

RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK

Advies
Onderzoeksagenda
Medische Biotechnologie



Publicatie 53

Den Haag, april 2006

RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK

Aan de staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
mevrouw drs. C. Ross-van Dorp
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Onderwerp: Advies Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie
Ons kenmerk: PM/lb 06.29
Datum: 26 april 2006

Geachte mevrouw Ross,

In maart 2005 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek uw verzoek een advies uit te brengen voor een Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie. In uw verzoek gaf u aan dat de Onderzoeksagenda een breed gedragen voorstel moet bevatten voor maatschappelijke problemen, zoals aandoeningen waarvoor nog geen adequate preventie, diagnostiek en/of behandeling mogelijk is en waarvoor medische biotechnologie in potentie oplossingen biedt. Hierbij bieden wij u het advies van de Raad aan, mede namens het Forum Biotechnologie en Genetica dat bij de voorbereiding betrokken is geweest.

Dit advies bevat niet alleen een analyse van de medische biotechnologie in het publieke onderzoeksdomein en de private biotechsector. Het is tevens gebaseerd op nieuw verkregen gegevens die speciaal voor dit rapport zijn verzameld. Hiervoor hebben beroepsbeoefenaren, patiënten, burgers en zorgverzekeraars aan het prioriteringsproces deelgenomen. De uitkomsten van de verschillende inventarisatietrajecten vertonen zoveel overeenkomst dat zij elkaar versterken. Om die reden is de keuze voor drie topprioriteiten breedgedragen te noemen. Het gaat om het cluster obesitas / diabetes mellitus / hart- en vaatziekten, kanker en aandoeningen van het bewegingsapparaat, met name artrose. Voor de prioriteiten zijn implementatietrajecten aangegeven.

Postadres

Postbus 16052
2500 BB Den Haag
email: bureau@rgo.nl
website: www.rgo.nl



Bezoekadres

Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
telefoon: 070-3407521
fax: 070-3407524

Tevens beschrijft dit advies mogelijkheden om publiek-private samenwerking op het terrein van medische biotechnologie te initiëren, te beïnvloeden en te versterken.

De Raad constateert verder dat het noodzakelijk is het genomics onderzoek te blijven ondersteunen, snel tot een beslissing te komen ten aanzien van biobanken en onnodig belemmerende wet- en regelgeving te voorkomen.

Tenslotte adviseert de Raad de breed gedragen maatschappelijke bijdragen aan agendasetting en programmering van medische biotechnologie te continueren.

Met vriendelijke groeten,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

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

i.a.a. de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
de minister van Economische Zaken
de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Samenvatting	7
Summary	9
1 Inleiding	11
2 Afbakening: Matrix	13
2.1 Aandoeningen	13
2.2 Technologieën, definities	14
2.3 Matrix	17
3 Onderzoek	21
3.1 Methoden	21
3.2 Resultaten onderzoek	22
4 Bedrijvigheid	25
4.1 Methode	25
4.2 Inventarisatie bedrijvigheid	25
5 Publiek privaat	31
5.1 Samenwerking Forum Biotechnologie en Genetica	31
5.2 VWS als katalysator van pps	31
5.3 Kernpunten pps	32
6 Maatschappelijk traject	41
6.1 Achtergrond en methode maatschappelijk traject	41
6.2 Resultaten maatschappelijk traject	42
6.2.1 Maatschappelijke behoefte - chronische zorggebruikers	43
6.2.2 Geïntegreerde maatschappelijke behoefte – burgers, zorgverleners en verzekeraars	44
7 Breed gedragen onderzoeksagenda medische biotechnologie	49
7.1 Conclusies voorgaande hoofdstukken	49
7.2 Synthese, aanbevelingen en implementatie	51
Lijst van afkortingen	59
Referenties	61
Bijlage 1 Adviesaanvraag	65
Bijlage 2 Samenstelling Commissie	69
Bijlage 3 Omschrijving technologieën	71
Bijlage 4 Geconsulteerde deskkundigen	77
Bijlage 5 Voorbeelden van potentiële ontwikkelingen	81
Bijlage 6 Financiering onderzoek 2e en 3e geldstroom	85
Bijlage 7 Korte beschrijving medisch biotechnologisch onderzoek	89
Bijlage 8 Gezondheidsonderzoek van Nederlandse bedrijven	97
Bijlage 9 Instrumenten overheid pps	103
Bijlage 10 Succesvolle pps-projecten in de Life Sciences	111
Bijlage 11 Punten ter overweging beoordeling pps-projecten	117
Bijlage 12 Nederlandse kader voor snelle ontwikkeling griep vaccin	121

SAMENVATTING

Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) heeft de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een advies opgesteld met aanbevelingen voor een afgeronde, breed gedragen Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie.

Het uitgangspunt voor dit advies zijn de zestien aandoeningen uit het rapport *Priority Medicines* en dertien technologieën die de Raad als medische biotechnologie beschouwt. Deze zijn tegen elkaar uitgezet in een matrix. Voor ieder punt in de matrix is bepaald of een technologie mogelijkheden biedt voor (het oplossen van) een aandoening. Vervolgens is:

- in kaart gebracht of die mogelijkheden in het publieke onderzoeksdomein in Nederland aan bod komen en hoe sterk;
- in kaart gebracht of die mogelijkheden in het private domein (de medische biotechbedrijven) ontwikkeld worden en hoe sterk;
- bezien hoe het ministerie van VWS een eigen rol kan spelen bij het stimuleren van publiek private samenwerking op het terrein van medische biotechnologie;
- bij diverse *stakeholders* (patiënten, burgers, zorgverleners en zorgverzekeraars) op een gestructureerde, individuele en interactieve wijze uitgezocht voor welke maatschappelijke behoefte medische biotechnologie een oplossing zou kunnen bieden.

De resultaten van de verschillende inventarisaties zijn geïntegreerd. Op basis van zwaartepunten in academisch onderzoek, economische bedrijvigheid en maatschappelijk belang zijn zeven (clusters van) aandoeningen geïdentificeerd die aandacht verdienen. Hiervan zijn drie clusters als topprioriteit aangemerkt:

- het cluster obesitas/diabetes mellitus /hart- en vaataandoeningen;
- kanker;
- aandoeningen van het bewegingsapparaat m.n. artrose.

Medisch-biotechnologische toepassingen in de richting van preventie en behandeling hebben de voorkeur. In het laatste hoofdstuk, dat tevens dient als *executive summary*, worden algemene aanbevelingen, aanbevelingen ter versterking van publiek private samenwerking, en zeven specifieke aanbevelingen per cluster gedaan. Voor de specifieke aanbevelingen is het implementatietraject reeds uitgewerkt.

SUMMARY

At the request of the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS), the Advisory Council on Health Research (RGO) has drawn up recommendations for a complete and broadly supported Research Agenda in Medical Biotechnology.

The starting point for this report are the sixteen diseases listed in the report ‘Priority Medicines’ and the thirteen technologies that the Council considers to be medical biotechnology. These are set out against each other in a matrix. For each point in the matrix, the Council has evaluated whether a technology creates possibilities for the treatment of a disease. Subsequently, the Council:

- investigated whether and to what extent these possibilities are receiving attention in the public research area in the Netherlands;
- investigated whether and to what extent these possibilities are being developed in the private area (the medical biotechnology companies);
- examined how the Ministry of Health, Welfare and Sport could play a specific role in stimulating public-private collaboration in the field of medical biotechnology;
- consulted various ‘stakeholders’ (patients, citizens, doctors and insurers) to determine, in a structured, individual and interactive manner, the societal needs for which medical biotechnology could provide a solution.

The results of these various inventories were then integrated. On the basis of the main points in university research, economic activity and the societal needs, seven diseases or disease clusters were identified that deserve attention. Of these, three clusters are given top priority:

- the cluster obesity / diabetes mellitus / cardiovascular diseases;
- cancer;
- diseases of the locomotor apparatus, specifically arthrosis.

Preference is given to the application of medical biotechnology in the direction of prevention and treatment. In the last chapter, which also serves as an executive summary, general recommendations, recommendations for the strengthening of public-private collaboration, and seven specific recommendations per cluster are presented. An implementation trajectory has already been worked out for the specific recommendations.

1 INLEIDING

Op 5 oktober 2004 heeft de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Agenda Medische Biotechnologie gepresenteerd¹. De Agenda is het resultaat van het project 'Biotechnologie als Open Beleidsproces' (BOB) dat het ministerie van VWS vanaf 2002 heeft uitgevoerd. In die tijd is in kaart gebracht welke (maatschappelijke) knelpunten er zijn op het gebied van de medische biotechnologie en hoe deze het beste opgelost kunnen worden. Medische biotechnologie wordt kortheidshalve omschreven als: 'medische biotechnologie richt zich op het ontwikkelen voor medische toepassing van producten en processen met organismen of bestanddelen hiervan': In hoofdstuk 2 van dit rapport wordt het begrip breder uitgewerkt en afgebakend.

De Agenda wordt gekenmerkt door een positieve grondtoon over mogelijke toepassingen waarvoor al een breed draagvlak bestaat. In de Agenda van VWS is een aantal strategische doelstellingen opgenomen, die bij elkaar tot 33 actiepunten leiden.

Eén van de doelstellingen betreft het terrein van 'onderzoek, innovatie en toegankelijkheid'. Er wordt hier door VWS een aantal actiepunten opgevoerd die te maken hebben met het afstemmen van het onderzoek op de maatschappelijke behoefte, het domein van de RGO:

Actie 14: Het ministerie van VWS inventariseert de maatschappelijke vraag naar medische biotechnologie en hoe onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie nu georganiseerd is.

Actie 15: Het ministerie van VWS inventariseert hoe publieke en private onderzoekinstellingen, patiënten- en consumentenorganisaties en zorginstellingen nauwer kunnen samenwerken.

Actie 16: Er wordt een koppeling gemaakt tussen innovatief biotechnologisch onderzoek en de maatschappelijk vraag naar dergelijk onderzoek.

Actie 17: Het opzetten van een nationale, breed gedragen onderzoeksagenda op het gebied van de medische biotechnologie, die aansluit bij de maatschappelijke vraag en waarbij publieke en private onderzoeksgelden effectiever kunnen worden ingezet. Dit actiepunt integreert de punten 14, 15 en 16.

Het ministerie van VWS heeft de RGO verzocht om een advies over een onderzoeksagenda medische biotechnologie. De RGO heeft hiervoor op 3 maart 2005 een adviesaanvraag ontvangen (bijlage 1). Het advies zal gebruikt worden ter ondersteuning van het inhoudelijk beleid dat VWS op dit terrein voert, in

samenhang met de departementen van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en Economische Zaken (EZ).

In de adviesaanvraag verzoekt de staatssecretaris in het jaar 2005 te komen tot een afgeronde, breed gedragen onderzoeksagenda voor maatschappelijke problemen, zoals aandoeningen waarvoor nog geen adequate preventie, diagnostiek en/of behandeling mogelijk is en waarvoor medische biotechnologie in potentie oplossingen biedt. Bovengenoemde actiepunten zijn in de adviesaanvraag verwerkt en worden als volgt onderscheiden:

- Het huidig onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie in Nederland;
- Publieke-private samenwerking (pps) op het terrein van de medische biotechnologie;
- De Nederlandse maatschappelijke vraag naar medische biotechnologie.

Op basis van een breed gedragen onderzoeksagenda kan vervolgens een voor de samenleving optimale allocatie van de publieke onderzoeksgelden plaatsvinden, én worden gestimuleerd dat ook onderzoeksgelden van bedrijven, onderzoeksinstituten en inzamelingsfondsen zich meer op prioritaire gebieden gaan richten. Verder verzoekt de staatssecretaris aandacht te besteden aan de mogelijkheden voor implementatie van de onderzoeksagenda, en het Forum Biotechnologie en Genetica (FBG) bij de voorbereiding te betrekken.

De RGO heeft ter voorbereiding van het advies een commissie ingesteld onder voorzitterschap van prof.dr. S.W.J. Lamberts (bijlage 2).

Dit advies is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 worden aandoeningen uit het rapport over *priority medicines* en technologieën die de Raad als medische biotechnologie beschouwt nader afgebakend en tegen elkaar uitgezet in een matrix. Voor ieder punt in de matrix is bepaald of een technologie mogelijkheden biedt voor preventie, diagnostiek of behandeling van een aandoening. In hoofdstuk 3 is in kaart gebracht of die mogelijkheden in het publieke onderzoeksdomein in Nederland worden gerealiseerd en hoe sterk. In hoofdstuk 4 is hetzelfde gedaan voor de private activiteiten in Nederland. Publiek-private samenwerking en hoe het ministerie van VWS daar een eigen rol in kan spelen op het terrein van de medische biotechnologie is uitgewerkt in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 6 is de maatschappelijke behoefte op een gestructureerde, individuele en interactieve wijze geïnventariseerd bij diverse *stakeholders*. De resultaten van de diverse trajecten zijn geïntegreerd in hoofdstuk 7. Voor de zeven onderscheiden prioriteiten worden tenslotte algemene en specifieke aanbevelingen gedaan, met aandacht voor implementatie van die aanbevelingen.

2 AFBAKENING: MATRIX

2.1 AANDOENINGEN

Ontwikkelingen in de biowetenschappen, met name in de medische biotechnologie bieden kansen voor verbetering van gezondheid en gezondheidszorg. Die kansen zou het ministerie van VWS graag benutten voor aandoeningen waarvoor nog geen adequate preventie, diagnostiek en/of behandeling mogelijk is. In dit advies wordt het World Health Organisation (WHO)-rapport 'Priority medicines for Europe and the world' als vertrekpunt genomen².

De WHO noemt 16 (groepen van) aandoeningen waaraan prioriteit moet worden gegeven. Een deel van deze prioriteiten komt ook terug in het preventiebeleid van VWS³. De Raad heeft deze prioriteiten als volgt samengevoegd.

Groepen van aandoeningen			
1	AR	=	antibioticaresistentie (W)
2	PI	=	pandemie influenza (W)
3	HIV	=	HIV/aids (W)
4	TU	=	tuberculose (W)
5	HV	=	hart en vaatziekten: secundaire preventie en beroerte (W); coronaire hart- en vaatziekten, hartfalen en beroerte (P)
6	KA	=	kanker (W); longkanker, borstkanker, dikkedarm- en endeldarmkanker (P)
7	LO	=	luchtwegaandoeningen/COPP: COPD (W); astma en chronische longziekten (P)
8	OA/RA	=	klachten aan het bewegingsapparaat, m.n. osteoarthritis (=artrose)(W, P); en reumatoïde artritis (P)
9	DM	=	diabetes mellitus (W, P)
10	LS	=	verslaving (roken (W, P), alcohol (W, P)) en vetzucht (obesitas) (P)
11	ZZ	=	zeldzame aandoeningen (W)
12	AZ	=	dementie, incl. ziekte van alzheimer (W)
13	PY	=	psychische aandoeningen: depressie (W); depressie, angststoornissen, en zelfdoding (P)
14	MA	=	malaria (W)
15	TrW	=	tropische weesaandoeningen (W)
16	GY	=	maternale bloedingen, postpartum problematiek (W)

W = WHO-rapport 'Priority medicines' P = Preventienota

De eerste vier aandoeningen/problemen zijn gerelateerd aan infectieziekten, en spelen medisch gezien ook een rol in Nederland. Malaria en tropische weesaandoeningen (veelal infectieziekten) zijn niet direct gekoppeld aan de Nederlandse situatie, maar veroorzaken wereldwijd grote medische problemen. Een aantal tropische weesaandoeningen dreigt ook de westerse landen te 'veroveren'.

Onder *lifestyle* (en verslaving) vallen roken, alcoholmisbruik en vetzucht.

Artrose en reumatoïde artritis zijn beide aandoeningen van het bewegingsapparaat, maar worden onderscheiden omdat het twee verschillende ziekten zijn met verschillende therapieën. Artrose wacht op ‘echte’ biotechnologische doorbraken terwijl de behandeling van reumatoïde artritis al ver gevorderd is met immuno-modulerende stoffen.

De ‘ziekte van Alzheimer’ is in dit advies uitgebreid tot de categorie dementie inclusief Alzheimer.

De Raad heeft verder besloten weesaandoeningen ook mee te nemen. De weesaandoeningen kennen in Nederland namelijk veel belangrijke onderzoeksgroepen. Onderzoek naar zeldzame aandoeningen blijkt vaak als voorbeeld te dienen voor opheldering van grote aandoeningen. Ook veel jonge biotech-bedrijven richten zich op zeldzame aandoeningen, omdat zij op deze manier financiering en een eigen niche in de markt vinden.

2.2 TECHNOLOGIEËN, DEFINITIES

In de Agenda Medische Biotechnologie wordt het terrein van de medische biotechnologie als volgt gedefinieerd:

‘Biolwetenschappen (*life-sciences*) hebben de afgelopen jaren aanzienlijke ontwikkelingen doorgemaakt zoals het in kaart brengen van het genoom en van eiwitproducten van genen bij mensen, dieren, planten en micro-organismen. We weten steeds meer over het menselijk genoom, de relatie met aandoeningen en de kennis om die aandoening te behandelen breidt zich razendsnel uit. Biotechnologie richt zich op het ontwikkelen van producten en processen met organismen of bestanddelen hiervan. Met biotechnologie bedoelen we de innovatieve technieken en processen:

- waarmee we vormen van biologisch leven kunnen analyseren;
- die we kunnen gebruiken voor de ontwikkeling van producten en productieprocessen.

Als we spreken over medische biotechnologie gaat het om producten voor medische toepassing. De medische biotechnologie bestaat niet omdat het een verzameling is van diverse technologieën in verschillende stadia van ontwikkeling.

Het genomics-onderzoek wordt algemeen gezien als de drijvende kracht achter de technologische ontwikkelingen binnen de biotechnologie van dit moment. Onder genomics wordt verstaan de studie naar de samenstelling van het genoom en de functie van de genen op het genoom. Door genomics is een groot aantal ontwikkelingen mogelijk gemaakt op alle gebieden van de biotechnolo-

gie. De diagnostiek in de gezondheidszorg heeft een nieuwe impuls gekregen, evenals de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen’.

Als vervolg op de met genomics ingezette ontwikkelingen, zal het proteomicsonderzoek (de studie naar de samenstelling van de eiwitproducten en hun functie) sterk toenemen.

Met deze omschrijving wordt de breedte van het onderzoeksterrein goed aangegeven. Toch is ze niet erg behulpzaam bij het nader in kaart brengen van het onderzoek in Nederland. Dit onderzoek valt doorgaans niet onder de noemer ‘medische biotechnologie’. Het ‘medisch biotechnologisch’ onderzoek bestaat in feite uit een verzameling heel verschillende technologische ontwikkelingen, zoals die op het terrein van nieuwe geneesmiddelen, nieuwe behandelingsmethoden (zoals gentherapie en stamceltherapie), betere diagnostiek en gezondheidsbevorderende toepassingen. In de Trendanalyse Biotechnologie 2004⁴ wordt een aantal van deze technologieën gekarakteriseerd. De Raad heeft deze als vertrekpunt genomen, en de lijst aangepast en uitgebreid. Onderstaand is aangegeven (met een T) welke technologieën zijn overgenomen uit de Trendanalyse Biotechnologie (in bijlage 3 worden de individuele technologieën gedefinieerd). De technologieën zijn in vier clusters ondergebracht, afhankelijk van hun toepassing:

- MRP = medical response profiling (vanuit patiënt gezien)
bm = biomarkers
fg = farmacogenetica (T)
d/p = diagnostiek/prognostiek (T)
- OT = ontwikkeltraject (vanuit middel gezien) (T)
tf = targetfinding
lf = leadfinding (geneesmiddelen)
tev = targetevaluatie (cell based assays en diermodellen)
tm = testmethoden/veiligheid
- CE = cel-engineering
sc = stamcellen (T)
ti = tissue engineering
gt = gentherapie (T)
- PO = productontwikkeling
te = therapeutische entiteiten (T)
prb = probiotica (levende microbiologische voedingssupplementen) (T)
va = vaccinontwikkeling (T)

In de eerste cluster medical response profiling is classificeren van aandoeningen (gezien vanuit de patiënt) het doel van de technologieën. Diagnostiek/prognostiek en farmacogenetica vallen hieronder. Biomarkers worden hier nieuw aan toegevoegd, omdat ook met biomarkers subgroepen van patiënten geïdentificeerd kunnen worden.

In de tweede cluster wordt de term ontwikkeltraject (OT) nader uitgesplitst omdat deze te veel verschillende aspecten omvat. Gezien vanuit de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen staat het classificeren van nieuwe *disease-targets*, gebaseerd op de geclassificeerde ziekten, centraal. Technologieën betreffen dan *targetfinding* en *leadfinding*, die in elkaars verlengde liggen en in principe neerkomen op het in kaart brengen van biologische systemen (*pathways*), waarin kan worden ingegrepen. Daarmee kunnen nieuwe *leads* worden geïdentificeerd om zo vroeg mogelijk in de *pathway* invloed uit te oefenen. Een ander aspect van het ontwikkeltraject is het aanpassen van verouderde testmethoden aan de nieuwste technologieën (bijv. door celmodellen met snellere uitleesmogelijkheden) waardoor de ontwikkelingstijd kan verminderen. Dat betreft ook en vooral het kunnen beoordelen van de veiligheid van nieuwe producten in een vroeger stadium (testmethoden/veiligheid). Nog weer een ander aspect is het evalueren van nieuwe targets waarbij zowel nieuwe *cell based assays*, diermodellen als ontwikkelingen om het gebruik van proefdieren te verminderen, passen (targetevaluatie).

De derde cluster is cel-engineering. Deze omvat naast stamcellen en genterapie ook de technologie tissue engineering, die volop in ontwikkeling is: Er worden momenteel al kraakbeencellen opgekweekt en teruggeplaatst bij behandeling van artrose. Tissue engineering heeft ook veel raakvlakken met genterapie en stamcellen.

De vierde cluster, productontwikkeling, omvat de technologieën vaccinontwikkeling, probiotica en therapeutische entiteiten. De laatste betreft zowel therapeutische eiwitten als peptiden en DNA of RNA-oligonucleotiden.

In de Trendanalyse is ook de technologie 'bestrijding besmettelijke ziekten door genetisch gemodificeerde insecten of virussen' opgenomen. In het kader van de medische biotechnologie zou dan o.a. bedoeld kunnen worden op genetisch gemodificeerde muggen, die ziekten als malaria aan zouden kunnen pakken. Omdat het hier gaat om een technologie met relatief beperkte toegevoegde waarde voor de onderzoeksagenda, is besloten deze verder buiten beschouwing te laten.

2.3 MATRIX

De vraag die zich nu voordoet is: Wat is de betekenis van de technologieën die gezamenlijk de medische biotechnologie vormen voor de geselecteerde aandoeningen? Om deze vraag te kunnen beantwoorden heeft de Raad allereerst geïdentificeerd welke technologieën een potentiële betekenis hebben voor de aandoeningen. In een matrix waar op de horizontale as de aandoeningen staan weergegeven en op de verticale as de technologieën, is op de snijpunten van die assen door middel van de tekens +, 0 of – aangegeven of die specifieke technologie betekenis heeft voor de diagnose, behandeling of het voorkómen van die specifieke aandoening (zie tabel 1). Een + betekent dat het mogelijk is, een 0 dat het in principe wel zou kunnen, maar dat het niet de eerste mogelijkheid is, en een – dat van deze technologie geen bijdrage wordt verwacht. Een + geeft geen verwachting weer over de termijn waarop een technologie een bijdrage zou kunnen leveren noch dat deze ontwikkelingen ergens wereldwijd al plaatsvinden, alleen dat het kán. De toekenning van de tekens bij potentie is tot stand gekomen in overleg tussen deskundigen en de commissie (zie bijlage 4). Nadere analyse van de matrix leert dat de medische biotechnologie voor veel van de aandoeningen in potentie mogelijkheden biedt.

De Raad is zich bewust van de reductionistische aard van deze matrix. Brede technologische ontwikkelingen die nog niet gebruikt worden voor bepaalde aandoeningen vallen er buiten. Ook bergt het gebruik van een matrix een risico in zich dat belangrijke dingen gemist worden. Veel innovaties starten namelijk smal. De matrix is daarom een momentopname. In de medische biotechnologie kunnen de ontwikkelingen zo snel gaan dat het moeilijk is verder te kijken dan een paar jaar. Ter illustratie zijn voorbeelden beschreven van een + in de matrix (zie bijlage 5). Het gaat hier om saillante voorbeelden die model staan voor een methode van aanpak die ook voor andere aandoeningen van toepassing zou kunnen zijn. Waar mogelijk zijn brede technologische ontwikkelingen meegenomen die binnen afzienbare termijn tot een doorbraak in de behandeling zouden kunnen leiden, zoals bijv. ontwikkelingen met RNA interferentie. Invloeden vanuit de nanotechnologie, systeembioïologie en bioïnformatica zijn medebepalend voor de nieuwe technologische ontwikkelingen, die steeds meer convergeren naar een genoombrede onderzoeks-aanpak⁵.

Tabel 1 Matrix potentie

		AR	PI	HIV	TU	HV	KA	LO	OA/RA	DM	LS	ZZ	AZ	PY	MA	TfW	GY
MRP	bm	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	-
	fg	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	0	0	-
	d/p	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
OT	tf	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	lf	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	tev	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	tm	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	-	-
CE	sc	-	-	+	-	+	+	0	+	+	+	-	+	0	+	-	-
	ti	-	-	+	-	+	+	0	+	+	+	-	+	0	-	-	-
	gt	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
PO	te	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	0	-	-	+	+
	prb	+	-	-	-	0	0	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
	va	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-

y-as

MRP medical response profiling (vanuit patiënt gezien)

bm biomarkers

fg farmacogenetica

d/p diagnostiek/prognostiek

OT ontwikkeltraject (vanuit middel gezien)

tf targetfinding (geneesmiddelen)

lf leadfinding

tev targetevaluatie

tm testmethoden/veiligheid

CE cel-engineering

sc stamcellen

ti tissue engineering

gt genterapie

PO productontwikkeling

te therapeutische eiwitten

prb probiotica

va vaccinontwikkeling

x-as

AR = antibioticaresistentie

PI = pandemie influenza

HIV = HIV

TU = tuberculose

HV = hart en vaatziekten

KA = kanker

LO = luchtwegaandoeningen/copd

OA = osteoarthritis

RA = reumatoïde arthritis

DM = diabetes mellitus

LS = lifestyle, verslaving (roken, alcohol) en vetzucht

ZZ = zeldzame ziekten

AZ = dementie, alzheimer

PY = psychische aandoeningen, depressie

MA = malaria

TrW = tropische weesaandoeningen

GY = maternale bloedingen, postpartum problematiek

3 ONDERZOEK

3.1 METHODEN

In de adviesaanvraag is gevraagd ‘al het wetenschappelijk onderzoek van fundamenteel tot toegepast onderzoek in de kliniek dat direct van belang is voor toepassing van medische biotechnologie, dus leidend tot producten voor diagnostiek en therapie’ in kaart te brengen, alsmede hoeveel bij benadering de laatste vijf jaar in Nederland jaarlijks besteed is aan onderzoek op dit terrein.

Over dit laatste punt merkt de Raad op dat het gezien de brede omschrijving van medische biotechnologie en de beperkt beschikbare tijd niet mogelijk is gebleken de financieringsstromen te inventariseren die beschikbaar zijn voor medische biotechnologie. De term medische biotechnologie is niet een term waarmee het medisch-wetenschappelijk onderzoek doorgaans gelabeld wordt. Het kan ook niet op een consistente manier onderzocht worden omdat de geldstromen moeilijk vergelijkbaar zijn. Om een indicatie van de orde grootte van het totale budget voor medisch wetenschappelijk onderzoek te krijgen wordt verwezen naar bijlage 6 en referenties^{6, 7, 8, 9}. In dit advies is voor de inventarisatie van het onderzoek uitgegaan van de matrix waarbij ontwikkelingen die per aandoening en per technologie met een + zijn gewaardeerd, als vertrekpunt zijn genomen. Vervolgens is geïnventariseerd óf daar in Nederland aan wordt gewerkt en door welke onderzoeksgroepen. Onderzoeksgroepen zijn als volgt geïdentificeerd: Het zoeken in de publicatiedatabase van Pubmed¹⁰ naar ‘aandoening’ AND ‘technologie’ AND de onderscheidende zoekterm ‘the Netherlands’ geeft een shortlist van publicaties. Vervolgens is met behulp van *snowballing* (het nalopen van referenties op naam en plaats (bijv. van een Universitair Medisch Centrum (UMC)) en kennis in de commissie, een overzicht per aandoening gemaakt van onderzoeksgroepen geordend naar plaats¹¹. Alleen publicaties uit 2005 zijn gebruikt, omdat zij onderzoeksresultaten uit de periode 2002-2003 weerspiegelen. De meest recente ontwikkelingen, die ook nog moeten leiden tot een product dat toepasbaar is in de gezondheidszorg, worden niet gepubliceerd, maar beschermd met een octrooi. Per aandoening is derhalve aan één deskundige gevraagd te verifiëren of het overzicht volledig is (en aan te vullen indien niet compleet), en of het gaat om langjarig onderzoek met een behoorlijke kritische massa (kwalitatief). De deskundigen staan vermeld in bijlage 4. Aan de deskundigen is tevens gevraagd aan te geven welke van de technologieën (uit bijlage 3) door de onderzoeksgroepen wordt gebruikt. Dat kunnen meerdere +en zijn, maar het gaat om de belangrijkste twee à drie per groep.

3.2 RESULTATEN ONDERZOEK

Het onderzoek is per aandoening in kaart gebracht; daarna zijn de gegevens geaggregeerd (zie tabel 2). Hoe meer +en hoe meer onderzoeksgroepen binnen één aandoening deze technologie gebruiken. Bovenaan de kolom staat per aandoening hoeveel onderzoeksgroepen die werkzaam zijn op dit terrein, in de inventarisatie zijn meegenomen (zie rij Oz-gr). In bijlage 7 wordt het onderzoek per aandoening in meer detail besproken. Deze inventarisatie geeft een goed beeld van de huidige situatie, maar heeft niet de pretentie gehad volledigheid na te streven. Niettemin tekenen zich trends zich af en kan het volgende worden geconcludeerd.

Voor bijna alle aandoeningen is het biomarker onderzoek en daaraan gekoppeld het diagnostisch onderzoek zwaar vertegenwoordigd, evenals target- en leadfinding (oftewel inzicht in de ziekteprocessen en mogelijke aangrijpingspunten). De (bèta)medische academische opleidingen (bijv. biomedische wetenschappen, medische biologie) waarmee studenten aan de slag kunnen in de medische biotechnologie, vormen een goede basis om dit soort onderzoek ook in de toekomst te garanderen.

Celengeneering en productontwikkeling zijn veel minder sterk vertegenwoordigd. Hoe meer het onderzoek in de richting van productontwikkeling gaat, hoe leger de tabel wordt, en hoe beperkter de activiteiten op dat terrein derhalve zijn. Hieruit kan worden opgemaakt dat voor het stimuleren van productontwikkeling publiek private samenwerking is aangewezen.

Alleen voor kanker en hart- en vaatziekten waar het medisch biotechnologisch onderzoek groot van omvang is, komt ook de celengeneering en productontwikkeling tot bloei.

Celengeneering en productontwikkeling zijn verder vooral vertegenwoordigd bij de aandoeningen aan het bewegingsapparaat, de zeldzame aandoeningen en diabetes mellitus. Dit zijn niet toevallig ook de terreinen waar de bedrijvigheid het grootst is.

Op de sterke onderzoeksgebieden zijn, ook niet toevallig, de beide genomics zwaartepunten actief, het Centre for Medical Systems Biology (CMSB), en het Cancer Genomics Center (CGC).

Bij de cluster van infectieziekten wijkt de situatie af: het onderzoek is niet heel omvangrijk per aandoening, maar is vaak wel gericht op vaccinproductontwikkeling. Ook dat vertaalt zich in bedrijvigheid.

Tabel 2 Matrix Onderzoek

		AR	PI	HIV	TU	HV	KA	LO	OA/RA	DM	LS	ZZ	AZ	PY	MA	TfW	GY	
n	Oz-gr	11	2	10	5	35	57	11	12/13(20)	23	10	22	6	16	7	7	1	
MRP	bm	-	-	++	+	+++	+++ +	++	+	+/-	+/-	++	+	++	++	-	-	-
	fg	-	-	+/-	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+	+	-	+	++	+/-	-	-
	d/p	++	-	+	-	+++	+++ +	+	+	+	+	++	+	+/-	+/-	+	+	-
OT	tf	+	-	+/-	-	+++ +	+++ +	++	+	+	++	+	+	++	+	+	+	-
	lf	-	-	+/-	-	+++ +	+++ +	-	+	+	+	+	++	-	+/-	+	-	-
	tev	++	+/-	+	-	+++	+++ +	++	+	++	++	+/-	+	+	+	+	+/-	-
	tm	-	+/-	+	-	+	+	-	-	+/-	+	-	+	+/-	+/-	+	-	-
CE	sc	-	-	-	-	-	+	-	-	+/-	+/-	-	+	-	-	-	-	-
	ti	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
	gt	-	-	+/-	-	+	++	-	-	+	-	-	++	-	-	-	-	-
PO	te	-	-	+	-	+++	+++ +	+	+	+	-	-	++	-	-	-	-	+/-
	prb	+	-	-	-	-	-	+/-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-
	va	-	+	+	+	-	++	-	-	-	+/-	-	-	+/-	-	+	+	-

y-as	x-as
MRP medical response profiling (vanuit patiënt gezien)	AR = antibioticaresistentie
bm biomarkers	PI = pandemie influenza
fg farmacogenetica	HIV = HIV
d/p diagnostiek/prognostiek	TU = tuberculose
OT ontwikkeltraject (vanuit middel gezien)	HV = hart en vaatziekten
tf targetfinding	KA = kanker
lf leadfinding	LO = luchtwegaandoeningen/copd
tev targetevaluatie	OA = osteoarthritis
tm testmethoden/veiligheid	RA = reumatoïde arthritis
CE cel-engineering	DM = diabetes mellitus
cc stamcellen	LS = lifestyle, verslaving (roken, alcohol) en vetzucht
ti tissue engineering	ZZ = zeldzame ziekten
gt gentherapie	AZ = dementie, alzheimer
PO productontwikkeling	PY = psychische aandoeningen, depressie
te therapeutische eiwitten	MA = malaria
prb probiotica	TrW = tropische weesaandoeningen
va vaccinontwikkeling	GY = maternale bloedingen, postpartum problematiek

Legenda tabel 2

OZ-gr = onderzoeksgroepen. Voor de aandoeningen aan het bewegingsapparaat geldt dat er in totaal 20 onderzoeksgroepen zijn meegenomen, waarvan enkele zowel aan artrose (totaal 12) als reumatoïde artritis (totaal 13) werken. In kleur is aangegeven hoe veel kritische massa een technologie voor één aandoening heeft: ++++ en +++ = rood, ++ en + = oranje, +/- = roze, - = geen kleur.

4 BEDRIJVIGHEID

4.1 METHODE

Het Life Sciences sectorrapport van Biopartner¹² bevat een overzicht van 184 Nederlandse biotechbedrijven met kenmerken op welke terreinen van de *life sciences* zij actief zijn. Hiervan is ruim de helft medisch biotechnologisch georiënteerd met eigen R&D en/of is producent van een medisch biotechnologisch product. Deze ca. 100 bedrijven zijn ook opgenomen onder de ongeveer 150 medische biotechbedrijven die er volgens de laatste gegevens in Nederland bestaan^{13, 14, 15}. Voor de inventarisatie in dit advies is een steekproef genomen van 61 bedrijven uit het Biopartner-rapport. Daarmee is ca. tweederde deel van het totaal van 100 bedrijven geïncludeerd. Een vergelijkbare inventarisatie is uitgevoerd door SenterNovem met gebruik van het eigen databestand in het kader van het innovatiegebied Life Sciences & Gezondheid van EZ^{16,17}. Zij hebben de R&D inspanningen van farmabedrijven in Nederland ingedeeld op aandoeningen en op investering, waarin ook klinisch onderzoek en onderzoek dat in opdracht van bedrijven bij kennisinstellingen is uitgevoerd is meegenomen (zie bijlage 8).

4.2 INVENTARISATIE BEDRIJVIGHEID

De bedrijven zijn gescoord op basis van hun omschrijving op technologie en aandoening. De gegevens zijn vervolgens geaggregeerd en opgenomen in tabel 3. Van de 61 bedrijven in de steekproef zijn er 19 die zich niet specifiek richten op een aandoening, maar alleen gericht zijn op een generieke platformtechnologie (zie kolom Platform in tabel 3). Deze 19 bedrijven zijn alleen gescoord op technologie. Van de overige 42 zijn er zes gericht op een aandoening die niet in de matrix is opgenomen; de inventarisatie op aandoening en technologie is derhalve gedaan op de resterende 36 bedrijven. De Raad beseft dat de inventarisatie een momentopname is en niet de dynamiek weergeeft van de huidige medisch biotechnologische bedrijvigheid. Niettemin zijn de belangrijkste conclusies:

Ongeveer éénderde (19/61) van de kleinere medische biotechbedrijven in Nederland richt zich niet op een aandoening maar op een generieke platformtechnologie. Deze bedrijven scoren vooral goed op de technologieën leadfinding en therapeutische entiteiten (eiwitten en oligonucleotiden). Ook werken zij aan de ontwikkeling van diagnostische *tools*, op basis van biomarkers en ten

tabel 3 Matrix Biotech bedrijven

SP=	Aandoe	Platform	AR	PI	HIV	TU	HV	KA	LO	OA/RA	DM	LS	ZZ	AZ	PY	MA	TfW	GY
61																		
n = 55	36	19	1	7	7	7	7	16	3	9/8 (13)	3	3	7	6	4	0	7	0
MRP	bm	+	-	+	+	+	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	-	+	-
	fg	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	d/p	++	-	+	+	+	+/-	+	-	-	+/-	-	+/-	-	+/-	-	+	-
OT	tf	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+/-	+/-	+	+	+/-	-	-
	lf	++	+/-	+	+	+	+	++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	-
	tev	++	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	-	+
	tm	++	-	-	-	-	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
CE	sc	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-
	ti	-	-	-	-	-	+/-	-	-	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
	gt	+/-	-	-	-	-	+/-	+	-	-	+	+/-	-	+	-	-	-	-
PO	te	++	+/-	+	+	+	+	++	+	+	+	+	++	+	+	-	+	-
	prb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	va	+/-	-	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	+/-	-	+	-	-	+	-

y-as

MRP medical response profiling (vanuit patiënt)

bm biomarkers

fg farmacogenetica

d/p diagnostiek/prognostiek

OT ontwikkeltraject

tf targetfinding

lf leadfinding

tev targetevaluatie

tm testmethoden/veiligheid

CE celengineering

sc stamcellen

ti tissue engineering

gt genterapie

PO productontwikkeling

te therapeutische eiwitten

prb probiotica

va vaccinontwikkeling

x-as AR = antibioticaresistentie

PI = pandemie influenza

HIV = HIV

TU = tuberculose

HV = hart en vaatziekten

KA = kanker

LO = luchtwegaandoeningen/copd

OA = osteoarthritis

RA = reumatoïde arthritis

DM = diabetes mellitus

LS = lifestyle, verslaving (roken, alcohol) en vetzucht

ZZ = zeldzame ziekten

AZ = dementie, alzheimer

PY = psychische aandoeningen, depressie

MA = malaria

TrW = tropische weesaandoeningen

GY = maternale bloedingen, postpartum problematiek

Legenda tabel 3

SP = steekproef, n = 55 is het aantal bedrijven waarvan de gegevens verwerkt zijn; Aandoe = bedrijven (36) die medische technologie gebruiken voor een aandoening; Platform = bedrijven (19) die een platformtechnologie ontwikkelen; Voor de aandoeningen aan het bewegingsapparaat geldt dat er in totaal 13 bedrijven zijn geïdentificeerd, waarvan enkele zowel aan artrose als reumatoïde artritis werken; In kleur is aangegeven hoe veel kritische massa een technologie voor één aandoening heeft: ++ = rood, + = oranje, +/- = roze, - = geen kleur.

behoefte van farmacogenetica. Verder is er veel aandacht voor targetevaluatie en testmethoden, technologieën die geschikt zijn om (nieuwe) leads te testen in nieuwe modelsystemen, bijv. nieuwe celsystemen met nieuwe uitleesfactoren. Deze bedrijven zijn dus van groot belang bij het ondersteunen van de onderzoeks- en ontwikkelingsprocessen.

Ook een groot deel van de kleinere bedrijven die zich wel op één of meer aandoeningen richten gaat uit van een platformtechnologie. Vaak ligt een basistechnologie ten grondslag aan het bedrijf die wordt ingezet voor leads op het terrein van één of meer aandoeningen. Dit blijken in veel gevallen leads op het terrein van kanker, reumatoïde artritis en artrose en zeldzame aandoeningen te zijn.

Kanker is een zwaartepunt omdat er door de vele onderzoeksinspanningen veel aanknopingspunten –leads– voor een therapie zijn. Dat betreffen zowel klassieke chemische entiteiten als therapeutische entiteiten (peptiden, antilichamen etc). Maar ook de overige technologieën komen bij kanker goed aan bod.

Reumatoïde artritis is een zwaartepunt als modelziekte voor auto-immuunziekten, en artrose als aspect van veroudering waarvoor veel belangstelling is. Voor deze aandoeningen zijn er ook duidelijk ontwikkelingen op het terrein van tissue engineering, gentherapie en vaccinantwikkeling.

Zeldzame aandoeningen zijn een zwaartepunt omdat het in geval van een zeldzame monogenetische aandoening duidelijk is welk genproduct gecompenseerd moet worden; vooral aandacht voor modellen (tev) en biologicals (te) derhalve. Bekende voorbeelden zijn de ziekte van Pompe en de ziekte van Gaucher.

Vervolgens is in tabel 4 een vergelijking gemaakt tussen de omvang van het onderzoek (onderzoekscapaciteit in aantal (n) onderzoeksgroepen, zie hoofdstuk 3) en de mate van bedrijvigheid (aantal (n) bedrijven) voor een aantal aandoeningen. Sommige aandoeningen zijn geclusterd (twee clusters). In het ene cluster zijn de aandoeningen obesitas (onderdeel van *lifestyle*), diabetes mellitus en hart- en vaatziekten samengevoegd. Deze aandoeningen liggen als het ware in elkaars verlengde omdat overgewicht een hoger risico geeft voor diabetes en diabetes meer hart- en vaatproblematiek veroorzaakt. Het aantal bedrijven in deze cluster is bij elkaar opgeteld (3 + 3 + 7). Ook de infectieziekten zijn samengevoegd tot één cluster: veel bedrijven geven aan dat zij zich richten op infectieziekten zonder te specificeren op welke. Het gaat in totaal om zeven bedrijven. Uit tabel 4 kan worden geconcludeerd:

De omvang van de bedrijvigheid op het terrein van kanker en de cluster hart- en vaatziekten/ diabetes/ obesitas komt overeen met de omvang in onderzoekscapaciteit.

Tabel 4: bedrijvigheid vs onderzoek

	n = aantal bedrijven	n = aantal onderzoeksgroepen
Kanker	16 (++)	57 (+++)
Artrose/reumatoïde artritis	13 (++)	20 (++)
Cluster hart- en vaatziekten, diabetes, obesitas	13 (++)	63 (+++)
Zeldzame ziekten	7 (+)	22 (++)
Cluster infectieziekten	7 (+)	31 (++)
Alzheimer/dementie	6 (+)	6 (+)

Er is relatief veel bedrijvigheid voor de aandoeningen aan het bewegingsapparaat. Veroudering is een thema waar men brood in ziet, en reumatoïde artritis is een modelziekte voor auto-immuunziekten.

Verder zijn er de nodige activiteiten op het terrein van infectieziekten en met name in de hoek van vaccinontwikkeling. Nederland profiteert duidelijk van de vaccinontwikkeling en productie-infrastructuur die er nog altijd is (bijv. Nederlands Vaccin Instituut (NVI)). Dat biedt zeker perspectief hetgeen ook blijkt uit de verschillende financieringsregelingen die hiervoor ingezet worden (Besluit Subsidies Investerings Kennisinstructuur (BSIK) en centrumsubsidie). Ook de zeldzame aandoeningen scoren goed en het is duidelijk dat zij een eigen niche in de markt innemen.

De inventarisatie van Senter (zie bijlage 8) levert vergelijkbare indicaties op: ook daar scoren ziekten van het bewegingsapparaat, infectieziekten, kanker en hart- en vaatziekten hoog. Opvallend hoog scoren verder de ziekten van urinewegen, geslachtsorganen en zwangerschap en psychische aandoeningen, beide indicatiegebieden van Organon. De ziekten van bloed en bloedvormende organen komen door de activiteiten Sanquin bij Senter hoog uit, bij de RGO-inventarisatie vallen de zeldzame bloedziekten in het cluster zeldzame ziekten.

5 PUBLIEK PRIVAAT

5.1 SAMENWERKING FORUM BIOTECHNOLOGIE EN GENETICA

Het tweede punt in de adviesaanvraag betreft de publiek-private activiteiten op het terrein van de medische biotechnologie (zie bijlage 1). Bij de voorbereiding en uitvoering van dit onderdeel is het Forum Biotechnologie en Genetica betrokken. Eén van de kerntaken van het FBG is een bijdrage te leveren aan visievorming bij de overheid. Het FBG heeft zijn leden gevraagd zelf mee te werken dan wel deskundigen in hun netwerk mee te laten werken om een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Het FBG heeft daarbij secretariële ondersteuning verleend (zie bijlage 2). Twee commissieleden en de secretarissen van RGO en FBG hebben een werkgroep gevormd, die een aantal gesprekken heeft gevoerd met sleutelpersonen in het veld (zie bijlage 4). De resultaten van deze gesprekken zijn verwerkt in een conceptrapportage die aan de leden van het FBG voor akkoord is voorgelegd. Deze rapportage is geïntegreerd in het advies (zie 5.2). Het eindconcept van het advies is zoals gebruikelijk vastgesteld in de RGO en is eveneens in de plenaire vergadering van het FBG besproken ter goedkeuring.

5.2 VWS ALS KATALYSATOR VAN PPS

De veronderstelling dat er in de pps op het terrein van medische biotechnologie (en *life sciences* breed) grote problemen zijn is onjuist. De Nederlandse overheid heeft diverse instrumenten voor pps (zie bijlage 9) en zonder die actieve steun van de overheid zou succesvol onderzoek vaak niet tot succesvolle producten leiden. Het ministerie van VWS is geïnteresseerd in voorbeelden van geslaagde medische biotech-pps-projecten, zodat het zijn toekomstige activiteiten beter kan onderbouwen. In Nederland is het beste voorbeeld van een succesvol pps-project de ontwikkeling van het meningokokken B vaccin geweest (zie bijlage 10 voor een uitgebreide beschrijving).

Daarnaast wil VWS weten of er in het veld aansluiting is te vinden bij de lijst van 16 prioritaire gebieden zoals door de WHO gedefinieerd in het rapport *Priority Medicines for Europe and the World*². VWS wenst tevens suggesties voor de mogelijkheden om pps-projecten te sturen in de door de WHO aangeduide richting. Echter, commerciële R&D laat zich niet direct sturen in een moderne variant van de planeconomie.

Er zijn door de gesprekspartners echter wel vele suggesties gedaan voor een aanpak van VWS die tot succes kan leiden. In zijn algemeenheid is de Raad van mening dat VWS in staat moet zijn om de focus van privaat onderzoek, private investeringen en pps-projecten bij te sturen. Als de overheid werkt met concrete afnamegaranties van een eindproduct zou dat de sturingsmogelijkheden vergroten. Bij wijze van voorbeeld: als een pps-consortium in staat blijkt om tegen een bepaald bedrag per behandeling een vaccin te ontwikkelen, zou de overheid een aantal doses kunnen afnemen dat de jaarlijkse incidentie van de aandoening waartegen het vaccin beschermt overtreft.

In de diverse gesprekken die de werkgroep heeft gevoerd is steeds opgemerkt dat de rol van VWS in het pps-traject meer faciliterend dan sturend moet zijn. De reden hiervoor is ten eerste dat VWS niet het geld heeft om wezenlijk sturing te geven. Ten tweede is de beleidscyclus (vier jaar) een stuk korter dan de R&D cyclus (12 tot 15 jaar), een discrepantie die moeilijk overbrugbaar is. Een derde reden is dat VWS bij voorkeur niet moet remmen en gas geven tegelijk (bijvoorbeeld: stimuleren van pps en mogelijkheden remmen door onnodig beperkende wet- en regelgeving, vgl. Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal). Het blijft te allen tijde noodzakelijk de schakels in de gehele keten van onderzoek, ontwikkeling (incl. klinisch onderzoek), bedrijvigheid en implementatie in de zorg, te analyseren en waar nodig te smeren, zoals eerder geconstateerd in het RGO-advies Knarsende Schakels¹⁸. Een vierde reden is tenslotte dat de overheid, en met name EZ, reeds een aantal instrumenten tot zijn beschikking heeft om pps te bevorderen (zie bijlage 7).

5.3 KERNPUNTEN PPS

De kernpunten uit de verschillende gesprekken zijn hieronder met een korte toelichting weergegeven. Aansluitend wordt een voorbeeld gegeven van een mogelijk project voor VWS met een vooraf duidelijk gedefinieerd eindpunt. Een lijst van algemene criteria om pps bij projecten te bevorderen is opgenomen in bijlage 11.

HET IS NODIG BEWUSTE KEUZES TE MAKEN UIT DE VEELHEID AAN PRIORITEITEN

Een scherpe selectie uit de groslijst van VWS aandachtsgebieden is noodzakelijk. Voor financiering door VWS van medische biotechnologie zijn de volgende aanbevelingen te doen:

- Het heeft geen zin om op de volle breedte van de 16 door de WHO genoemde indicatiegebieden financiële prikkels toe te dienen. Dat zal door

het verdunningseffect geen rendement opleveren. Keuzes maken is noodzakelijk.

- Er zijn ook keuzes nodig in de gewenste output van pps. Er moet gestuurd worden op outputparameters, niet op inputparameters. Die output moet bovendien zeer concreet worden omschreven.
- Bij een scherpe omschrijving van het einddoel heeft een *co-founding* model (bijvoorbeeld fifty-fifty) twee voordelen: de commerciële partner heeft een belang bij een goede uitkomst; de overheid kan zich beperken tot een toets achteraf, nl. op de vraag of het doel is bereikt.

BEPERKTE BESCHIKBAARHEID VAN BELEIDSGELD DWINGT VWS TOT HOOFDZAKELIJK FACILITEREND OPTREDEN

Welke inspanning moet een overheid leveren voor succesvolle pps? Allereerst zal zij middelen ter beschikking moeten stellen. Te beperkte middelen voor goede initiatieven kunnen echter fataal zijn. VWS heeft geen middelen die in het R&D veld een beslissend verschil kunnen maken, een incidenteel speerpuntproject uitgezonderd. De middelen moeten dus vooral gebruikt worden voor faciliterende activiteiten: bruggen bouwen als verbinding tussen de verschillende partijen. Een voorbeeld hiervan is het identificeren van de maatschappelijke behoefte. Van de overheid mag verder een kritische houding worden verwacht over innovatieprocessen en de bereidheid ook de eigen rol in al zijn consequenties ter discussie te stellen. Bij wijze van voorbeeld wordt erop gewezen dat de verantwoordelijkheid van de overheid (VWS) niet eindigt bij onderzoek en registratie maar ook betrekking heeft op het opnemen van nieuwe producten in het vergoedingstelsel. Wanneer VWS voor de keuze staat om individuele projecten te sponsoren of een meer generale actie in te zetten, verdient het aanbeveling om voor het tweede te kiezen.

Tenslotte zit er tussen sturen en faciliteren nog een heel spectrum aan – creatieve – mogelijkheden. Verschillende instrumenten kunnen hiervoor worden ingezet, die behalve op financiële ook op andere argumenten gebaseerd kunnen zijn.

SAMENWERKING TUSSEN DE OVERHEID EN VERSCHAFFERS VAN DURFKAPITAAL IS RENDEMENTSVERHOGENDE

In termen van financieringsstructuren verdient het aanbeveling om de klassieke subsidiestromen (EZ, VWS, SenterNovem, etc.) rechtstreeks te koppelen aan de investeringen vanuit durfkapitaalverstrekkers en bedrijven. Dat vereist de nodige politieke moed, maar levert zeker rendement op. De werkwijze van durfkapitaalfondsen zoals Life Sciences Partners of Aglaia verschilt sterk van de overheid. Om te beginnen leggen ze andere criteria aan dan de overheid bij het

investeren in bedrijven. Zij kijken niet alleen naar de wetenschappelijke haalbaarheid van een project, maar willen ook vertrouwen hebben in de leiding van het bedrijf op de wetenschappelijke drive en op een sterke marktoriëntatie. Ten tweede treden zulke investeerders meer op als sparring partner en ze volgen de resultaten van de investeringen van nabij (voor bedrijven soms een onplezierige ervaring). Een durfkapitaalfonds schrikt er niet voor terug om zonnig de hele leiding te vervangen als het bedrijf zijn feitelijke mogelijkheden onvoldoende gebruikt. Gewoonlijk is het resultaat van dat soort ingrepen beter dan de bij de overheid gebruikelijke toets vooraf, waarna de directe betrokkenheid bij het bedrijf in feite is afgelopen. Om de samenwerking met durfkapitaalverschaffers te stroomlijnen, zou het goed zijn een tussenpersoon aan te stellen met kennis van (of op zijn minst begrip voor) beide culturen.

VOOR ELK PPS-PROJECT MOET DE GEWENSTE OUTPUT VOORAF ZO PRECIES MOGELIJK WORDEN GEDEFINIEERD

De Raad is van mening dat de vraag van VWS: ‘hoe is zichtbaar te maken hoe beleidsprijkkels en beleidsgeld het beste ingezet kunnen worden om productontwikkeling in een aantal prioritaire gebieden op gang te krijgen?’ te breed geformuleerd is. Het wordt toegejuicht dat VWS dicht bij de markt wil opereren, en dat aldus een gezamenlijk belang voor EZ en VWS wordt gedefinieerd. Bij de besluitvorming over initiatieven die steun verdienen doet VWS er goed aan om de samenhang met andere faciliterende ministeries in het oog te houden.

Maar VWS moet eerst antwoord kunnen geven op de volgende vragen:

- Hoe snel wordt resultaat verwacht?
- Hoe wordt het gewenste resultaat gedefinieerd: langjarige samenwerking, investering in samenwerking, publicaties, patenten?
- Welke mate van betrokkenheid van het bedrijfsleven wordt verwacht?
- Hoeveel beleidsgeld valt er structureel te besteden?

HET IS NIET HAALBAAR OM DE FOCUS VAN BEDRIJVEN VIA HET BELEID TE RICHTEN OP DOOR VWS GEWENSTE PRIORITEITSGEBIEDEN

De activiteiten van nieuwe bedrijven die mede door de inspanningen van Bio-Partner zijn ontstaan, sluiten niet aan bij het verlanglijstje dat de overheid in het rapport Priority Medicines heeft geformuleerd. Die aansluiting kan ook niet op korte termijn tot stand worden gebracht. Dat hoeft echter niet te verhinderen om toch een poging te doen het één en ander op de middellange termijn met elkaar te verzoenen. Gesprekspartners wijzen er op dat het van belang is te

voorkomen dat juist veelbelovende innovatieve activiteiten die niet in het WHO- rapport staan, geen steun meer krijgen*.

STEUN PROJECTEN DIE AANSLUITEN BIJ PRIORITEITEN VAN VWS OP HET TERREIN VAN PREVENTIE

Investeer als overheid in preventie en eventueel diagnostiek, en minder in therapie. Kies bij preventie dan vooral voor die indicatiegebieden met acute of kostbare bedreigingen van de volksgezondheid, zoals infectieziekten en kanker. Het criterium daarbij is: wat is de grootste groep aandoeningen en hoe zwaar weegt de ziektelast voor de maatschappij en/of het zorgstelsel? Inzetten op diagnostiek is verdedigbaar als het ten behoeve van preventie wordt gebruikt.

De vraag is hoe preventiesuccessen te definiëren. Het gaat niet alleen om leefstijladviezen die worden opgevolgd. Er worden ook nu al veel biotechnologische technieken gebruikt die verdere onnodige interventie voorkomen**. Dit kan verborgen valorisatie worden genoemd omdat de opbrengsten van die besparing niet worden berekend of verdisconteerd - als de waarde van een dergelijke geruststelling überhaupt al in geld uit te drukken is.

HET STEUNEN VAN EEN BEPERKT AANTAL PROOF OF CONCEPT STUDIES IS EEN PRIORITEIT VOOR VWS

Het probleem van veel jonge bedrijven is dat ze geen geld hebben voor *proof of concept* studies. Die vereisen vaak kostbaar klinisch onderzoek. We kunnen constateren dat de overheid eigenlijk het steunen van startende bedrijven te vroeg beëindigt. Als het *proof of concept* namelijk is geleverd, kan een project ineens veel meer waard worden en dus beter verkoopbaar.

Het komt ook vaak voor dat grote bedrijven niet veel belangstelling hebben voor investeringen in het stadium van translationeel werk van jonge, kleine ondernemingen. Ze hebben twijfels bij de soliditeit van de bijbehorende octrooiopositie of hebben al in een iets andere benadering vele miljoenen geïnvesteerd, en lijden dientengevolge aan het *not invented here* syndroom. Voor pps-trajecten zijn dus kleinere innoverende bedrijven, die behoorlijk *commitment* inbrengen, vaak de aangewezen partners. Bij succes van de samenwerking gaapt

* Een voorbeeld: de behandeling met oligonucleotiden, therapeutisch gebruikte nucleïnezuren en RNA-i, waarover in Nederland de nodige expertise wordt opgebouwd, komt niet als thema in het WHO rapport voor en loopt gevaar uit het gezichtsveld van VWS te verdwijnen.

** Jaarlijks worden 25.000 DNA diagnoses gesteld, waarvan de overgrote meerderheid (22.000) geen grote risico's aan het licht brengt, aanvragers geruststelt en daardoor een onnodig beroep op medische voorzieningen beperkt.

echter opnieuw de financieringskloof. VWS zou dus in een beperkt aantal gevallen zinvol kunnen sturen met beleidsgeld. Aanvragen zouden kort en duidelijk moeten zijn, de toegevoegde waarde van het product goed omschreven en er moet een redelijk beeld zijn van het traject dat na het *proof of principle* moet worden afgelegd. VWS moet anticiperen op de vraag: wat gaat het ministerie doen als het eindproduct wel goed is maar niet commercieel interessant? Ook de fase waarin de steun wordt verleend is belangrijk: steun past in de *proof of concept* fase, maar niet later dan fase II klinisch onderzoek. Vanaf fase III kan het product zelfstandig het laatste traject naar de markt wel afleggen, want dan zijn private financiers eenvoudiger te vinden.

De beoordeling van zo'n *proof of concept* aanvraag moet zijn gebaseerd op een klein aantal goed doordachte criteria, die vooraf moeten worden geformuleerd. Beoordelaars moeten beperkt in aantal zijn en de buitenlandse ontwikkelingen kennen.

Voorbeelden van die criteria zijn:

- Het project brengt een beleidsdoel voor volksgezondheid dichterbij. Bijvoorbeeld: een goed diagnosticum voor dikkedarm kanker brengt een nationaal screeningsproject binnen de grenzen van het haalbare.
- Hoeveel patiënten kun je bedienen als de uitkomst van het project positief is? In hoeverre verbetert hun gezondheidstoestand?
- Is het effect vertaalbaar naar de invulling van een beleidsdoelstelling?
- Leent het project zich ervoor om in samenwerking met het Top Instituut Pharma productontwikkeling te versnellen?

Minder directe invloed van de overheid is overigens ook mogelijk. Een groot deel van de eerste geldstroomfinanciering van publieke kennisinstellingen ligt tegenwoordig vast door de noodzaak investeringen van andere onderzoeksfinanciers te matchen. Daarvoor is de eerste geldstroom echter nooit bedoeld geweest. Om de balans terug te krijgen moet er een vrije financiële beleidsruimte geschapen worden buiten het circuit van de eerste geldstroom om. Een mogelijkheid is dat VWS de financiële middelen om bepaalde biotechnologische toepassingen naar de eindgebruiker te brengen, in een *matching pot* stopt. Dit is ook geopperd bij de voorbereidende bijeenkomst t.b.v. het Europese 7^e kaderprogramma¹⁹.

VERSTERKEN VALORISATIEKETEN VERSUS VERSTERKEN FUNDAMENTELE KENNISPOSITIE

Verskillende gesprekspartners hebben zich uitgelaten over de relatieve waarde van (virtuele en fysieke) onderzoeksinstituten als magneet voor pps-projecten. Een voorbeeld: het farmaceutische bedrijf Novartis heeft een overeenkomst met

Harvard, die er op neerkomt dat een beperkt aantal excellente onderzoeksvoorstellen nader wordt uitgewerkt. Novartis investeert hierin €20 miljoen per jaar voor zes jaar. In Dundee is een instituut opgericht waar Pfizer, Merck en Novartis elk \$ 1 miljoen per jaar in steken en waar een groot aantal kinase inhibitors wordt geprofileerd. Nederland beschikt eigenlijk niet over een concreet molecule-biologisch topcentrum waar grote bedrijven veel geld in durven te investeren. Er bestaan de decentraal georganiseerde genomics zwaartepunten (CMSB en CGC). De toppers die er in werken zijn wel internationaal bekend, maar het instituut niet. In Nederland is, overigens om goede redenen, zelden gekozen voor één fysiek instituut. Dit ondanks de gepercipieerde voordelen van een sterke en richtinggevende leiding die een strategie kan uitzetten en zelfstandig afspraken kan maken met private partners. Men ziet nu juist veel aandacht voor versterking van de gehele translationele keten en in dat kader is ook het patiëntgebonden onderzoek met de landelijk gespreide expertise in de UMC's op de verschillende aandachtsgebieden onmisbaar. Maar als gestreefd wordt naar een toppositie in het fundamenteel onderzoek, zou één fysiek instituut wel eens het overwegen waard kunnen zijn.

Ook is denkbaar een door wetenschappers gerunde overheidsinstelling, die zich richt op klinisch onderzoek. Een dergelijke instelling zou bijvoorbeeld kunnen functioneren naar analogie van de productiefaciliteit Bioconnection in Oss, of het NVI, waar de overheid garant staat voor de afname van een deel van de beschikbare capaciteit. Dat verschaft een basisfinanciering waarmee pieken en dalen in aanbod kunnen worden opgevangen.

DE UNIVERSITAIRE INFRASTRUCTUUR KAN BETER WORDEN TOEGESNEDEN OP PPS

Universitaire medewerkers die een uitvinding doen hebben, anders dan in vele ons omringende landen, nauwelijks een rechtspositie. Dat betekent dat zij op het moment dat ze een uitvinding willen commercialiseren, zeer afhankelijk zijn van de wijze waarop de universiteit met die uitvinding omgaat. Ze hebben slechts recht op een niet nader gespecificeerde 'redelijke vergoeding'. In de VS is een uitvinder echter voor 30% eigenaar van de vinding, waardoor hij meer invloed heeft op wat ermee gedaan wordt. Een probleem is vaak dat de personen die namens de universiteit als sparringpartner van de uitvinder optreden, niet dezelfde taal spreken en niet dezelfde drive hebben als de uitvinder. De situatie is iets verbeterd omdat vrijwel alle universiteiten holdings hebben opgericht waarin het Intellectual Property beheerd wordt. Sommige universiteiten zijn actiever dan andere. Men heeft echter geen geld om de cruciale posities in die holdings te laten bezetten door enthousiaste specialisten. Het komt nog te veel voor dat de universiteiten daarvoor mensen aanstellen die, om wat voor

reden dan ook, elders boventallig zijn geworden. Dit probleem is in 2002 ook al aangekaart in het eerder genoemde RGO-advies Knarsende Schakels¹⁸. Een tweede probleem van Nederlandse universiteiten is dat er nauwelijks prikkels zijn om goede hoogleraren te belonen voor hun samenwerking met industriële partners. In de VS is het bij sommige universiteiten zo geregeld dat de hoogleraar weliswaar wordt afgerekend op academische prestaties (publicaties, criteria van excellentie etc.), maar het geld dat binnenkomt in de vorm van octrooiverkoop en inkomsten uit licenties zelf mag houden.

VWS MOET AANSLUITING TOT STAND BRENGEN TUSSEN GEBRUIKERS VAN TECHNOLOGIE EN DE ZORG EN DE INDUSTRIËLE ONTWIKKELAARS ERVAN

Hoewel in de biotechnologie veel aan netwerkvorming is gedaan is, bestaat nog wel een leemte. Er is geen goed netwerk dat de bedrijven verbindt met degenen die in de zorgpraktijk oplossingen willen zien. Op vele netwerkbijeenkomsten die nu worden georganiseerd worden wel wetenschappers, ondernemers en investeerders gesignaleerd, maar nauwelijks dokters uit de praktijk. De brug tussen de vraag uit de dagelijkse klinische praktijk en het technologische aanbod moet nog geslagen worden, en dat betreft ook 'de taal'²⁰. Het moet duidelijk worden waar dokters echt wat aan hebben, en welke technieken het in de dagelijkse praktijk afleggen. Daarnaast is het nodig aandacht te vragen voor een keerzijde aan het succes van technologie. Een goed voorbeeld is dat er met de komst van recombinante hemofilieproducten minder omzet is uit de conventionele, op bloedplasma gebaseerde producten. Dat betekent dat er geen kapitaal meer is om oplossingen te zoeken voor de zeldzamere bloedziekten, ook wel *rare essentials* genoemd.

WERK AAN EEN CULTUUR WAARIN OOK INVESTERINGEN VAN VERMOGENDE PARTICULIEREN IN DE ZORG WORDT BEVORDERD

Universiteiten kunnen zich niet als een daadkrachtige financiële partner opstellen omdat het hen ontbreekt aan doelfinanciering. Er is geen cultuur zoals in de Angelsaksische landen waar universiteiten kunnen beschikken over legaten van particulieren. In tegenstelling tot schenkingen aan de kunsten komen schenkingen aan de wetenschap niet veel voor. Al zijn er uitzonderingen, zoals Sylvia Tóth, die het Sylvia Tóth Centrum (een centrum voor kinderen met een complexe neurologische aandoening gehuisvest in het UMCU, lokatie Wilhelmina Kinderziekenhuis) financieel heeft ondersteund. In Nederland zijn er weinig rijke mensen als Bill Gates die gericht in onderzoek en ontwikkeling investeren. Er zou dus in Nederland een andere cultuur op dit gebied moeten komen.

TOEPASSING OP EEN VOORBEELD: OXYTOCINE

VWS zou kunnen overwegen om een aantal van de boven geschetste overwegingen te gebruiken bij pogingen om een thermostabiele, injecteerbare vorm van oxytocine beschikbaar te krijgen voor de bestrijding van post-partum bloedingen in ontwikkelingslanden.

Stap1 zou moeten zijn een academische partner en een industriële partner met elkaar in contact te brengen voor het farmaceutisch-technische deel, en vervolgens een academische partner die het resulterende eindproduct in het veld gaat uittesten. In fase één zou een Top Instituut Pharma een wezenlijke rol kunnen spelen.

De opdracht van VWS zou in concrete termen kunnen worden omschreven als: het ontwerpen van een injectiepreparaat van oxytocine dat x maanden stabiel blijft bij temperaturen rond de y graden Celsius, en te produceren is voor een prijs van niet meer dan €z per container.

VWS zou geld ter beschikking kunnen stellen voor de *proof of concept*. De beloning daarvoor moet grotendeels aan het eind van de rit komen, en niet vooraf. Dat garandeert dat alle partijen een prikkel hebben om door te zetten. Daarnaast zou VWS samen met bijvoorbeeld het ministerie van Ontwikkelingssamenwerking een garantie kunnen geven voor een minimale afname van het eindproduct.

6 MAATSCHAPPELIJK TRAJECT

6.1 ACHTERGROND EN METHODE MAATSCHAPPELIJK TRAJECT

In de voorbereiding van de Agenda Medische Biotechnologie 2004¹ is expliciet gekozen voor een interactief traject BOB^{21, 22}. Hierbij heeft uitgebreide consultatie met het veld en met burgers plaatsgehad. Medische biotechnologie is een complex beleidsterrein waarin veel verschillende belangen en gevoeligheden spelen^{23,24,25}. De keuze voor de ontwikkeling van beleid via een interactief 'open beleidsproces' is met name hierop terug te voeren. Met deze aanpak werd gestreefd beter aan te sluiten bij daadwerkelijk in de maatschappij gevoelde problemen, waardoor de betrokkenheid bij en het draagvlak voor het beleid bevorderd wordt^{26,27,28,29,30}. VWS vindt voor het onderhavige advies eveneens een interactieve voorbereiding noodzakelijk. Het Athena Instituut, Faculteit Aard- en Levenswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam, heeft ondersteuning geboden bij de opzet, uitvoering en uitwerking van het voor dit advies uitgevoerde interactieve proces, evenals bij het traject BOB.

In de adviesaanvraag staat dat het voor de uitvoerbaarheid van de onderzoeksa-genda van groot belang is dat deze breed wordt gedragen. 'Breed gedragen' betekent hier gedragen door zoveel mogelijk *stakeholders* op het terrein van de medische biotechnologie. De volgende groepen zijn geïdentificeerd als *stakeholders*: overheid, intermediaire en adviserende organisaties, industrie, wetenschappers, collectebusfondsen en eindgebruikers. Onder eindgebruikers worden verstaan zorgverzekeraars, zorgverleners (huisartsen en specialisten) en zorggebruikers (incidentele en chronische zorggebruikers). Omdat er voor de voorbereiding van het advies beperkte tijd beschikbaar was zijn alleen de eindgebruikers op een interactieve manier betrokken.

Er zijn aan de eindgebruikers op individueel niveau vragen gesteld, en niet op het niveau van de koepels. De individuele aanpak is voor de Raad een nieuwe, aanvullende benadering om de maatschappelijke behoefte op een gestructureerde manier te onderzoeken. De scope van dit advies is echter onvoldoende om de breedte van het maatschappelijk onderzoek recht te doen. Daarom zal dit onderdeel als een aparte achtergrondstudie worden uitgebracht.

Onderstaand wordt kort samengevat hoe de verschillende groepen zijn benaderd.

Incidentele zorggebruikers (burgers): Twee focusgroepen, open benadering, achterhalen intuïtieve argumenten waarom een aandoening belangrijk gevonden wordt.

Chronische zorggebruikers: Vragenlijst voor een aantal aandoeningen uit de matrix en verstuurd naar leden van patiëntenverenigingen*. De vragenlijst richt zich op technologische oplossingen voor medische problemen binnen één aandoening en achterhaalt argumenten voor het relatieve belang ervan.

Zorgverleners: Twee focusgroepen, één met huisartsen en één met medisch specialisten.

Huisartsen: gesloten benadering via aandoeningen in matrix, top 5 prioritering, daarna focus op groepen technologieën (preventie, diagnose, therapie en genezing) die belangrijk (kunnen) zijn voor de vijf aandoeningen.

Medisch specialisten: opgezet vanuit de technologieën, focus naar aandoeningen en argumenten voor combinaties, daarna (positieve en negatieve) prioritering.

Zorgverzekeraars: Eén focusgroep, open benadering en achterhalen argumenten, top 5 prioritering, daarna focus op groepen technologieën (preventie, diagnose, therapie en genezing) die belangrijk (kunnen) zijn voor de vijf aandoeningen.

Bij geen van de methoden is gestreefd naar statistische representativiteit. Het gaat vooral om het achterhalen van argumenten. Alle deelnemers staan vermeld in bijlage 4.

6.2 RESULTATEN MAATSCHAPPELIJK TRAJECT

De Raad realiseert zich dat de aantallen ondervraagde *stakeholders* klein zijn. Niettemin bieden de uitkomsten interessante inzichten. De resultaten van de maatschappelijke inventarisatie zijn samengevat in 2 tabellen. Eerst worden de resultaten van de groep chronische zorggebruikers besproken (zie tabel 5). Globaal genomen is in Nederland 15% van de bevolking ziek, waarvan een aanzienlijk aantal een chronische aandoening heeft. Vervolgens zijn in tabel 6 de resultaten van de overige eindgebruikers samengevoegd. Dit reflecteert de opvattingen van de ca. 85% van de bevolking die niet ziek is. De opvattingen

* HIV/AIDS - HIV-Vereniging Nederland; Hart- en vaatziekten - Stichting Bloedlink; Kanker - Lymfklierkanker Vereniging, Stichting Doorgang, Asbestslachtoffers Vereniging Nederland, Stichting Contactgroep Prostaat kanker, Contactgroep Kahler- en Waldenströmpatiënten, Stichting Melanoom; Luchtwegaandoeningen/COPD – Astmafonds; Osteoartritis en RA – Reumapatiëntenbond; Diabetes Mellitus - Diabetes Patiëntenvereniging Nederland; Zeldzame ziekten – Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten; Psychische aandoeningen - Cliëntenbond en de Belangenorganisatie cliënten Geestelijke Gezondheidszorg, Stichting LPR.

zijn a priori verschillend omdat voor chronische zorggebruikers het aspect van preventie minder relevant is dan voor incidentele zorggebruikers.

6.2.1 MAATSCHAPPELIJKE BEHOEFTE - CHRONISCHE ZORGGEBRUIKERS

Patiëntenparticipatie blijkt de kwaliteit en relevantie van gezondheidsonderzoek te verbeteren doordat patiënten een speciale vorm van kennis en expertise bezitten door de ervaringen met hun ziekte³¹. Chronische zorggebruikers zijn gevraagd voor hun aandoening aan te geven voor welke problemen zij een oplossing zien in medische biotechnologie. Het blijkt dat zij uitstekend kunnen differentiëren tussen de verschillende mogelijkheden (tabel 5). De resultaten van de vragenlijsten zijn opgenomen in de tabel, wanneer er voor een aandoening voldoende vragenlijsten zijn ontvangen (de gegevens voor de longaandoeningen zijn overgenomen uit referentie 31). Er kan sprake zijn van een zekere bias, omdat alle respondenten lid zijn van een patiëntenvereniging en hierdoor regelmatig eerder aan onderzoeken hebben meegewerkt.

Tabel 5: Matrix chronische zorggebruikers

		HV	KA	LO	OA/RA	DM	ZZ	PY
Aantal vragenlijsten		30	85		39	41	stofw: 32	17
MRP	bm	+	++	++	++	+		
	fg			+				+
	d/p	++			++	++	++	+
OT	tf	+	++	++	++			
	lf			++				
	tev							+
PO	tm			+				
	te		+	++	++		++	
	prb							
CE	va							
	sc					++		
	ti					++		
	gt		+				++	

Zo geven patiënten met diabetes aan dat zij vooral soelaas verwachten van stamcellen (sc) en tissue engineering (ti) om hun ziekte te genezen, en vinden zij verder een vroege diagnose (d/p) van groot belang; tenslotte is er voor diabetes een goede behandeling beschikbaar. Ook voor zeldzame ziekten biedt celengineering (m.n. gentherapie (gt)) mogelijk perspectief, zo vinden patiënten, evenals het ontwikkelen van een middel (te) dat het ontbrekende eiwit of enzym com-

penseert (hetgeen vaak het geval is bij zeldzame aandoeningen). Ook het tijdig stellen van een diagnose is problematisch bij zeldzame ziekten, hetgeen de onzekerheid vergroot. Meer algemeen vinden patiënten vroege diagnostiek belangrijk (d/p), omdat er in een vroeg stadium nog weinig/geen (blijvende) schade is aangericht met mogelijk de beste kans op een ‘normaal’ leven en weinig complicaties, er eerder met een behandeling kan worden begonnen (indien beschikbaar) of een aanpassing aan de leefstijl kan worden bereikt, er minder sterfgevallen zullen zijn en dat de uiteindelijke kosten minder hoog zijn. Veel patiënten geven prioriteit aan het achterhalen van de oorzaak van hun ziekte (tf en bm).

Kennis van de oorzaak van een ziekte wordt gezien als het opsporen van de sleutel voor meerdere oplossingen (vroege opsporing, eerdere diagnose, (minder zware) behandeling, aanleiding voor nieuwe medicijnen, preventie, kostenbesparing). Dit geldt zeker voor kanker, hart- en vaatziekten, longaandoeningen en reumatoïde artritis. Voor longaandoeningen volgt daaruit de behoefte aan nieuwe middelen (lf), terwijl patiënten met een psychische aandoening meer zien in het achterhalen van de oorzaak waarom de ene patiënt wel goed reageert op een geneesmiddel en de andere niet (fg), en de modelsystemen die daarvoor nodig zijn (tev).

Kortom, ook hier blijkt dat een mondige en goed geïnformeerde patiënt heel goed in staat is aan te geven waar precies de behoefte uit bestaat, en daarmee een toegevoegde waarde vertegenwoordigt voor het prioriteren van gezondheidsonderzoek^{31,32}.

6.2.2 GEÏNTEGREERDE MAATSCHAPPELIJKE BEHOEFTE – BURGERS, ZORGVERLENERS EN VERZEKERAARS

Alle overige resultaten van het maatschappelijk traject zijn samengevoegd in tabel 6. De prioriteiten zijn weergegeven als +en. De +en worden nader toegelicht in de achtergrondstudie over dit maatschappelijk traject dat separaat wordt uitgebracht.

Allereerst zij opgemerkt dat er grote overeenkomsten zijn tussen de resultaten van de verschillende eindgebruikers, ook al zijn zij niet op identieke wijze ondervraagd. De homogeniteit in de resultaten versterkt de notie dat de hier aangegeven prioriteiten breed gedragen worden.

Zo noemen burgers en zorgverzekeraars in essentie dezelfde aandoeningen waarvoor een oplossing noodzakelijk is (zie de bovenste twee rijen in groen en grijs). Beide groepen denken niet aan infectieziekten en tropische aandoeningen, mogelijk omdat de oorzaak van deze aandoeningen bekend is en er therapie voorhanden is. Hierbij dient opgemerkt dat de focusgroepen zijn gehouden vóór de opkomst van de vogelgriep in Europa. Burgers denken verder niet aan

lifestyle, blijkbaar wordt dit (nog) niet als een ziekte beschouwd. Verder verschillen verzekeraars en burgers alleen in de prioriteiten die zij stellen. Voor verzekeraars weegt de maatschappelijke impact van een aandoening zwaar (bijv. hart- en vaat aandoeningen, diabetes, overgewicht (*lifestyle*); voor burgers meer de persoonlijke impact (kanker, HIV, psychische aandoeningen en hart- en vaatziekten).

Ook de overeenkomst tussen huisartsen en zorgverzekeraars wat betreft prioriteiten in aandoeningen is groot: zij kiezen beiden kanker, artrose en de cluster obesitas/diabetes mellitus/ hart- en vaatziekten. Ook wanneer ze technologieën voor die aandoeningen moeten prioriteren zijn de overeenkomsten groot. De technologieën zijn overigens niet los, maar als groep gepresenteerd waarbij medical response profiling als ‘diagnostiek’ is opgevat, ontwikkelingstraject als ‘therapie’, celengineering als ‘genezing’ en productontwikkeling als ‘preventie’. Biomarkers zijn daarbij gepositioneerd als markers voor vroege diagnose in het kader van preventie. Preventie is voor zowel huisartsen als zorgverzekeraars hét sleutelwoord, vandaar dat de rijen bij productontwikkeling en biomarkers zoveel +en scoren (steeds ++ of +++ voor de geprioriteerde aandoening). Als preventie niet meer mogelijk is, zet men in op genezing, tenzij genezing niet aan de orde is zoals bij ouder worden. Bij therapie wordt vooral gedacht aan nieuwe *targets*. Diagnostiek scoort laag tenzij het gaat om kanker, waar vroege diagnostiek van belang is voor de overlevingskans. Hier zijn de specialisten het geheel mee eens; zij verwachten op dit moment het meest van nieuwe diagnostische testen waarmee zij beter in staat zijn bij kanker patiëntengroepen te stratificeren om zo onder- of overbehandeling te voorkomen. Dat dit tegelijkertijd kostenbesparend en effectief is, wordt secundair gevonden. Specialisten verwachten verder veel van tissue engineering voor het oplossen van problemen met het bewegingsapparaat. Over het algemeen denken specialisten eerder aan diagnostische en therapeutische mogelijkheden dan aan preventie, omdat het stadium van (primaire) preventie meestal voorbij is als ze patiënten zien. Daarmee komen de specialisten meer overeen met de chronische zorggebruikers, hetgeen niet onverwacht is.

Tenslotte, bij veel van de groepsdiscussies kwam één of meer van de volgende aspecten aan de orde:

- Artrose wordt gezien als een aandoening die onderdeel is van het algemene probleem van ouder worden; hierbij sluiten vanuit de matrix dementie en de ziekte van Alzheimer aan.
- Erfelijkheid is een belangrijke rode draad voor een groot deel van de geprioriteerde aandoeningen. Maar in praktische zin kunnen zorgverleners niet

veel met de herkenning van een erfelijke component. Daarvoor is meer onderzoek nodig.

- Aandoeningen waarvoor al veel therapieën mogelijk zijn (hart- en vaat-aandoeningen, longaandoeningen, reumatoïde artritis) vallen als eerste af wanneer de behoeftevraag beperkt wordt tot inzetten op extra onderzoek.
- Het in Nederland gehanteerde solidariteitsbeginsel is nog diep geworteld³⁴. Over het algemeen vindt men dat 'iedereen gelijk is', en dus dat ook mensen die een goed voorkombare ziekte hebben recht hebben op een goede behandeling en onderzoek. Het criterium 'gelijkheid' weegt eveneens zwaar wanneer het gaat om een zeldzame ziekte³⁵. Kwaliteit van leven is daarbij een belangrijke parameter.

Tabel 6. Geïntegreerde matrix. Medisch specialisten, Zorgverzekeraars, Huisartsen, Incidentele Zorggebruikers, Chronische zorggebruikers

		AR	PI	HIV	TU	HV	KA	LO	OA/RA	DM	LS	ZZ	AZ	PY	MA	TrW	GY
A: # deeln. ziekte genoemd/totaal # deeln.				(61%) (14%)	(6%) (14%)	(27%) (86%)	(88%) (29%)	(6%)	(14%)	(22%) (86%)	(43%)	(16%)	(16%)	(22%) (29%)	(14%)		
B: # deeln. ziekte genoemd/ totaal # genoemde ziekten				23% 4%	2% 4%	10% 26%	33% 9%	2%	4%	8% 26%	13%	6%	6%	8% 9%	4%		
MRP	bm					++	+		+	++	+++						
						++	++		+++		+++						
						++	++										
	fg						++										
	d/p						+										
OT	tf					+			+	+	+						
	lf					+			+	+	+						
	tev																
	tm																
CE	sc					+	+		+								
	ti					+	+		+								
	gt					+	+		+								
PO	te					++	++		+	++	+++						
						++	++		+++		+++						
	prb																
	va		+			++	++		+	++	+++						
						++	++		+++		+++						

Legenda tabel 6: Afkortingen voor aandoeningen en technologie zijn hetzelfde als bij tabel 1, 2 en 3. Per eindgebruiker zijn de resultaten in kleur aangegeven (zie kop tabel); In rij A staat het % deelnemers dat een aandoening noemt t.o.v. het totaal aantal deelnemers (vb 16 van de 18 burgers noemt kanker = 88%). De % zijn bij elkaar opgeteld meer dan 100%; In rij B staat het % deelnemers dat een aandoening noemt t.o.v. het totaal aantal genoemde aandoeningen (vb 16 burgers noemt kanker van de totaal 36 genoemde aandoeningen. De % zijn bij elkaar opgeteld 100%. In de rij met aandoeningen staan die aandoeningen lichtblauw aangegeven waarvoor patiënten vragenlijsten hebben ingevuld. De resultaten ervan staan niet in deze tabel maar in tabel 5.

7 BREED GEDRAGEN ONDERZOEKSAGENDA MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE

7.1 CONCLUSIES VOORGAANDE HOOFDSTUKKEN

In dit advies is in opdracht van het ministerie van VWS onderzocht hoe het staat met:

- het huidig onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie in Nederland, vraag IIB en IIC in adviesaanvraag;
- publiek-private samenwerking (pps) op het terrein van de medische biotechnologie, vraag IA en IB in adviesaanvraag;
- de Nederlandse maatschappelijke vraag naar medische biotechnologie, vraag IIA in adviesaanvraag.

De antwoorden op deze vragen leiden tot een advies aan VWS over een breed gedragen onderzoeksagenda medische biotechnologie, vraag IID in de adviesaanvraag, alsmede een advies over de implementatie van die onderzoeksagenda, vraag IIE in de adviesaanvraag. Beide worden beschreven in 7.2.

De resultaten van de inventarisaties die ten grondslag liggen aan dit advies staan beschreven in de voorgaande hoofdstukken. In dit hoofdstuk worden per onderdeel de conclusies kort samengevat. Hierbij zij aangetekend dat in de medische biotechnologie de ontwikkelingen zo snel kunnen gaan dat het moeilijk is verder te kijken dan een tijdshorizon van een paar jaar.

ONDERZOEK

- Het onderzoek naar kanker, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, zeldzame aandoeningen en aan het bewegingsapparaat is in omvang het grootste. Het infectieziekteonderzoek (d.w.z influenza, HIV, tuberculose, malaria, tropische weesaandoeningen en antibioticaresistentie tezamen genomen) is als groep eveneens van aanzienlijke omvang.
- Er is in Nederland veel aandacht voor biomarkers, targetfinding, en therapeutische entiteiten alsmede voor het ontwikkelen van (cel)modellen om targets te kunnen evalueren. Deze staan centraal in het publiek gefinancierde onderzoek. Alleen wanneer een onderzoeksterrein een behoorlijke omvang heeft, komen ook de andere technologieën zoals in dit advies gedefinieerd aan bod.
- Onderzoeksfinanciering is niet direct gekoppeld aan een omvangrijk medisch- biotechnologisch onderzoeksterrein (vgl. onderzoek naar zeldzame aandoeningen en reumatoïde artritis).

- Zodra er sprake is van productontwikkeling, blijft het onderzoek gefinancierd uit publieke middelen achter en zijn publiek-private arrangementen nodig om productontwikkeling te versterken.

PUBLIEK-PRIVATE SAMENWERKING

- Ongeveer eenderde van de kleinere medische biotechbedrijven in Nederland richt zich niet op een aandoening maar op generieke, platformtechnologie.
- Wat betreft technologie richten bedrijven zich op leadfinding, therapeutische entiteiten (eiwitten en oligonucleotiden), diagnostische *tools* (o.a. op basis van biomarkers), targetevaluatie en testmethoden, alsmede vaccinontwikkeling.
- De top 3 waar de bedrijven zich op richten zijn kanker, bewegingsapparaat en het cluster hart- en vaatziekten, diabetes en obesitas. Ook is er in verhouding veel bedrijvigheid rond zeldzame ziekten, infectieziekten (vaccinontwikkeling) en de ziekte van Alzheimer.
- De relatief grote omvang van de bedrijvigheid op het terrein van kanker en het cluster hart- en vaatziekten/ diabetes/ obesitas komt overeen met de relatief grote omvang in onderzoekscapaciteit op deze terreinen.

MAATSCHAPPELIJKE BEHOEFTE

- Wat betreft de aandoeningen wordt de maatschappelijke behoefte breed gedragen voor
 - kanker
 - het cluster *lifestyle* (obesitas), diabetes en gerelateerde hart- en vaatklachten
 - artrose (niét reumatoïde artritis)
- Overige prioriteiten zijn aandoeningen die gerelateerd zijn aan veroudering (o.a Alzheimer) en aandoeningen waar erfelijkheid een nog onduidelijke rol speelt.
- Er is een breed gedragen voorkeur voor preventie; ook het stratificeren (indelen in verschillende groepen) van patiënten, vroege diagnostiek en het achterhalen van de oorzaak van de aandoening worden belangrijk gevonden.
- Solidariteit is in Nederland nog steeds diep geworteld: er moet ook geïnvesteerd worden in zeldzame ziekten en voorkoombare (*lifestyle*) ziekten. Kwaliteit van leven is daarbij een belangrijke parameter.
- Goed geïnformeerde patiënten zijn uitstekend in staat aan te geven waar precies de behoefte uit bestaat, en zijn daarmee een toegevoegde waarde voor het prioriteren van gezondheidsonderzoek.

7.2 SYNTHESE, AANBEVELINGEN EN IMPLEMENTATIE

SYNTHESE

Om te komen tot een breed gedragen onderzoeksagenda zijn de uitkomsten van de inventarisaties naast elkaar gezet in tabel 7. Het is duidelijk dat drie clusters hoog scoren op zowel brede maatschappelijke behoefte, als het onderzoek en de bedrijvigheid: het cluster hart- en vaatziekten/ diabetes mellitus/ obesitas, kanker en het bewegingsapparaat m.n. artrose. Ook voor de zeldzame ziekten en de cluster dementie/ ziekte van Alzheimer zijn het onderzoek, de bedrijvigheid en de maatschappelijke behoefte ruim voldoende aanwezig. Dat geldt niet voor de cluster infectieziekten: onderzoek en bedrijvigheid scoren positief, maar er wordt geen breed gedragen maatschappelijke behoefte gevoeld medische biotechnologie hier op in te zetten. Tenslotte is ook een echte lacune geïdentificeerd: maternale bloedingen en postpartum problematiek die vooral in ontwikkelingslanden speelt.

Deze prioriteiten zijn door de Raad en het FBG bediscussieerd en vastgesteld en vormen tezamen de Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie.

Tabel 7 Prioriteiten onderzoeksagenda medische biotechnologie

Clusters	onderzoek	bedrijvigheid	maatschappelijk
1. Hart- en vaatziekten/diabetes mellitus/obesitas	+++	++	++
2. Kanker	+++	++	++
3. Bewegingsapparaat (artrose en reumatoïde artritis)	++	++	++ artrose (- RA)
4. Infectieziekten	++	++	-
5. Zeldzame ziekten	++	+	+
6. Dementie en Alzheimer	+	+	+
7. Postpartum bloedingen	-	-	-

Onderstaand worden enkele algemene aanbevelingen gedaan, aanbevelingen voor pps en aanbevelingen per cluster uit tabel 7. Wat betreft dit laatste worden ook suggesties gedaan ten aanzien van implementatie. De resultaten van de verschillende inventarisaties zijn gebruikt om verder te specificeren binnen de prioriteit en de hoofdfocus per cluster te bepalen. Hierbij is tevens rekening gehouden met bestaande onderzoeksfinanciering op het desbetreffende gebied en heeft de Raad zich afgevraagd of en zo ja wat extra financiering nog toe-

voegt. Er zijn namelijk op medisch gebied al aanzienlijke sturingsgelden in de vorm van genomics zwaartepunten (CMSB en CGC) en BSIK-financiering (o.a. Top Instituut (TI) Pharma, DPTE, VIRGO Consortium). De meeste prioriteiten sluiten aan bij de grote maatschappelijke opgaven die VWS heeft gesignaleerd³⁶. Verder zijn er overeenkomsten tussen een deel van de prioriteiten. Zowel artrose als de ziekte van Alzheimer zijn multifactoriële verouderings-aandoeningen en behoeven een vergelijkbare oplossing, nl. biomarkers in combinatie met epidemiologische studies op grote populaties ten behoeve van preventie. Het waarborgen van een goede infrastructuur (biobanken/cohorten met patiëntengegevens en biomateriaal) is hiervoor een noodzakelijke basis³⁷. Het genomics onderzoek in Nederland is de laatste jaren goed van de grond gekomen, met aandacht voor valorisatie en nieuwe bedrijvigheid^{38,39}. Veel biomarkers, targets en leads zijn daarbij geïdentificeerd. Zij vormen de basis voor toekomstige productontwikkeling. Tenslotte wijst de Raad er op dat wet- en regelgeving niet onnodig belemmerend moet zijn, en dat het proces van maatschappelijke prioritering een toegevoegde waarde heeft.

ALGEMENE AANBEVELINGEN

- Om ook in de toekomst verzekerd te zijn van nieuwe mogelijkheden, is het nodig de financiering van het genomics onderzoek op peil te houden. Dat betekent dat continuering van het Netherlands Genomics Initiative (NGI) een noodzakelijke basis is voor het kunnen realiseren van de in dit advies genoemde prioriteiten.
- Het is urgent dat VWS zich nu committeert aan een plan voor biobanken; als zij dat niet doet gaat het momentum verloren en worden allerlei individuele initiatieven opgestart die over een aantal jaar alleen met grote (financiële) inspanning weer aan elkaar geknoopt kunnen worden.
- De Code Goed Gebruik Lichaamsmateriaal is in de praktijk werkzaam gebleken. De uitgangspunten ervan dienen te worden overgenomen in de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal.
- Preventie, behandeling en platformtechnologie is een goede combinatie om te stimuleren.
- Breed gedragen maatschappelijke bijdragen aan het proces van agendasetting en programmering moeten worden voortgezet.

AANBEVELINGEN PPS

- Steun is nodig voor pps-projecten die aansluiten bij prioriteiten van VWS op het terrein van preventie.

- Maak bewuste keuzes uit de veelheid aan prioriteiten. VWS dient, gelet op de beperkte beschikbaarheid van beleidsgeld, hoofdzakelijk faciliterend op te treden.
- Het is niet haalbaar om de focus van bedrijven via overheidsbeleid te richten op door VWS gewenste prioriteitsgebieden.
- VWS dient bij voorrang een beperkt aantal *proof of concept studies* te steunen. Voor elk pps-project moet de gewenste output vooraf zo precies mogelijk worden gedefinieerd.
- Let bij projecten op een goede samenwerking tussen de overheid en verschaffers van durfkapitaal aangezien dit tot een hoger rendement kan leiden.

AANBEVELINGEN PER CLUSTER IN VOLGORDE VAN PRIORITEIT CF. TABEL 7

1. Cluster hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, obesitas en metabool syndroom

Overweging: Het gaat in dit cluster met name om de aan *lifestyle* geassocieerde aandoeningen, die door VWS al langer als een groot maatschappelijk probleem worden gezien. Dat geldt zowel voor de omvang van de (aankomende) diabetes type 2 epidemie, de zorgvraag die daaruit volgt, als de organisatie die nodig is voor preventie en behandeling. Een belangrijke overweging in dit advies ten aanzien van sturing door VWS is dat diabetes mellitus geen plaats heeft gekregen in het TI Pharma⁴⁰.

Focus: De focus ligt op preventie, en dan met name op medisch-biotechnologisch onderzoek naar erfelijke risicofactoren, oftewel biomarkers ten behoeve van farmacogenetica en prognostiek (in relatie tot omgevingsfactoren) met als doel daarmee preventie te versterken. Er kan goed worden aangesloten bij het epidemiologische onderzoek (databestanden) en bestaande onderzoekscohorten cq. biobanken in Nederland. Daarmee valt op het terrein van de klinische diagnostiek veel winst te behalen. De bedrijvigheid kan hier eveneens op aansluiten. Preventieve maatregelen zoals leefstijladvisering en mogelijkheden die voortkomen uit het nutrigenomicsonderzoek vallen buiten het kader van dit advies, maar sluiten ook aan.

Implementatie: Het organiseren van een groot onderzoek waarin geschikte (zo mogelijk bestaande) cohorten worden gevormd en waar leefstijlgegevens gekoppeld kunnen worden aan biomarkers die in preventieve programma's gebruikt kunnen worden. Het gaat dus om populatieonderzoek als trainingsset, waarbij de output van het onderzoek een set van gevalideerde biomarkers is t.b.v. farmacogenetica en prognostiek. Met de biomarkers kunnen onderbouwde leefstijladviezen worden gegeven. Gezien de grote maatschappelijke opgave, ligt het voor de hand dat VWS hiervoor het initiatief neemt, waarbij zoveel moge-

lijk *stakeholders* worden aangesloten zoals onderzoekers (epidemiologen en ‘technologen’), fondsen (Diabetesfonds en Hartstichting), en de beheerders van bestaande biobanken/cohorten (bijv. de Rotterdam Studie). Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen (ZonMw) kan deze aanbeveling opnemen in het programmavoorstel *Priority Medicines* voor punt 4 en 5. Intussen zou gestreefd kunnen worden naar het organiseren/financieren van een bevolkingsonderzoek naar de risico’s op deze cluster van aandoeningen op verschillende leeftijden (bijv. 20, 35 en 50 jaar) door de verzekeraars, waarbij de gevalideerde set gebruikt wordt (die mogelijk ook commercieel als *toolkit* ontwikkeld kan worden).

2. Cluster kanker

Overweging: Ook in dit advies wordt kanker als aandoening geprioriteerd. Een brede onderzoeksinzet vindt reeds plaats via de grote 3^e geldstroom, het zwaartepunt CGC binnen het NGI en het hoofdthema kanker in het TI Pharma. Een deel van de (translationele) ontwikkelingen zal hiermee opgevangen kunnen worden. Er zijn echter specifieke ontwikkelingen die ook toepasbaar zijn voor andere aandoeningen. Deze specifieke, maatschappelijk gedragen ontwikkelingen verdienen stimulering.

Focus: Vanuit het medisch-biotechnologische kankeronderzoek zijn een aantal toepassingen ontstaan die in de reguliere gezondheidszorg kunnen worden ingevoerd, zoals *microarrays* ten behoeve van de prognose bij borstkanker en leukemie. Om dit te realiseren is prognostisch patiëntgebonden onderzoek nodig teneinde de doelmatigheid ervan vast te stellen⁴¹. Dit past bij solidariteit. Evenzo is diagnostiek voor stratificatie van dure geneesmiddelen voor VWS relevant. Stimulering van implementatie van nieuwe geneesmiddelen is vooral voor EZ relevant.

Implementatie: Uitbreiding van het programma doelmatigheidsonderzoek van ZonMw ten behoeve van brede introductie in de zorg van medisch biotechnologische toepassingen voor de behandeling van kanker. Diagnostiek voor stratificatie van dure geneesmiddelen en implementatie van nieuwe geneesmiddelen kan gestimuleerd worden via de FES-gelden die worden ingezet.

3. Cluster bewegingsapparaat

Overweging: Voor de aandoeningen van het bewegingsapparaat, artrose (OA) en reumatoïde artritis (RA) geldt de vraag óf extra aandacht vanuit VWS nog een verschil kan maken. Reumatoïde artritis is een voorbeeldaandoening voor auto-immuunziekten en ontstekingsreacties en is als zodanig verankerd binnen het TI Pharma. Beide aandoeningen zijn prominente voorbeeldaandoeningen voor tis-

sue engineering binnen het door BSIK gefinancierde DPTE, tegenwoordig Platform Regenerative Medicine.

Focus: Prioriteit geven aan het inventariseren van biomarkers die indicatief zijn voor risicofactoren, voor het ontstaan, of voor de prognose van artrose en deze te koppelen aan grote epidemiologische studies in het kader van preventie. Aangezien dit een typisch multifactoriële aandoening is zijn de benodigde aantallen waarschijnlijk groot.

Implementatie: Onderzoeksprogramma bij ZonMw in het kader van het programma Priority Medicines (punt 2) naar biomarkers voor artrose, in combinatie met het waarborgen van patiëntcohorten/biobanken voor epidemiologische studies.

4. Cluster infectieziekten

Overweging: ZonMw maakt momenteel een programmavoorstel om het infectieziekteonderzoek te stimuleren⁴². In het TI Pharma vormen de infectieziekten een hoofdthema en voor influenza is al veel aandacht binnen het Virgo Consortium (BSIK) en NIVAREC (centrumsubsidie). Er zijn derhalve de nodige ontwikkelingen. De maatschappelijke inventarisatie in dit advies laat zien dat niet in eerste instantie gedacht wordt aan infectieziekten wanneer er ingezet moet worden op onderzoek. Maatschappelijk gezien is er echter vanuit de WHO veel aandacht voor HIV, malaria en tuberculose, waarbij vaccinontwikkeling voorop staat. Het ligt voor de hand deze onderwerpen vooral op de internationale agenda medische biotechnologie te plaatsen.

Focus: (a) Gezien de waarschijnlijkheid van het in de toekomst optreden van een influenzapandemie, is het wenselijk om de tijd die nodig is om een influenza vaccin te ontwikkelen te bekorten. Nederland heeft hier in beginsel zowel de mensen als een groot deel van de faciliteiten voor beschikbaar.

(b) Om in de zorg optimaal gebruik te kunnen maken van de medische biotechnologie is het nodig te kiezen voor het breed invoeren van DNA-diagnostiek in de kliniek. Qua onderzoek ligt hier voor de bovengenoemde aandoeningen ook het zwaartepunt. Dit is al eerder aanbevolen in de RGO-adviezen Antibiotica-resistentie, Nieuwe toepassingen genetische diagnostiek en Jaarbericht Genomics 1^{43, 44}

Implementatie: Ten aanzien van de (vogel)griep wordt naar verwachting ruim een miljard € bijeen gebracht om een wereldwijde epidemie van de ziekte te voorkomen. Nederland kan zich hierbij actief opstellen. Om een versnelde vaccinontwikkeling (van zes naar drie maanden) na het uitbreken van een pandemie mogelijk te maken is een logistieke operatie noodzakelijk, die in Nederland uitvoerbaar is binnen bestaande kaders (zie bijlage 12).

Voor het breed invoeren van DNA-diagnostiek voor infectieziekten en antibioticaresistentie is geen extra medische biotechnologie nodig. Het gaat voornamelijk om tariefdiscussies (microbiologisch vs. DNA-onderzoek) en opleidingsaspecten. Deze moeten door VWS geëntameerd worden.

5. Cluster zeldzame ziekten

Overweging: De zeldzame aandoeningen vormen een terrein dat zich heeft weten te bewijzen ondanks gebrekkige onderzoeksfinanciering. Het kan derhalve beschouwd worden als kansrijk. De vraag is echter wat te doen om dit gebied verder te stimuleren, en of een dergelijke stimulering kans van slagen heeft tegen de achtergrond van de vergoedingsproblematiek. De overheid probeert een balans te vinden tussen aan de ene kant de noodzaak van het stimuleren van onderzoek en ontwikkeling, zodat nieuwe, effectieve producten worden ontwikkeld; aan de andere kant is de overheid gedwongen oog te houden voor de financiële consequenties van toepassing van die nieuwe producten en er voor te zorgen dat producten niet onredelijk hoge vergoedingen krijgen. Dit lijkt op remmen en gas geven tegelijk. Het is wenselijk dat VWS poogt dit mechanisme verder te verfijnen en obstakels bij de vergoedingensystematiek verwijdt als er eenmaal is gekozen om gas te geven.

Focus: De Raad kiest ervoor bedrijvigheid als vertrekpunt te nemen en daarbij aan te sluiten, omdat dit in Nederland een sterk punt is. Daarbij is het voor VWS mogelijk een aantal van de aanbevelingen op het terrein van de pps in de praktijk te brengen, bijv. het definiëren van output, proof of concept studies, en samenwerking met durfkapitaalverstrekkers.

Implementatie: Om deze aanbeveling gestalte te geven valt te denken aan een uitbreiding van het budget voor de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen om in te zetten voor financieringsmogelijkheden volgens een STIGON- of Biopartner stage 1-benadering. Een BSIK-constructie ligt niet direct in de rede: er zijn meer *spin-offs* op dit terrein dan bestaande bedrijven die mee willen financieren.

6. Cluster dementie en de ziekte van Alzheimer

Overweging: De ziekte van Alzheimer en dementie is een prioriteit gelet op de impact die de aandoening heeft op het maatschappelijk (grote toename verwacht in aantallen patiënten; tot 300.000 in 2030) en persoonlijk leven. Evenals artrose is de aandoening gerelateerd aan veroudering. Er is momenteel weinig specifieke onderzoeksfinanciering voor.

Focus: De ziekte van Alzheimer wordt momenteel succesvol onderzocht met een combinatie van biomarkers en beeldvormende technieken. Nieuwe biomarkers

zijn ook mogelijke nieuwe targets, vandaar dat de focus hierop moet liggen ten behoeve van vroegdiagnostiek en prognostiek.

Implementatie: Een onderzoeksprogramma bij ZonMw in het kader van het programma Priority Medicines (punt 2) naar biomarkers voor de ziekte van Alzheimer en dementie, in combinatie met het waarborgen van patiëntcohorten/biobanken voor epidemiologische studies. Er kan worden aangesloten bij de reeds toegekende Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek - Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (NWO-BIG)-subsidies die inzetten op beeldvormende technieken.

7. Cluster maternale bloedingen en postpartum problematiek

Overweging: Dit, in WHO-termen, grote probleem met name in de ontwikkelingslanden, is van alle aandoeningen in de *priority medicines* het meest verwaarloosde terrein in termen van onderzoek, bedrijvigheid en maatschappelijke belangstelling. Niettemin is het met relatief eenvoudige middelen wel mogelijk een belangrijke doorbraak te realiseren. Het thermostabiel maken van oxytocine is voor het terugdringen van maternale sterfte van cruciaal belang.

Focus: Het is bij uitstek een project voor VWS om met andere dan financiële middelen als pps-project te stimuleren. Te denken valt aan prijsafspraken, een salescap, of een terugbetaling van de initiële investering. Dit sluit aan bij de conclusies uit het pps-traject.

Implementatie: Het ligt in de rede dat VWS en Ontwikkelingssamenwerking (Directoraat Generaal Internationale Samenwerking) samenwerken en contact zoeken met in eerste instantie Nederlandse onderzoekers en een industriële partner.

Samenvattend: Uitgangspunt voor deze agenda zijn 16 aandoeningen en 13 technologieën, ondergebracht in vier hoofdthema's. Zwaartepunten in academisch onderzoek, in economische bedrijvigheid en zwaartepunten van maatschappelijk belang zijn geïnventariseerd en er zijn zeven (clusters van) aandoeningen overgebleven die relevant worden geacht voor de agenda medische biotechnologie. Drie clusters van aandoeningen hebben vervolgens het etiket 'topprioriteit' gekregen, waarbij de nadruk moet liggen op preventie en behandeling.

LIJST VAN AFKORTINGEN

AMC	Advanced Market Commitments
BOB	Biotechnologie als Open Beleidsproces
BSIK	Besluit Subsidies Investerings Kennisinfrastructuur
CGC	Cancer Genomics Center
CMSB	Center for Medical Systems Biology
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases
DPTE	Dutch Platform Tissue Engineering
EZ	Ministerie van Economische Zaken
FBG	Forum Biotechnologie en Genetica
GSK	Glaxo Smith Kline
HPV	Humaan Papilloma Virus
IOP	Innovatiegericht onderzoeksprogramma
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NGI	Netherlands Genomics Initiative
NVI	Nederlands Vaccin Instituut
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
MKB	Midden- en Kleinbedrijf
OCW	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
OT	Ontwikkeltraject
PET	Positron Emissie Tomografie
pps	publiek-private samenwerking
R&D	Research and Development
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
STW	Stichting Technische Wetenschappen
TI Pharma	Top Instituut Pharma
TTI	Technologisch Topinstituut
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBSO	Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk
WHO	World Health Organisation
ZonMw	Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen

REFERENTIES

- 1 Agenda Medische Biotechnologie; Beleidsvoornemens 2004-2007, Ministerie van VWS, oktober 2004.
- 2 Kaplan W, Liang R. Priority Medicines for Europe and the World. WHO/EDM/PAR/2004.7, World Health Organisation, 2004.
- 3 Preventienota, 31 oktober 2003, Tweede Kamerstuk 22 894.
- 4 Trendanalyse Biotechnologie 2004, gezamenlijke notitie van de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), juli 2004.
- 5 Genomics 2030: Part of everyday life, Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT)/Beweton, oktober 2005.
- 6 Een vermogen betalen, Adviesraad voor Wetenschaps- en Technologiebeleid (AWT), advies nr. 61, februari 2005.
- 7 Erop of eronder: Financiering van (bio)medisch wetenschappelijk onderzoek, Raad voor Medische Wetenschappen (RMW) van de KNAW, augustus 2005.
- 8 Financiering van gezondheidsonderzoek, interne publicatie Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2005.
- 9 King DA. The scientific impact of nations: what different countries get for their research spending. *Nature* 2004;430:311-316.
- 10 www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed
- 11 Greenhalgh T, Peacock R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. *BMJ* 2005;331:1064-1065.
- 12 The Netherlands Life Sciences Sector Report 2005 – New challenges ahead, Biopartner Network, 2005 www.minez.nl.
- 13 Life Sciences Monitor – Stand van zaken EZ-Actieplan Life Sciences, Ministerie van EZ, december 2005.
- 14 Dynamiek van de hoog-innovatieve Life Sciences bedrijven in Nederland, Beleidsinteractierapport 2005-2006, SenterNovem, oktober 2005,
- 15 Biotechnology in Europe: 2005 Comparative study, EuropaBio, april 2005.
- 16 Gezondheidsonderzoek van Nederlandse bedrijven, rapport in het kader van het innovatiegebied Life Sciences & Gezondheid, SenterNovem, december 2005.
- 17 Onderscheidend vermogen: “Sleutelgebieden-aanpak: samen werken aan innovatie op kansrijke gebieden”, Ministerie van EZ, april 2005.

- 18 Advies Knarsende Schakels, Raad voor Gezondheidsonderzoek, publicatie 36, 2002.
- 19 KP7 / Health Ontsloten voor het beleid. Verslag invitational conference 14 december 2005, Raad voor Gezondheidsonderzoek.
- 20 De dokter en de ingenieur, voorverkenning Raad voor Gezondheidsonderzoek in samenwerking met Stichting Toekomstbeeld der Techniek, januari 2006.
- 21 Project 'Biotechnologie als Open Beleidsproces', Ministerie van VWS, 27 oktober 2003. Kamerstuk GMT/MT 2422120.
- 22 Os P van. Medische Biotechnologie; kunnen verwachtingen waar worden gemaakt? Stageverslag Athena Instituut VU, 2004.
- 23 Foekema H. Donkere wolken voor medisch wetenschappelijk onderzoek, TNS NIPO, 2004;
- 24 Gaskell G, Allum N, Stares S. Europeans and Biotechnology in 2002: Eurobarometer 2002, 2003.
- 25 Publieksonderzoek Genomics. Stichting Consument en Biotechnologie, 2002.
- 26 Arnstein SR. A Ladder of Citizen Participation, The Journal of the American Institute of Planners 1969; Vol. 35:4.
- 27 Goorden L, Vandenabeele J. Publieksparticipatie aan besluitvorming over technologie: burgers en experts uitgedaagd, Universiteit Antwerpen, STEM, Antwerpen, 2002.
- 28 Guijt D, Van Megchelen P. Vraagsturing: empowerment, cultuuromslag en markt, Mediator special, 2005, jaargang 16:1.
- 29 Burgerparticipatie in het milieubeleid. Questions, Answers and More BV, 2003.
- 30 Vriend HC. Burgers en trends in biotechnologie: Onderzoek naar waarden en doelen, Stichting Consument en Biotechnologie, 2004.
- 31 Caron-Flinterman JF, Broerse JEW, Teerling J, Bunders JFG. Patients' priorities concerning health research: the case of asthma and COPD research in the Netherlands. Health Expectations, 2005; Vol. 8(3):253.
- 32 Geenen R, De Wit M, van Middendorp H. Op zoek naar de meerwaarde van actieve patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek bij chronisch zieken: het perspectief van patiënten en onderzoekers. Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie, 2005; 8(1):55-60.
- 33 Arts W. Solidariteit: wat de mensen vinden en willen. Spectrum, 2005, nr 6.
- 34 Sociaal en Cultureel Rapport 2000, Nederland in Europa. Sociaal en Cultureel Planbureau, 2000, Rapportnr. 20000913.

- 35 NICE Citizens Council Report, Ultra Orphan Drug, NICE, UK, 2004.
- 36 Maatschappelijke Opgaven Volksgezondheid en Gezondheidszorg: leid-
motief voor de kennis- en innovatieagenda voor de gezondheidssector,
ministerie VWS, maart 2006.
- 37 Multifactoriële aandoeningen in het Genomics-tijdperk, Raad voor Medi-
sche Wetenschappen (RMW) van de KNAW, mei 2006.
- 38 Resultaten Nationale Genomics Strategie 2002-2007, Netherlands Geno-
mics Initiative (NGI), december 2005.
- 39 Genomics 2008-2012: bouwen en benutten, Netherlands Genomics Initi-
ative (NGI), december 2005.
- 40 Businessplan Topinstitute Pharma, FIGON, Leiden, juni 2005.
- 41 Jaarbericht Genomics 1, Raad voor Gezondheidsonderzoek en Gezond-
heidsraad, publicatie 47, 2004.
- 42 Advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten, Raad voor Gezondheidson-
derzoek, publicatie 40, 2003.
- 43 Antibioticaresistentie, Raad voor Gezondheidsonderzoek, publicatie 24,
2000.
- 44 Advies Nieuwe toepassingen genetische kennis in de gezondheidszorg:
Welke kennis is nodig?, Raad voor Gezondheidsonderzoek, publicatie
35, 2002.

BIJLAGE 1

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

De voorzitter van de Raad voor Gezondheidsonderzoek
T.a.v. de heer prof. dr. H.G.M. Rooijmans
Postbus 16052
2500 BB DEN HAAG

Ons kenmerk	Inlichtingen bij	Doorkiesnummer	Den Haag
GMT/MT 2563030	drs. J. v/d Wijngaard	070-3407083~	3 MRT 2005
Onderwerp	Bijlage(n)		
Adviesaanvraag onderzoeksagenda medische biotechnologie			

Geachte heer Rooijmans,

Biowetenschappen (life-sciences) hebben de afgelopen jaren aanzienlijke ontwikkelingen doorgemaakt, zoals het in kaart brengen van het genoom en van eiwitproducten van genen bij mensen, dieren, planten en micro-organismen. We weten inmiddels steeds meer over het menselijk genoom, de relatie met aandoeningen en de kennis om die aandoening te diagnostiseren en te behandelen breidt zich razendsnel uit.

Met name de medische biotechnologie als onderdeel van die levenswetenschappen biedt daarmee aanmerkelijke kansen voor gezondheid en gezondheidszorg.

Maatschappelijke problemen zoals aandoeningen waarvoor geen adequate preventie, diagnostiek en/of behandeling mogelijk is gaan, tegen de achtergrond van wat in potentie mogelijk is met medische biotechnologie en de hoopgevende ontwikkelingen bij fundamenteel onderzoek op dit terrein, steeds meer klemmen. Zoals de WHO in haar rapport *Priority medicines for Europe and the World* (november 2004) heeft laten zien geldt dat nog steeds voor tal van ziekten geen adequate (diagnostiek en) behandeling voorhanden is. De WHO noemt in haar rapport 16 prioritaire (groepen van) aandoeningen waaraan prioriteit moet worden gegeven. Een aantal van deze prioriteiten komen ook terug in het beleid van VWS bijvoorbeeld als het gaat om het preventiebeleid. Het is van belang dit ook terug te laten komen in het onderzoek- en innovatiebeleid van VWS, in de samenwerking op dit terrein met

het ministerie van Economische Zaken en het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen en in de feitelijke besteding van publieke onderzoeksgelden.

Het is wenselijk dat voor de samenleving een optimale allocatie van de publieke onderzoeksgelden plaatsvindt én dat wordt gestimuleerd dat ook onderzoeksgelden van bedrijven, onderzoeksinstituten en inzamelingsfondsen zich meer op die prioritaire gebieden gaan richten. Een eerste stap daarin is het tot stand brengen van een breedgedragen onderzoeksagenda. Hiermee bedoel ik een lijst met onderwerpen waarvoor geldt dat deze de hoogste prioriteit hebben voor (nader) wetenschappelijk onderzoek dat moet bijdragen aan het vinden van (meer) doelmatige vormen van preventie, diagnostiek en therapie.

Het is daarom, dat ik in mijn Agenda medische biotechnologie (oktober 2004) heb aangekondigd hiervoor het initiatief te zullen nemen.

Graag doe ik een beroep op uw expertise om samen met de bij dit proces te betrekken partijen voor de medische biotechnologie een voorstel voor een breedgedragen onderzoeksagenda tot stand te brengen en vervolgens met hen een plan voor implementatie van die agenda uit te werken.

Hieronder vindt u de voor mij daarbij relevante aandachtspunten waarover ik graag uw bevindingen c.q. uw voorstel ontvang.

I. Publiek-private samenwerking (pps) op het terrein van de medische biotechnologie.

1. Welke publieke en private organisaties zijn actief op het terrein van pps?
2. Worden door (potentiële) deelnemers mbt. pps moeilijkheden/knelpunten ervaren?
Indien ja, welke zijn dat en hoe kunnen ze worden weggenomen?
3. Hoe zouden publieke en private onderzoeksinstituten, patiënten- en consumentenorganisaties en zorginstellingen op het terrein van onderzoek medische Biotechnologie beter kunnen samenwerken?
4. Wat zijn uw conclusies en aanbevelingen mbt. pps en de positie daarin van de overheid?

II. Ontwikkeling van een breedgedragen onderzoek- en innovatieagenda voor de medische biotechnologie.

A. Wat is de Nederlandse maatschappelijke vraag naar medische biotechnologie?

1. Wat zijn de belangrijkste aandoeningen die bij voorrang om een oplossing vragen? Ik verzoek u hierbij uit te gaan van hetgeen is neergelegd in de

meest recente Toekomstverkenningen Gezondheidszorg, de in 2004 vastgestelde Preventienota, het WHO-rapport over priority medicines en met de uitkomsten van de EU-conferentie 'Priority Medicines for the Citizens of Europe and the World' van 18 november jl.

B. Huidig onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie in Nederland.

1. Welke publieke en private partijen doen onderzoek op het terrein van de medische Biotechnologie?
2. Hoeveel werd bij benadering de laatste 5 jaar in Nederland jaarlijks besteed aan onderzoek op het terrein van de medische biotechnologie? Uit welke bronnen zijn deze gelden afkomstig en welk deel daarvan valt onder de besluitvorming van de overheid (VWS, EZ, OCW en nauw hiermee verbonden publieke instellingen)?
3. Welke instrumenten/onderzoekslijnen binnen de medische biotechnologie (diverse vormen van diagnostiek en therapie) zijn kansrijk voor het verkrijgen van oplossingen voor de onder IIA1 bedoelde problemen en wie doen in Nederland op deze terreinen al substantieel onderzoek?

C. Breedgedragen onderzoeksagenda

1. Aan welk onderzoek op welke terreinen moet nationaal voorrang worden gegeven?

D. Implementatie

1. Hoe kan implementatie van de onderzoeksagenda als bedoeld onder C op een nationaal niveau plaatsvinden?
2. Hoe kan daarbij PPS optimaal worden gestimuleerd?

Het is van groot belang voor de uitvoerbaarheid van de onderzoeksagenda en van uw advies met betrekking tot de implementatie dat deze breed worden gedragen, dat wil zeggen worden gedragen door de partijen die bij onderzoek en innovatie op het terrein van de medische biotechnologie betrokken zijn. Ik verzoek u in het bijzonder het Forum biotechnologie en genetica bij uw activiteiten te betrekken.

Tenslotte verzoek ik u over uw activiteiten en de tussentijdse resultaten ervan nauw af te stemmen met drs. J. van den Wijngaard.
Graag zie ik het resultaat van uw activiteiten tegemoet vóór het einde van 2005.

Met vriendelijke groet,

De Staatssecretaris van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

drs. Clémence Ross-van Dorp

BIJLAGE 2

SAMENSTELLING

COMMISSIE ONDERZOEKSAGENDA MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE

prof.dr. S.W.J. Lamberts (voorzitter)	Erasmus MC
prof.dr. R.C. Hoeben	LUMC
dr. C. van Schagen	GlaxoSmithKline
dr. C. Smit	VSOP
mw.dr. L.J. van 't Veer	NKI
ir. M.F.A. Veerman	NVI
prof.dr. R. Vos	UM
mw. dr. I. Meijer (secretaris)	RGO
mw. N. Honingh (stagiaire)	RGO (t/m 01-01-2006)
dr. M. van der Graaff (secretaris)	FBG
Waarnemers;	
drs. H.W. Benneker	RGO (t/m 01-12-2005)
prof.dr. H.G.M. Rooijmans	RGO (t/m 01-01-2006)
drs. J.B. van den Wijngaard	VWS/GMT
ir. M.W. Horning	EZ
mw. drs. J. Lelij	OCW
Secretariële ondersteuning en layout	
mw. L. Bakker	RGO

BIJLAGE 3

OMSCHRIJVING INDIVIDUELE TECHNOLOGIEËN

BIOMARKERS BM

Biomarkers zijn kenmerken die objectief (kwantificeerbaar) gemeten en beoordeeld worden als een interne indicator van veranderingen op moleculair of cellulair niveau om sleutelgebeurtenissen in normale biologische of pathogene processen óf farmacologische reacties op een therapeutische interventie te detecteren. De kenmerken (biomarkers) zijn biologische eigenschappen zoals het niveau van bepaalde moleculen in het lichaam (biochemisch, DNA, RNA, eiwit, peptide). Overigens kunnen ook uitkomsten van anatomische metingen of specifieke beeldvormende technieken (PET, Magnetic Resonance Imaging (MRI), CT, echo) opgevat worden als biomarker. 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. Voorbeelden zijn PSA als biomarker voor prostaatkanker en CA125 als biomarker voor ovariumkanker.

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. Zo is er aanzienlijke variatie in de snelheid waarmee bepaalde medicijnen in het lichaam worden afgebroken (farmacokinetiek; een bekend voorbeeld is CYP2D6). Ook kunnen verschillende effecten optreden door inter-individuele variatie in de eiwitten waarop de geneesmiddelen gericht zijn (farmacodynamiek; een bekend voorbeeld is salbutamol in de behandeling van astma), of door erfelijk bepaalde, onbedoelde interferenties met normale fysiologische processen (voorbeeld anemie bij antimalariamiddelen). Met meer genetische markers voor de verschillende reacties van individuen, biedt farmacogenetica meer verschillende mogelijkheden voor farmacotherapie op maat, zoals 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 testen worden toegepast voor monogenetische ziekten en voor multifactoriële aandoeningen. Genetische diagnostiek biedt verder de mogelijkheid om het verloop van een ziekte te voorspellen en de effectiviteit van een behandeling te bepalen (prognostiek). Met behulp van DNA-*microarrays* kan de expressie van duizenden genen in cellen van grote aantallen patiënten worden bepaald. Op basis van de moleculaire profielen en de reacties van patiënten op een behandeling zijn verschillende subtypes te onderscheiden met elk een verschillende prognose. *Microarrays* ontwikkelen zich technisch gezien naar het analyseren van eiwitten. Dan is geen sprake meer van het vaststellen van de mogelijkheid dat iemand een aandoening zal krijgen (predispositie), maar wordt geanalyseerd of een persoon een aandoening al dan niet heeft.

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. In het begin werd gedacht dat met behulp van genomics op een relatief simpele manier vele *targets* geïdentificeerd zouden kunnen worden die direct gerelateerd zijn aan een ziekte, maar dit blijkt niet het geval te zijn. *Targets* worden geïdentificeerd bij de ontrafeling van de normale biologische of pathogene processen op moleculair niveau. *Targets* komen vooral voort uit het publieke onderzoek en targetfinding gaat idealiter vooraf aan leadfinding.

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 het identificeren van peptiden die bindingsites (actieve bindingsite 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). In het verleden zijn er nogal eens *leads* geïdentificeerd zonder dat een

concreet target bekend was. Tegenwoordig is dat niet of nauwelijks meer het geval. Voor leadfinding zijn geavanceerde *technology* platforms (bijv. *phage display*) van belang, die snelle analyse mogelijkheden bieden.

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 een 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), 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. Bekende voorbeelden van therapeutische eiwitten zijn humaan insuline voor behandeling van diabetes mellitus en humaan stollingsfactor VIII voor behandeling van hemofilie A. Monoclonale antilichamen kunnen ook als therapeutisch eiwit ingezet worden, zoals antiTNF α voor de ziekte van Crohn. Therapeutische eiwitten passeren moeilijk de *blood brain barrier* (gelokaliseerd in de hersenen) en zijn daarom minder geschikt voor behandeling van psychische aandoeningen. Nucleïnezuren, zoals RNAi, antisenseoligonucleotiden en andere oligonucleotiden, al dan niet gemodificeerd, worden chemisch gesynthetiseerd en daarmee wordt de problematiek rondom de zuiverheid en reproduceerbaarheid voorkomen.

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. Probiotica zijn een specifieke vorm van *functional food*. Een *functional food* wordt omschreven als een normaal type voedingsmiddel waaraan een ingrediënt is toegevoegd dat zorgt voor een gezondheidsvoordeel, voor het traditionele verzadigingsgevoel en voor de benodigde nutriënten (bijv. calcium of vitamine toevoegingen). Een nieuwe ontwikkeling betreft het gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen, die gebruikt kunnen worden voor *bacterial replacement therapy* waarbij de natuurlijke bacteriepopulatie als het ware vervangen wordt door een vergelijkbare populatie met verbeterde eigenschappen.

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 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 bestaan uit een verzwakte of dode bacterie of virus of uit specifieke (delen van) eiwitten van een bacterie of virus. Eén van de ontwikkelingen die te verwachten is binnen het vaccinonderzoek, is het toenemende gebruik van zogenaamde DNA vaccins. DNA vaccins worden ook wel naakt DNA genoemd omdat het DNA niet is 'verpakt' in eiwitten, zoals dit wel het geval is bij vaccins gemaakt van virussen. Het ingebrachte DNA wordt tot expressie gebracht waarna een afweerreactie op gang komt tegen de gevormde eiwitten. Ook de behoefte aan combinatievaccins (tegen meerder ziekten) is een belangrijke ontwikkeling. Vaccins kunnen tevens therapeutisch worden ingezet; in dat geval wordt het afweersysteem geleerd een afwijking te herkennen die al in het lichaam aanwezig is. Voorbeeld: HPV-vaccin tegen baarmoederhalskanker.

TISSUE ENGINEERING TI

Tissue engineering (ook wel: regeneratieve geneeskunde) is een opkomend, 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 'dra-

ger' materiaal, met als doel beschadigd of verdwenen weefsel en organen, zoals huid, bot, kraakbeen en bloedvaten, te ondersteunen, herstellen of vervangen. Aspecten van tissue engineering betreffen: biomaterialen, cellen (autoloog, allogeen, xenogeen), biomoleculen (o.a. groeifactoren), 'engineering design aspecten' (2-D en 3D groei, opslag en vervoer) en biomechanica. De levende cellen (en dit kunnen ook stamcellen zijn) die hiervoor gebruikt worden zijn al dan niet genetisch gemodificeerd om beter te zijn toegerust voor het doel. Daarnaast kunnen de cellen zowel *in situ* als buiten het lichaam worden opgekweekt en vervolgens getransplanteerd met een therapeutisch of diagnostisch doel. Deze technologie is van groot belang om het tekort aan donororganen in de toekomst beter op te kunnen vangen.

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. Voordat het gebruik van levende stamcellen *in vivo* aan de orde is, zal nog veel aandacht besteed moeten worden aan de condities van het kweken, het identificeren van factoren die differentiatie kunnen sturen, en het ongevoelig maken voor afstoting van stamcellen. Stamcelonderzoek betreft *niet* het transgeen maken van stamcellen, gen knock out studies noch het creëren van chimere dieren. Men hoopt dat stamcellen kunnen dienen als oneindige levende bron van te vervangen cellen en weefsels voor de genezing van een scala aan ziekten waaronder Alzheimer, suikerziekte en hartziekten. Stamcellen zijn een specifiek onderdeel van tissue engineering.

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 lichaamcellen 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. Worden de genen verpakt als virus, dan spreekt men van virale vectoren. In virale vectoren worden de virusgenen vervangen door het therapeuti-

sche gen. De resulterende vectorvirussen zijn door het ontbreken van essentiële virale genen onschadelijk gemaakt en niet langer in staat om ziekten te veroorzaken. Virale vectoren zijn in het algemeen efficiënt. Daarnaast bestaan er synthetische of niet-virale vectoren waarbij de genen worden verpakt in een kunstmatige mantel (liposomen, polymeren). Deze vectoren zijn eenvoudiger te maken maar vaak minder efficiënt dan de virale vectoren. De eerste klinische gentherapiestudies zijn uitgevoerd met patiënten met een defect aan het immuunsysteem. Daarnaast vindt onderzoek plaats naar een groot aantal andere erfelijke aandoeningen zoals hemofilie, taaislijmziekte, spierdystrofie en thalassemie. Gentherapie kan mogelijk ook oplossingen brengen voor veelvoorkomende ziekten zoals kanker, infectieziekten, en hart- en vaatziekten. Tenslotte worden virale en niet-virale vectoren gebruikt als therapeutisch vaccin en later mogelijk als profylactisch vaccin tegen virale infecties en tumoren.

BIJLAGE 4

GECONSULTEERDE DESKUNDIGEN

ALGEMEEN:

drs. H. van den Berg	Organon
mw. dr. M. Brandsma	ZonMw
prof.dr. H. Clevers	Hubrecht Laboratorium Utrecht
prof.dr. F.P. Nijkamp	Universiteit Utrecht

ONDERZOEK:

prof.dr. B. Berkhout	AMCA
prof.dr. T.W.J. Huizinga	LUMC
dr. C. Janse	LUMC
prof.dr. P.A. Kager	AMCA
prof.dr. J. Kastelein	AMCA
dr. A.B.M. Klaassen	Nederlandse Hartstichting
prof.dr. E.R. de Kloet	LUMC
mw. dr. K. Kremer	RIVM
prof.dr. D. Kromhout	Wageningen Universiteit/Gezondheids- raad
mw. prof.dr. D.S. Postma	UMCG
prof. dr. P.L.C.M. van Riel	UMC St. Radboud
prof.dr. J.A. Romijn	LUMC
prof.dr. Ph. Scheltens	VUmc
prof.dr. H.A. Verbrugh	ErasmusMC
dr. W. Vooijs	KWF
dr. A.P. Waters	LUMC
mw. dr. S. van Weely	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen

PPS:

prof.dr. G.M.A. van Beynum	MisAmigos
prof.dr. R.J. Bino	Plant Research International BV
prof.dr. G.H. Blijham	Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra
prof.dr. E.H.J.H.M. Claassen	ViroNovative
prof.dr. H. Clevers	Hubrecht Laboratorium
dr. M.J.A. de Groot	Senter Novem
dr. W. Most	Netherlands Proteomics Centre
prof.dr. G.J.B. van Ommen	Center for Medical Systems Biology

dr. O. Postma
mw. ir. S. Verboon
prof.dr. B.A.M. van der Zeijst

Center for Medical Systems Biology
SenterNovem
Nederlands Vaccin Instituut

MAATSCHAPPELIJK TRAJECT:

mw. dr. J.E.W. Broerse
prof.dr. Tj. De Cock Buning
mw. dr. A. Nelis

Vrije Universiteit Amsterdam
Vrije Universiteit Amsterdam
Center for Society and Genomics,
Nijmegen

VRAGENLIJST CHRONISCHE ZORGGEBRUIKERS

A. van Bellen
M. Blom
mw. A. Blonk
P. de Boer
mw. M. van Braak
H. van Deutekom

J. Gillissen
mw. P. Huybregts,

mw. A. Janssen
mw. P. Kortenhoeven
H. van Laarhoven
mw. J.H.F. Leemhuis
J. van der Lubbe

mw. C. Moree

mw. A. Oldhoff
K. Rumke
J. van der Steen
P. Streng
mw. G. Stroosnijder
mw. drs.ing. B. Vermaas

mw. S. Weinreich
L.J.G. Widdershoven
M. de Wit
P. van Zanten

Stichting Bloedlink
Alzheimer Nederland
Lymfklierkanker vereniging
Astmafonds
Stichting Melanoom
GGD Amsterdam, afdeling tuberculose
bestrijding
Diabetes Patiëntenvereniging Nederland
Nederlandse Federatie van Kankerpatiën-
tenorganisaties (NFK)
Cliëntenbond
Reumapatiëntenbond
Stichting Bloedlink
Stichting Doorgang
Contactgroep Kahler- en Waldenströmpa-
tiënten
GGD Amsterdam, afdeling tuberculose
bestrijding
Alzheimer Nederland
HIV-Vereniging Nederland
Belangenorganisatie cliënten GGZ (LPR)
Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)
Diabetes Patiëntenvereniging Nederland
Volwassenen, Kinderen en Stofwisselings-
ziekten (VKS)
Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)
Asbestslachtoffers Vereniging Nederland
Reumapatiëntenbond
Stichting Contactgroep Prostaatanker

FOCUSGROEP INCIDENTELE ZORGGEBRUIKERS

Z. Astitou
drs. B. Bissumbhar
mw. E. Brinkkemper
mw. A. van den Broek
J. van den Broek
P. van den Broek
A. Folkerts
mw. G. Honingh
mw. I. Jelsma
J. Koper
mw. T.M. Laan
J. Langeveld
mw. E. Lens
J. van der Linde
mw. A. Roelofsen
mw. dr.ir. V.W.T. Ruiz van Haperen
mw. C. Smit
I.J. Smit

FOCUSGROEP HUISARTSEN

B. Beenakker, arts
R. van Bentveld, arts
P. van den Berg, arts
M. Evers, arts
K. Limburg, arts
M. Neeteson, arts
H. Pals, arts
B. van der Poel, arts
A. Poppelaars, arts
H. Postema, arts
J. Sloekers, arts

FOCUSGROEP MEDISCH SPECIALISTEN VAN HET FRANCISCUS ZIEKENHUIS,
ROSENDAAAL

R.J. Bos, cardioloog
P.C. Buijs, radioloog
H. Fabry, chirurg
mw. A. Groenhuijzen, ziekenhuisapotheker
J.L.M. van Helmond, longarts

G.W.H. Hendriks, anesthesioloog
dr. J.Th.P. Jansen, internist
J.J.M. Ogink, orthopedisch chirurg
mw. dr. C. Pagano Mirani-Oostdijk, arts klinische chemie
R.S. Pal, gynaecoloog
dr. W.B. van der Pompe, lid Raad van Bestuur (en nucleair geneeskundige)

Focusgroep medisch adviseurs zorgverzekeraars

S. Eggen	Interpolis
B. Geerdes	Zorgverzekeraars Nederland
mw. J.M. Homsma	Nationale Nederlanden
mw. L.M. Peeters-Udding	CZ Zorgverzekering
mw. A.A.M.G. Pisters-van Roy	CZ Zorgverzekering
F.M. Rutten	De Hoop
H.F. van der Werf	VGZ

BIJLAGE 5

VOORBEELDEN VAN POTENTIËLE ONTWIKKELINGEN

1. Pandemie influenza –farmacogenetica.

Opmerkelijk zijn de sterk genetisch bepaalde verschillen tussen mensen in griepresistentie. Deze verschillen hangen samen met de verschillende *Major* en *Minor Histocompatibility* (MHC) *Class I* en *II* genen, waarvan ieder individu een eigen combinatie bezit. Maar er kunnen meer genetische factoren bij betrokken zijn die met bijv. *single nucleotide polymorphism* (SNP) analyse kunnen worden geïdentificeerd.

2. Ziekte van Alzheimer –biomarkers

Het is onmogelijk om tijdens het leven directe metingen te doen aan het hersenweefsel. Daarom zijn biomarkers, ofwel maten die een afspiegeling vormen van wat er in de hersenen gebeurt zo belangrijk. De eiwitten ‘amyloid- β ’ en ‘tau’ in het hersenvocht zijn goede biomarkers voor de ziekte van Alzheimer. Het hersenvocht staat direct in verbinding met de hersenen, en kan makkelijk via een ruggenprik worden afgenomen. De Alzheimer biomarkers kunnen worden gebruikt in de verschillende imaging technieken, functionele(f)MRI, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) en Position-Emissie Tomografie (PET) en dragen zo bij aan diagnostiek en onderzoek naar de functie van genen. SPECT is sterk in het detecteren van bepaalde receptoren (bindingsplaatsen) voor stoffen die een rol spelen bij signaaloverdracht tussen zenuwcellen in de hersenen. Bij deze techniek worden radioactief gemerkte stoffen (liganden) toegediend aan patiënten. De liganden hechten zich aan de receptoren en in het brein en worden met behulp van een SPECT camera zichtbaar gemaakt, en geven daarmee aanwezigheid en locatie aan.

3. Longaandoeningen (COPD) – targetfinding

Voor aandoeningen als astma/COPD zijn de precieze *pathways*, de werkingsmechanismen en de ziekteprocessen nog niet bekend. Daarom wordt in het onderzoek ingezet op *comparative genome* hybridisatie (CGH)-*microarrays* (om te kunnen vergelijken tussen de genomen van individuen) met als doel nieuwe *target*-genen en doeleiwitten te identificeren. Recent is het ADAM-33-gen geïdentificeerd, waarvan polymorphismen in het gen betrokken zijn bij een afname in de longfunctie en COPD.

4. Lifestyle – leadfinding

Een veelbelovende ontwikkeling tegen overgewicht en roken blijkt de CB1 endocannabinoid receptor antagonist. In Frankrijk is dit als geneesmiddel (rimonabant, dat in 2006 op de markt komt) ontwikkeld door Sanofi waardoor men afvalt, men stopt met roken omdat men er beroerd van wordt, het LDL-cholesterol omhoog gaat en de bloedsuiker naar beneden gaat. Het is een pil die zo'n beetje alle uitwassen van het menselijk consumptiepatroon tegengaat. Deze lead bestrijkt dus 3 kolommen van de matrix (LS, DM en HV) en kan preventief gebruikt worden.

5. Kanker – therapeutische entiteiten/ targetevaluatie/ diagnostiek/prognostiek

Een nieuwe methode maakt het mogelijk menselijke genen één voor één uit te schakelen. Binnen een halfjaar zijn met de aanpak vijf genen gevonden die kanker onderdrukken, waar voorheen tientallen onderzoekers jaren nodig hadden er één te identificeren. Zij zijn gevonden bij de eerste toepassing van een 'bibliotheek' met moleculen waarmee bijna 8.000 menselijke genen ieder afzonderlijk uitgeschakeld kunnen worden. De bibliotheek bestaat uit bijna 24.000 korte haarspeldvormige RNA-moleculen en werkt met de pas ontwikkelde techniek van RNA-interferentie (RNAi). Tot nu toe hadden de korte interfererende RNA's (siRNA's) hun nut alleen in fruitvliegen en rondwormen bewezen. Nu is aangetoond dat zo'n bibliotheek van duizenden goedgekozen kleine RNA-fragmenten ook in celkweken van zoogdier- en mensencellen genen selectief kan uitschakelen. Daardoor is de werking van die genen snel te achterhalen. De siRNA-bibliotheek belooft een standaardwerktuig van het moleculair-biologisch laboratorium te worden. Binnen het Nederlands Kanker Instituut zijn met de bibliotheek ook al genen opgespoord die bepalen of een chemotherapiekuur met taxol bij een borstkankerpatiënte wel of niet zal aanslaan. Kenmerkend voor deze technologie is de hoge specificiteit en grote gevoeligheid. Niet alleen voor het onderzoek, maar ook therapeutisch wordt de technologie als veelbelovend beschouwd. Er zijn echter nog nauwelijks ervaringen met patiënten. Net als bij genterapie is de aflevering op de juiste plaats van bestemming van siRNA een bottleneck *

6. Kanker-vaccin

Een besmetting met Humaan Papillomavirus (HPV) kan leiden tot baarmoederhalskanker. Er zijn verschillende types HPV, sommige geven een hoger risico

* RNA-interferentie: wondermiddel of zeepbel? Pharmaceutisch Weekblad 2005; 16: 536-539

op kanker. Er zijn twee soorten vaccinaties tegen baarmoederhalskanker, preventieve vaccinatie bij jonge meisjes die nog geen seksueel contact hebben gehad, zodat ze later een eventuele HPV-besmetting goed kunnen bestrijden, en therapeutische vaccinatie, nádat iemand al besmet is geraakt met het virus, bijvoorbeeld een patiënt met baarmoederhalskanker. Met een therapeutisch vaccin wordt getracht het afweersysteem zover te krijgen dat het de strijd tegen het virus aangaat. Om een virus dat al cellen geïnfecteerd heeft te bestrijden, is het nodig dat de afweercellen in het geweer komen. Dat wordt gedaan door het inspuiten van het vaccin dat bestaat uit stukjes eiwit ofwel peptiden, die zijn nagebootst van het meest tumorvormende deel van het virus. Als reactie op die peptiden zetten de afweercellen een proces in werking waardoor virusgeïnfecteerde cellen, en daarmee de tumor, alsnog worden opgeruimd.

7. Diabetes mellitus – tissue engineering en stamcellen

Er wordt gewerkt aan een nieuwe methode om insuline producerende cellen (Eilandjes van Langerhans) te isoleren uit donor alvleesklieren voor de behandeling van suikerziekte. Een alternatief zou het gebruik van bepaalde stamcellen uit de alvleesklier van een (overleden) donor kunnen zijn. Het opkweken van de stamcellen in het laboratorium gaat echter matig, waardoor nog steeds twee donoren nodig zijn voor de behandeling van één diabetespatiënt.

8. Artrose/ reumatoïde artritis – tissue engineering

In tissue engineering zijn de eerste klinische toepassingen veelbelovend zeker in combinatie met stamcellen en *ex vivo* genterapie. Zo worden eigen chondrocyten in het laboratorium opgekweekt en ingespoten in een aangedaan gewricht voor nieuwe kraakbeenontwikkeling. Ook loopt op dit moment een klinische trial die de toepasbaarheid van genterapie onderzoekt voor het vastzetten van losgeraakte kunstheupen. Bij één op de tien patiënten met een kunstheup vormt zich rondom de pen waarmee deze vastzit als gevolg van een ontstekingsreactie binnen tien jaar een vlies met daarin een rubberachtige laag. Deze laag maakt dat de pen kan bewegen wat zo pijnlijk is dat de patiënten vaak in een rolstoel terecht komen. Het gewricht is, nadat een kunstheup geplaatst is, nog steeds een min of meer afgesloten ruimte, waar ingespoten stoffen niet makkelijk uit lekken. Met behulp van genterapie worden de cellen die de rubberlaag produceren gedood. Vervolgens zuigt de chirurg de ontstane holte leeg en vult deze met een op cement lijkende vloeistof op, die vervolgens keihard wordt: de kunstheup zit weer vast.

9. Hart- en vaatziekten –stamcellen

Door een hartinfarct sterft vaak een groot deel van de hartspiercellen, waardoor de pompfunctie van het hart sterk verslechtert. Ter compensatie gaat het hart harder werken, wat in veel gevallen leidt tot hartfalen en zelfs overlijden. Daarom willen cardiologen het dode weefsel graag vervangen door een nieuw, gezond stuk spier. In een trial wordt het effect onderzocht van het inspuiten van stamcellen uit het beenmerg in de kransslagader, binnen een week na een hartinfarct. Deze stamcellen zouden de doorbloeding van de hartspier kunnen verbeteren, maar vormen waarschijnlijk geen nieuwe hartspiercellen. In 2005 starten nieuwe onderzoeken naar het inspuiten van speciale beenmerg stamcellen (mesenchymale stamcellen) die mogelijk wel nieuwe hartspiercellen kunnen vormen. Deze trial is op 18 april 2006 op last van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) gestaakt.

Tenslotte: Nieuwe technologische ontwikkelingen op het gebied van genomonderzoek hebben de mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek naar (multifactoriële) aandoeningen sterk uitgebreid. In plaats van het bestuderen van de structuur en de functie van één enkel gen of eiwit, richt men zich steeds meer op de identificatie van (afwijkingen in) genen die betrokken zijn bij het ontstaan en/of de ontwikkeling van (multifactoriële) aandoeningen en het bepalen van het functioneren van eiwitten in gezonde en zieke cellen. Hiervoor worden verschillende zogenaamde *high throughput* technieken gebruikt, die de mogelijkheid bieden om grote groepen patiënten te onderzoeken en zo meer inzicht in een aandoening te krijgen maar ook in effecten van behandeling en bijwerkingen van geneesmiddelen. Een groot aantal van die *high throughput* technologieën, zoals bijv. differentiële expressieanalyse m.b.v. *microarray*, *comparative genomic hybridisation* (CGH-microarray), *single nucleotide polymorphisms* (SNP) analyse, en zeer geavanceerde massaspectrometer analyses van eiwitten/peptiden (o.a. SELDI-TOF-MS*) waarmee biomarkers kunnen worden geïdentificeerd, wordt beschreven in het rapport “Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk” (KNAW, 2006).

* Zoeken naar biomarkers met de SELDI-TOF massaspectrometer. Select 2005; 54: 10-11

BIJLAGE 6

FINANCIERING ONDERZOEK TWEEDE EN DERDE GELDSTROOM

De omvang van de financiering van medisch biotechnologisch onderzoek is slechts bij benadering te achterhalen. Onderzoek wordt doorgaans niet met deze term gelabeld. In deze bijlage wordt een aantal tweede en derde geldstroom financieringsbronnen gepresenteerd, waar in elk geval een (substantieel) deel van het onderzoek medisch biotechnologisch van aard is. Let wel: de genoemde bedragen zijn dus totalen en niet het deel dat voor medische biotechnologie beschikbaar is.

KNAW instituten	Budget (jaarsverslag 2003)	Aantal projecten (bron: NOD)
Interuniversitair Cardiologisch Instituut (ICIN)	€4.774.000,- (46% KNAW, 54% externe subsidies)	32 onderzoeksprojecten aandoening: HV
Hubrecht Laboratorium	€11.200.000,- (51% KNAW, 39% extern, 10% contract)	6 onderzoeksprogramma's 37 onderzoeksprojecten
Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH)	€6.871.000,- (62% KNAW, 38% externe subsidies)	1 onderzoeksprogramma) 39 onderzoeksprojecten aandoening: PY, AZ
Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI)	€6.762.100,- (64% KNAW, 36% externe subsidies)	11 onderzoeksprojecten

Alleen de KNAW instituten die medisch biotechnologisch onderzoek verrichten zijn hier weergegeven.

NGI (Nederlands Genomics Initiative)	Budget voor totale looptijd (budget 2003)	Programma's/projecten
Centre for Medical Systems Biology (CMSB)	€16.000.000,- (€8,0 m)	Centre of excellence. HV, DM, KA, ZZ, OA/RA, PY, AZ, Trw, MA, TU AZ, LS, ZZ
Cancer Genomics Centre (CGC)	€14.100.000,- (€4,8 m)	Centre of excellence. KA
Netherlands Proteomics Centre (NPC)	€20.000.000,- (€2 m)	Technology Centre 56 projecten
Celiac Disease Consortium	€10.000.000,- (0)	Innovative Cluster
VIRGO Consortium	€12.000.000,- (0)	Innovative Cluster (Infectieziekten)
Nutrigenomics	€12.000.000,- (0)	Innovative Cluster
IOP Genomics	€21.100.000,- (€8,6 m)	13 projecten
programma Genomics NWO	€13.600.000,- (?)	9 programma's, 8 projecten
Netherlands Toxigenomics Centre (NTC)	€1.200.000,- (€0,1 m)	In ontwikkeling, Alternatieven dierproeven
Horizon Programma	€12.300.000,- (€0,7 m)	Jonge onderzoekers

Alleen de onderdelen waar medisch biotechnologisch onderzoek een zeker deel uitmaakt van het programma of *centre* zijn hier opgenomen. Waar bekend is aangegeven op welke aandoeningen van de matrix het onderzoek zich richt.

Tweede Geldstroom ZonMw	Budget 2005		
NWO (N) of VWS (V)	fundamenteel	strategisch	team
Open programma (N)	€17.900.000,-	€6.700.000,-	Wetenschap en innovatie
Type 1 Diabetesonderz. (N)	€ 400.000,-		Wetenschap en innovatie
Dierproeven begrensd (V)		€1.000.000,-	Wetenschap en innovatie
Gen-omgevingsinterac- ties (V)		€700.000,-	Wetenschap en innovatie
Biopartner/STIGON (N)		€100.000,-	Wetenschap en innovatie
Infectieziekten/vaccins (N)		€200.000,-	Wetenschap en innovatie
Tissue Engineering (N)		€500.000,-	Wetenschap en innovatie
Verantwoorde voeding (N,V)		€800.000,-	Wetenschap en innovatie
Acad.Werkpl.Publieke Gezondheid (N,V)		€400.000,-	Preventie
Preventie deelprogr. 1 (V)		€3.000.000,-	Preventie
Sport, bewegen en gez. (V)		€300.000,-	Preventie
Geestkracht (N,V)		€2.400.000,-	Langdurende zorg
Chronisch Zieken (V)		€1.200.000,-	Langdurende zorg
Revalidatie (N,V)		€2.000.000,-	Langdurende zorg
RIDE (ouderdom, N,V)		€700.000,-	Langdurende zorg
Verslaving (N,V)	€800.000,-		Langdurende zorg
Doelmatigheidsonder- zoek (V)		€1.500.000,-	Kwaliteit & doelmatigheid
Totaal	€19.100.000,-	€21.000.000,-	
Deel VWS	€400.000,-	€10.800.000,-	

Bron: Mediator nr. 7 november 2005

Het totale budget van ZonMw in 2005 bedraagt €97,4 miljoen. Behalve fundamenteel (budget €19,1 miljoen) en strategisch (budget €21 miljoen) onderzoek (waar het medisch biotechnologisch onderzoek vooral plaatsvindt) voert ZonMw ook programma's uit voor toegepast onderzoek, ontwikkelprojecten of landelijke implementatie. Daarvoor is het overige budget (97,4 – 40,1 = €57,3 miljoen) bestemd, dat voor het grootste deel door VWS wordt gefinancierd. In deze lijst ontbreekt het programma Translationeel Gentherapeutisch Onder-

zoek (totaal budget € 15,6 miljoen, tot 2013). In 2004 zijn de eerste projecten hiervan toegekend.

Derde Geldstroom (collectebusfondsen)	Budget voor wetenschappelijk onderzoek in 2003
De Nederlandse Hartstichting	€13.800.000,-
KWF Kankerbestrijding	€42.200.000,-
Stichting AIDS Fonds	€4.400.000,-
NFGV (Nationaal Fonds Geestelijke Volksgezondheid)	€182.616,-
Reumafonds	€3.700.000
Diabetes Fonds	€2.692.806,-
Hersenstichting Nederland	€845.991,-
Nederlands Astmafonds	€2.500.000,-
Nationaal Fonds ter bestrijding van spierziekten (Prinses Beatrixfonds)	€1.800.000,-
Alzheimer Nederland	€200.000,-

Het is onbekend welk deel van het budget dat wordt besteed aan wetenschappelijk onderzoek medisch biotechnologisch van aard is. Dat wisselt ook per fonds.

BIJLAGE 7

KORTE BESCHRIJVING MEDISCH BIOTECHNOLOGISCH ONDERZOEK PER AANDOENING

1 KA = KANKER

Het is een groot onderzoeksgebied (57 onderzoeksgroepen in de inventarisatie), waar redelijk veel geld in omgaat (ca. €50 miljoen); dat geldt m.n. voor de derde geldstroom (ca. €42 miljoen), de omvang van de tweede geldstroom is verhoudingsgewijs klein (ca. 10% van het totaal). Gezien de omvang en de kwaliteit van het onderzoek is het niet verbazingwekkend dat het NGI op dit gebied een zwaartepunt heeft toegewezen, het CGC met extra financieringsmogelijkheden voor het onderzoek.

Het kankeronderzoek richt zich specifiek op darmkanker, borstkanker, hematologische kankers, gynaecologische kanker, uro-genitale kankers, huidkanker (in het bijzonder melanoom) en long- en gastrointestinale kanker. Daarbij gaat de aandacht momenteel vooral uit naar kankervaccins, immunotherapie (anti kanker antilichamen, onder andere door fusie-eiwitten), *gene-expression profiling* (met behulp van *microarray*), RNAinterferentie en *targeted genetherapy*, angiogenese, signaaltransductie en apoptose.

Het kankeronderzoek is een *leading* onderzoeksterrein. Dat is niet alleen zo voor het fundamenteel onderzoek, maar zeker ook wat betreft de toepassingsmogelijkheden vanuit de genomics. Die toepassingen zijn er zowel diagnostisch (bm en d/p), als in target en leadfinding (tf en lf), als in gebruik van therapeutische entiteiten als geneesmiddel (te). Ook de mogelijkheden van de andere technologieën worden geëxploreerd, met uitzondering van probiotica en tissue engineering, al zal dat laatste ongetwijfeld gebruikt gaan worden bij reconstructies na verwijdering van organen of lichaamsdelen (dus secundaire toepassing). Er zijn in de jaren 90 van de vorige eeuw veel oncogenen en tumorsuppressor genen geïdentificeerd en de kennis over de functie van die genen is nu zo dat toegewerkt kan worden naar mogelijke oplossingen. Dat is te zien aan de diagnostische mogelijkheden die epidemiologisch getest worden en toepasbaar raken voor de kliniek⁴¹, maar ook aan het aantal kleine biotechbedrijven dat als *spin off* van het onderzoek de laatste jaren in opkomst is. Een rijk onderzoeksgebied daarom, dat floreert en maatschappelijk ook van groot belang wordt gevonden.

2 HV = HART- EN VAATZIEKTEN

Ook dit is een groot onderzoeksgebied (35 onderzoeksgroepen in inventarisatie) met eveneens een ruime 3^e geldstroom (€10,5 miljoen in 2003) waar veel aandacht is voor vernieuwing in het onderzoek. In het hart- en vaatonderzoek is een aantal belangrijke medisch biotechnologische ontwikkelingen zoals gentherapie in een redelijk gevorderd stadium. Het onderzoek richt zich, evenals het kankeronderzoek, veel op biomarkers, target- en leadfinding alsmede modelsystemen (tev). *Imaging* technieken worden regelmatig toegepast in de hart en vaatziekten, al is dat niet zo zichtbaar in de onderzoeksinventarisatie. Hart en vaatonderzoek in Nederland bestaat uit 2 hoofdstromen. De eerste is atherosclerose georiënteerd, dus onderzoek naar de vaatwand, fosfolipiden, pro-inflammatie, het ontstaan van stolling etc.. De tweede stroom betreft vooral onderzoek naar wat er precies gebeurt in een hart waar een hartinfarct optreedt of, met minder directe schade, hartfalen. Dit onderzoek is dus meer gericht op de hartfunctie, al staat het niet los van vaataandoeningen. Er vindt ook wel onderzoek plaats naar arritmie, (anti)hypertensie en cholesterolhuishouding maar in mindere mate (qua omvang). Overigens zit een deel van het cholesterolonderzoek bij het overgewichtonderzoek.

In deze onderzoeksagenda is er vooral aandacht voor preventie in het cluster obesitas - metabool syndroom - diabetes - hart en vaataandoeningen. Daar ligt de grote maatschappelijk belangstelling. Niet overigens bij burgers; die vinden dat er al veel kan bij hart- en vaatziekten.

3 DM = DIABETES MELLITUS

Het gaat om een behoorlijk omvangrijk onderzoeksterrein (23 onderzoeksgroepen in inventarisatie), waarvan een deel hier niet eens in kaart is gebracht. Veel van de niet-medisch biotechnologische epidemiologie en gezondheidsvoorlichting (gvo), preventie derhalve, valt buiten de inventarisatie. Op medisch biotechnologisch terrein is het onderzoek gefragmenteerd en wordt er niet veel samengewerkt (dat geldt zelfs al binnen één universiteit). Het onderzoek is wel breed: behalve epidemiologie en diagnostiek (voor risicofactoren en biomarkers bij diabetes mellitus type 2) is er aandacht voor targetfinding (identificeren van insuline gereguleerde *pathways*). Opvallend is de aandacht voor targetevaluatie, ofwel modelsystemen. Dat gaat in het geval van diabetes vooral om patiënt gebonden onderzoek in grote cohorten (biobanken). Ook is er redelijk wat aandacht voor celengineering met als doel het – op de langere termijn – in staat zijn de eilandjes van Langerhans te vervangen.

4 ZZ = ZELDZAME AANDOENINGEN

In Nederland wordt behoorlijk wat goed onderzoek gedaan aan zeldzame aandoeningen (22 onderzoeksgroepen in inventarisatie). Het gaat weliswaar vaak om één à twee onderzoeksgroepen per aandoening maar er wordt een groot aantal verschillende erfelijke zeldzame aandoeningen onderzocht. Zonder andere zeldzame aandoeningen te kort willen doen, zijn bekende voorbeelden de ziekte van Pompe, de ziekte van Gaucher, de ziekte van Duchenne, *cystic fibrose* (CF) en fragiele x-syndroom. Het onderzoek naar stofwisselingsziekten en de spierziekten is goed van de grond gekomen. Dit is niet zelden medisch biotechnologisch van aard omdat zeldzame erfelijke afwijkingen vaak monogeen zijn. Wanneer het aangedane gen eenmaal is geïdentificeerd zijn de aanknopingspunten voor nieuwe *leads* en diagnostiek bekend. Hiermee vormen de *orphan drugs* duidelijk een *teaching device* voor de grotere (in aantallen patiënten), vaak multifactoriële aandoeningen. Dat is ook zichtbaar bij de biotech bedrijvigheid. Uit de inventarisatie blijkt het terecht dat voor de Nederlandse situatie de zeldzame ziekten zijn toegevoegd. Dat is ook te rechtvaardigen want alle zeldzame aandoeningen leveren bij elkaar een groot aantal patiënten (www.weesgeneesmiddelen.nl).

5 OA/RA = AANDOENINGEN AAN HET BEWEGINGSAPPARAAT, M.N. ARTROSE (OSTEOARTHRITIS) EN REUMATOÏDE ARTRITIS

In deze inventarisatie zijn 20 onderzoeksgroepen opgenomen, waarvan 12 OA en 13 RA.

Hoewel de beide aandoeningen het woord artritis delen is er een wereld van verschil ten aanzien van het onderzoek. Bij artrose (*osteoarthritis* is de Engelse term voor deze aandoening) gaat het om slijtage, die sterker wordt naarmate men ouder is. Onderzoek richt zich vooral op het identificeren van biomarkers en veranderingen daarin in aangedaan bot en kraakbeen. Er is belangstelling voor geschikte diermodellen en er is veel aandacht voor biomateriaal, vaak in combinatie met natuurlijke eigenschappen van bot en kraakbeen zoals de dichtheid en biomechanische integriteit. Onderzoek naar artrose betreft dus vooral celengineering alsmede een beetje van alle andere technologieën als biomarkers, targetfinding, targetevaluatie en therapeutische entiteiten. Het zou overigens zo kunnen zijn dat de aandoening artrose meelift op ontwikkelingen die in het kader van reumatoïde artritis plaatsvinden met name op het gebied van de tissue engineering. Omdat het een auto-immuunziekte betreft is er veel kennis van immunologische factoren die beïnvloed worden (cytokines, CD24 en CD25). Daarmee onderscheidt RA zich van artrose, en daarom zijn er voor de behandeling van RA veel *targets* waarmee gericht gentherapie en stamcelonderzoek plaatsvindt. Tevens is er veel genomonderzoek (*microarrays*) naar genen

waarvan het genproduct vervolgens weer wordt beïnvloed in de inflammatoire reactieketen en is er een aantal *leads* waarvan bekeken wordt of die de ontstekingsreactie kunnen beïnvloeden. Samen met astma is reumatoïde artritis een voorbeeldziekte voor auto-immuunziekten waar zeer veel aan gedaan wordt. En van oudsher is het immunologisch onderzoek in Nederland sterk vertegenwoordigd. Dat blijkt ook uit de sterke bedrijfsmatige *spin off*.

6 PY = PSYCHISCHE AANDOENINGEN

In de inventarisatie zijn 16 onderzoeksgroepen opgenomen. Psychische aandoeningen vormen een belangwekkend onderzoeksterrein omdat de ziekteprocessen (depressie, angst), precieze *pathways* en werkingsmechanismen van de verschillende medicijnen nog niet bekend zijn. Daarom is er veel aandacht voor targetfinding (genotype verschillen, genen betrokken bij veranderingen of differentiatie in morfologie of functie hersen(gebieden)) en biomarkers (stress receptoren, dopamine, cortisol). Ook richt het onderzoek zich op neuronale stamcellen. Bij de psychische aandoeningen zijn eveneens de verschillende *imaging*technieken van grote waarde, zoals de functionele MRI, en het identificeren van receptoren met SPECT of PET. In dat verband zijn de biomarkers ook zeer van belang. In klinisch opzicht staat het kunnen stratificeren van patiëntengroepen en farmacogenetica centraal, omdat men duidelijk wil krijgen hoe en waarom bepaalde patiënten wel of niet goed reageren op bepaalde medicijnen. Het biomarker onderzoek is hierbij een integraal onderdeel.

7 LO = LONGAANDOENINGEN, M.N. COPD/ASTMA

In de inventarisatie zijn 11 onderzoeksgroepen opgenomen. Net als PY is LO een gebied waar targetfinding en biomarkers van belang zijn omdat de precieze *pathways*, de werkingsmechanismen en de ziekteprocessen nog niet bekend zijn. Er is natuurlijk een verschil tussen COPD en Astma. De laatste is een acute allergische reactie die gepaard gaat met een ontstekingsreactie en waar dus veel immunologische factoren (T-cellen, eosinophilen en specifieke receptoren (bv CD28)) een rol spelen. Maar ook bij COPD spelen locale en systemische ontstekingsreacties een rol. Voor longaandoeningen zijn momenteel de modelsystemen van belang. Die zijn nodig nadat een *genome screen* mogelijke target en gen kandidaten heeft opgeleverd. Voor deze aandoeningen spelen de patiëntengroepen een grote rol omdat de omgevingsfactoren bij de longaandoeningen zwaar meewegen. Juist voor multifactoriële aandoeningen zijn grote aantallen nodig om onderscheid te kunnen maken tussen de bijdrage van de verschillende factoren.

8 AR = ANTIBIOTICARESISTENTIE

Het antibioticaresistentie onderzoek in Nederland (11 onderzoeksgroepen in inventarisatie) is vooral gericht op het opsporen en epidemiologisch in kaart brengen van resistentie (dmv surveillance, lokaal, regionaal en landelijk). Dat verklaart de grote hoeveelheid diagnostiek. Er worden daarbij veel moleculair biologische technieken gebruikt voor het in kaart brengen van resistentiegenen (tev) maar er zijn in Nederland geen/nauwelijks groepen die sterk zijn in de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen. Dit komt overeen met de situatie zoals in eerder in kaart gebracht in het RGO-advies Antibioticaresistentie⁴³. Naar aanleiding van dit advies wordt tegenwoordig een Nethmap gemaakt waar het antibioticagebruik en de resistentiesurveillance gekoppeld worden. Europees scoort Nederland goed. Er is op het vlak van antibioticaresistentie vooral wat te doen in het breed invoeren van DNA-technologie in de zorg. Dit vergt met name een vergoedingen en tariefdiscussie met het College Tarieven Gezondheidszorg. Niet onbelangrijk daarbij is dat het ook implicaties heeft voor de afdelingen die de microbiologische testen uitvoeren. In dat opzicht zal de brede invoering van DNA-testen in de kliniek consequenties hebben voor de klinische chemie en het tariefstelsel dat nu nog wordt gehanteerd. Overigens is dit voor meerdere infectieziekten besproken in het RGO-advies Nieuwe toepassingen genetische kennis in de gezondheidszorg⁴⁴. De industriële activiteit op dit terrein is minimaal.

9 LS = LIFESTYLE, M.N. OBESITAS EN VERSLAVING (ROKEN EN ALCOHOL)

In deze inventarisatie zijn tien onderzoeksgroepen meegenomen (vijf obesitas, vijf verslaving). Het verslavingsonderzoek in Nederland is voor het overgrote deel sociaal geneeskundig van aard, medische biotechnologie speelt geen grote rol, al zijn er wel een aantal instituten waar biomarkers gebruikt worden en gezocht wordt naar middelen om de verslaving te onderdrukken.

Het obesitasonderzoek is medisch biotechnologisch vooral op biomarkers en diagnostiek gericht, en niet op het voorkomen of targets zoeken om op die manier het vetzucht probleem aan te pakken. Het gaat daarbij m.n. om adipocytten-onderzoek. Biomarkers zijn vooral gekoppeld aan overig epidemiologisch, gedrags- en gvo-onderzoek (dus sociaal geneeskundig onderzoek). Daar ligt ook eerder de kracht van Nederland.

10 HIV = HIV/AIDS

In deze inventarisatie zijn tien onderzoeksgroepen meegenomen. Er is zeer veel biomarker-onderzoek: iedereen die aan HIV werkt, werkt ook aan biomarkers. Verder is er een duidelijke focus op vaccin ontwikkeling en alles wat er bij kan helpen om de ziekte onder controle te houden (namelijk inzicht in hoe het

immuunsysteem ontregeld raakt door HIV, wat je eraan zou kunnen doen om dat te voorkomen), nieuwe soorten virotherapie. *Cell-assays* en diermodellen worden ontwikkeld om bovengenoemde vraagstukken uit te zoeken. Tenslotte is het klinisch onderzoek naar HIV-therapie verankerd in Nederland, waarbij er vooral aandacht is voor het uittesten van nieuwe therapieën en resistentieontwikkeling. Het HIV onderzoek in Nederland heeft behoorlijk kritische massa en er zijn de nodige toppen, zoals eerder beschreven in het RGO-advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten⁴².

11 MA = MALARIA

In deze inventarisatie zijn zeven onderzoeksgroepen meegenomen. Het malaria onderzoek in Nederland is goed, divers en zeer medisch biotechnologisch van aard, zoals eerder beschreven in het RGO-advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten⁴². Het onderzoek is ook niet zozeer gericht op diagnostiek, maar juist op target en leadfinding (o.a. artemisinine) en diermodellen waarin dit onderzocht kan worden. In die zin is het veelbelovend en onderscheidt het zich van veel van de andere infectieziekten-onderzoeksgebieden die meer diagnostisch gericht zijn. Wereldwijd zijn er vele initiatieven iets te doen aan HIV, malaria en tuberculose. De vraag is of er méér gedaan kan worden dat nog verschil maakt. Internationaal zijn er vele vaccin initiatieven al betwijfelen de deskundigen of er binnen 10 jaar werkelijk een vaccin zal zijn. Net als bij HIV, is de complexiteit van het ziekteverwekkende organisme zodanig dat een vaccin ontwikkelen geen sinecure is.

12 TRW = TROPISCHE WEESAANDOENINGEN

In deze inventarisatie zijn zeven onderzoeksgroepen meegenomen. Er wordt aan verscheidene tropische weesziekten wel wat onderzoek gedaan, maar zoals eerder geconstateerd in het RGO-advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten⁴²: het ijs is niet dik. Veel van het onderzoek beperkt zich tot diagnostiek. Er zijn wel de nodige internationale ontwikkelingscontacten. En er zijn wat plukjes initiatieven in het kader van de vaccinontwikkeling, maar dat is niet heel veel. Deze vaccinitiatieven geven wel wat *spin off*, omdat Nederlandse bedrijven daar mee aan de slag kunnen.

Van de met name genoemde ziekten in de Priority Medicines-lijst²: aan de ziekte van Chagas wordt niets aan gedaan, aan buruli ulcer werkt één onderzoeksgroep die goed Europees is ingebed en aan trypanosomie wordt nog iets gedaan. Verder is er enige onderzoeksactiviteit aan Dengue en West Nile virus; minder aan lepra en leishmanie.

13 AZ = DEMENTIE, M.N. DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

In deze inventarisatie zijn 6 onderzoeksgroepen meegenomen. De ziekte van Alzheimer is een beperkt onderzoeksgebied in Nederland. Veel van het onderzoek is klinisch en/of epidemiologisch. Er is een duidelijke lijn richting biomarkers, die geïdentificeerd worden op basis van *genome screening* en proteomics. De resultaten van het biomarker onderzoek worden gebruikt in de verschillende *imaging* technieken en daaruit vloeit weer onderzoek in celsystemen en diersystemen voort. Die zijn beide erg belangrijk voor het testen van nieuwe drugs. Er zijn ook wel wat initiatieven op het terrein van het kweken van hersencellen en verder wordt stamceltherapie in het algemeen als kansrijk gezien. Er zijn twee centra in Nederland, waar veel onderzoek gebeurt, en veel van de ontwikkelingen concentreren zich ook daar.

14 TU = TUBERCULOSE

Het tuberculose onderzoek is niet omvangrijk (vijf onderzoeksgroepen in inventarisatie), de meeste groepen zijn vooral gericht op diagnostiek en genetische markers. Er lopen echter wat lijntjes naar vaccinontwikkeling en immunologische aspecten van tuberculose. Het is een gebied dat voor de Nederlandse omvang van de problematiek in verhouding is, maar in geen enkele verhouding staat tot de omvang van de wereldwijde problematiek. In vergelijking is het malaria onderzoek groter. Er zijn wat activiteiten op het gebied van tuberculosevaccin-ontwikkeling.

15 PI = PANDEMIE INFLUENZA

Er is bijzonder weinig in termen van omvang van het onderzoek, er zijn twee onderzoeksgroepen in de inventarisatie meegenomen, maar de kwaliteit ervan is goed. Internationale surveillance in het kader van European Influenza Surveillance Scheme (EISS) en activiteiten van Nivel worden hier niet besproken. Het onderzoek is ingebed in een publiek-private context met het VIRGO Consortium (BSIK-regeling) en het Netherlands Influenza Vaccine Research Centre (NIVAREC, opgezet met een Centrumsubsidie van NWO gericht op multidisciplinaire aanpak). Het influenzaonderzoek is daarmee zeer gefocust op vaccins. De vraag is wat je er nog aan zou kunnen versterken. De partijen hebben elkaar al gevonden en ook in het TI Pharma zijn de infectieziekten duidelijk gepositioneerd. Het is al als kansrijk gebied erkend. Wat zou nog verschil maken?

16 GY = POSTPARTUM PROBLEMATIEK, M.N. MATERNALE BLOEDINGEN

Op dit terrein wordt nauwelijks onderzoek verricht. Er is één onderzoeksgroep in Nederland (Nijmegen) die zich heeft bezig gehouden met het stabiliseren van oxytocine.

BIJLAGE 8

GEZONDHEIDSONDERZOEK VAN NEDERLANDSE BEDRIJVEN

Deze bijlage bevat de integrale tekst van het rapport van SenterNovem¹⁶ dat is gemaakt op basis van inventarisatie van gegevens uit hun eigen database ten behoeve van het innovatiegebied Life Sciences & gezondheid van het ministerie van EZ.

Naar schatting wordt er in 2004 bijna €900 miljoen uitgegeven aan onderzoek op het gebied van de volksgezondheid. Het grootste deel van deze uitgaven wordt gedaan door de publieke sector. Onderzoek op het gebied van de gezondheid is het grootste onderzoeksgebied in de publieke sector. Bijna een kwart van de totale onderzoeksinspanningen bij universiteiten en gelieerde instellingen heeft betrekking op deze categorie*.

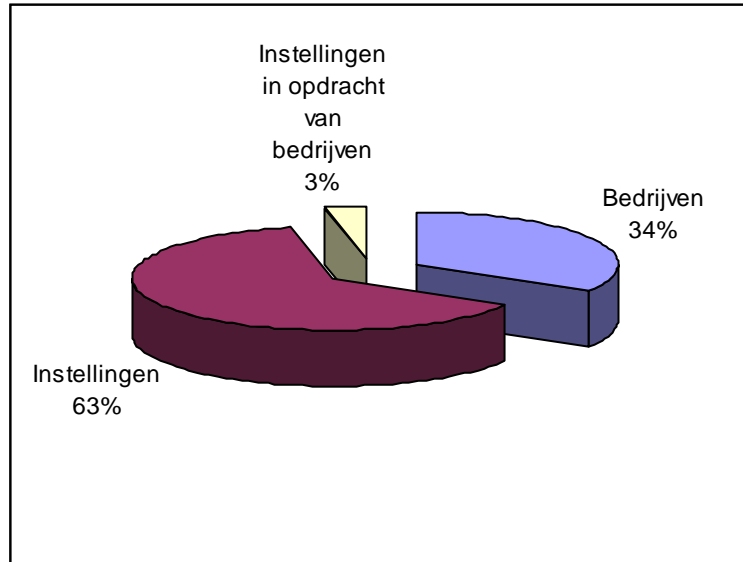
Naar schatting éénderde van de uitgaven aan gezondheidsonderzoek vindt plaats bij bedrijven (figuur 1). Deze private uitgaven zijn de focus van dit stuk. Ruim 200 bedrijven houden zich binnen Nederland bezig met onderzoek op het gebied van de volksgezondheid. Een deel van het onderzoek wordt uitbesteed aan bijvoorbeeld de academische ziekenhuizen.

Binnen de bij SenterNovem bekende groep van farmaceutische bedrijven wordt het grootste deel van het R&D budget besteed aan onderzoek naar nieuwe of verbeterde geneesmiddelen. Onder medische hardware wordt onderzoek verstaan dat zich richt op het ontwikkelen van medische instrumenten, prothesen, of bijvoorbeeld een kunsthart (figuur 2).

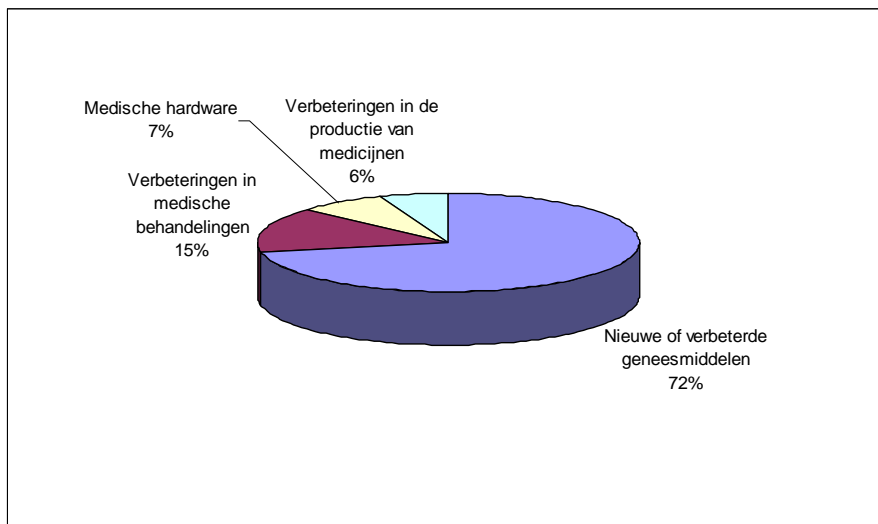
Bij verbeteringen in medische behandelingen kun je denken aan bijvoorbeeld stralingsbehandelingen, diagnose technieken en het aanleggen van databestanden met DNA of genetische informatie. Tenslotte slaat verbeteringen in de productie van medicijnen op onderzoek naar het sneller en goedkoper produceren van al bestaande geneesmiddelen. Een onderdeel hiervan is ook het zoeken van een patentvrije route om een medicijn te produceren of de overgang naar generieke productie van eerdere gepatenteerde producten.

* CBS, Kennis en Economie 2004, tabel 3.3.2. Deze tabel geeft de onderzoeksinspanningen weer in *arbeidsjaren*, deze zijn gerelateerd aan de totale uitgaven aan onderzoek van de sector om te komen tot een schatting van de *uitgaven* aan onderzoek..

Figuur 1. Uitgaven aan gezondheidsonderzoek in Nederland, 2004.



Figuur 2. Uitgaven aan gezondheidsonderzoek in Nederland, 2004, naar focus



Het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen kan ingedeeld worden al naar gelang de ziekte of aandoening waarvoor een oplossing wordt gezocht (figuur 4)*. Ter illustratie is ook gekeken naar de belangrijkste doodsoorzaken van de bevolking (figuur 5).

Op basis van deze twee gegevens kunnen we een indeling maken van de ziektes al naar gelang de vraag of er veel of weinig privaat onderzoek naar de ziekte plaatsvindt en de vraag of er veel of weinig mensen in Nederland aan deze ziekte sterven.

R&D UITGAVEN DOOR BEDRIJVEN EN STERFTE AAN ZIEKTES

1 - Veel R&D, lage sterfte

- Ziekten van de urinewegen en de geslachtsorganen, zwangerschap
- Ziekten van het bewegingsstelsel en bindweefsel
- Infectieziekten en parasitaire ziekten
- Ziekten van bloed en bloedvormende organen

2 - Veel R&D, hoge sterfte

- Kanker
- Ziekten van het hart- en vaatstelsel

3 - Weinig R&D, lage sterfte

- Ziekten van het zenuwstelsel en zintuigen
- Ziekten van het spijsverteringsstelsel
- Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten
- Aangeboren afwijkingen

4 - Weinig R&D, hoge sterfte

- Ziekten van de ademhalingswegen

Uit de tabel is goed af te lezen dat sterfte niet de voornaamste reden voor bedrijven is om geneesmiddelen te ontwikkelen. Veel geld gaat naar aandoeningen en ziekten waar relatief weinig mensen aan overlijden. Daarbij kun je denken aan zaken als anticonceptie, vruchtbaarheidsbehandelingen, soa's, incontinentie, reuma, botontkalking en zwaarlijvigheid. Deze aandoeningen zijn niet direct levensbedreigend, maar wel zaken waar veel mensen mee te maken (kunnen) hebben.

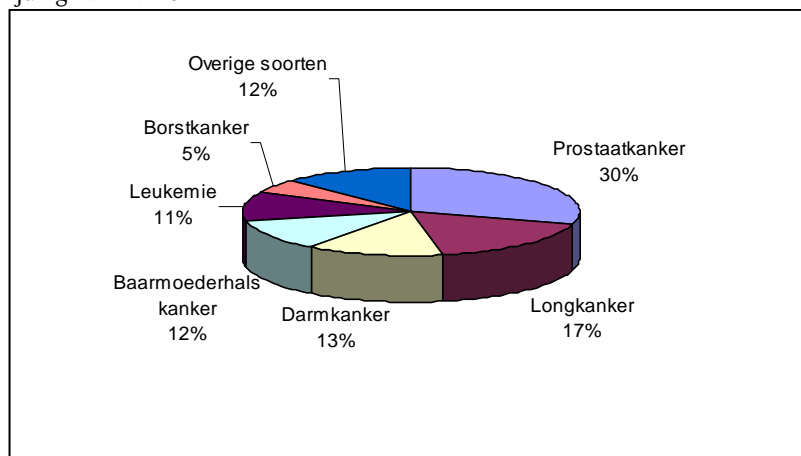
* Deze indeling is niet altijd eenduidig te maken. Een deel van het onderzoek is nog in een zo vroeg stadium dat nog onbekend is tegen welke ziekte een bepaalde stof werkzaam zal kunnen zijn. Ook zijn er stoffen die werkzaam zijn tegen meerdere ziektes tegelijk.

De belangrijkste doodsoorzaken in Nederland zijn kanker en hart- en vaatziekten. Van de personen die in 2003 in Nederland overleden stierf 33 % aan hart- en vaatziekten, en 28 % aan kanker. Hierbij is wel het voorbehoud te maken dat kanker vaak geen geneesmiddel kent, maar wel via behandelingen kan worden bestreden. Een deel van de uitgaven aan kankerbestrijding zal dus verwerkt zijn in de post verbeteringen in medische behandelingen.

Bedrijven gaven ongeveer 11 % van hun R&D uit aan het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen voor deze ziekten. Op de met 10 % in aantal derde belangrijkste doodsoorzaak, ziekten van de ademhalingswegen (vooral astma en COPD), wordt 4 % van de R&D inspanningen gericht.

Tenslotte zijn er nog de ziekten waar zowel relatief weinig mensen aan sterven als waar relatief weinig geld in onderzoek naar geneesmiddelen wordt gestopt. Het gaat dan om ziekten als diabetes, parkinson, multiple sclerose en epilepsie. Het meeste onderzoek van bedrijven heeft betrekking op onderzoek naar kanker. Kanker is ook een van de belangrijkste doodsoorzaken. De onderzoeken naar kanker kunnen verder worden ingedeeld naar het soort kanker (figuur 3).

Figuur 3. Uitgaven aan kankeronderzoek in Nederland, 2004, projecten gericht op bestrijding van kanker



Figuur 4 Indeling R&D bij Nederlandse farma bedrijven op het gebied van de volksgezondheid (% totaal R&D) , 2004

Ziekten van de urinewegen en de geslachtsorganen, zwangerschap	18
Ziekten van het bewegingsstelsel en bindweefsel	14
Infectieziekten en parasitaire ziekten	10
Ziekten van bloed en bloedvormende organen	9
Psychische stoornissen	9
Kanker	8
Ziekten van het hart vaatstelsel	8
anders	6
Ziekten van het zenuwstelsel en zintuigen	6
Ziekten van de ademhalingswegen	5
Ziekten van het spijsverteringsstelsel	3
Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten	3
Aangeboren afwijkingen	1
Ziekten van de huid en subcutis	0
totaal	100

Bron: SenterNovem

Figuur 5 Sterftes naar doodsoorzaak, 2003

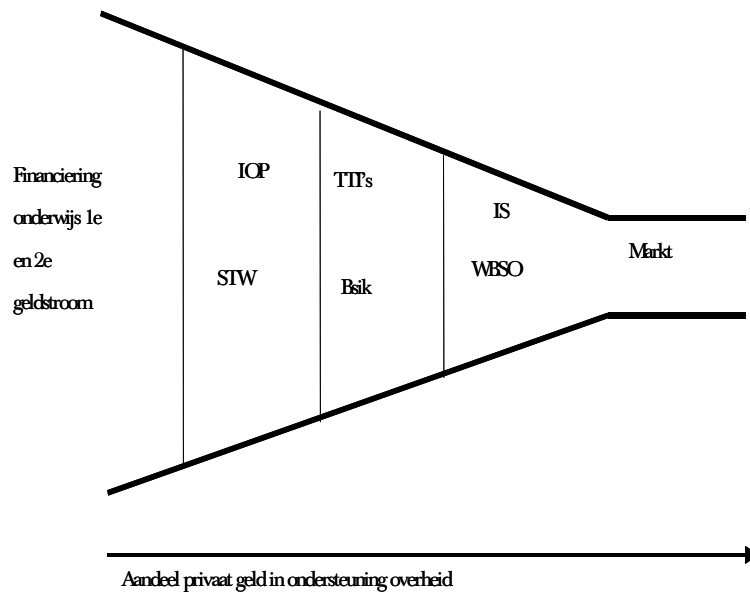
	Sterftes 2003	
	Aantal	Aandeel
Hart vaatstelsel	46.930	33,1
Kanker	39.970	28,1
Ademhalingswegen	14.270	10,1
Overige aandoeningen en/of meerdere ziektes	12.920	9,1
Psychische stoornissen	6.530	4,6
Spijsverteringsstelsel	5.890	4,1
Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten	4.540	3,2
Zenuwstelsel en zintuigen	3.690	2,6
Urinewegen en de geslachtsorganen, vruchtbaarheid	2.980	2,1
Infectieziekten en parasitaire ziekten	1.920	1,4
Bewegingsstelsel en bindweefsel	920	0,6
Aangeboren afwijkingen	570	0,4
Bloed en bloedvormenden organen	430	0,3
Huid en subcutis	430	0,3
Totaal	141.990	100,0

Bron: Nationaal Kompas volksgezondheid, www.nationaalkompas.nl

BIJLAGE 9

INSTRUMENTEN OVERHEID PPS

Onderstaand figuur geeft sturingsinstrumenten weer die de overheid, en met name het ministerie van EZ, tot zijn beschikking heeft. Naarmate een ontwikkeling dichter bij de markt komt wordt het aandeel van de overheid in het instrument kleiner, en neemt het aandeel privaat geld toe.



OVERZICHT INSTRUMENTEN OCW, EZ EN UNIVERSITEITEN

Onderstaande informatie is zoveel mogelijk beperkt tot randvoorwaarden voor publiek private activiteiten en de medisch biotechnologische programma's die gebruik maken van die mogelijkheid.

IOP: INNOVATIEGERICHTE ONDERZOEKSPROGRAMMA'S

Met de innovatiegerichte onderzoeksprogramma's wil de overheid de onderzoekswereld toegankelijker maken voor het bedrijfsleven en contacten tussen bedrijfsleven en onderzoekswereld verbeteren en intensiveren. IOP is een subsidieregeling van EZ, SenterNovem voert deze uit. De begeleiding van de uitvoering van een IOP is in handen van een programmacommissie bestaande uit vertegenwoordigers van onderzoeksinstituten en bedrijfsleven. Begeleidingscommissies sturen (clusters van) onderzoeksprojecten aan. Bedrijven zijn wel-

kom om deel te nemen aan symposia, congressen en workshops, actief deel te nemen in een begeleidingscommissie van een (cluster van) project (en), of een financiële bijdrage te leveren aan een onderzoeksproject. Bedrijven kunnen geen subsidie ontvangen uit het IOP.

Een Innovatiegericht Onderzoeksprogramma geeft een tijdelijke impuls aan een onderzoeksterrein, die ertoe moet leiden dat de Nederlandse kennisinfrastructuur en het Nederlandse bedrijfsleven blijvend zullen samenwerken en voorop gaan lopen in bepaalde technologische ontwikkelingen.

Lopende IOP's op het terrein van de medische biotechnologie:

- *IOP Genomics*
- *IOP Industriële Eiwitten*

TECHNOLOGIESTICHTING STW

Sinds 1990 is Technologiestichting STW een zelfstandig onderdeel van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Technologiestichting STW financiert technisch-wetenschappelijk toegepast onderzoek. Het budget van STW is €46 miljoen per jaar. Jaarlijks krijgt STW ruim 250 projectaanvragen met een omvang van ongeveer € 100 miljoen.

Een belangrijk STW- instrument is het 'Open Technologie Programma'. Binnen dit programma kunnen onderzoeksaanvragen met een utilitatieaspect (d.w.z. kans op mogelijke toepassing) worden ingediend. Hoogstaande wetenschappelijke kwaliteit én utilitatie zijn de twee criteria waar aan voldaan moet worden. Bij STW onderzoek worden gebruikers bij de projecten betrokken: bedrijfsleven, instituten of overheid. Als één van de toekomstige gebruikers exclusieve rechten op de onderzoeksresultaten wil, dan kan dat, maar dan moet hij financieel aan het onderzoek bijdragen. Meebetalen kan een exclusief recht geven op voorkennis. Wil de gebruiker resultaten commercialiseren dan moet er een contract voor kennisoverdracht worden gemaakt. Daarin worden onder meer rechten op octrooiering geregeld en zijn royalty's vastgesteld in overeenstemming met de marktwaarde van de kennis.

Naast het open programma voert STW speciale programma's uit. Sommige van deze programma's worden extern gefinancierd, sommige worden volledig door STW gefinancierd. Andere hebben meer een 'platform'-functie.

Voorbeelden hiervan die relevant zijn voor de medische biotechnologie zijn:

- *Tissue Engineering (DPTE)*; dit onderzoek wordt gefinancierd in het kader van de BSIK-regeling. Tissue Engineering is een multidisciplinair domein dat doorbraken vanuit verschillende wetenschapsgebieden (o.a. moleculaire, chemische en medische wetenschappen als ook biomechanica en engineering) met elkaar verbindt.

- *Innovatieve Genomics Clusters*, een gezamenlijk programma van de Technologiestichting STW en het NGI. STW en NGI willen onderzoeksvragen stimuleren die hun grondslag vinden in het bedrijfsleven of in organisaties van andere belanghebbenden.

BESLUIT SUBSIDIES INVESTERINGEN KENNISINFRASTRUCTUUR (BSIK)

BSIK is een breed opgezet, nationaal onderzoeksstimuleringsprogramma waarmee Nederland zijn fundament voor de toekomst wil versterken. Daarvoor is in totaal een bedrag van €820 miljoen beschikbaar gesteld. BSIK is de opvolger van de ICES/KIS-regeling. Aanleiding voor de BSIK-regeling was dat het onderzoek op de (thema)terreinen te versnipperd is waardoor vraag en aanbod van kennis niet voldoende op elkaar aansluiten. Alleen samenwerkingsverbanden (consortia) van vraag- en aanbodpartijen uit de cyclus van kennisontwikkeling naar kennisverspreiding konden aanvragen indienen. Daarbij ging de voorkeur uit naar consortia met een publiek-privaat karakter die kennis, expertise en innovatief vermogen bundelen. Eind november 2003 heeft het kabinet besloten welke BSIK-aanvragen in aanmerking kwamen voor BSIK-subsidie. Na een tweede tranche begin 2004 zijn er in totaal 37 samenwerkingsverbanden of consortia die BSIK-subsidie krijgen. De programma's hebben een looptijd van vier tot zes jaar, moeten fundamenteel onderzoek verrichten en dat zien te vertalen in nieuwe producten, processen of maatschappelijke concepten. Elk project/programma kent vele subprojecten. De 37 projecten zijn verdeeld over vijf 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, en biomedische technologie.

Toegekende projecten zijn:

- VIRGO: genomics of hostrespiratory virus interactions toward novel intervention strategies
- Molecular imaging of ischemic heart disease
- Ecogenomics: the living soil
- Trauma related neurological disorders (TREND)
- Stem cells in development and disease
- DPTE: Dutch program for tissue engineering
- Celiac Disease Consortium
- Neuro-Bsik mouse phenomics

- Nutrigenomics
- Biorange
- Cyttron
- Netherlands Proteomics Centre

EZ en VWS hebben ervoor gekozen om de afhandeling van de administratieve en financiële aspecten van deze subsidierelatie (het beheer) uit te besteden aan SenterNovem. OCW heeft voor zes projecten de afhandeling van de administratieve en financiële aspecten van de subsidierelatie uitbesteed aan het NGI. SenterNovem adviseert aan NGI over het uitkeren van voorschotgelden en projectwijzigingen.

TECHNOLOGISCHE TOPINSTITUTEN (TTI)

TTI's hebben als doel om op een specifiek thema van internationale betekenis kennis te ontwikkelen. Bij een TTI zijn de ontwikkelingen meer uitgekristalliseerd en gaat het om het verder brengen van de onderzoeksambities tot de productontwikkeling. TTI is een *best practice* en balt wetenschappelijke excellentie en potentie samen. Een TTI kan voorafgegaan worden door een IOP traject. De uitvoering van de regeling is in handen van Senter-Novem.

Het reeds 25 jaar succesvolle IOP instrument is recent gemoderniseerd en aangepast aan de wensen en eisen van deze tijd. Op 14 november 2005 is de nieuwe IOP/TTI Ministeriële Regeling in de Staatscourant gepubliceerd, of meer exact de 'Subsidieregeling IOP-TTI-module van de experimentele Kaderregeling subsidies innovatieprojecten'. Deze nieuwe regeling vloeit voort uit het beleid inzake de bevordering van innovatie en dan met name het beleid gericht op publiek-private samenwerking op het terrein van de programmatische uitvoering van innovatief en hoogwaardig onderzoek. Aanleiding voor deze subsidieregeling is de zogenaamde herijking van het innovatie-instrumentarium (zie ook Herijkingsnota, mei 2005). Het vernieuwde financiële instrumentarium zal bestaan uit een basispakket (een pakket voor informatie en advies en een pakket voor kapitaal) en een programmatisch pakket.

Het programmatisch pakket

Wat dit programmatisch pakket betreft; EZ wil samen met bedrijven, kennisinstellingen en andere departementen en overheden topprestaties leveren op gebieden die (in potentie) een sterke uitstraling hebben op de gehele Nederlandse economie. Vraagsturing en maatwerk staan daarbij voorop. De programma's gaan uit van een gezamenlijke visie op toekomstige ontwikkelingen op markten, technologieën en gebieden. De programma's kunnen in aanmer-

king komen voor financiële ondersteuning. Daarvoor gelden uiteraard financiële en economische randvoorwaarden. Deze worden vastgelegd in de experimentele Kaderregeling subsidies innovatieprojecten. De nieuwe Ministeriële Regeling IOP / TTI is een bouwsteen en eerste module van deze experimentele Kaderregeling subsidies innovatieprojecten.

De onderzoeksprogramma's die op basis van de Subsidieregeling IOP-TTI-module van de experimentele Kaderregeling subsidies innovatieprojecten worden ondersteund, worden bij voorkeur ontwikkeld in het kader van genoemde programmatische aanpak. In eerste instantie gaat het daarbij om de pilotprogramma's op gebieden zoals 'Water', 'High Tech Systemen en Materialen' en 'Flowers & Food'. Onderzocht wordt momenteel of ook Gezondheid een thema zal worden.

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 competitiveness of the pharmaceutical industry in the Netherlands. 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". Het TI Pharma heeft vijf doelen. In de eerste plaats wil het focussen op precompetitief strategisch onderzoek voor de reductie van '*time- & cost-to-patiënt*' van nieuwe medicijnen door de efficiëntie van medicijn ontdekking en ontwikkeling te verhogen door middel van translationeel onderzoek. In de tweede plaats wil TI Pharma een sterke impuls geven aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die belangrijk zijn voor het welzijn van de samenleving (Priority Medicines²). TI Pharma heeft verder als doel om de synergie en kennisoverdracht te maximaliseren tussen alle participanten van academische kennis infrastructuur, industrie en overheid. Als vierde doel heeft het TI Pharma om een nieuwe generatie van onderzoekers te onderwijzen binnen een crossdisciplinaire aanpak om afgestudeerden beter voor te bereiden op de vaardigheden welke nodig zijn voor de farmaceutische industrie en de samenleving als geheel. Tot slot heeft het TI Pharma als doel een leidende positie te bereiken in farmaceutisch onderzoek en training instituut in Europa en om zo een coördinerende partner te worden in Europese onderzoeksnetwerken. Het TI pharma heeft vijf onderzoeksthema's geselecteerd: (1) (auto)immuunziekten als reumatoïde artritis, COPD en astma, (2) cardiovasculaire aandoeningen (inclusief CVA), (3) oncologie, (4) infectieziekten (met ondermeer aandacht voor influenza en antibioticaresistentie) en (5) psychische aandoeningen als Alzheimer en depressie. Als speciale 6e thema is geformuleerd: "Efficiency Analysis of the Process of Drugs Discovery, Development and Utilization". TI

Pharma richt zich op 5 disciplines: (1) Therapeutic Target Finding and Animal Models, (2) Lead Selection, In-Silico and PK/PD Modelling, (3) Predictive Drug Disposition and Toxicology, (4) Biomarkers and Biosensing en (5) Drug Formulation, Delivery and Targeting.

IS-REGELING INNOVATIESUBSIDIE SAMENWERKINGSPROJECTEN

De regeling 'Innovatiesubsidie Samenwerkingsprojecten' komt voort uit de Innovatiebrief van het kabinet en werd 1 januari 2004 van kracht. Uitgangspunten hierin zijn dat er meer innoverende bedrijven moeten komen en dat bedrijven die investeren in innovatie, financiële ondersteuning krijgen. Ook wil het kabinet onderzoekinstellingen stimuleren meer en gericht onderzoek te doen. Zo worden universiteiten beloond die helpen bij het opzetten van bedrijven of langdurig samenwerken met het bedrijfsleven. De subsidie moet bedrijven en onderzoekinstellingen stimuleren samen aan onderzoek en ontwikkeling te doen, zowel in nationaal als internationaal verband. Door gebruik te maken van elkaars kennis kunnen bedrijven hun kennispositie verbeteren en hun concurrentiepositie verstevigen. De regeling moet zo bijdragen aan de innovatiekracht van de Nederlandse economie. Voor de nieuwe subsidieregeling is in 2004 ongeveer €80 miljoen beschikbaar.

Randvoorwaarden:

- Er is subsidie voor een R&D-project dat een bedrijf samen met één of meer kennisinstellingen en/of bedrijven uitvoert.
- Alleen bedrijven kunnen een aanvraag indienen.
- Het basis-subsidiepercentage ligt tussen de 25 en 50 procent van de projectkosten.
- Samenwerkingsverbanden waarin een kennisinstelling of een internationale partner risicodragend deelneemt, krijgen 10 procent extra subsidie in R&D-projecten.
- Ondernemers uit het MKB in een samenwerkingsverband krijgen 10 procent extra subsidie voor R&D-projecten.
- Er zijn vier beoordelingscriteria voor R&D-projecten: technologische innovatie, samenwerking, duurzaamheid en economisch perspectief.
- Alleen Nederlandse projectkosten zijn subsidiabel.
- Nationale én internationale samenwerkingsverbanden komen voor subsidie in aanmerking.

WBSO: WET BEVORDERING SPEUR- EN ONTWIKKELINGSWERK

De WBSO is een fiscale stimuleringsregeling die een deel van de loonkosten voor speur- en ontwikkelingswerk (S&O) compenseert (verlaagt). Een bedrijf

moet dan wel bezig zijn met technologische ontwikkelingen (zoals bijv. procesinnovatie, nieuwe producten of programmatuur). Twee maal per jaar kan een aanvraag worden ingediend. Per 1 januari 2006 wordt een wetwijziging van kracht die een vereenvoudiging van de WBSO inhoudt. De kern van de vereenvoudiging is dat de loonberekening per werknemer komt te vervallen, de eindafrekeningaangifte wordt afgeschaft en de regeling bijna geheel zal worden uitgevoerd door SenterNovem.

Voor de WBSO komen vier soorten S&O-projecten in aanmerking:

1. Technisch wetenschappelijk onderzoek - Technisch verwijst naar gebieden als: fysica, chemie, biotechnologie, productietechnologie, informatie- of communicatietechnologie. Wetenschappelijk heeft betrekking op: het zoeken van een verklaring voor een verschijnsel (het doel en op de manier waarop het onderzoek wordt opgezet en uitgevoerd).
2. Ontwikkelingsprojecten - Ontwikkelingsprojecten binnen de WBSO hebben betrekking op technisch nieuwe (onderdelen van) producten, processen of programmatuur. Voor producten en productieprocessen geldt dat het om tastbare, fysieke zaken moet gaan. Er wordt gezocht naar een technisch nieuwe oplossing voor een technisch probleem en er wordt een werkingsprincipe bewezen in bijvoorbeeld een prototype. Voor de WBSO eindigt de ontwikkeling als het werkingsprincipe is aangetoond, bijvoorbeeld in een prototype, model of applicatie.
3. Analyse technische haalbaarheid - De analyse is gericht op de technische haalbaarheid van S&O. De analyse moet betrekking hebben op een eigen mogelijk S&O-project. Analyses die voor een belangrijk deel betrekking hebben op de economische en financiële haalbaarheid komen niet in aanmerking.
4. Technisch onderzoek - richt zich op de verbetering van een productieproces of de gebruikte programmatuur.

BIJLAGE 10

PRODUCTEN ALS MAAT VOOR SUCCESVOLLE PPS-PROJECTEN IN DE LIFE SCIENCES

SAMENVATTING

Pps is één van de manieren waarmee verschillende vormen van marktfalen kunnen worden gecorrigeerd. In de Life Sciences betekent dit dat zonder actieve steun van de overheid succesvol onderzoek vaak niet leidt tot succesvolle producten.

In Nederland is het beste voorbeeld van een succesvol pps project de ontwikkeling van het Meningitis B vaccin geweest. Uitgaande van deze casus exploreert dit stuk enige randvoorwaarden waaraan goede pps trajecten moeten voldoen. Om dergelijke successen vaker te scoren, is een verbreding tot een internationale aanpak onvermijdelijk. Hierbij lijkt de benadering via AMC (Advanced Market Commitments: een premie die het verschil verkleint tussen de prijs die de industrie vraagt en wat de kopers kunnen betalen) het meest kansrijk.

INLEIDING

Voorbeelden van succesvolle pps projecten waarin overheid en bedrijfsleven gezamenlijk producten genereren voor toepassing in de gezondheidszorg zijn zeldzaam. Dit komt omdat de belangen van de overheid schuiven in de tijd. Tijdens de ontwikkeling probeert de overheid via subsidies en andere prikkels de ontwikkeling van een product te stimuleren.

Daarom is publieke R&D, gericht op het genereren van nieuwe inzichten, en met de overheid als voornaamste financier, tamelijk probleemloos. Als getoetst wordt in hoeverre deze inzichten tot een product kunnen leiden, moet het bedrijfsleven gaan meedoen. De vormgeving van zo'n pps in deze fase gaat de overheid ook nog redelijk goed af. In Nederland kan men hiervoor de oprichting van het TI Pharma als voorbeeld nemen. Als een product daadwerkelijk op de markt komt, krijgt de overheid een ander belang. Zij tracht gebruik en kostenontwikkeling te beteugelen, dan wel een zo breed mogelijke verspreiding tegen zo laag mogelijke kosten te bereiken. De belangen van de overheid zijn *time inconsistent*. Om deze discrepantie aan te pakken moet men gebruik maken van bijzondere omstandigheden, of deze creëren.

Casus: Het Meningokokken B-Pneumokokken combinatievaccin

In de tachtiger jaren van de vorige eeuw wilden het ministerie van Volksgezondheid en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) zuige-

lingen tegen bacteriële hersenvliesontsteking laten vaccineren. De farmaceutische industrie kende echter geen prioriteit toe aan de ontwikkeling van een vaccin tegen meningokokken B, de belangrijkste ziekteverwekker. Gesteund door adviezen van de Gezondheidsraad heeft de overheid in 1990 en daarna de opdracht gegeven aan het RIVM om zelf een meningokokken B vaccin voor Nederland te ontwikkelen: het RIVM had al eerder met internationaal gerespecteerd succes nieuwe belangrijke vaccins voor de Nederlandse bevolking ontwikkeld toen er nog geen industrie in was geïnteresseerd. In 1999 werd een *proof of principle* gepubliceerd voor een zesvoudig meningokokken B vesicle vaccin (HexaMen), dat voldoende veilig en immunogeen in zuigelingen bleek.

De sterk gestegen eisen aan vaccinontwikkeling en daardoor oplopende kosten en het afbreukrisico maakten het voor het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) noodzakelijk de ontwikkeling van een meningokokken B vaccin samen met een private partner voort te zetten. Hiervoor is Wyeth Vaccines de partner geworden, omdat zij al een pneumokokkenvaccin produceerden waar Nederland behoefte aan heeft. Het NVI is voor Wyeth een belangrijke partner, omdat Wyeth expertise mist voor meningokokken B vaccins. Sinds 2001 heeft het NVI een samenwerkingsovereenkomst met Wyeth voor de ontwikkeling van een combinatievaccin in één spuit, bestaande uit een 9-voudig meningokokken B vaccin van het NVI en een sterk verbeterd (13-voudig) pneumokokkenvaccin van Wyeth. Daarmee kan de oorspronkelijke overheidsdoelstelling gehaald worden, dat kinderen middels in een combinatievaccin tegen de belangrijkste verwekkers van hersenvliesontsteking beschermd worden.

FACTOREN VOOR WEDERZIJDIG VERTROUWEN

Waarom durfde de industrie hier in te springen? De redenen daarvoor zijn deels dezelfde die de private partijen dreven bij de ontwikkeling van een vergelijkbaar vaccin in Engeland*, waar de variant meningitis C de grootste dreiging vormde. Hoewel de Engelse overheid in het overleg met de industrie geen schriftelijke toezeggingen deed over afname van het vaccin, bleken toch drie bedrijven bereid en in staat een vaccin te ontwikkelen en te produceren: Wyeth, Baxter en Chiron. Zij kregen van de overheid uiteindelijk alle drie een deel van de markt. Die bedrijven durfden het ontwikkelingstraject onder meer aan vanwege de volgende omstandigheden:

- Het ministerie was meerdere malen in staat gebleken politieke steun en dus

* Towse A and Kettler H. Advance price or purchase commitments to create markets for treatments of poverty: lessons from three policies. Bull WHO, april 2005, 83 (4); 301-307.

- ook financiering te verwerven voor belangrijke vaccinatieprojecten
- Zowel politici en medische opinieleiders spraken regelmatig hun openlijke steun uit en creëerden daarmee het benodigde draagvlak
- Het ministerie betaalde mee aan Fase II klinische studies
- Het ministerie financierde een studie die uitwees dat de kosten per gewonnen *disability adjusted life year* (DALY) in de orde van 1400 pond bedroegen; dit werd beschouwd als een redelijk bedrag en dat verhoogde de kans op inkoop van vaccin door de overheid

FINANCIERING PANDEMISCHE EN INTERPANDEMISCHE PRODUCTIECAPACITEIT

De ontwikkeling en productie van vaccins tegen ziekten die pandemisch de kop opsteken is een typisch voorbeeld van marktfalen. Zolang de pandemie actief is, is de vraag naar het product extreem groot en daarvoor moet een enorme productiecapaciteit aanwezig zijn. Zodra de pandemische storm is gaan liggen, zakt de vraag vrijwel naar nul en is de productiecapaciteit te groot en te kostbaar om in bedrijf te houden. Zowel de WHO als de Amerikaanse overheid hebben hier hun eigen oplossingen voor gezocht. De WHO heeft tegen haar industriële partners gezegd: wij hebben voor de bestrijding van polio een miljard doses nodig, en er moet een minimale productiecapaciteit blijven bestaan in de orde van 10 miljoen doses per jaar. De VS heeft een vergelijkbaar probleem bij het beveiligen van het land tegen terroristische aanslagen. Daarvoor is de Bioshield wetgeving uitgevaardigd. In beide gevallen zorgt de (supranationale) overheid dat de bedrijfsprocessen winstgevend en continueerbaar zijn.

Wat voor vaccins geldt, geldt in wezen ook voor andere geneesmiddelen tegen infectieziekten, zoals de griepproducten Relenza en Tamiflu. Doordat deze producten initieel geen groot commercieel succes waren, is de productiecapaciteit nooit uitgebreid. Nu de vogelgriep dreigt, wil iedereen deze middelen bestellen, en verbaast zich erover dat ze niet direct in grote hoeveelheden van de band rollen.

TOEPASSING VAN ERVARINGEN OP PRIORITY MEDICINES EN VERWAARLOSDE ZIEKTEN

Als we de opgedane ervaringen leggen tegen de ambities die zijn verwoord in 'Priority Medicines for the Citizens of Europe and the World'² dan moeten we onderscheid maken tussen geneesmiddelontwikkelings-strategieën tegen aandoeningen die van belang zijn in de rijke westerse landen en die tegen aandoeningen die voornamelijk arme landen teisteren. Voor de eerste categorie is de bovenbeschreven strategie mogelijk herhaalbaar. Voor de tweede moet er iets extra's gebeuren. Er is namelijk een grote discrepantie tussen de koopkracht in

arme landen en de omzet die bedrijven moeten genereren om uit de kosten te komen.

Om uit dit dilemma te geraken, zijn er verschillende oplossingen voorgesteld en geprobeerd. Om te beginnen worden er grote hoeveelheden geld ter beschikking gesteld voor toepassingsgericht research door private weldoeners en (mede door hen gefinancierde) non-gouvernementele organisaties. De strategie die hier gekozen wordt is dat verschillende elementen van het totale proces van basale R&D tot en met productie van de markt bij verschillende partners worden ondergebracht. Iedereen doet waar hij goed in is en krijgt hiervoor een passende beloning. Dit is duidelijk te zien aan de ontwikkeling van het nieuwe vaccin tegen meningitis A, dat met tussenpozen hele regio's in Midden-Afrika in zijn greep houdt*.

Een vergelijkbaar proces is de financiering van een malariavaccin voor Afrika. Hierin werken GSK en de Bill and Melinda Gates Foundation samen met het Malaria Vaccine Initiative (MVI)**. Het beoogde eindresultaat is een primair voor jonge kinderen ontwikkeld vaccin dat eenvoudig toe te dienen, te produceren, en te transporteren is. Weliswaar zal het eerste vaccin minder effectief zijn dan de gebruikelijke kindervaccins, en de duur van de immuniteit zal minder lang zijn. Niettemin zal het effect al een geweldige reductie van het dodental en de onomkeerbare gezondheidsschade te weeg brengen.

Een andere oplossing waarvoor regelmatig wordt gepleit en die maar zelden echt gebruikt wordt, is het creëren van een aankoopfonds voor noodzakelijke nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen. Men heeft echter gemerkt dat bedrijven door het vooruitzicht van een aankoopfonds niet zonder meer bereid zijn een ontwikkeling te starten. Dat heeft te maken met die *time inconsistencies*. Niets garandeert dat overheden de bedrijven uiteindelijk niet zullen dwingen een prijs te accepteren, die ligt onder het verwachtingsniveau dat het besluit om de ontwikkeling te starten, rechtvaardigde.

Om dit probleem te ondervangen, is onlangs in het kader van het overleg tussen de ministers van financiën van de acht rijkste landen, de G8, een nieuwe strategie voorgesteld. Men noemt deze de 'Advanced Market Commitments (AMC)***'. De grondgedachte van deze aanpak is dat overheden van rijke westerse landen per dosis een vaste (maar mogelijk in de tijd afnemende) premie

* <http://www.scienceinafrica.co.za/2004/july/meningitis.htm>

** www.malariavaccine.org

***Advanced Market Commitments for vaccines. A new tool in the fight against disease and poverty. Report to G8 finance Ministers. Giulio Tremonti, Minister of the Economy and Finance, Italy. London, December 2, 2005.

zetten op een eindig aantal verstrekkingen van een nieuw te ontwikkelen vaccin. Een voorwaarde is dat de ontwikkelingslanden zelf een tender voor het product moeten uitschrijven en moeten betalen naar rato van hun draagkracht. Waar deze te kort schiet om een initiatief van de industrie uit te lokken, komt de premie in beeld. Enkele voordelen hiervan zijn: het geld komt ten goede aan alle bedrijven die zaken willen (gaan) doen met ontwikkelingslanden en het stimuleert ook de ontwikkeling van een volgende generatie producten. Afgezien van de premie blijven de normale marktomstandigheden vrijwel van kracht. Een groot voordeel is dat het niet gaat om een echte open-einde regeling: uiteindelijk moet de continuïteit van de levering gewaarborgd zijn zonder extra overheidsingrijpen.

Een vergelijkbare aanpak is wellicht ook denkbaar voor overheden die noodzakelijk geachte ontwikkelingen willen uitlokken in de ontwikkelde landen.

In ieder geval is het duidelijk dat een nationale overheid als VWS, die de doelstellingen uit “Priority Medicines” dichterbij wil brengen, zowel creatieve beloningssystemen moet ontwikkelen als moet streven naar grotere internationale samenwerkingsverbanden om deze dichterbij te brengen.

BIJLAGE 11

“PUNTEN TER OVERWEGING” BIJ BEOORDELING PROJECTEN PUBLIEK PRIVATE SAMENWERKING (PPS)

Deze bijlage is een uitwerking van de conclusies in hst 5 en zijn bedoeld als mogelijke concrete vertaling naar randvoorwaarden die VWS zelf zou kunnen stellen aan financiering van projecten in het algemeen en bij het nemen van beslissingen over matching met overheidsgeld. Het geeft een denkrichting aan voor de punten ter overweging van pps projecten, die door VWS kan worden gebruikt.

Voor het maken van een checklist voor het beoordelen van pps projecten is een mathematische benadering niet bruikbaar. De criteria moeten simpel zijn toe te passen en relevantie hebben voor globale doelen die de geldverstrekker voor ogen staan. Op deze basis is een lijst met een tiental punten samengesteld. Bij ieder punt wordt de overweging er cursief bij gegeven.

VOORSTEL 10 PUNTEN TER OVERWEGING (INCLUSIEF MOTIVERING)

1. Is er bij het project meer dan één bedrijf betrokken?
Hoe meer bedrijven, hoe groter de kans dat het werkelijk een relevant onderzoek betreft en hoe groter de kans dat het project ook wetenschappelijk goed in elkaar zit. Als het enigszins kan moet VWS niet zelfstandig de wetenschappelijke kwaliteit van een plan toetsen, maar varen op ‘circumstantial evidence’ zoals bij dit criterium. Als alternatief kan een daartoe geëquipeerde organisatie de wetenschappelijke kwaliteit beoordelen (STW, SenterNovem).
2. Investeert het bedrijfsleven in het eerste jaar minstens €1 miljoen?
Zoals uit de interviews blijkt, is een grote investering door het bedrijfsleven de beste garantie voor actieve betrokkenheid: een mislukking zou financieel behoorlijk pijn doen. Discussie bij het FBG geeft aan dat dit bedrag wellicht te hoog is en meer gedacht moet worden in de richting van €200.000-400.000.
3. Passen de outputparameters van het project in de ‘priority medicines’ thema’s?
VWS kan hiermee op zachte wijze sturen zonder dat hiermee een dwangbuisconstructie ontstaat. Ook als een ander thema wordt bewerkt, is door goed scoren op andere punten financiering mogelijk.
4. Zijn er bij het project 5 fte (bij instelling en bedrijf samen) of meer betrokken?
Hoe meer personen betrokken zijn, hoe groter de kans dat een project door alle partijen als wezenlijk wordt beschouwd. De kans dat er in een beperkte en eindige periode

bruikbare resultaten worden neergezet, neemt toe. Ervaring met IOP-projecten leert dat 5 fte al heel behoorlijk is. Als alternatief zou je ook het omgekeerde criterium kunnen hanteren nl. een ondergrens van 3 fte omdat anders een project geen body heeft. Een punt aftrek kan overwogen worden. Door hiermee te 'spelen' kun je sturen op concentratie en versnippering tegengaan.

5. Zetten industrie en kennisinstellingen personeel naar evenredigheid in, of is er structurele uitwisseling van personeel?
Mede hiermee stelt men vast of van beide zijden vergelijkbare commitment is, en er werkelijke kennistransfer kan plaatsvinden
6. Zijn de mijlpalen omschreven in termen van stappen naar de markt?
Is het doel zodanig concreet dat er ook uitzicht bestaat op economisch rendabele toepassing?
7. Wordt er bestaande industriële infrastructuur in Nederland benut?
De samenwerking zou in principe een accelerend effect moeten hebben op het gebruik en verdere exploitatie van kennis en infrastructuur die in Nederland rendement oplevert. Daarom zijn bijvoorbeeld projecten in de sfeer van vaccins interessant omdat hiervoor in Nederland zowel wetenschappelijke als productie- en marketing expertise aanwezig is. De biotech bedrijvigheidsmatrix (hoofdstuk 4) kan hierbij verder van dienst zijn.
8. Sluit het project aan bij een bloeiend wetenschapsgebied dat royaal in staat is gebleken financiering te verwerven voor exploratief onderzoek?
Een wetenschapsgebied kan erg 'in' zijn, maar dat hoeft nog niet altijd te betekenen dat er voor pps projecten bruikbare vertrekpunten aanwijsbaar zijn. Een goede doopceel voor de waarde van het onderzoek bestaat dan niet alleen uit de science citation index maar ook uit bewezen financiering die een indruk geeft van de breedte en omvang van het wetenschappelijk werk. De onderzoeksmatrix (hoofdstuk 3) kan hierbij van dienst zijn.
9. Is er een translationele stap opgenomen in het projectplan of een *proof of principle*?
Een proof of principle is een signaal dat een project het moment nadert dat een laatste injectie nodig is voordat het project op eigen kracht geld uit de kapitaalmarkt kan gaan ophalen. Dergelijke stappen zijn in principe steunwaardig.
10. Levert het project infrastructureel iets blijvends op in termen van octrooien, werkgelegenheid, behoud van kennis in Nederland of stroomt de kennis in bij andere instellingen
Een duidelijke bijdrage aan de versterking van de Nederlandse kennisbasis vergroot de kans dat private partijen zaken willen doen waardoor mogelijk op termijn de overheid minder zwaar hoeft te investeren. Behoud of vergroting van structurele werkgelegenheid draagt in zijn algemeenheid bij aan de kenniseconomie.

GEBRUIK VAN DE SCORINGSLIJST

Lang niet alle projecten zullen zoveel elementen bevatten dat het mogelijk is om op alle tien de vragen met “ja” te antwoorden. Niettemin moet het mogelijk zijn, als elk ja-antwoord met 1 punt wordt gehonoreerd, een ruwe inschatting te maken van de relevantie en financieringswaardigheid van het project. Bij overtekening van het beschikbare budget kan de lijst gebruikt worden als een selectie criterium: de projecten met de meeste punten komen eerst. In geval van ondertekening, kan het zinvol zijn om een *peer review* te doen om te bezien of het honoreren van alle aanvragen wel zinvol is. Dat hoeft niet per se een wetenschappelijke review te zijn. Ook het voorleggen van de lijst aan een durfkapitaalverstrekker kan verrassende perspectieven opleveren. Bij elke (jaarlijkse?) matchingronde kan eventueel een aanvullend criterium in de scoringslijst worden opgenomen wanneer de overheid een ziektegebied of technologie wil benadrukken.

Uit bovenstaande volgt dat het van belang is bij pps naast wetenschappelijke kwaliteit vooral ook de kans op utilisatie mee te wegen. Utilisatie is het ten nutte maken van de resultaten van het onderzoek door (potentiële) gebruikers. Zowel het in een vroeg stadium hebben van een netwerk, als financieringsmogelijkheden zijn cruciaal. Ook de EU heeft in het 6^e kaderprogramma allerlei financieringsvormen waarbij al goed is nagedacht over het opnemen van randvoorwaarden. Voorbeeld zijn de STREP's, de Specific Targeted REsearch Projects, waar 1-3 bedrijven (MKB) samen met tenminste 1 kennisinstelling voor subsidie in aanmerking kunnen komen (50% industrie, 100% kennisinstelling).

BIJLAGE 12

UITWERKING NEDERLANDS KADER VOOR SNELLE ONTWIKKELING GRIEPPVACCIN

Het is vrijwel zeker dat nieuwe infectieziekten, vaak veroorzaakt door virussen afkomstig van dieren, ook in de toekomst een grote bedreiging voor de mens zullen blijven vormen en mogelijk tot wereldwijde uitbraken kunnen leiden. Dergelijk uitbraken kunnen niet alleen veel slachtoffers eisen maar ook tot ernstige stagnatie van handels- en personenverkeer.

De overheid is de aangewezen instantie om hiervoor scenario's te maken. Preventie maatregelen zullen aanzienlijk kosteneffectiever zijn dan de miljarden die nodig zijn als noodmaatregelen genomen moeten worden als er al een uitbraak is. In het kader van deze verkenning gaat het dan met name om specifieke maatregelen ter controle van pandemische influenza en om meer generieke maatregelen ter bestrijding van SARS-achtige uitbraken. Hoewel internationale samenwerking geboden is, kan Nederland daarin en voortrekkersrol spelen, mede ingegeven door het welbegrepen eigenbelang van een handelsnatie. Bij SARS-achtige uitbraken biedt vaccinontwikkeling geen oplossing op de korte termijn, maar kunnen synthetische antilichamen een oplossing bieden. Crucell heeft samen met Nederlandse en Duitse onderzoekers pionierswerk op dit gebied gedaan. Op het gebied van influenza is er aanzienlijke kennis in Nederland. Allereerst bij de vaccinproducenten Solvay, Nobilon, en het NVI en bij Crucell. De groepen van prof. Osterhaus en prof. Wilschut hebben ervaring met diermodellen voor influenza, inclusief primaatmodellen. Het NVI is daarnaast de trekker van een EU-project, FLUSECURE, dat o.a. als doel heeft de productietijd van een vaccin te verkorten en methoden te ontwikkelen om de werkzaamheid van vaccins te voorspellen. Tenslotte zijn zowel bij het NVI, als de Animal Sciences groep in Lelystad kennis over en faciliteiten voor vaccinproductie aanwezig die ingezet kunnen worden voor de productie van een pandemisch vaccin, zowel op pilotschaal als in grote hoeveelheden. De implementatie zou plaats kunnen vinden door een door VWS samengestelde task force.

