
 - 15 European Medical Research Council bijdrage aan ESF Strategy Plan 2006 – 2010. [http://www.esf.org/esf_domain_home.php?section=2&language=0&domain=2 consulted: 14-11-2006.
 - 16 European Strategy Forum on research Infrastructures ESFRI. European Roadmap on Research Infrastructures. Report 2006. Brussels: 2006.
 - 17 The European Advanced Translational Infrastructure In Medicine. www.eatris.eu consulted: 7-3-2007.
 - 18 Instituut voor de aanmoediging van innovatie door wetenschap en technologie in Vlaanderen. Biomedisch Onderzoek met primair Maatschappelijke finaliteit (TBM). Handleiding voor indiening
-

- van projectvoorstellen. http://www.iwt.be/downloads/documenten/TBM/TBM_handleiding_2006.pdf consulted: 30-3-2007.
- 19 Instituut voor de aanmoediging van innovatie door wetenschap en technologie in Vlaanderen. Biomedisch Onderzoek met primair Maatschappelijke finaliteit (TBM). Annex I Focus van het TBM programma. http://www.iwt.be/downloads/documenten/TBM/TBM_annex1_focus_2006.pdf consulted: 5-2-2007.
- 20 Hersentumoren krijgen meer profiel. <http://www.amc.uva.nl/index.cfm?pid=792&uitgaveid=36&contentitemid=487&itemid=101> consulted: 8-2-2007.
- 21 Bremmer-Bout M, Aartsma-Rus A, de Meijer EJ, Kaman WE, Janson AA, Vossen RH e.a. Targeted exon skipping in transgenic hDMD mice: A model for direct preclinical screening of human-specific antisense oligonucleotides. *Mol Ther* 2004; 10(2): 232-240.
- 22 van Deutekom JC, Bremmer-Bout M, Janson AA, Ginjaar IB, Baas F, den Dunnen JT e.a. Antisense-induced exon skipping restores dystrophin expression in DMD patient derived muscle cells. *Hum Mol Genet* 2001; 10(15): 1547-1554.
- 23 Caulil Gv. Gentherapie voor Duchenne lijkt te lukken. *Bionieuws* 2007; 4
- 24 TIPharma. Mission and Objectives. <http://www.tipharma.com/pro1/general/start.asp?i=1&j=3&k=0&p=0&itemid=49> consulted: 13-4-2007.
- 25 Center for Translational molecular Medicine. <http://www.ctmm.nl/> consulted: 13-4-2007.
- 26 BMM Background. <http://www.biomedicalmaterialsprogram.nl/mission.html> consulted: 6-2-2007.
- 27 Publiek private samenwerking op het gebied van biomedische materialen vormt stimulans voor medische innovatie en de Nederlandse kenniseconomie. http://www.dsm.com/nl_NL/html/media/press_releases/22_06_biomedical_partnership.htm consulted: 6-2-2007.
- 28 KWF Kankerbestrijding. Subsidie voor klinisch gerelateerd onderzoek. http://www.kwfkankerbestrijding.nl/content/pages/Klinisch_gerelateerd_onderzoek.html consulted: 7-2-2007.
- 29 Nederlandse Hartstichting. Jaarlijkse subsidieronde. <http://www.hartstichting.nl/research/default.asp?mID=5595> consulted: 14-2-2007.
- 30 Nederlandse Hartstichting. Dr. E. Dekker-programma. Voor talent in hart en nieren. <http://www.hartstichting.nl/research/default.asp?mID=5598> consulted: 14-2-2007.
- 31 Nederlandse Hartstichting. Wetenschappelijk jaarverslag 2005. Den Haag 2005.
- 32 Programma-informatie. Agiko-stipendia. <http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-informatie/agiko-stipendia.html> consulted: 7-2-2007.
- 33 Programma-informatie. Klinische Fellowships. <http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-informatie/klinische-fellowships.html> consulted: 7-2-2007.
- 34 Programma-informatie. Translationeel getherapeutisch Onderzoek. <http://www.zonmw.nl/nl/programmas/translationeel-getherapeutisch-onderzoek.html> consulted: 7-2-2007.
-

Lijst met afkortingen

<i>Agiko</i>	Assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker
<i>AMC</i>	Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
<i>BMBF</i>	Bundesministerium für Bildung und Forschung (Duitsland)
<i>BMM</i>	Biomedical Materials Program
<i>BSIK</i>	Besluit Subsidies Investerings Kennisinfrastructuur
<i>CCMO</i>	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
<i>CTMM</i>	Center for Translational Molecular Medicine
<i>EATRIS</i>	European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine
<i>ECRIN</i>	European Clinical Research Infrastructures Network
<i>EEG</i>	Electroencephalogram
<i>ESFRI</i>	European Strategy Forum on Research Infrastructures
<i>EU</i>	Europese Unie
<i>EZ</i>	Ministerie van Economische Zaken
<i>FES</i>	Fonds Economische Structuurversterking
<i>KF</i>	Klinische fellow
<i>KNAW</i>	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

<i>KWF</i>	Koningin Wilhelminafonds
<i>METC</i>	Medisch Ethische Toetsingscommissie
<i>MRI</i>	Magnetic Resonance Imaging
<i>NFU</i>	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
<i>NIH</i>	National Institutes of Health (VS)
<i>NWO</i>	Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
<i>NWO-BIG</i>	NWO Budget voor Investerings in Grootschalige Onderzoeksfaciliteiten
<i>OCW</i>	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen
<i>PET</i>	Positron Emission Tomography
<i>R&D</i>	Research en development
<i>RGO</i>	Raad voor Gezondheidsonderzoek
<i>RMW</i>	Raad voor de Medische Wetenschap
<i>SKE</i>	Subsidieprogramma KennisExploitatie
<i>STW</i>	Stichting Technische Wetenschappen (onderdeel van NWO)
<i>STIGON</i>	Innovatief Geneesmiddelonderzoek en Ondernemerschap in Nederland
<i>TBM</i>	Toegepast Biomedisch Onderzoek met een Maatschappelijke finaliteit (Vlaanderen)
<i>TIPharma</i>	Topinstituut Pharma
<i>TTO</i>	Technology transfer office
<i>UMC</i>	Universitair Medisch Centrum
<i>VWS</i>	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
<i>ZonMw</i>	Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen