

12 november 2013

Impactanalyse programma voor Toegepast Biomedisch Onderzoek (TBM)

Eindrapportage



Impactanalyse programma voor Toegepast Biomedisch Onderzoek (TBM)

Eindrapportage

technopolis |group|, november 2013

Bastian Mostert (projectleider – bastian.mostert@technopolis-group.com)

Wieneke Vullings

Marjolijn de Boer (stagiaire)

Met dank aan:

Anke Nooijen

Matthias Ploeg

Anouk Tummers

Inhoudsopgave

Samenvatting	1
Inleiding	5
Achtergrond en doelstelling van de impactanalyse	5
Gebruikte onderzoeksmethoden	5
Leeswijzer	6
1. Het TBM-programma	7
1.1 Missie en doelstellingen	7
1.2 Het TBM-besluit	7
1.3 Verwachte uitkomsten	8
1.4 De werking van het programma	8
2. Het projectenportfolio	11
2.1 Projectoproepen	11
2.2 De gesteunde projecten	16
3. Resultaten en impacts van de projecten	18
3.1 Resultaten	18
3.2 Maatschappelijke waarde (langere termijn impacts)	21
3.3 Het utilisatietraject	23
3.4 Overzichtstabel met resultaten en impacts	25
4. Evaluatie van de werking van het programma	27
4.1 Doelstelling en focus van het programma	27
4.2 Relevantie en internationale positionering	29
4.3 Beoordeling modaliteiten en selectieprocedure	30
4.4 Beoordeling interactie en communicatie	34
5. Conclusies en aanbevelingen	35
5.1 SWOT-analyse	35
5.2 Conclusies	36
5.3 Aanbevelingen	37
Bijlage A Overzicht van geïnterviewden	39
Bijlage B Elektronische bevraging	41
Bijlage C Overzicht van case studies	49
Bijlage D Logical framework analyse	59

Figuren

Figuur 1 Aantal positieve, negatieve en onontvankelijke projectaanvragen per oproep.....	12
Figuur 2 Steunpercentages per type aanvrager (2006-2012)	14
Figuur 3 Aantal projectaanvragen en goedgekeurde projecten per entiteit.....	14
Figuur 4 Ontwikkeling projectduur en -begroting in termen van aantal projectvoorstellen.....	15
Figuur 5 Aantal organisaties per project.....	16
Figuur 6 (Verwachte) impact van de projecten.....	22
Figuur 7 Financiering voor implementatietrajecten.....	23
Figuur 8 Beoordeling van de focus van het programma	28
Figuur 9 Motivatie van projectleiders om in te dienen.....	29
Figuur 10 Beoordeling modaliteiten	31
Figuur 11 Correlatie tussen selectiecriteria op basis van gehonoreerde projecten	32
Figuur 12 Gemiddelde score per criterium voor afgewezen en gehonoreerde voorstellen.....	33
Figuur 13 De mate van tevredenheid over.....	34

Tabellen

Tabel 1 Scoreroster TBM-programma	9
Tabel 2 Karakteristieken TBM-oproepen (periode 2006-2012).....	11
Tabel 3 Karakteristieken per type aanvrager (periode 2006-2012)	13
Tabel 4 Ontwikkeling van projectduur, -begroting en aantal partners projectvoorstellen.....	15
Tabel 5 Overzicht van het aantal projectparticipaties en de rol van betrokkenen.....	17
Tabel 6 Analyse resultaten en impacts van afgeronde gebaseerd op eindverslagen	25
Tabel 7 SWOT-analyse	35
Tabel 8 Responskarakteristieken enquêtes impactanalyse.....	41

Samenvatting

Het programma voor Toegepast Biomedisch Onderzoek (TBM), gestart in 2006, is een steunmaatregel van het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT) dat gericht is op een specifieke niche binnen het biomedisch onderzoek, namelijk het vergevorderd toepassingsgedreven onderzoek met een uitgesproken maatschappelijke toepasbaarheid, waarin de industrie niet of slechts beperkt geïnteresseerd is. De beperkte financieringsmogelijkheden voor dit type onderzoek en het feit dat potentiële nieuwe behandelingen of diagnostica de patiënt niet bereiken, vormen de belangrijkste aanleidingen voor het TBM-programma. Door middel van het financieren van dit type onderzoek beoogt het programma op lange termijn bij te dragen aan een verbetering van de Vlaamse volksgezondheid en patiëntenwelzijn.

Dit rapport presenteert de resultaten van een analyse van de impacts die het programma reeds heeft gerealiseerd en die in de toekomst nog te verwachten zijn. Op het moment van uitvoering van deze impactanalyse is ongeveer 40% van de projecten, gestart tussen 2006 en 2012, afgerond. Deze impactanalyse, uitgevoerd door de Technopolis Group, richt zich op vier aspecten, namelijk:

- Een analyse van het TBM-projectportfolio;
- Een inventarisatie van de resultaten, het gebruik en impact van de projecten;
- Een evaluatie van de werking, efficiëntie en effectiviteit van het TBM-programma;
- Een voorstel voor relevante indicatoren voor monitoring van het TBM-programma.

Er is gebruik gemaakt van verschillende onderzoeksmethoden: deskresearch op basis van documentatie over de missie, doelstellingen en werking van het programma, analyse van de gesteunde projecten, interviews met betrokkenen (programmacoördinatoren, projectleiders en experts), een elektronische enquête onder projectleiders en projectpartners en tenslotte een drietal gedetailleerde casestudies van afgeronde projecten.

Kenmerken van het TBM-programma

De belangrijkste kenmerken van projectvoorstellen en -aanvragers binnen het programma, zoals opgenomen in het TBM-besluit van 15 september 2006, zijn:

- Een projectvoorstel kan zowel worden ingediend door een Vlaams universitair ziekenhuis of een Vlaams ziekenhuis als door een consortium van aanvragers dat minstens een Vlaams universitair ziekenhuis of Vlaams ziekenhuis bevat, verantwoordelijk voor minimaal 10% van de totale begroting.
- Ook niet-Vlaamse non-profit O&O-actoren kunnen opgenomen worden als medeaanvrager, onder de voorwaarde dat de totale begroting van deze actoren niet meer dan 20% van de totale begroting bedraagt.
- Uitvoerende deeltaken kunnen worden uitbesteed aan onderaannemers (zowel bedrijven als O&O-actoren) waarbij de uitbesteding beperkt dient te blijven tot 30% van de begroting.
- De steun van een projectvoorstel bedraagt 100% van de kosten en kan alleen worden toegekend als er geen andere vorm van steun van de Vlaamse Overheid of ander financieringskanaal wordt ontvangen.

De projectbegroting ligt tussen de €250.000 en €1.000.000 en de projectduur bedraagt 2 tot 4 jaar.

Het projectenportfolio

Sinds 2006 zijn er van de 256 ingediende projectvoorstellen 66 gehonoreerd waarbij een totaal budget is toegekend van ruim €39 miljoen. Het gemiddelde honoreringspercentage komt hiermee uit op 28%. Dit percentage wijkt niet veel af van vergelijkbare steunkanalen in Vlaanderen en Nederland, maar gezien de toenemende omvang en duur van de projecten als gevolg van aanpassingen van het programma, zal bij een gelijkblijvend budget het aantal projecten dat gehonoreerd kan worden afnemen.

De universitaire ziekenhuizen/universiteiten zijn verantwoordelijk voor de coördinatie van 95% van de projecten en ontvangen ruim 90% van totale programmabudget. De UZLeuven/KULeuven neemt een belangrijke rol in het programma zowel qua aantal gehonoreerde projecten, de participatiegraad in het totaal aantal projecten als de toegekende subsidie. De door de andere drie universitaire ziekenhuizen/universiteiten ontvangen subsidie is van eenzelfde orde grootte. Overige universiteiten, perifere ziekenhuizen en hogescholen zijn maar beperkt succesvol gebleken in het aantal gehonoreerde voorstellen.

In totaal zijn er binnen de gesteunde projecten 33 verschillende organisaties betrokken, waarbij het merendeel (56%) van de projecten door slechts één organisatie uitgevoerd wordt. In veel gevallen betreft dit single-centered studies, waarbij meerdere onderzoeksgroepen van dezelfde organisatie betrokken zijn. Gemiddeld tellen de projecten 5,1 deelnemende onderzoeksgroepen, duren ze gemiddeld 40,9 maanden, bedraagt de gemiddelde toegekende begroting ruim €600.000 en worden er 91,5 mensmaanden ingezet.

Resultaten en impacts van de projecten

De meeste afgeronde projecten hebben de doelen op wetenschappelijk en technologisch vlak behaald. Als er problemen zijn, dan heeft dit veelal te maken met de inclusie van patiënten in het onderzoek. Dit lijkt het belangrijkste risico te zijn voor het al dan niet behalen van de projectdoelstellingen.

De wetenschappelijke producten worden door projectleiders vaak gezien als de directe en essentiële uitkomsten van de studies, ondanks het feit dat dit niet de primaire focus van het TBM-programma is. Om echte impact te kunnen behalen op de gezondheidszorg is de wetenschappelijke prestatie cruciaal.

Ruim 70% van de projecten heeft al resultaten toegepast in de praktijk of verwacht dit binnen 18 maanden te realiseren, meestal via een nieuwe diagnostiek of therapie in de klinische praktijk (hiermee duidelijk aansluitend bij de doelstelling van het programma), maar ook via spill-over effecten als richtlijnen, nieuwe infrastructuur (een nieuw opgezet laboratorium of behandellocatie), preventiemaatregel of beleidsrapport. Een belangrijke indicator voor succes van het programma betreft de mogelijkheden die ontstaan zijn om over te gaan naar implementatietrajecten waarvoor financiering gevonden kon worden dankzij de resultaten van de TBM-projecten. Dit omvat onder andere mogelijkheden voor breed opgezette latere fase klinische studies gericht op andere of grotere patiëntenpopulaties alsmede registratie trials.

De projecten hebben vooral impact op het niveau van de individuele patiënt; effecten op het niveau van het Vlaamse zorgsysteem als geheel zijn minder aantoonbaar gebleken. Dit lijkt overigens ook niet binnen de invloedssfeer van het TBM-programma te liggen. Er lijken nog voldoende mogelijkheden te liggen om de resultaten verder te verspreiden naar andere zorgaanbieders of toe te passen in andere onderzoekscentra, maar dit gebeurt niet vanzelfsprekend binnen de scope van de huidige projecten.

Omdat veel projecten nog niet zijn afgerond op het moment van analyse en het utilisatietraject dus nog niet gestart is en omdat het utilisatietraject van de afgeronde projecten nog niet geheel doorlopen is, zijn de utilisatiedoelstellingen op portfolioniveau nog niet behaald, alhoewel veel projecten wel actief bezig zijn met de toepassing. Ook

lijken er grote verschillen te zijn in opvatting over wat utilisatie precies inhoudt en wat de verwachtingen zijn (ook ten aanzien van de rol van het IWT in dit proces).

De werking van het programma

Er heerst grote eensgezindheid onder de onderzoekers over de belangrijkste doelstelling van het TBM-programma. Het programma moet onderzoeksprojecten steunen die meerwaarde creëren in diagnostiek en therapie met een directe toepasbaarheid; die een brug slaan tussen wetenschap en toepassing in de klinische praktijk; die een maatschappelijke finaliteit (utilisatie) hebben; die samenwerking in brede onderzoeksconsortia mogelijk maken; waarvoor geen kans is op financiering via klassieke kanalen; waarvoor voorlopig geen industriële interesse is. De focus van het programma is volgens hen goed en onderscheidend, al kan een aantal criteria wat scherper geformuleerd worden.

Het TBM-programma is uniek in Vlaanderen, er zijn weinig alternatieve kanalen voor overheidsfinanciering tenzij men kijkt naar andere bronnen van ‘investigator-initiated clinical research’. Het programma helpt Vlaanderen op de kaart te zetten op dit terrein.

Er is grote tevredenheid over de werking van het programma; de modaliteiten; de selectieprocedure en de communicatie. De randvoorwaarden (modaliteiten) van het programma zijn verbeterd ten opzichte van het begin van het programma, zoals de duur en het budget per project. Het blijft echter lastig om tijdens de selectieprocedure goede projecten te vergelijken met ook nog eens een relatief beperkt budget. Klinische studies krijgen een hogere impact als ze een internationaal karakter hebben, hiervoor is 20% van het budget voor een buitenlandse onderzoeksgroep soms te restrictief. Een verbeterpunt is het explicieter vermelden dat buitenlandse onderaannemers in de begroting van een Vlaamse partner niet meegerekend worden in de 20% steun voor buitenlandse partners. Een ander verbeterpunt is het vergroten van de aandacht voor de klinische toepassing in de selectieprocedure door (meer) experts uit de industrie toe te voegen aan de panels.

In vergelijking met Europese programma's is het voor onderzoekers een relatief ‘makkelijk’ programma, zowel qua communicatie, helderheid over de selectieprocedure als qua verslaglegging. Het programma heeft wel een sterke regionale focus en er lijken kansen te liggen voor onderzoekers om via het TBM-programma uiteindelijk ook aansluiting te vinden bij Europese en andere internationale initiatieven, simpelweg omdat het IWT niet alle goede voorstellen kan financieren.

Aanbevelingen voor de toekomst van het programma

Een vijftal aanbevelingen worden gedaan voor mogelijke verbetering van het functioneren van het programma:

1. Omdat het merendeel van de projecten door slechts één organisatie wordt uitgevoerd, en de uitkomsten vooralsnog veelal met name betrekking hebben op de direct betrokken patiënt, is het de vraag in hoeverre de uitkomsten van het onderzoek voor de Vlaamse gezondheidssituatie niet nog veel meer potentieel hebben. Bijvoorbeeld wanneer samenwerking met andere instellingen wordt gestimuleerd en vergroot, of de balans tussen de betrokkenheid van de instellingen in het programma wordt verbeterd, uiteraard met behoud van kwaliteit. Voor mogelijke verbeteringen aan het programma op dit vlak is het wel noodzakelijk om een analyse te maken van de oorzaken van de verschillen tussen de instellingen.
2. De projecten worden groter en duren langer. Het is nu niet altijd duidelijk of het IWT zoekt naar hoog-risico, innovatieve projecten of juist die projecten die een laag risicoprofiel hebben. Aangezien inclusieproblemen als belangrijkste risico worden aangemerkt, is het juist bij de dure, langlopende projecten van belang een goede risico-inschatting te maken. Het IWT en de experts zouden voldoende aandacht moeten (blijven) besteden aan risico's en de wijze waarop de aanvragers van

voorstellen met deze risico's om te gaan. Daarnaast zou het IWT nog duidelijker kunnen maken aan de aanvragers waar ze naar zoekt: innovatieve projecten (state-of-the-art) of juist projecten die vrijwel zeker tot toepassing en impacts op de gezondheid van patiënten leiden.

3. De verwachtingen ten aanzien van het utilisatietraject en de rol van het IWT hierin zijn niet bij iedereen helder en kunnen beter worden gecommuniceerd en gerapporteerd. Hoewel de onderzoekers geen extra ondersteuning bij dit traject van het IWT verwachten, zou meer duidelijkheid over de utilisatieverwachtingen kunnen leiden tot betere resultaten en duidelijkere rapportages. De meest logische rol van de onderzoekers in disseminatie is het verspreiden van de kennis binnen de wetenschappelijke gemeenschap. Het IWT zou daarnaast een rol kunnen spelen tijdens de utilisatie, zeker als er meerdere belanghebbenden zijn of stakeholders in beleid en politiek bijvoorbeeld. Een ander punt is dat het utilisatietraject volgt op de afronding van de studie, maar het contract met het IWT loopt door. Tegelijkertijd hebben de onderzoekers geen financiering meer voor utilisatieactiviteiten vanuit het IWT. Beschikbaarheid van financiering voor vervolgonderzoek blijkt dus een belangrijke factor te zijn voor het bereiken van die utilisatiedoelen.
4. Deze impactanalyse is gebaseerd op data en informatie van het IWT, de experts en de projectdeelnemers zelf. De basis van de analyse was de reconstructie van de doelenboom van het programma middels de logical framework analysis en de meest bruikbare indicatoren. Uit de data analyse is gebleken dat dit raamwerk in principe een goede leidraad biedt om de werking, prestaties en impacts van het programma in kaart te brengen. Overige informatie die in de toekomst van nut kan zijn voor een beter inzicht in de werking is bijvoorbeeld gerelateerd aan het aantal projecten dat op basis van het eindverslag 100% van de financiering heeft ontvangen; het aantal definitief afgesloten projecten (na de utilisatieperiode) en het aantal opvolgingsprojecten dat ook daadwerkelijk is gestart (dus niet alleen de kans die men ziet om iets te starten). Ook zou het zinnig zijn om te rapporteren over het aantal PhD trajecten en masterscripties die zijn behaald, omdat dit ook weer kan leiden tot utilisatie en verdere verspreiding van de opgedane kennis. Om een beter beeld te krijgen van de systematische impact van de projecten zou de verslaglegging ook meer kunnen focussen op het (mogelijke) bereik van de eventueel ontwikkelde diagnostiek of therapie; en de verkorting van ziekenhuisopname vanwege het resultaat.
5. Binnen de scope van deze impactanalyse vielen geen bevraging van de eindbegunstigden (patiënten, klinisch personeel, etc.). In de toekomstige opvolging van projecten, met name die wat langer geleden zijn afgesloten, zou hier ook ruimte voor gemaakt kunnen worden om zo beter inzicht te krijgen in de relatieve impact van de projecten voor de eindgebruikers en spill-over effecten. Het zou dan interessant zijn om te bekijken in hoeverre de aandacht van het IWT voor toegepaste biomedische wetenschappen heeft geleid tot een grotere aandacht van andere stakeholders (overheid, industrie, etc.) voor dit type onderzoek in Vlaanderen en in hoeverre het mogelijk heeft gewerkt als hefboom voor vervolgonderzoek en financiering.

Inleiding

Dit rapport presenteert de resultaten van een impactanalyse van het TBM-programma, uitgevoerd door de Technopolis Group in de periode februari tot en met augustus 2013. Het rapport heeft tot doel het IWT te informeren over de resultaten en impacts die het programma reeds heeft gerealiseerd en die in de toekomst nog te verwachten zijn. Tevens bekijkt het de werking van het programma en worden aanbevelingen gedaan tot verbetering hiervan.

Achtergrond en doelstelling van de impactanalyse

In het bestek voor de opdracht¹ is het doel van de impactanalyse beschreven als het uitvoeren van een resultaat-, effect- en impactmeting op basis van het portfolio van TBM-projecten. Binnen de opdracht zijn vier onderdelen onderscheiden, namelijk.

- Een analyse van het portfolio van TBM-projecten;
- Een inventarisatie en analyse van de resultaten, het gebruik en diffusie en impact van de onderzoeksprojecten;
- Een evaluatie van de werking, efficiëntie en effectiviteit van het TBM-programma en (internationale) positionering (inclusief additionaliteitsstudie);
- Een voorstel voor relevante indicatoren voor de opvolging van resultaten en impacts van het TBM-programma.

Op het moment van uitvoering van deze impactanalyse is ongeveer 40% van de projecten, gestart tussen 2006 en 2012, afgerond. Bij een aanzienlijk deel van de projecten is nog geen sprake van utilisatie van de resultaten. De impactanalyse richt zich daarom niet alleen op de uiteindelijke resultaten en impacts, maar zeker ook op het gehele proces om tot utilisatie te komen en de verwachtingen ten aanzien van maatschappelijke waardecreatie.

Gebruikte onderzoeksmethoden

De impactanalyse is uitgevoerd door gebruik te maken van verschillende onderzoeksmethoden. Allereerst heeft er deskresearch plaatsgevonden op basis van documentatie over de missie, doelstellingen, opbouw en werking van het programma. Deze resultaten zijn gebruikt bij het opstellen van een kader voor monitoring en evaluatie van het programma, inclusief een voorstel voor indicatoren die de resultaten en impacts van het programma inzichtelijk maken. Tevens zijn gegevens van de gesteunde projecten geanalyseerd (o.a. projectvoorstellen en voortgangs- en eindverslagen) om een beter inzicht te krijgen in de breedte van het projectportfolio en de gerealiseerde resultaten en impacts. Ook hebben we ruim twintig interviews afgenomen, zowel face-to-face als telefonisch. Het betrof interviews met de coördinatoren van het TBM-programma bij het IWT, projectleiders van zowel afgeronde als nog lopende projecten en leden van panels van experts die verantwoordelijk zijn geweest voor de selectie van projecten. Bijlage A bevat een overzicht van alle geïnterviewden. Op basis van het deskresearch en de eerste bevindingen uit de interviews zijn twee enquêtes ontwikkeld: één voor projectleiders en één voor overige projectpartners. Deze enquêtes zijn door middel van een online survey uitgestuurd. In Bijlage B zijn de vragen van beide enquêtes opgenomen. Om een beter zicht te krijgen op de resultaten en impacts van het programma is een drietal casestudies

¹ IWT, offertevraag voor het inhuren van diensten betreffende het uitvoeren van een opdracht "Impactanalyse van het TBM-programma".

uitgewerkt en in het rapport geïntegreerd. De casestudies zijn opgenomen in Bijlage C. In Bijlage D is tenslotte een voorstel voor indicatoren opgenomen voor toekomstige opvolging van projecten.

Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd: hoofdstuk 1 geeft beknopte informatie over het TBM-programma, de aanleiding, doelstellingen, werking en verwachte uitkomsten. Hoofdstuk 2 geeft de analyse weer van het projectportfolio. In hoofdstuk 3 geven we een overzicht en analyse van de belangrijkste resultaten en impacts van de projecten die gesteund zijn in het programma. Hoofdstuk 4 evalueert vervolgens de werking van het programma als geheel. In hoofdstuk 5 presenteren we ten slotte conclusies van de impactanalyse en doen we aanbevelingen voor de toekomst van het programma.

1. Het TBM-programma

Het programma voor Toegepast Biomedisch Onderzoek (TBM), gestart in 2006, is een steunmaatregel van het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT) dat gericht is op een specifieke niche binnen het biomedisch onderzoek, namelijk het vergevorderd toepassingsgedreven onderzoek met een uitgesproken maatschappelijke toepasbaarheid, waarin de industrie niet of slechts beperkt geïnteresseerd is. Oorzaken voor deze beperkte interesse vanuit de industrie zijn onder andere de moeilijke octrooierbaarheid (door bijvoorbeeld het gebruik van geneesmiddelen waarvan het octrooi reeds verlopen is), (te) kleine patiëntenpopulaties of behandelingen die dermate patiëntspecifiek zijn waarvoor geen gestandaardiseerde producten ontwikkeld kunnen worden. Het programma behoort tot de steunmaatregelen van het IWT die gericht zijn op het verhogen van kennis bij kennisinstellingen, maar steeds met een vooruitzicht voor economische of maatschappelijk toepassingen op termijn². De beperkte financieringsmogelijkheden voor dit type onderzoek en het feit dat potentiële nieuwe behandelingen of diagnostica de patiënt niet bereiken, vormen de belangrijkste aanleidingen voor het TBM-programma. Door middel van het financieren van dit type onderzoek beoogt het programma op lange termijn bij te dragen aan een verbetering van de Vlaamse volksgezondheid en patiëntenwelzijn³.

1.1 Missie en doelstellingen

Het TBM-programma wenst op lange termijn bij te dragen aan de implementatie van nieuwe therapieën en diagnosetechnieken en beoogt een verbetering van het welzijn van patiënten en de volksgezondheid in het algemeen. Het TBM-programma heeft als belangrijkste doelstelling potentieel nieuwe behandelingen en diagnostica dicht bij de patiënt te brengen door het financieren van toepassingsgedreven biomedisch onderzoek.

1.2 Het TBM-besluit

Op 15 september 2006 heeft de Vlaamse Regering besloten⁴ het TBM-programma te financieren. Hierin zijn de karakteristieken voor het financieringskanaal opgenomen, de belangrijkste zijn:

- Een projectvoorstel kan zowel worden ingediend door een Vlaams universitair ziekenhuis of een Vlaams ziekenhuis als door een consortium van aanvragers (diverse Vlaamse non-profit actoren die zich bezighouden met onderzoek en ontwikkeling⁵) dat minstens een Vlaams universitair ziekenhuis of Vlaams ziekenhuis bevat (gezien de klinische focus van het programma), verantwoordelijk voor minimaal 10% van de begroting.
- Ook niet-Vlaamse non-profit O&O-actoren kunnen worden opgenomen als medeaanvrager, onder de voorwaarde dat de totale begroting van deze actoren niet meer dan 20 % van de totale begroting bedraagt.

² Andere IWT-programma's die zich richten op strategisch onderzoek zijn onder andere het programma voor Strategisch BasisOnderzoek (SBO), de doctoraatsbeurzen voor strategisch basisonderzoek, de innovatiemandaten (IM) en de Baekeland-mandaten (Jaarverslag IWT, 2012).

³ Gebaseerd op IWT Jaarverslag 2012 en beschrijving TBM-programma.

⁴ Besluit van de Vlaamse Regering voor de financiering van toegepast biomedisch onderzoek met een primair maatschappelijke finaliteit.

⁵ Onder andere universiteiten, hogescholen en onderzoeksinstituten.

- Uitvoerende deeltaken kunnen bij steunverlening worden uitbesteed aan onderaannemers (zowel bedrijven als O&O-actoren), waarbij de uitbesteding beperkt dient te blijven tot 30% van de begroting.
- De steun van een projectvoorstel bedraagt 100% van de kosten en kan alleen worden toegekend als er geen andere vorm van steun van de Vlaamse Overheid of ander financieringskanaal wordt ontvangen.

1.3 Verwachte uitkomsten

Het TBM programma heeft een aantal potentiële resultaten van de onderzoeksprojecten. Zo is de verwachting dat door het financieren van toepassinggedreven biomedische onderzoeksprojecten er een duidelijke meerwaarde voor de Vlaamse gezondheidssituatie optreedt. De verwachte directe resultaten van deze gefinancierde onderzoeksprojecten zijn:

- Een toename van (geïmplementeerde en/of gebruikte) nieuwe therapieën, diagnostica en/of specifieke preventie van een bepaalde ziekte door vertaling en uitwerking van wetenschappelijke bevindingen.
- Verbetering van bestaande behandelmethoden, diagnostica (sneller) en preventiemethoden.
- Een bijdrage aan de wetenschappelijke ‘state-of-the-art’.

Deze resultaten moeten op de langere termijn leiden tot de volgende impacts:

- Verbetering van de medische gezondheid van bepaalde patiëntengroepen;
- Een verbeterde Vlaamse gezondheidssituatie.

1.4 De werking van het programma

In het TBM-programma worden projecten geselecteerd en gefinancierd in jaarlijkse financieringsronden. Tijdens de looptijd worden de projecten gemonitord en uiteindelijk geëvalueerd wat leidt tot de definitieve bepaling van de projectsteun. Tenslotte wordt de utilisatieperiode gemonitord. Binnen de projecten wordt een breed scala van activiteiten ondersteund die bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie, diagnose of preventie van een bepaalde ziekte.

1.4.1 Selectie van projecten

Projecten komen alleen in aanmerking indien er aan elk van de volgende voorwaarden (de ‘fit’ binnen het programma) wordt voldaan:

- Het project omvat biomedisch onderzoek met als doel bij te dragen aan de ontwikkeling van een nieuwe **therapie, diagnose en/of specifieke preventie van een bepaalde ziekte**.
- Het onderzoek bevindt zich reeds **ver in het traject** van ontdekking naar toepassing en richt zich eerder op de **vertaling** en uitwerking van een wetenschappelijke bevinding naar een klinische toepassing dan op *de novo* kenniscreatie. Anderzijds situeert het project zich ook niet te ver in het traject van ontdekking naar toepassing: het bestaat niet uit implementatie-activiteiten, zonder dat hier nog onderzoek aan te pas komt.
- Het onderzoek heeft een duidelijke toepasbaarheid met een **meerwaarde** voor de **Vlaamse gezondheidssituatie**, met tenminste een positieve medische impact voor een bepaalde patiëntengroep.
- Op het ogenblik van indiening (of in de nabije toekomst) is er - omwille van een commerciële reden - nog **geen industriële interesse** in het project.

Projecten worden beoordeeld door colleges van externe deskundigen, bestaande uit Nederlandse en Vlaamse deskundigen. Projecten worden gewaardeerd aan de hand van het TBM-scorerooster op twee dimensies: wetenschappelijke kwaliteit en maatschappelijke utilisatieperspectieven. De volgende tabel geeft de huidige criteria van het scorerooster weer.

Tabel 1 Scorooster TBM-programma

Wetenschappelijke kwaliteit	Maatschappelijke utilisatieperspectieven
• W1. Focus van het project op de ontwikkeling van een nieuwe therapie, diagnose en of specifieke preventie van een welbepaalde ziekte; • W2. Situering van het project in het traject van ontdekking naar toepassing; • W3. Bijdrage tot de state-of-the-art/ wetenschappelijk belang; • W4. Relevantie van de wetenschappelijke benadering voor het behalen van de wetenschappelijke doelstellingen; • W5. Balans tussen risico's en haalbaarheid van de wetenschappelijke projectdoelstellingen; • W6. Kwaliteit projectplan en beheer; • W7. Competentie en infrastructuur.	• U1. Relevantie van het project voor het behalen van de utilisatiedoelstelling; • U2. Intrinsieke haalbaarheid van de utilisatiedoelstelling; • U3. Verwachte impact voor de individuele patiënt; • U4. Verwachte omvang van het maatschappelijk potentieel voor Vlaanderen; • U5. Afwezigheid industriële interesse; • U6. Kwaliteit en haalbaarheid van de utilisatie-aanpak; • U7. Competentie en track record naar transfer en utilisatie.

Bron: Handleiding TBM-programma (IWT, 2012).

1.4.1.1 Wijziging van de evaluatieprocedure door de jaren heen

In de eerste periode van het TBM-programma werd een preselectie en finale selectie uitgevoerd door één commissie van experts. Deze preselectie commissie van meer generieke experts werd tijdens de finale selectie aangevuld met meer specialistische experts. Door de grote en onverwachte heterogeniteit van de aangevraagde projecten bleek gedurende de loop van het programma dat de commissie van experts te groot moest worden om alle specialismen te kunnen beslaan. Daarom werd besloten in de tweede TBM-oproep (2007-2008) de specifieke vakexperts voorafgaand aan het college schriftelijk te raadplegen in plaats van tijdens het college zelf. Na de tweede evaluatieprocedure bleek dat het hoge aantal te evalueren dossiers voor één college een hoge tijdsdruk veroorzaakte, dat de schriftelijke adviezen van de vakexperts niet ten volle benut werden en dat een korte interactie met de aanvrager de evaluatie ten goede zou komen. Om die reden werd voor de derde selectieronde (2008-2009) voorgesteld verschillende expertencolleges op te stellen met de mogelijkheid tot mondelinge interactie met de aanvrager. In elk college werd in één selectieronde met consensus het scorerooster ingevuld en werden projecten gerangschikt op basis van hun globale score.

Ook is het scorerooster in de loop der jaren aangepast en verder verfijnd. Zo werd besloten de scoremogelijkheden voor de preselectie te beperken tot 3 mogelijkheden: “Geen belangrijke aandachtspunten”, “Belangrijke aandachtspunten” en “Onaanvaardbaar” om zo een efficiëntere preselectie mogelijk te maken. De bijdrage aan de ‘state-of-the-art’ in het domein van het project werd beter gekaderd binnen de positie tussen onderzoek en ontwikkeling. Ook werd de relevantie van het project en de haalbaarheid van de utilisatiedoelstelling belangrijker en werd er meer nadruk gelegd op de impact op de individuele patiënt. Tot slot wordt tegenwoordig ook de track record met betrekking tot voorgaande en/of lopende TBM-projecten gescoord.

1.4.2 Opvolging en verslaggeving

De aanvaardbare kosten en prestaties van een project worden bepaald bij de goedkeuring van het project. De uiteindelijke subsidie wordt bepaald op het einde van het project, op basis van de aanvaardbare kosten, verbonden aan de geleverde prestaties. Het is daarom belangrijk dat elke begunstigde vanaf de start van het project een behoorlijke registratie

doet van de geleverde prestaties in de context van het project. Naast de verslaggeving over de voortgang van het project, is de prestatietabel ook essentieel voor de financiële afwikkeling van het project. Een volledig financieel verslag is enkel nodig op het einde van het project. Om de zes maanden wordt een projectbarometer gevraagd. Op het einde van het project is er een belangrijk evaluatiemoment, met een inhoudelijke en financiële evaluatie. Het eindverslag omvat naast de prestatietabel en projectbarometer de volgende twee elementen:

- Een utilisatieverslag dat betrekking heeft op de vooruitzichten voor maatschappelijke utilisatie;
- Een financieel verslag dat betrekking heeft op de projectgerelateerde uitgaven inclusief de nodige bewijsstukken.

Op basis van het eindverslag en het financieel verslag stelt het IWT (mogelijk na een gesprek met de begunstigde) een afsluitverslag op en bepaalt het definitief de aanvaarde steun.

Alhoewel de uitvoering van het project daarmee is afgelopen, blijft de overeenkomst geldig, in het bijzonder met betrekking tot de utilisatie, tot het einde van het utilisatietraject.

1.4.3 Utilisatietraject

Het utilisatietraject start in principe op het einde van het IWT-project en duurt dan 5 jaar, zoals vermeld in de afsluitbrief. In de afsluitbrief worden ook de eventuele verdere verslagverplichtingen tijdens de periode na afloop van het project vastgelegd. Na het utilisatietraject wordt de opvolging definitief afgesloten.

2. Het projectenportfolio

Dit hoofdstuk presenteert de resultaten van een analyse van het portfolio van TBM-projecten. Allereerst wordt ingegaan op de karakteristieken van de oproepen tot het indienen van projectvoorstellen die tot nu toe hebben plaatsgevonden. Het betreft meer specifiek het aantal projecten dat gehonoreerd is, het toegekende onderzoeksbudget en het typen aanvragers dat bij de voorstellen betrokken is geweest. Hierna worden de gesteunde projecten in meer detail beschreven.

2.1 Projectoproepen

2.1.1 66 projecten gehonoreerd, het gemiddeld honoreringspercentage ligt op 30%

Sinds het begin van het programma zijn er in totaal acht⁶ oproepen tot het indienen van projectvoorstellen geweest, de laatste oproep (2012-2013) is buiten beschouwing gelaten omdat dat de projectselectie hiervan pas in het voorjaar van 2013 heeft plaatsgevonden. In Tabel 2 zijn de karakteristieken van de eerste zeven oproepen weergegeven.

Het IWT heeft sinds 2006 in totaal 256⁷ projectvoorstellen ontvangen, waarvan er 66 gehonoreerd zijn en een totaal budget is toegekend van ruim €39 miljoen. Het jaarlijks beschikbare budget voor het programma is in de loop der tijd toegenomen van €5 miljoen voor de eerste twee oproepen tot €6,8 miljoen voor de recente oproep.

Tabel 2 Karakteristieken TBM-oproepen (periode 2006-2012)

Oproep	Budget beschikbaar	Aantal ingediende voorstellen	Aantal ontvankelijke voorstellen	Aantal gesteunde projecten	Honoreringspercentage ⁸	Toegekend budget
2006-2007 I	€5 miljoen	23	19	9	47%	€4.993.050
2006-2007 II	€5 miljoen	38	38	9	24%	€5.000.000
2007-2008	€6 miljoen	42	42	11	26%	€5.992.206
2008-2009	€6 miljoen	32	27	11	41%	€5.972.394
2009-2010	€5,7 miljoen	45	40	9	23%	€5.700.000
2010-2011	€5,415 miljoen ⁹	45	42	8	19%	€5.414.998
2011-2012	€6,7 miljoen	31	30	9	30%	€6.699.998
Totaal	€39,815 miljoen	256	238	66	28%	€39.772.646

Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

Het percentage van het aantal positieve projectaanvragen ligt over alle oproepen op gemiddeld 28%. In termen van toegekende begroting van de gehonoreerde projecten ten

⁶ Voor de oproep 2006-2007 zijn twee budgetjaren (2006 en 2007) om begrotingstechnische redenen samengevoegd en als één oproep beschouwd met een gefaseerde indiening. In de analyses worden deze twee rondes echter als aparte oproepen bekeken, namelijk 2006-2007 I en 2006-2007 II).

⁷ In de tweede oproep (2006-2007 II) zijn tien voorstellen uit de eerste oproep in licht aangepast vorm nogmaals beoordeeld, deze zijn echter niet als nieuwe voorstellen in de analyses meegeteld.

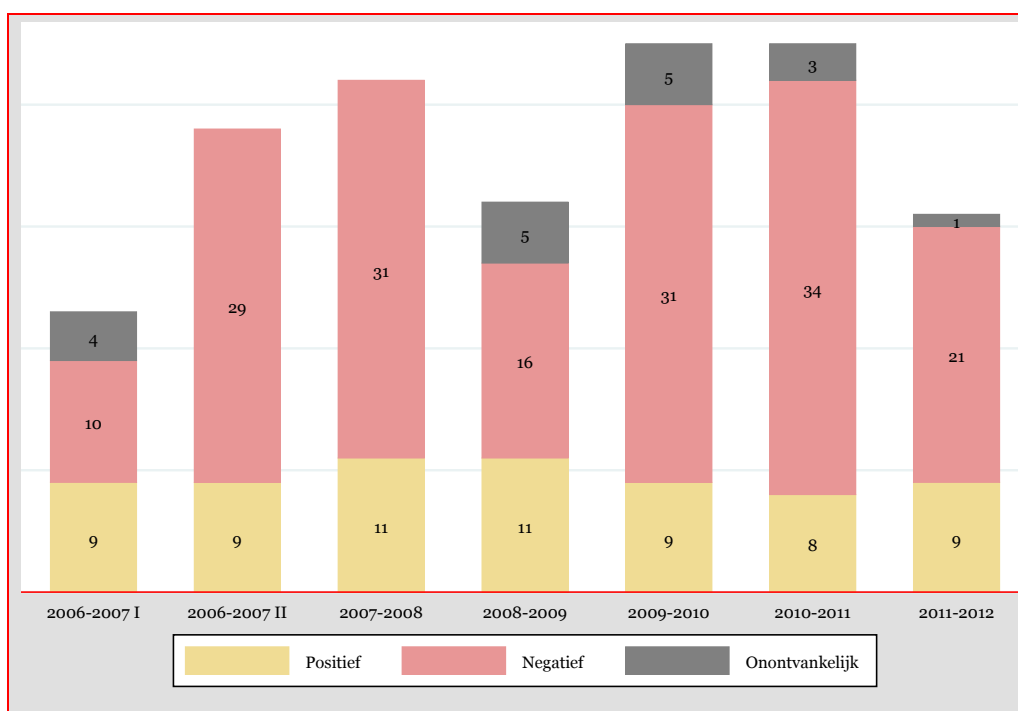
⁸ Bij de berekening van het honoreringspercentage is uitgegaan van het aantal ontvankelijk verklaarde projectvoorstellen.

⁹ In 2010 werd als gevolg van een budgetreductie van 5% het initiële budget van €5,7 miljoen met €285.000 verminderd.

opzichte van de totaal aangevraagde begroting ligt het percentage op 26%. De grafiek hieronder toont voor de zeven oproepen het aantal positieve, negatieve en onontvankelijke projectaanvragen. Dit honoreringspercentage wijkt niet veel af van die van vergelijkbare steunkanalen in Vlaanderen en Nederland, waaronder:

- Het programma voor Strategisch Basis Onderzoek (SBO): het gemiddelde honoreringspercentage over de afgelopen drie jaar betrof 25%¹⁰;
- Het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO); de gemiddelde slaagkans specifiek voor onderzoeksprojecten op het gebied van biologische en medische wetenschappen was de afgelopen drie jaar 34%¹¹;
- De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO): de afgelopen jaren lag het totale toekenningspercentage op 23%¹².

Figuur 1 Aantal positieve, negatieve en onontvankelijke projectaanvragen per oproep



Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

2.1.2 Universitaire ziekenhuizen/universiteiten ontvangen ruim 90% van het totale budget

Tabel 3 hieronder geeft over de periode 2006-2012 een uitsplitsing van het aantal projectaanvragen, het aantal onontvankelijke en gesteunde projecten en de hoogte van de ontvangen subsidie (als percentage van het totale budget) voor de volgende verschillende (typen) entiteiten: de vier universitaire ziekenhuizen/universiteiten, hogescholen, perifere ziekenhuizen, overige universiteiten en buitenlandse universiteiten¹³. De UZLeuven/KULeuven is verantwoordelijk voor verreweg het meeste aantal aanvragen en

¹⁰ Jaarverslagen IWT 2010, 2011 en 2012 (beschikbaar op www.iwt.be).

¹¹ Jaarverslagen FWO 2010, 2011 en 2012 (beschikbaar op www.fwo.be).

¹² Jaarverslag NWO 2012 (beschikbaar op www.nwo.nl).

¹³ Buitenlandse universiteiten kunnen geen projectvoorstellen als hoofdaanvrager indienen, maar kunnen wel als medeaanvrager in de aanvraag opgenomen worden.

het aantal gesteunde projecten; 34 van de 66 projecten worden gecoördineerd door een Leuvense onderzoeker. De verschillen tussen onderzoeksinstellingen kunnen verklaard worden door een aantal mogelijke redenen, zoals de kwaliteit van de voorstellen, de omvang van de organisatie, de ondersteuning bij het schrijven van een (succesvol) voorstel en de focus van de onderzoeksdomeinen in de instellingen.

Tabel 3 Karakteristieken per type aanvrager (periode 2006-2012)

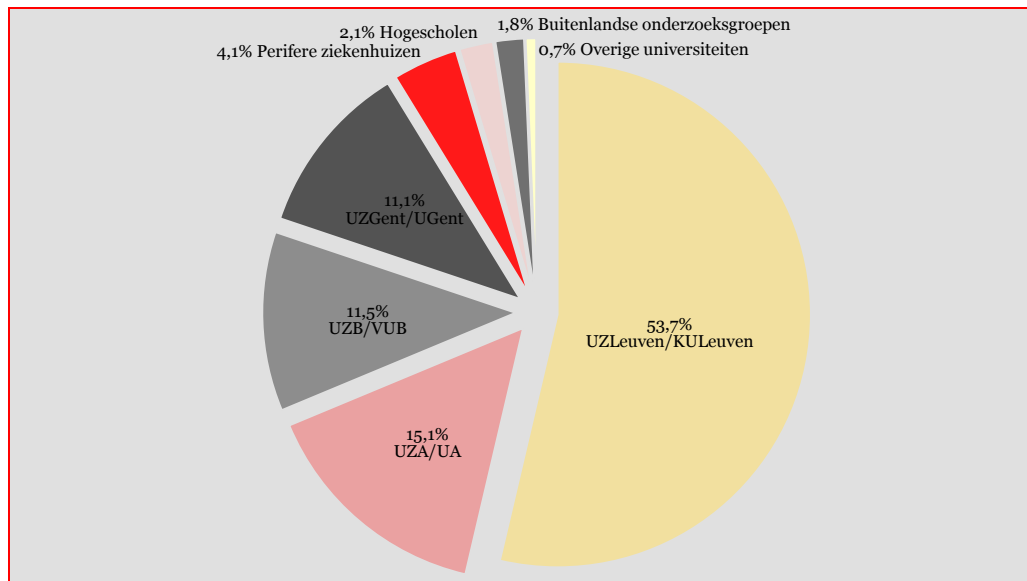
Aanvrager	Aantal ingediende voorstellen	Aantal ontvankelijke voorstellen	Aantal gesteunde projecten	Ontvangen subsidie als percentage van totale budget
UZLeuven/KULeuven	106	96	34	53,7%
UZGent/UGent	53	52	8	11,1%
UZA/UA	49	45	14	15,1%
UZB/VUB	25	23	7	11,5%
Hogescholen	11	10	2	2,1%
Perifere ziekenhuizen	9	9	1	4,1%
Overige universiteiten	3	3	0	0,7%
Buitenlandse universiteiten	-	-	-	1,8%
Totaal	256	238	66	100%

Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

Wat verder opvalt is dat terwijl de UZGent/UGent in verhouding tot de andere drie universiteiten/universitaire ziekenhuizen procentueel gezien minder voorstellen gehonoreerd krijgt, de ontvangen subsidie in dezelfde orde grootte is als van UZA/UA en UZB/VUB. Overige universiteiten zijn niet succesvol gebleken bij het honoreren van projectaanvragen (het betreft hier drie niet gehonoreerde voorstellen van de Universiteit Hasselt). Ditzelfde geldt, hetzij in iets mindere mate, voor de aanvragen van perifere ziekenhuizen en hogescholen, van dit type aanvragers zijn respectievelijk 1 en 2 aanvragen gehonoreerd.

Onderstaande grafiek (Figuur 2) geeft het gemiddelde steunpercentage per type aanvrager weer voor de periode 2006-2012. De vier universitaire ziekenhuizen/universiteiten ontvangen gezamenlijk ruim 91% van het totale budget. Door deelname in bijna twee derde van het aantal projecten, ontvangt de UZLeuven/KULeuven ruim de helft (53,7%) van het totale programmabudget.

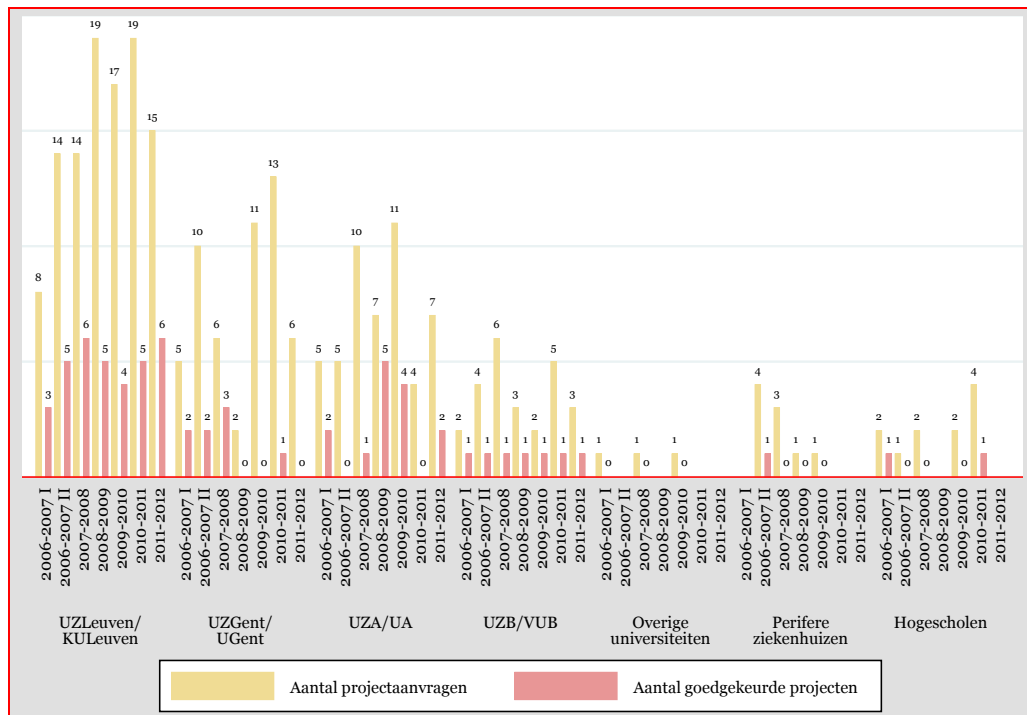
Figuur 2 Steunpercentages per type aanvrager (2006-2012)



Bron: Informatie TBM-steun IWT, analyse Technopolis Group (2013).

In Figuur 3 is het aantal projectaanvragen en gesteunde projecten per oproep en per entiteit weergegeven. Hierin wordt het verschil in het aantal aanvragen door de universitaire ziekenhuizen/universiteiten ten opzichte van andere typen aanvragers duidelijk. Voor het IWT zou het interessant kunnen zijn om de achtergrond van de verschillen tussen de aanvragen van de verschillende entiteiten verder te analyseren en het programma mogelijk toegankelijker te maken voor de achterblijvers, uiteraard met behoud van kwaliteit.

Figuur 3 Aantal projectaanvragen en goedgekeurde projecten per entiteit



Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

2.1.3 Projecten worden groter in omvang, tellen meer onderzoeksgroepen en duren langer

Onderstaande tabel (Tabel 4) toont de ontwikkeling van de projectduur, -begroting en het aantal partners van de ingediende voorstellen. Er is onderscheid gemaakt tussen de periode tot 2010 (de eerste vijf oproepen) en de periode na 2010 (de laatste twee oproepen). De raad van bestuur van het IWT besliste bij de lancering van de oproep van 2010-2011 om de maximale projectduur te verlengen tot 4 jaar (i.p.v. 3 jaar) en de maximale projectbegroting te verhogen tot €1.000.000 (i.p.v. € 750.000). De reden hiervoor was om ook klinische studies met een langere looptijd mogelijk te maken en om de aanvragers toe te laten voldoende kritische massa te verzamelen voor een correcte uitvoering van het project. Op alle aspecten is een duidelijk verschil waar te nemen: de projectvoorstellen zijn in omvang toegenomen in termen van duur, begroting en het aantal betrokken partners.

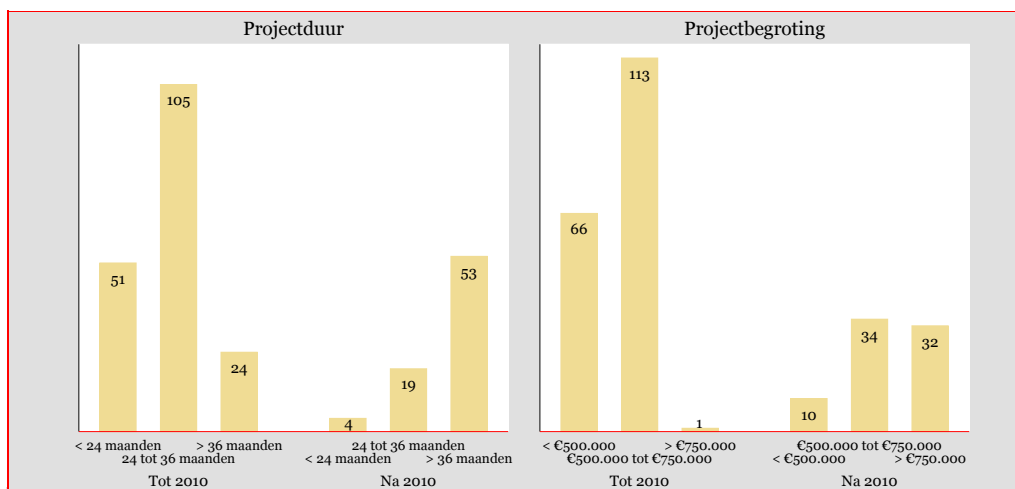
Tabel 4 Ontwikkeling van projectduur, -begroting en aantal partners projectvoorstellen

	Tot 2010	Na 2010
Gemiddelde projectduur	33,7 maanden	43,6 maanden
Gemiddelde projectbegroting	€548.386	€713.916
Gemiddeld aantal onderzoeksgroepen	4,2	5,7

Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

De volgende figuur (Figuur 4) laat de verdeling van ingediende projectvoorstellen zien op twee van deze aspecten: de projectduur en de -begroting. Uit de figuur blijkt dat indieners gebruik hebben gemaakt van deze aanpassingen van het TBM-programma. Van de 180 voorstellen die zijn ingediend tijdens de eerste vijf oproepen kende bijna 60% een projectduur tussen 24 en 36 maanden, voor de laatste twee oproepen is bijna 70% van de projecten langer dan 36 maanden. Wat betreft de begroting is ook waar te nemen dat de gemiddelde duur van de projecten is toegenomen: tijdens de laatste twee oproepen is de begroting ruim 40% van de projecten hoger dan €750.000. Als de trend dat de ingediende projecten in de toekomst in omvang toenemen doorzet, zal dit implicaties hebben voor het aantal voorstellen dat met gelijkblijvend budget gehonoreerd kan worden. Opvallend is dat terwijl de maximale duur van projecten tot 2010 gesteld was op 3 jaar er toch voorstellen in deze periode ingediend zijn die een langere duur kenden (24 van de 105 ingediende voorstellen). Dit geeft aan dat bij de aanvragers de wens voor langere projecten aanwezig was.

Figuur 4 Ontwikkeling projectduur en -begroting in termen van aantal projectvoorstellen



Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

2.2 De gesteunde projecten

Zoals eerder is aangegeven zijn er op dit moment 66 projecten binnen het TBM-programma gehonoreerd. Wanneer specifiek gekeken wordt naar de karakteristieken van deze projecten zijn de volgende observaties te maken.

2.2.1 Projecten duren gemiddeld 41 maanden en hebben een budget van ruim €600.000

De 66 gehonoreerde projecten duren gemiddeld 40,9 maanden, waarvan de gemiddelde toegekende begroting €602.615,80 bedraagt. Gemiddeld worden er binnen de projecten 91,5 mensmaanden ingezet.

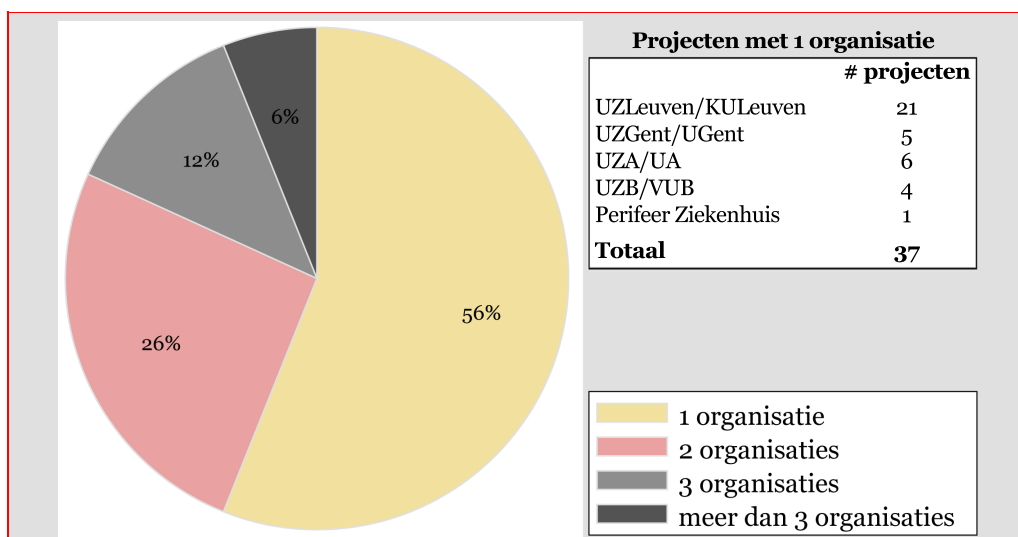
2.2.2 In totaal nemen 33 verschillende organisaties aan de projecten deel

Bij de uitvoering van de 66 gesteunde projecten zijn in totaal 33 verschillende organisaties betrokken. In Tabel 5 is per entiteit aangegeven bij hoeveel projecten ze in totaal betrokken zijn, ongeacht de rol in het project (coördinator, partner of onderaannemer).

2.2.3 Ruim de helft van de projecten uitgevoerd door een enkele organisatie

Gemiddeld zijn er per project 1,7 verschillende organisaties actief, waarbij het merendeel van de projecten (37 in totaal of 56%) door slechts één organisatie wordt uitgevoerd (zie Figuur 5), weliswaar gaat het vaak om verschillende onderzoeksgroepen, maar het betreft toch single-centered studies. Van deze projecten betreft het 21 keer UZLeuven/KULeuven. Van de 17 projecten die door twee organisaties worden uitgevoerd is 11 keer de UZLeuven/KULeuven betrokken in wisselende samenstelling met andere organisaties. Hieruit kan worden geconcludeerd dat binnen het TBM-programma veel wordt gedaan door slechts één universiteit, wat te verklaren valt uit de hoge kosten voor multi-center klinische studies. Het is echter de vraag in hoeverre andere organisaties uiteindelijk bereikt worden en of dit de meest geschikte manier is om samenwerking tussen de organisaties en verdere disseminatie van de resultaten van de projecten te bewerkstelligen. Overigens krijgen voorstellen die wel gericht zijn op instellingsoverschrijdende samenwerking een bonuspunt in de beoordeling en leidt het ontbreken van een diffusieplan tot minpunten. Er wordt dus al wel getracht samenwerking en disseminatie te bevorderen.

Figuur 5 Aantal organisaties per project



Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

In totaal zijn er binnen het programma 338 onderzoeksgroepen actief, de hoofden van 66 groepen treden op als coördinator, 264 groepen nemen als partner en in 8 gevallen als onderaannemer aan de projecten deel. Hiermee ligt het gemiddeld aantal onderzoeksgroepen per project op 5,1.

Tabel 5 Overzicht van het aantal projectparticipaties en de rol van betrokkenen

Entiteit	Totaal aantal project-participaties	Aantal keer in projecten betrokken als...		
		coördinerende onderzoeksgroep	overige onderzoeksgroep	onderaannemer
UZLeuven/KULeuven	40	34	123	2
UZGent/UGent	15	8	28	2
UZA/UA	17	14	39	-
UZB/VUB	10	7	22	-
Overige universiteiten	3	-	3	-
Perifere ziekenhuizen	12	1	29	1
Hogescholen	4	2	4	-
Buitenlandse onderzoeksgroepen	8	-	16	1
Bedrijven	2	-	-	2
Totaal	111	66	264	8

Bron: Informatie TBM-oproepen en projectendatabase IWT, analyse Technopolis Group (2013).

Naast het feit dat onderzoekers van de UZLeuven/KULeuven een aanzienlijk deel van de projecten coördineren, nemen Leuvense onderzoekers ook in een groot aantal (andere) projecten als partner deel; in 60% van de projecten (40 van de 66) is derhalve tenminste een onderzoeker van de UZLeuven/KULeuven betrokken. Voor de andere drie universitaire ziekenhuizen ligt dit percentage aanmerkelijk lager: in 26% van de projecten is een Antwerpse onderzoeker betrokken, in 23% een Gentse en in 15% een Brusselse.

2.2.4 Behoorlijke participatie perifere ziekenhuizen, aantal buitenlandse partners beperkt

In totaal nemen er 13 verschillende Vlaamse perifere ziekenhuizen en vier hogescholen deel aan TBM-projecten, hoofdzakelijk als partner. Het aantal buitenlandse partijen dat deelneemt aan projecten is relatief beperkt. In totaal betreft het zeven organisaties, waarvan er drie uit Nederland en één uit zowel Frankrijk, Groot-Brittannië, Spanje als Australië.

3. Resultaten en impacts van de projecten

Dit hoofdstuk gaat in op de resultaten en impacts die de projecten tot op heden opgeleverd hebben. Specifiek komen de volgende onderwerpen aan bod: ten eerste worden de resultaten van de projecten gepresenteerd inclusief de mate waarin de vooraf gedefinieerde doelstellingen behaald zijn. Ten tweede wordt de maatschappelijk waarde (langere termijn impacts) die de projecten (verwachten op te) leveren beschreven. Tenslotte wordt stilgestaan bij het traject na afloop van het project (het utilizatietraject). De bronnen op basis waarvan deze resultaten zijn verkregen zijn voornamelijk de voortgangs- en eindrapportages van de gehonoreerde projecten en de twee enquêtes onder projectleiders en –partners. Verder zijn gegevens uit de casestudies en interviews gebruikt ter illustratie van de resultaten.

3.1 Resultaten

In totaal is op het moment van deze impactmeting ongeveer de helft van het aantal projecten afgerond.

3.1.1 Wetenschappelijk doel veelal behaald, utilizatiedoelen in mindere mate

Op de vraag of de vooraf in het projectvoorstel geformuleerde projectdoelstelling bereikt is, wordt door de projectleiders gemengd geantwoord. Zo geeft een aanzienlijk deel aan het doel op wetenschappelijk en technologisch vlak behaald te hebben, al heeft men soms wel problemen om deze doelen te behalen. Wat betreft utilisatie zijn de doelen in veel gevallen in mindere mate bereikt. Dit is te verklaren uit het feit dat een groot aantal projecten nog niet is afgerond en dat bij de projecten die wel afgerond zijn het utilizatietraject nog loopt (verderop in dit hoofdstuk, in paragraaf 3.3, wordt uitgebreider ingegaan op het utilizatietraject).

3.1.2 Inclusie van patiënten meest voorkomende probleem bij het bereiken projectdoel

Het meest voorkomende (onvoorziene) probleem dat tijdens de uitvoering van de projecten opgetreden is, betreft de inclusie van patiënten binnen het onderzoek. Voor het uitvoeren van klinisch onderzoek en het ontwikkelen van een nieuwe diagnostiek of therapie, ben je als onderzoeker altijd afhankelijk van de beschikbaarheid van voldoende patiënten die vrijwillig aan het onderzoek deel wensen te nemen. De oorzaken die voor een moeilijke inclusie worden genoemd zijn erg verschillend. Zo wordt onder andere de concurrentie met andere (klinische) studies of nieuwe inzichten uit wetenschappelijk onderzoek dat elders verricht wordt opgevoerd, waardoor er alternatieven voor patiënten ontstaan zijn en de noodzaak om aan de TBM-studie deel te nemen beperkt wordt. Ook blijkt het in sommige gevallen moeilijk om patiënten te vinden die aan het juiste profiel voldoen. Tevens besluit een deel van de kandidaat studiepatiënten voor dergelijk onderzoek na ‘informed consent’ (het proces dat gevolgd dient te worden alvorens een gezondheidsinterventie op een persoon uitgevoerd mag worden) uiteindelijk toch niet aan het onderzoek deel te nemen. Ook de beperkte hoeveelheid tijd beschikbaar voor de inclusie en wisselende samenstelling van het onderzoeksteam worden als oorzaken genoemd in het inclusieproces. Bij een aantal projecten bleek dat hierdoor het vooraf beoogde aantal patiënten niet behaald kon worden, waardoor het onderzoek vertraging heeft opgelopen.

Het is echter de vraag of een deel van deze problemen niet aan het begin van het onderzoek reeds te overzien zijn. De haalbaarheid van het onderzoek is een van de selectiecriteria en er wordt een fall-back scenario gevraagd waarin aangegeven wordt hoe met mogelijke risico's omgegaan wordt. Desalniettemin zou het jammer zijn als projecten hun potentie door inclusieproblemen niet kunnen waarmaken terwijl andere projecten wel het verschil hadden kunnen maken maar niet gefinancierd konden worden. Het kan wenselijk zijn het criterium aangaande de haalbaarheid van het onderzoek, in termen van

de beschrijving hoe mogelijke risico's (o.a. problemen die kunnen optreden met betrekking tot het includeren van patiënten) worden geadresseerd, nog zwaarder te laten wegen in de selectie. Een nadeel hiervan is dat risicovolle projecten waarschijnlijk minder snel gefinancierd worden. Dit is een strategische overweging voor het IWT: wil het meer zekerheid dat impacts ook behaald worden, of wil het juist kans geven aan risicovolle projecten die nergens anders gefinancierd kunnen worden, maar met een minder grote kans op succesvolle impacts. In beide gevallen is een gedegen risico inschatting en analyse, ook als het gaat om inclusie van patiënten, nodig om deze beoordeling te kunnen maken.

3.1.3 Wetenschappelijke producten vaak gezien als de directe uitkomsten

Tijdens de interviews met projectleiders kwam op de vraag wat de directe uitkomsten en resultaten van de projecten zijn, veelvuldig het antwoord dat dit de geëigende wetenschappelijke outputs zijn, namelijk wetenschappelijke publicaties, dissertaties, en presentaties en overige bijdragen aan conferenties. Ook al is dit niet de primaire focus van het TBM-programma, onderzoekers geven toch vaak aan dat, wil je 'echte' impact op de gezondheidszorg kunnen bereiken, de wetenschappelijke prestatie essentieel is. Opname in een richtlijn geschiedt eerder als de onderzoeksresultaten zijn gepubliceerd in een tijdschrift dat een hoge impact heeft.

Dit type output (wetenschappelijke prestatie) wordt echter minder frequent gerapporteerd. Dit heeft te maken met de bewuste keuze om hier in het in het gehanteerde rapportageformat niet expliciet naar te vragen, de wetenschap dat het IWT naar deze gegevens niet op zoek is, of de afwezigheid van deze output.

Aan het einde van dit hoofdstuk (in paragraaf 3.4) is een overzichtstabel opgenomen die laat zien wat er over de reeds afgeronde projecten is beschreven in de eindverslagen voor wat betreft de resultaten en impacts. De tabel maakt duidelijk dat maar een klein gedeelte van de projecten concreet rept over directe meer wetenschappelijke resultaten, (niet-) wetenschappelijke publicaties, presentaties op congressen of posterpresentaties en patentaanvragen.

3.1.4 Resultaten van ruim 70% van de projecten toegepast of verwacht binnen 18 maanden

Ruim een derde van het aantal respondenten op de beide enquêtes geeft aan dat de resultaten na afloop van het project al toegepast zijn in de praktijk; nog eens 40% geeft aan dat een dergelijke toepassing in voorbereiding is. Bij ongeveer de helft van de deze groep is de verwachte termijn waarop toepassing zal plaatsvinden niet langer dan 18 maanden.

Een van de belangrijkste doelstellingen van het programma is om bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën, diagnostica en/of specifieke preventie van een ziekte. Volgens ruim 90% van de onderzoekers is een nieuwe diagnostiek of therapie reeds in de klinische praktijk toegepast of is de verwachting dat dit gerealiseerd zal worden. Deze resultaten sluiten hiermee goed aan bij de geformuleerde doelstelling. Spill-over effecten die tevens worden genoemd zijn dat de resultaten zijn opgenomen in een richtlijn (dit wordt door 20% van de onderzoekers aangegeven), in een nieuwe infrastructuur (dat wil zeggen een nieuw opgezet laboratorium of behandellocatie) (16%), als preventiemaatregel of beleidsrapport (beiden 14%). Ook worden de resultaten, hetzij in mindere mate, toegepast of zullen ze worden toegepast in een nieuwe database (12%) of in het curriculum van het medisch onderwijs (8%).

De eindverslagen laten, zo blijkt uit de overzichtstabel in paragraaf 3.4, een groot aantal concrete resultaten zien in de vorm van nieuwe diagnostiek of verbetering van bestaande en nieuwe therapieën. Enkele projecten hebben er echter toe geleid dat de (mogelijke) therapie of diagnose onwerkbaar bleek of geen verbetering opleverde ten opzichte van de huidige standaard. Dit is vervolgens gecommuniceerd naar artsen en/of opgenomen in richtlijnen. Tevens geven enkele succesvolle projecten aan een duidelijke bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van infrastructuur en de opleiding van medisch personeel. In deze context kunnen de ontwikkeling van een nieuw laboratorium of een nieuwe database, de uitbreiding van een team voor screening en de opzet van een behandellocatie worden genoemd. Ook werden nieuwe technieken ontwikkeld die bruikbaar zijn in klinische trials

of de klinische praktijk. Bijdragen aan de opleiding van personeel vindt plaats via opleidingen aan klinici. Dit wordt expliciet genoemd in een aantal eindverslagen. De projecten die niet direct bijdragen aan opleidingen, zorgen voor disseminatie van de resultaten naar klinici via andere kanalen, zoals congressen, folders en direct contact.

De eindverslagen van de afgeronde projecten zijn daarmee in lijn met de uitkomsten van de enquêtes: ook hier blijkt dat in een aantal gevallen nieuwe diagnostiek of therapieën ook al zijn toegepast in de praktijk, zijn opgenomen in een richtlijn of protocol of tot een nieuw protocol/richtlijn hebben geleid. Samengevat blijkt concreet uit de verslagen dat de projecten ertoe hebben geleid dat een nieuwe behandelings- of diagnosemethode is ontwikkeld of uitgebreid of dat de effectiviteit (of onwerkzaamheid) van een bestaande behandeling of therapie is aangetoond. Enkele projecten geven aan dat de ontwikkelde behandeling of diagnostiek ook al is toegepast in de praktijk en dat de resultaten hebben geleid tot een nieuwe richtlijn of de aanpassing van bestaande richtlijnen.

Voorbeeld van resultaten van een project: de AML casus

Acute myeloïde leukemie (AML) komt in Vlaanderen voor bij 2-3 personen op 100.000 inwoners. Meer dan de helft van alle patiënten met AML is 60 jaar of ouder. AML is een levensbedreigende ziekte die zonder behandeling na gemiddeld 3 maanden fataal is. Hoewel behandeling met chemotherapie bij het grootste gedeelte van de patiënten aanslaat en resulteert in remissie (dit is het moment waarop de leukemie niet meer in het lichaam kan worden aangetoond), komt bij ongeveer 75% van de patiënten de ziekte binnen 2 jaar terug waarna de overlevingskansen zeer gering zijn. Hierdoor ligt de overlevingskans van AML binnen vijf jaar lager dan 25%. De ontwikkeling van een nieuwe therapie die terugkeer van kanker kan voorspellen en voorkomen zou de overlevingskansen voor AML patiënten significant vergroten. De huidige meest gebruikte vorm van behandeling om herval van AML te voorkomen – allogene stamceltransplantatie – is niet geschikt voor veel AML patiënten van 60 jaar en ouder en heeft toxische bijwerkingen. Gezien het hoge percentage AML patiënten in de leeftijdscategorie 60+ is er dus een grote vraag naar een nieuwe (immuno)therapie die werkzaam is ongeacht de leeftijd.

Het project, geleid door prof. Berneman aan de Universiteit Antwerpen, richtte zich op de ontwikkeling van een nieuwe therapie om de terugkeer van kanker te voorkomen bij patiënten waarbij sprake is geweest van remissie. Daarnaast is in de studie de waarde van het *WT1* mRNA als biomarker om AML herval vroegtijdig te kunnen voorspellen. **Als resultaat is het genezende potentieel van de therapie aangetoond en de kracht van *WT1* als biomarker voor de klinische werkzaamheid duidelijk gebleken.**

Een uitgebreide beschrijving van deze casus is opgenomen in Bijlage C.1.

3.1.5 Toepassing door andere zorgaanbieders lijkt tot de mogelijkheden te behoren

Bijna de helft van de projectleiders geeft aan dat de resultaten reeds toegepast worden door andere zorgaanbieders. Ruim tweederde van hen ziet in het algemeen mogelijkheden voor toepassing zowel binnen als buiten Vlaanderen. Ook in de eindverslagen wordt meestal de mogelijkheid genoemd van uitbreiding van de toepassing in de klinische praktijk in Vlaanderen of internationaal. Het is echter niet geheel duidelijk geworden in hoeverre dit momenteel al gebeurt, zeker gezien het feit dat veel projecten single-centered studies betreft waarbij toepassing door andere centra niet vanzelfsprekend binnen de scope van de projecten valt (zie hoofdstuk 2).

De projecten die er nog niet in geslaagd zijn toepassingsmogelijkheden te concretiseren geven hiervoor in de enquêtes, naast het eerder besproken inclusieprobleem, de volgende redenen (knelpunten) aan: de resultaten zijn nog geblindeerd, waardoor deze nog niet bekend gemaakt kunnen worden of het feit dat er een lange tijd nodig is alvorens een nieuwe therapie geregistreerd kan worden en kan worden toegepast in de praktijk.

3.1.6 Incidenteel contact met bedrijfsleven, interesse over algemeen gelijk gebleven

In de projecten is er over het algemeen veel contact met andere onderzoekers, klinici en patiënten. In sommige gevallen loopt het contact met patiënten via patiëntenverenigingen of familie, afhankelijk van de patiëntengroep.

Daarnaast is een aantal projecten bezig met de ontwikkeling van een product in samenwerking met het bedrijfsleven. Enkele projecten rapporteren dat zij contact hebben met het bedrijfsleven en/of techtransfer, bijvoorbeeld via samenwerkingsverbanden, in onderhandeling over samenwerkingsovereenkomsten of de productie van producten of

instrumenten. Ook is er een project dat de mogelijkheid voor een spin-off onderzoekt en is er in sommige gevallen getracht vergoeding te bewerkstelligen door verzekeraars of is er een patent aangevraagd en mogelijk al verkregen.

De meeste projecten geven echter aan dat de interesse van het bedrijfsleven niet groter is geworden en dat patentaanvraag niet nodig is, omdat de data openbaar is of patenten reeds zijn verlopen.

3.2 Maatschappelijke waarde (langere termijn impacts)

3.2.1 Impact voornamelijk op het niveau van de individuele patiënt

Uit Figuur 6 blijkt dat de projectleiders en partners verwachten dat het grootste effect van hun onderzoek betrekking heeft op de individuele patiënt, zowel de gezondheidssituatie als levenskwaliteit. Hiermee wordt duidelijk dat het programma een bijdrage levert aan de verbetering van de door patiënten ervaren zorg. Dit wordt door de projectleiders ook als de belangrijkste impact van het programma gezien. De effecten die hieraan bijdragen zijn de verhoogde effectiviteit en beschikbaarheid van een nieuwe therapie, diagnostiek en preventiemaatregel.

De eindverslagen beschrijven ook de impacts van de projecten op het moment van afronding. De meeste projecten noemen een directe impact op de levenskwaliteit van de patiënt, bijvoorbeeld door betere diagnostiek, verhoogde veiligheid van de behandeling, personalisering van de behandeling en verminderde last van de behandeling. Ook trad in een aantal gevallen kostenbesparing op en werd de opgedane kennis gebruikt in nieuw onderzoek of in het onderwijs.

Voorbeeld van impacts van een project: de ernstig astma casus

Een nieuwe behandeling tegen ernstig astma, ontwikkeld binnen het project geleid door prof. Brusselle aan het Universitair Ziekenhuis Gent, waarbij gebruik gemaakt wordt van azythromycine (een antibioticum waarvan het patent verlopen is) biedt voor de patiënten uitzicht op een betere kwaliteit van leven en zal verder bijdragen aan een verlaging van de totale astmagerelateerde ziektekosten. Want hoewel deze doelgroep maar een klein percentage beslaat van de totale populatie astmapatiënten in Vlaanderen, representeren ze een groot gedeelte van astma gerelateerde ziektekosten door regelmatige spoedeisende hulp en ziekenhuisopnamen. Minstens de helft van de hospitalisatiekosten is het gevolg van ongecontroleerd ernstig astma. Daarnaast zijn patiënten met ernstig astma gemiddeld tussen de 40 en 50 jaar oud. Bij gebrek aan controle van het ziektebeeld ontstaan hierdoor aanvullende indirecte kosten door werkverzuim of zelfs het verliezen van werk en invaliditeit. Een nieuwe behandeling zal bijdragen aan het reduceren van deze directe en indirecte economische kosten; azithromycine is 100 keer goedkoper dan omalizumab (een van twee huidige behandelmethoden): de kostprijs van azithromycine bedraagt immers slechts 180 euro per patiënt per jaar behandeling.

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat behandeling met azithromycine van patiënten met ongecontroleerd astma leidt tot minder en minder ernstige astma exacerbaties (dit is een acute verergering van astma waarbij een van de volgende acties noodzakelijk is: ziekenhuisopname, bezoek aan de spoedeisende hulp, dringend ongepland bezoek aan een arts of behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica). **Hierdoor wordt de kwaliteit van leven van deze patiënten vergroot en hebben ze minder vaak behoefte aan acute behandeling in een ziekenhuis. Dit najaar zullen deze resultaten ook door de European Respiratory Society (ERS) meegenomen worden in het opstellen van nieuwe richtlijnen voor ernstig astma.**

Deze nieuwe effectieve behandelmethode wordt nu al gebruikt in Vlaanderen, maar zou in de toekomst ook buiten Vlaanderen selectief opgenomen kunnen worden in de medische gemeenschap voor de behandeling van patiënten met ernstig astma, hiertoe is in meerdere peer-reviewed internationale wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd.

Een uitgebreid verslag van het project is te vinden in Bijlage C.2.

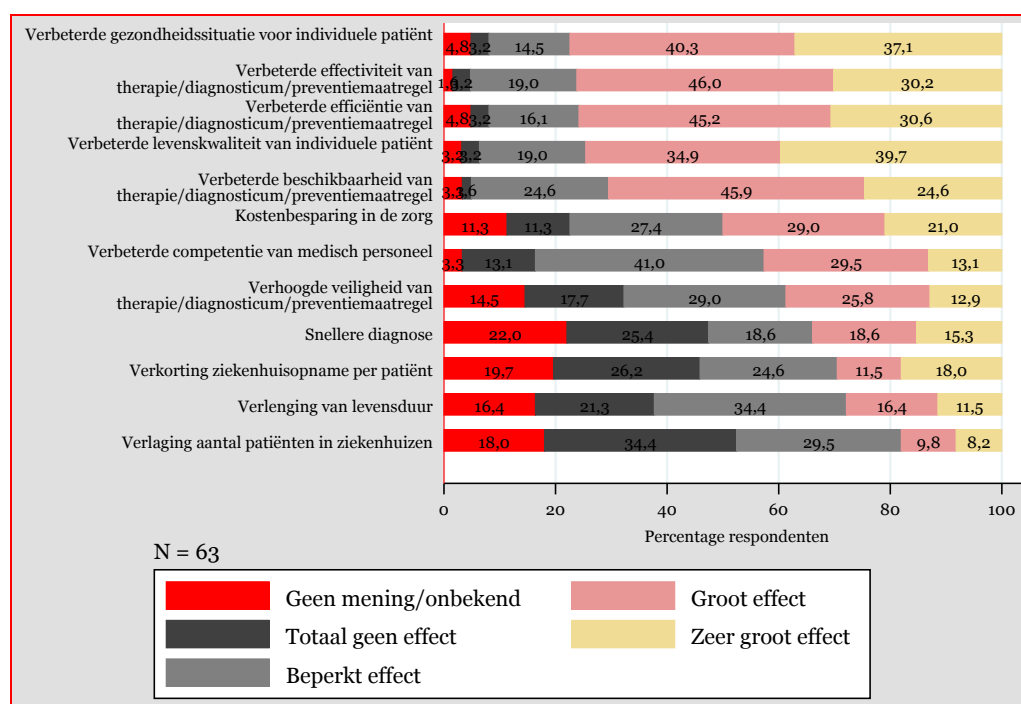
3.2.2 Impact op zorgsystemen minder aantoonbaar

Buiten de verbeterde efficiëntie van nieuwe toepassingen zien de projectleiders en partners een wat beperkter effect op het niveau van het zorgsysteem, met name de verkorting van de ziekenhuisopname, verlenging van de levensduur en verlaging van het aantal patiënten in ziekenhuizen. In de eindrapporten van de afgeronde projecten worden echter als uiteindelijk maatschappelijk effect een verbeterde gezondheid, een verlenging van de

levensduur en een verhoogde levenskwaliteit wel genoemd. Echter komen deze effecten tot stand door een betere diagnostiek en behandeling, een verhoogde veiligheid van de behandeling, een betere preventie van bijvoorbeeld terugval bij kanker en betere afstemming van behandeling op de individuele patiënt. Bij enkele onderzoeken wordt ook kostenbesparing van de therapie of diagnose benoemd ten opzichte van de huidige behandelmethoden, die ten goede kan komen aan de patiënt of aan zorgverzekeringen.

Het gehele programma overziend is een systematische impact op de Vlaamse gezondheidssituatie moeilijk aan te tonen. Dit lijkt overigens ook niet binnen de invloedssfeer van het TBM-programma te liggen.

Figuur 6 (Verwachte) impact van de projecten

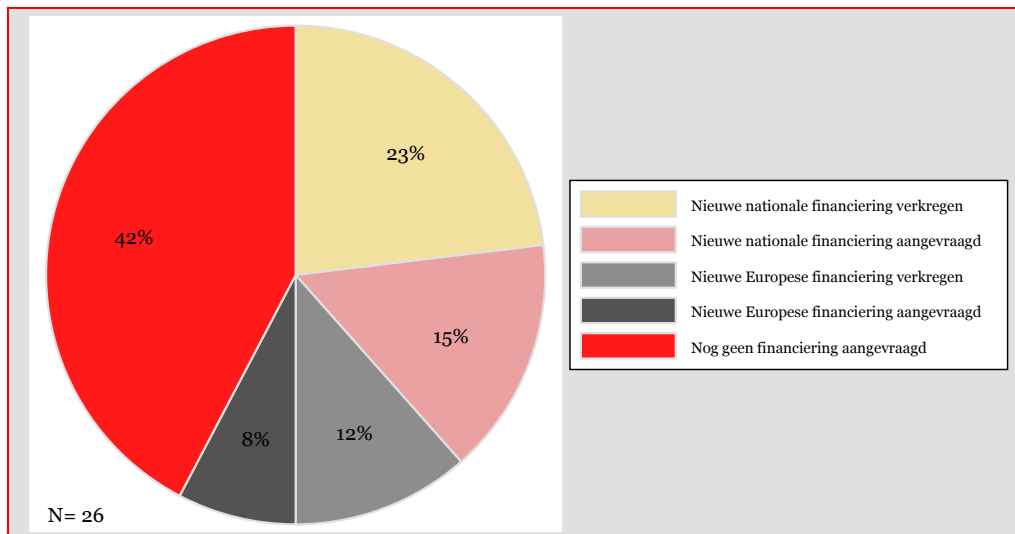


Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

3.2.3 Projectresultaten leiden tot latere fase klinische studies

Enkele projecten rapporteren in het eindverslag dat het project heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe techniek die ook in ander onderzoek toegepast kan worden. Bovendien worden de resultaten vaak gebruikt als input voor ander onderzoek. Door bijna alle projecten worden dan ook vele mogelijkheden voor implementatietrajecten (dat wil zeggen latere fase klinische studies of meer toepassingsgericht onderzoek) genoemd. Daarbij wordt soms aangegeven dat financiering hiervoor is aangevraagd of reeds is verkregen (zie Figuur 7).

Figuur 7 Financiering voor implementatietrajecten



Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

In veel van deze implementatietrajecten wordt dezelfde soort therapie, diagnose of preventiemaatregel getest bij een andere of grotere patiëntenpopulatie. In veel eindverslagen worden opvolgende breed opgezette klinische studies genoemd, wat een indicatie is dat TBM inderdaad translationeel onderzoek stimuleert dat de ontwikkeling naar de praktijk verder brengt. Wel wordt vaak aangegeven dat de vervolgstudie nodig is omdat de doelstelling niet behaald is in de tijd die voor het project stond.

Voorbeeld impact van een project: in vitro maturatie casus

Het onderzoek geleid door prof. Smits aan de Universitair Ziekenhuis Brussel, richtte zich op een innovatieve reproductietechniek voor mensen: in vitro maturatie (IVM). Het doel was om deze behandelingsmethode verder te ontwikkelen, zodat er een beter alternatief ontstaat voor in vitro fertilisatie (IVF), de gangbare methode. Bij IVF dient de vrouw voor de behandeling gestimuleerd te worden met hormonen om de groei van follikels in de eierstokken te bevorderen. Aan deze hormoonbehandeling kleven verschillende nadelen, zo kunnen vrouwen het Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS) ontwikkelen, wat zelfs levensbedreigend kan zijn, kan er verstoring optreden van het normale aantal chromosomen in de eicellen en is er verhoogde kans op aangeboren misvormingen. Verder is deze behandeling erg duur. Bij IVM hoeven vrouwen geen hormoontherapie meer te ondergaan, maar worden rijpen de eicellen in het laboratorium waarna ze worden teruggeplaatst.

De therapie is reeds toepasbaar en richt zich op vrouwen die bij een IVF-behandeling (mogelijk) OHSS ontwikkelen, in het bijzonder wanneer het de ernstige levensbedreigende vorm betreft. Dit zou jaarlijks neerkomen op ongeveer 90 patiënten in België. Daarnaast zou IVM bij alle vrouwen toegepast kunnen worden die een reproductietechniek zoeken met een minder hevige stimulatiebehandeling, die minder bijwerkingen geeft en tevens een (mogelijke) kostenbesparing. Uit berekening is gebleken dat de kosten voor medicatie en klinische opvolging door deze techniek sterk gereduceerd worden (geraamd op 20 à 30% besparing van de huidige kosten).

Op dit moment zijn er reeds 10 kinderen geboren en nog een 30-tal doorgaande zwangerschappen met IVM bereikt. Hierbij is ervaring opgebouwd met het terugplaatsen van embryo's bij de patiënt. Eventuele complicaties zijn geregistreerd maar kwamen minimaal voor.

Meer informatie over het project is te vinden in Bijlage C.3.

3.3 Het utilisatietraject

Het merendeel van de projecten heeft de vooraf gedefinieerde utilisatiedoelen nog niet bereikt. Dit is conform verwachting en te verklaren uit het feit dat nog niet alle projecten zijn afgerond en het utilisatietraject dus nog niet gestart is of het utilisatietraject van de afgeronde projecten nog niet geheel doorlopen is.

3.3.1 Groot verschil in opvatting over wat utilisatie precies inhoudt

Bij bestudering van de eindverslagen, gesterkt door de interviews is duidelijk geworden dat er verschillende percepties zijn over wat precies onder utilisatie verstaan dient te worden. Sommige onderzoekers hebben het voornamelijk over disseminatie van de resultaten in de academische wereld, anderen zien dit als de verdere toepassing en verbreding naar andere zorginstellingen ter verbetering van de gezondheidssituatie. De rapportages over het utilisatietraject van de projecten verschillen dan ook aanzienlijk in niveau van detail. Bij sommige projecten wordt duidelijk aangegeven welke stappen genomen zijn of zullen worden om toepassing in de klinische praktijk te realiseren. Andere projecten richten zich enkel op de disseminatie van resultaten in de wetenschappelijke wereld en/of de klinische praktijk. Ook zijn er eindverslagen van projecten waarin wordt aangegeven dat mogelijkheden bestaan voor toepassing van de resultaten in de praktijk, maar worden geen specifieke acties benoemd die door de onderzoekers gedaan worden om dit uiteindelijk te bereiken.

Redenen die genoemd worden voor het niet behalen van de utilisatiedoelstellingen zijn met name een gebrek aan financiering voor vervolgonderzoek.

3.3.2 Over het algemeen weinig behoefte aan extra ondersteuning van het IWT

Op de vraag of de projectleiders na afloop van het project extra ondersteuning wensen van het IWT om de resultaten verder te verspreiden antwoordt driekwart deze behoefte niet te hebben. Dit is in lijn met de rol en taak van het IWT die niet gericht is op verdere vertaling van de onderzoeksresultaten naar de praktijk. De projectleiders die echter aangeven dat ondersteuning van het IWT wel wenselijk is, zien deze ondersteuning in verschillende vormen. De ondersteuning zou zich kunnen uitstrekken van de dagelijkse administratie in functie van het onderzoek, via het uitschrijven van een implementatieplan of het financieren van een congres tot hulp bij het daadwerkelijk implementeren van de resultaten naar de overheid (via lobbyactiviteiten) om terugbetaling binnen de gezondheidszorg te realiseren en naar potentieel geïnteresseerde bedrijven om de (klinische) toepassing te kunnen gebruiken. Voordat nieuwe toepassingen in andere zorginstellingen kunnen worden geïntegreerd spelen allerlei politiek, wet- en regelgeving en commerciële belangen een rol. Dit proces gaat langzaam en is niet vanzelfsprekend. De vraag is waar de verantwoordelijkheid van de individuele aanvrager eindigt en waar die van andere actoren begint. Enkele respondenten zien om dit mogelijk te maken financiële middelen als het meest geschikte mechanisme, zoals blijkt vormt de afwezigheid hiervan een belangrijk knelpunt met het oog op verdere toepassing. Tevens wordt het bekendmaken van de resultaten en het eindverslag in een enkel geval genoemd als mogelijke ondersteuning die het IWT zou kunnen bieden om het traject na afloop van het project soepel te laten verlopen. Dit punt wordt ook door de experts onderschreven; experts geven aan er prijs op te stellen dat de resultaten van de projecten ook aan hen, die een rol gespeeld hebben in de projectselectie, bekendgemaakt worden.

3.4 Overzichtstabel met resultaten en impacts

Tabel 6 Analyse resultaten en impacts van afgeronde gebaseerd op eindverslagen

Project #	Resultaten									Impacts			
	Niet-wetenschappelijke publicaties	Congres/ lezing	Wetenschappelijke publicaties	Patent aangevraagd	Onwerkzaamheid aangetoond	Diagnose ontwikkeld/ uitgebreid	Behandeling ontwikkeld/ effectiviteit aangetoond	Toegepast in praktijk	Protocol of richtlijn ontwikkeld/ opgenomen in richtlijn	Verhoogde levenskwaliteit patiënt	Kostenbesparing	Gebruik in onderwijs/ onderzoek	Mogelijkheden vervolgstudie
60505		2	2				x						x
60508		4	5	x					x				
60511			1							x	x	x	x
60516			7				x						x
60517	1	9	12					x					x
60519	4	6	6		x				x			x	
60521		12	16				x			x			x
60522													x
60525													
60769												x	x
60770						x							x
60776							x			x	x	x	x
60778													x
60786		2										x	x
60791													x
60793		1				x				x			x
60799						x				x		x	
60803													x
70685		18	9						x	x			x
70695							x	x		x			x
70699					x								
70706				x		x		x	x	x	x		

Project #	Resultaten									Impacts			
	Niet-wetenschappelijke publicaties	Congres/ lezing	Wetenschappelijke publicaties	Patent aangevraagd	Onwerkzaamheid aangetoond	Diagnose ontwikkeld/ uitgebreid	Behandeling ontwikkeld/ effectiviteit aangetoond	Toegepast in praktijk	Protocol of richtlijn ontwikkeld/ opgenomen in richtlijn	Verhoogde levenskwaliteit patiënt	Kostenbesparing	Gebruik in onderwijs/ onderzoek	Mogelijkheden vervolgstudie
70708							x			x			
70709							x			x	x		x
70715						x						x	x
70719							x			x	x		x
80656						x		x		x			
80663							x			x			x
80664				x			x			x			x
80666							x	x		x	x		x
80675													x

Bron: Eindverslagen afgeronde TBM-projecten (IWT).

4. Evaluatie van de werking van het programma

Dit hoofdstuk gaat in op de evaluatie van de werking van het TBM-programma. Belangrijke onderdelen zijn hierbij i) de doelstelling en focus van het programma; ii) de relevantie en internationale positionering; iii) de beoordeling van de modaliteiten en selectieprocedure; iv) en de beoordeling van de interactie en communicatie tussen het IWT en de projectleiders en projectpartners. Tot slot is er in dit hoofdstuk specifieke aandacht voor de effectiviteit en de efficiëntie van de werking van het programma.

4.1 Doelstelling en focus van het programma

In zowel de enquêtes als de interviews is de projectleiders, partners en experts gevraagd wat in hun optiek de belangrijkste doelstelling is van het programma. Ook is hen gevraagd of zij het eens zijn met de focus en of zij de doelstelling en focus voldoende duidelijk en onderscheidend vinden.

4.1.1 Grote eensgezindheid over de belangrijkste doelstelling van het programma

De projectleiders en de partners blijken zeer eensgezind te zijn over de belangrijkste doelstelling van het programma: in hun optiek is het doel van het TBM-programma het ondersteunen van onderzoekprojecten:

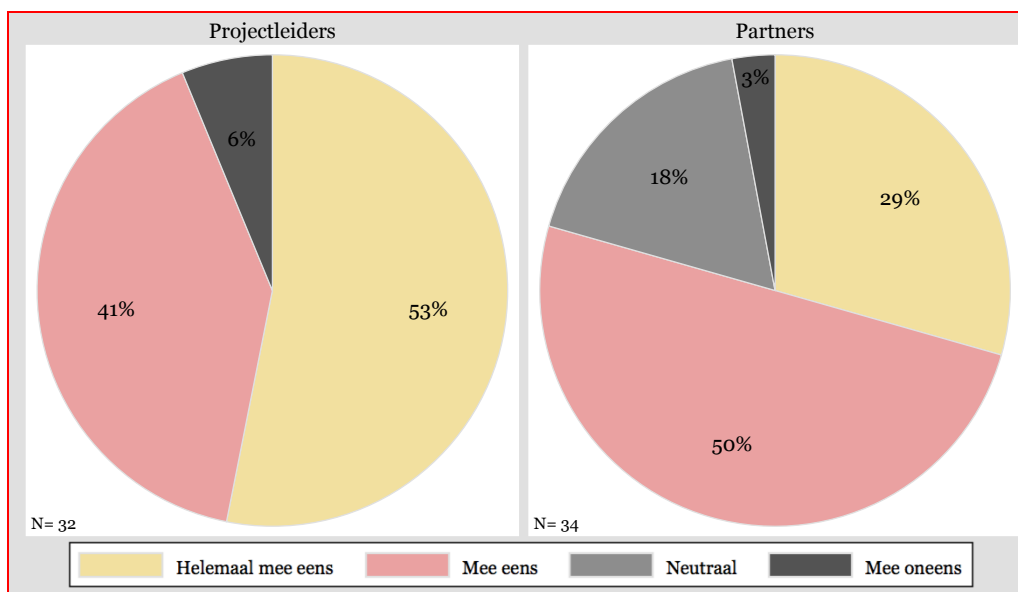
- i) die meerwaarde creëren in diagnostiek en therapie met een directe toepasbaarheid;
- ii) die een brug slaan tussen wetenschap en toepassing in de klinische praktijk;
- iii) die een maatschappelijke finaliteit (utilisatie) hebben;
- iv) die samenwerking in brede onderzoeksconsortia mogelijk maken;
- v) waarvoor geen kans is op financiering via klassieke kanalen;
- vi) waarvoor voorlopig geen industriële interesse is.

Volgens hen gaat het hier met name om toegepast biomedisch onderzoek; translationeel, en patiëntgebonden. Ook genoemd werd de focus op (investigator-initiated) academisch klinisch onderzoek met duidelijke proof-of-concept; en onderzoek gericht op zeldzame aandoeningen.

4.1.2 Goede focus van het programma

De focus van het programma is volgens de begunstigden goed. Figuur 8 laat zien dat 94% van de projectleiders en 79% van de partners het (helemaal) eens is met deze focus. Respectievelijk 6% en 3% is het niet eens met de focus van het programma, en 18% is neutraal.

Figuur 8 Beoordeling van de focus van het programma



Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

4.1.3 Doelstelling en focus zijn voldoende duidelijk en onderscheidend

Over het algemeen worden de doelstellingen en focus voldoende duidelijk en onderscheidend bevonden, maar soms is het wat moeilijk af te bakenen. Enkele geïnterviewden noemen de kernbegrippen van het programma dan ook wat te algemeen.

Het TBM-programma hanteert de volgende kernbegrippen voor projecten om te zorgen voor een duidelijke 'fit' met het programma:

- i) Een TBM-project beoogt de ontwikkeling van een nieuwe therapie, diagnose en/of specifieke preventie van een bepaalde ziekte.
- ii) Een TBM-project is gericht op onderzoek dat zich reeds ver in het traject van ontdekking naar toepassing bevindt en zich eerder richt op vertaling en uitwerking van wetenschappelijke bevindingen naar klinische toepassingen dan op *de novo* kenniscreatie. Anderzijds situeert het project zich ook niet te ver in het traject van ontdekking naar toepassing: het bestaat niet uit implementatieactiviteiten, zonder dat hier nog onderzoek aan te pas komt.
- iii) Een TBM-project biedt een duidelijke toepasbaarheid met een meerwaarde voor de Vlaamse gezondheidssituatie, met tenminste een positieve medische impact voor een bepaalde patiëntengroep.
- iv) Op het ogenblik van indiening (of in de nabije toekomst) bestaat er -omwille van een commerciële reden- geen industriële interesse in het TBM-project.

Het criterium dat het onderzoek zich 'ver in het traject naar toepassing' moet bevinden is breed interpreteerbaar, en dit zou duidelijker benoemd kunnen worden. Er is namelijk een zeker spanningsveld tussen wetenschappelijke 'state-of-the-art' en innovatief onderzoek enerzijds en toepassing anderzijds. Echter, door inzichten uit de state-of-the-art te gebruiken, zou toepassing makkelijker moeten worden, en dit is precies de focus van het programma. Een expert reflecteert in de interviews wel dat de situering van de projecten in het programma in de loop der jaren is verbeterd en opgeschoven is naar de toepassingskant. Het criterium 'meerwaarde voor de Vlaamse gezondheidssituatie' is aan de andere kant wat nauw. Het criterium wordt door de meeste respondenten wel vanzelfsprekend genoemd, gezien de financieringscontext. Echter, dat wat relevant is voor Vlaanderen, is ook relevant is op nationaal en internationaal niveau. Een alternatieve formulering voor dit criterium kan zijn *'een TBM-project biedt een duidelijke toepasbaarheid met een meerwaarde voor de Vlaamse gezondheidssituatie, omdat het*

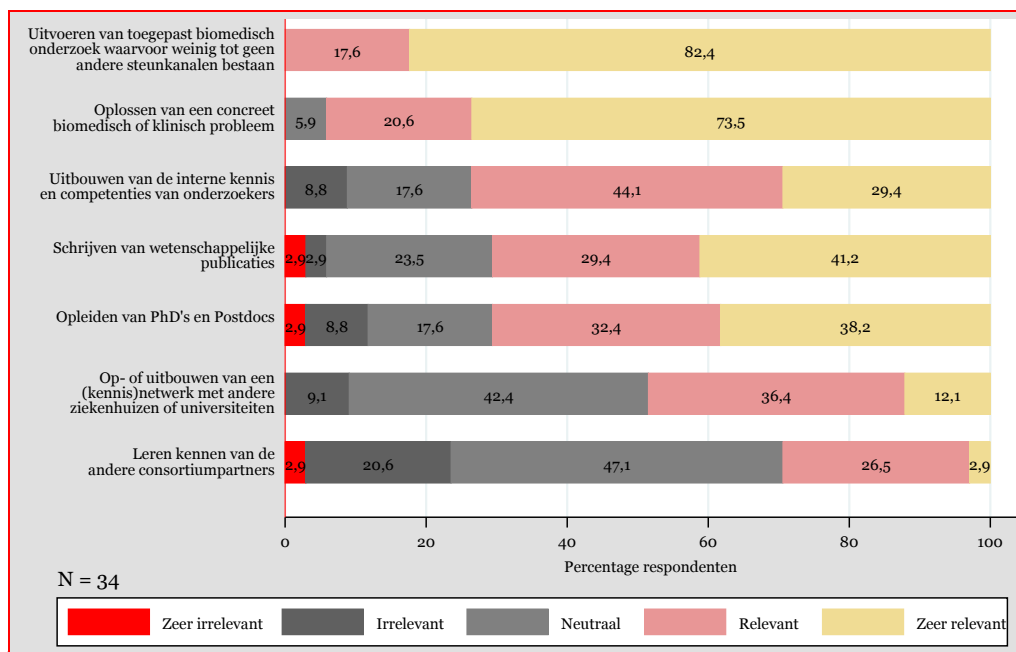
gericht is op een ziektebeeld dat in Vlaanderen voorkomt en waarbij tenminste een positieve medische impact voor een bepaalde patiëntengroep beoogd wordt’.

4.2 Relevantie en internationale positionering

4.2.1 Uniek programma in Vlaanderen, weinig alternatieve financiering beschikbaar

Het TBM-programma is uniek in Vlaanderen. Er is weinig alternatieve overheidsfinanciering beschikbaar dat toegepast biomedisch onderzoek financiert. Het ontbreken van deze alternatieve financieringsbronnen is voor de aanvragers veruit de belangrijkste motivatie om bij het TBM-programma in te dienen, zoals ook blijkt uit Figuur 9. Daarnaast spelen uiteraard ook meer intrinsieke motivaties een rol zoals het willen oplossen van een concreet biomedisch of klinisch probleem, en geeft het programma de mogelijkheid interne kennis en competenties van onderzoekers uit te bouwen. Opvallend is dat hoewel het TBM-programma niet gericht is op opleiding van PhD's en Postdocs, of het publiceren van wetenschappelijke artikelen, dit wel als een belangrijke motivatie wordt genoemd om een projectvoorstel juist bij dit programma in te dienen.

Figuur 9 Motivatie van projectleiders om in te dienen



Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

Veel begunstigden geven aan gezocht te hebben naar alternatieve financieringsbronnen, maar weinig soortgelijks te vinden. Sommigen gaven aan toch het Fonds Wetenschappelijke Onderzoek (FWO) als mogelijke alternatief te zien, al moest daarvoor de focus van het voorstel wel veranderen. Anderen gaven aan steun te hebben gezocht bij gezondheidsfondsen, patiëntenverenigingen of de Europese Commissie. Het voordeel van het TBM-programma ten opzichte van de mogelijke alternatieven is de focus op toepassing, de steun aan onderzoek waar geen industriële interesse voor is, de stabiliteit van de financiering, en de lage administratieve lasten. Ook bleek uit de interviews dat een aantal onderzoekers liever gebruik maakt van de laagdrempelige nationale mogelijkheden dan zich waagt in het Europese speelveld waarbij het aangaan van partnerschappen en administratie een veel grotere rol speelt.

Als het TBM-programma er niet was geweest, zouden veel onderzoekers geen mogelijkheid hebben gezien het onderzoek elders uit te voeren. Volgens één geïnterviewde zou Vlaanderen minder bekend staan om ‘investigator-initiated’ academisch klinisch onderzoek als het programma er niet was geweest, en zou men gedwongen zijn meer kleine, methodologisch minder goede studies te doen, met steun vanuit verschillende financieringsbronnen.

Geen van de begunstigden gaf expliciet aan over de grens te hebben gekeken naar vergelijkbare programma’s, of samen te werken met onderzoekers in het buitenland om zo aanspraak te maken op beschikbare financiering elders als alternatief voor het TBM-programma. Voorbeelden van deze vergelijkbare initiatieven zijn het programma Priority Medicines zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen (ZonMw, Nederland); De Developmental Pathway Funding Scheme/Developmental Clinical Studies scheme (Medical Research Council, UK); of bijvoorbeeld het Clinical and Translational Science Awards (CTSA) program van het National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten. Veel van deze programma’s richten zich in principe ook op de nationale onderzoekers en instituten, maar bieden wel partnerschapmogelijkheden aan.

Het gefinancierde onderzoek lijkt zeer relevant te zijn in de Vlaamse context. Zoals reeds is benoemd in het vorige hoofdstuk hebben de projecten in de loop der jaren geleid tot diverse nieuwe therapieën, diagnostieken en preventiemaatregelen. Vooralsnog lijkt het overgrote deel met name impact te hebben gerealiseerd in het eigen ziekenhuis en er vindt nog relatief weinig disseminatie naar andere zorg- en onderzoekspartijen plaats. Het TBM-programma is vooral een regionaal en nobel programma voor Vlaamse patiënten.

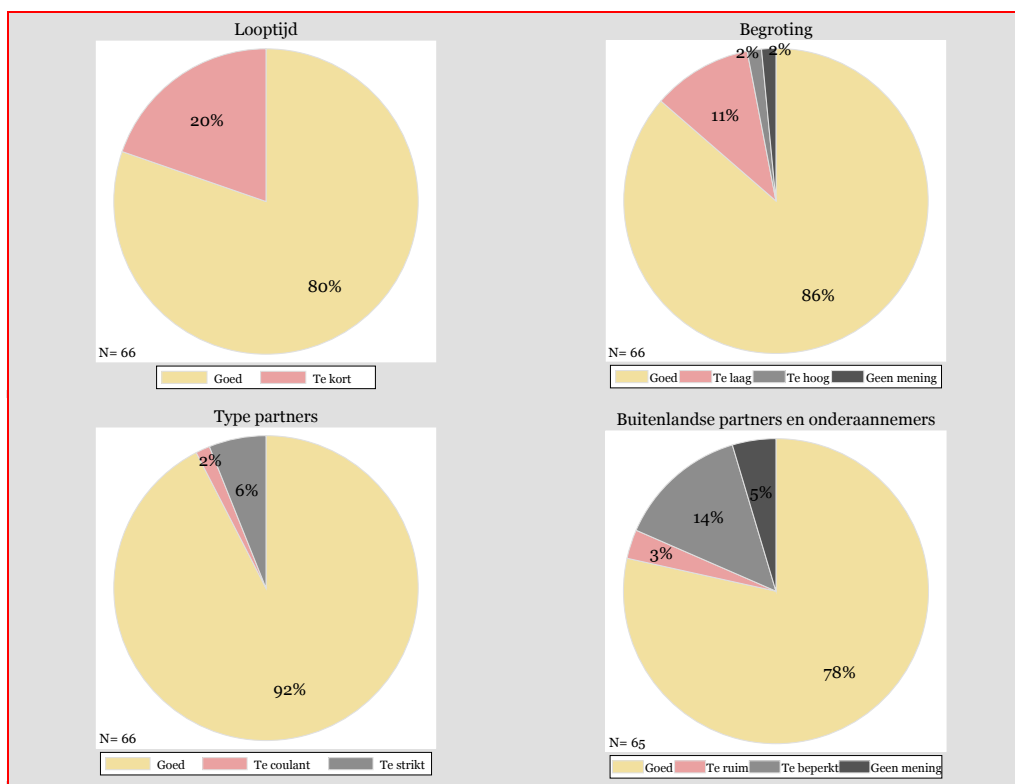
4.3 Beoordeling modaliteiten en selectieprocedure

Ook is in deze impactanalyse aan de projectleiders, partners en experts gevraagd of de juiste randvoorwaarden aan het programma worden gesteld. Daarnaast is onderzoek gedaan naar de wijze waarop het IWT gedurende de projectuitvoering in contact is geweest met de projectaanvragers, en wat de meerwaarde hiervan is geweest. Tot slot is ook gevraagd naar de tevredenheid van de uitvoerders over de selectieprocedure.

4.3.1 De randvoorwaarden zijn verbeterd, maar de studies duren vaak lang en zijn duur

Over het algemene vindt men de looptijd van de projecten goed. De veranderingen in de afgelopen jaren waardoor projecten maximaal 4 jaar kunnen lopen, worden zeer gewaardeerd. Nog steeds vindt echter 20% van de respondenten van de enquêtes dat de looptijd te kort is. Dit wordt onderschreven in de interviews, met name door onderzoekers die zich bezighouden met klinische studies. Volgens hen maakt deze voorwaarde het doen van multi-institutionele studies praktisch onmogelijk. Ook de begroting (tussen 250.000 euro en 1.000.000 euro) is redelijk, al kan een studie altijd meer kosten. Het toegepaste biomedisch onderzoek heeft ook een ander kostenplaatje dan het basisonderzoek. In de interviews kwam naar voren dat veel projecten dan ook worden aangevuld met cofinanciering vanuit de universiteit of het ziekenhuis zelf. Ook het type (buitenlandse) partners en onderaannemers dat mee mag doen in het TBM-programma is goed, al vindt een aantal (14%) respondenten uit de enquêtes de voorwaarden betreffende de partners te beperkt. De meest genoemde reden die hiervoor wordt gegeven is dat 20% steun voor buitenlandse partners soms te restrictief wordt gevonden. Aangegeven wordt dat klinische studies een hogere impact krijgen als ze een internationaal karakter hebben. Het blijkt voor aanvragers onvoldoende duidelijk dat buitenlandse onderzoeksgroepen die als onderaannemer in de begroting van een Vlaamse partner opgenomen worden niet meegerekend worden in deze 20% steun voor buitenlandse partners waardoor dit probleem niet hoeft op te treden. Dit zou explicieter vermeld kunnen worden in de voorwaarden voor buitenlandse onderaannemers.

Figuur 10 Beoordeling modaliteiten



Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

4.3.2 Grote tevredenheid over de selectieprocedure

De projectleiders zijn tevreden over de selectieprocedure. Op zich is dit niet verwonderlijk gezien het feit dat hun projectaanvraag is gehonoreerd. Men vindt het panel van experts zeer goed. Zij stellen relevante vragen en lijken de projecten goed te kennen. De procedure wordt onafhankelijk bevonden en niet gebaseerd op willekeur of politiek. Ook de transparantie is over het algemeen goed, al is het niet duidelijk hoe de verschillende delen van het project beoordeeld worden. De 'minder' scorende onderdelen zouden, als hier inzicht in was, ook na goedkeuring nog verder verbeterd kunnen worden. Dit vereist wel een kort verslag door de experts, en betekent een extra belasting op hun tijd. Door een projectleider die ook te maken heeft gehad met een afwijzing werd ook de kritische noot gemaakt dat het niet altijd duidelijk is wat nu doorslaggevend was in de afwijzing. Het budget is beperkt en er zijn zeer veel aanvragen. Een duidelijkere feedback zowel naar de goedgekeurde als de afgekeurde projecten zou daarom gewenst zijn. Door het IWT wordt bij bekendmaking van de beslissing een projectfiche met de besluitvorming aan de hoofdaanvrager overgemaakt, waarna de er kans aanwezig voor nabespreking met de programmacoördinator. Mogelijk is deze mogelijkheid niet bij alle aanvragers bekend en kan het in de toekomst in de programmabeschrijvingen verduidelijkt worden.

De projectleiders hebben het als positief ervaren dat ze een mondelinge toelichting konden geven, al vond een aantal de 10 minuten wel erg kort. Deze mogelijkheid geeft echter wel inzicht aan de onderzoekers over de transparantie van de procedure, een mogelijkheid voor verdediging van het projectplan. Ook werd genoemd dat het als zeer prettig is ervaren dat het IWT duidelijke adviezen geeft over de eventuele haalbaarheid van een voorstel voorafgaand aan de indiening, en dat onderzoekers de kans krijgen verbeteringen aan te brengen.

De experts zelf hebben het als positief ervaren dat de projecten in de loop der jaren in kleinere comités werden beoordeeld met focus op bepaalde terreinen (bijvoorbeeld

klinische versus biotechnologische projectvoorstellen). Hierdoor is er meer ruimte gekomen voor interactie. De selectie is ook moeilijker geworden, de eisen zijn hoog en er ligt zowel nadruk op het schriftelijke gedeelte als de interactie met de deskundigen.

De experts hebben het idee dat de meeste projecten terecht subsidie hebben gekregen. Het is wel jammer dat veel goede voorstellen ook moeten afvallen, wegens de relatief beperkte omvang van het programma. Het is wel lastig om projecten gericht op preventie te vergelijken met andere wetenschappelijk interessante projecten, volgens één van de experts. Een ander sluit hierbij aan met de opmerking dat dit het scoren bemoeilijkt: als expert moet je verstand hebben van alle projecten om het goed te kunnen beoordelen, wat meestal niet het geval is.

Een verbeterpunt zou kunnen zijn dat de colleges minder wetenschappelijk zijn, en meer leden gevraagd worden uit de industrie om zo ook de klinische ontwikkeling goed te kunnen beoordelen. De experts gaven echter ook aan dat de beoordeling een behoorlijke belasting was in tijd, vanwege het grote aantal projecten.

4.3.3 Selectiecriteria/scorerooster

De experts vonden met name de begeleiding van het IWT bij het scoren middels het scorerooster van groot belang en zeer waardevol. Er zijn veel punten waarop de projecten beoordeeld worden (volgens één expert 'wellicht wat té veel') en sommige scores leken volgens een andere expert soms tegen intuïtief en niet heel gemakkelijk. Het was daarom goed dat er iemand van het IWT aanwezig was voor de vertaling tijdens de evaluaties. Een aantal experts noemde in de interviews dat het niet altijd duidelijk was wat het uitgangspunt van de scoring was, het ene jaar begon de beoordeling bij een score van -1, terwijl de beoordeling in latere jaren bij een score van 0 begon. De afgelopen vijf jaar is de beoordeling gelijk gebleven. Onderstaande figuur toont voor de laatste vier oproepen¹⁴ de correlatie tussen de 14 selectiecriteria, 7 gericht op de wetenschappelijke waarde (W1-W7) en 7 gericht op de utiliteitswaarde (U1-U7). Hieruit wordt duidelijk dat er een hoge mate van correlatie is tussen de criteria. Dit is echter te verklaren uit het feit dat bij de beoordeling gewerkt wordt met een soort stappenplan (flow chart), waarbij een hoge score op een later criterium een hogere score op de eerdere criteria impliceert.

Figuur 11 Correlatie tussen selectiecriteria op basis van gehonoreerde projecten

	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7
W1	1,000													
W2	0,400	1,000												
W3	0,554	0,346	1,000											
W4	0,480	0,402	0,618	1,000										
W5	0,376	0,490	0,542	0,719	1,000									
W6	0,459	0,364	0,511	0,616	0,524	1,000								
W7			0,288	0,230		0,205	1,000							
U1	0,508	0,516	0,590	0,725	0,656	0,499		1,000						
U2	0,447	0,502	0,535	0,692	0,611	0,543	0,223	0,834	1,000					
U3	0,446	0,450	0,544	0,633	0,539	0,483	0,198	0,781	0,854	1,000				
U4	0,399	0,432	0,452	0,586	0,585	0,475	0,218	0,760	0,746	0,793	1,000			
U5							-0,210					1,000		
U6	0,285	0,281	0,218	0,333	0,399	0,251		0,494	0,424	0,368	0,410	0,204	1,000	
U7	0,253		0,252	0,435	0,380	0,241		0,414	0,360	0,377	0,364		0,371	1,000

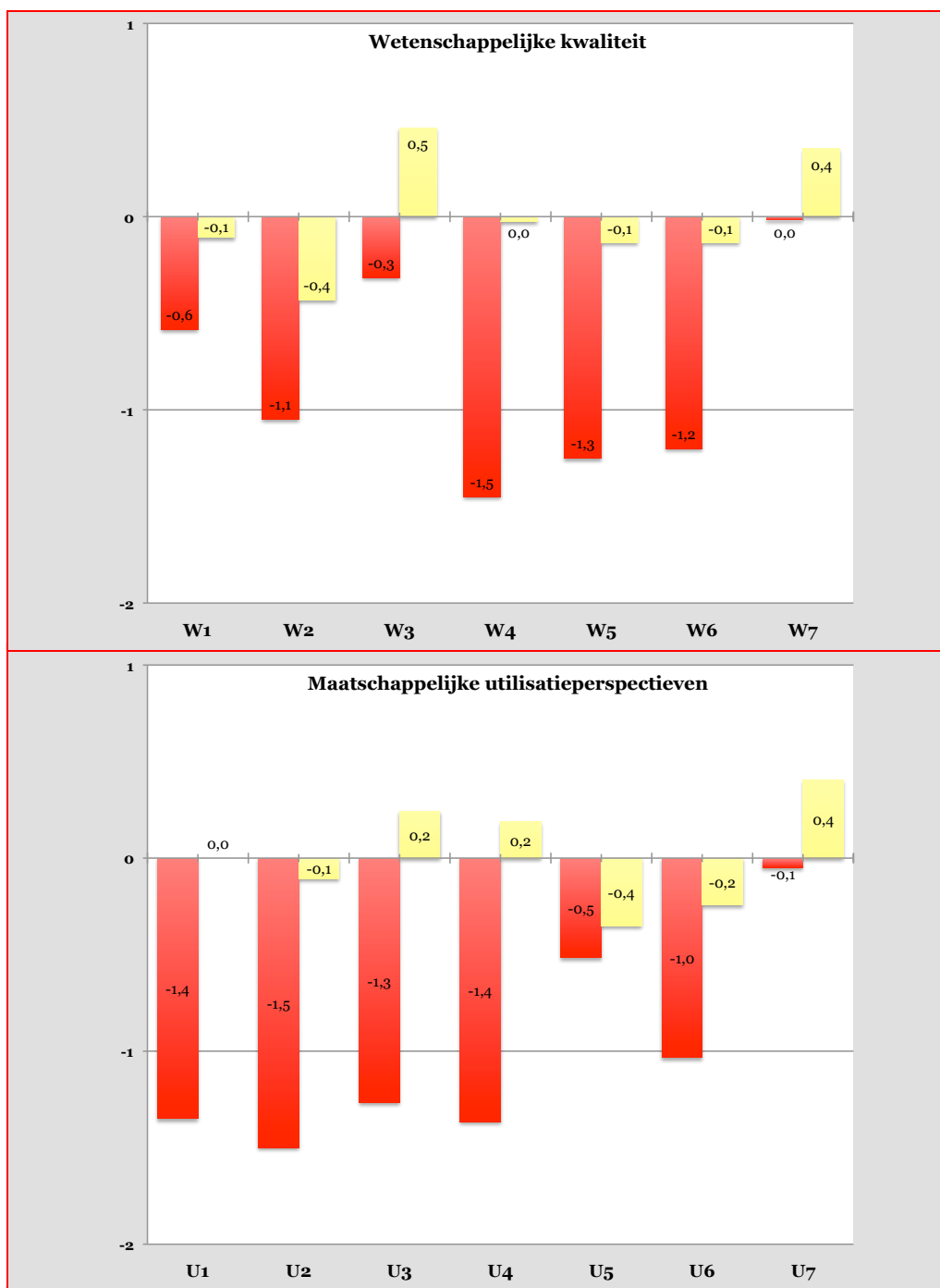
Oranje = zwakke correlatie (0,3 – 0,5), roze = matige correlatie (0,5 – 0,7), rood = sterke correlatie (0,7 – 1,0).

Bron: Scoretabellen oproepen 2008-2012, analyse Technopolis Group (2013).

Onderstaande grafieken geven de gemiddelde scores weer voor alle selectiecriteria, voor zowel de afgewezen als gehonoreerde projecten. Hieruit valt op te maken dat afgewezen voorstellen (in rood) vooral slecht scoren op de wetenschappelijke criteria W4, W5 en W6 en de eerste vier utiliteits criteria.

¹⁴ Na lichte aanpassing van het selectierooster tijdens de eerste 2 jaar van het programma, zijn de criteria vanaf de 3^e oproep (2008-2009) gelijk gebleven.

Figuur 12 Gemiddelde score per criterium voor afgewezen en gehonoreerde voorstellen



Bron: Scoretabellen oproepen 2008-2012, analyse Technopolis Group (2013). * Rood = afgewezen voorstellen, geel = gehonoreerde voorstellen; -2 = zwak, -1 = redelijk, 0 = positief, +1 uitstekend.

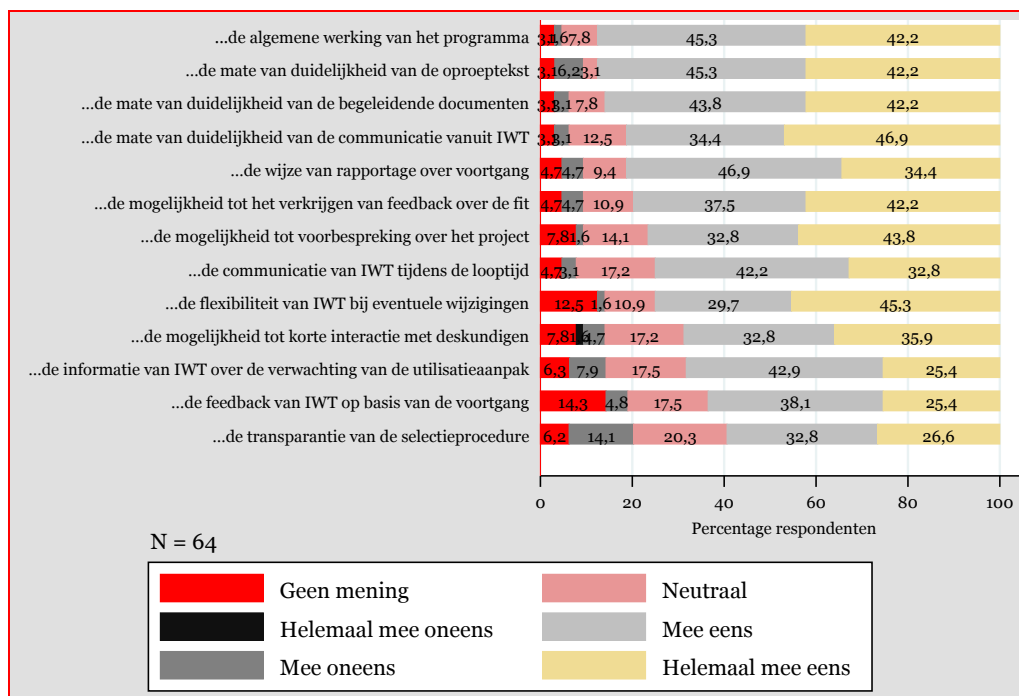
Tot slot gaf een expert aan dat de selectiecriteria meer nadruk zouden kunnen leggen op Europese samenwerking en het internationale karakter van de onderzoeksprojecten.

4.4 Beoordeling interactie en communicatie

De projectleiders en partners zijn bijna unaniem tevreden over de rol van het IWT voor, tijdens en bij de afronding van het project, zoals ook blijkt uit Figuur 13. Ruim 85% is tevreden over de algemene werking van het programma; de mate van duidelijkheid over de oproep tekst en de begeleidende teksten; en de duidelijkheid van communicatie vanuit het IWT.

De rapportage vereisten en templates worden zeer helder en in positieve zin beperkt bevonden. Men vindt over het algemeen de open communicatielijnen met het IWT zeer prettig, er wordt zoals een geïnterviewde zei 'goed geluisterd'. Uit de impactanalyse komt niet naar voren dat het IWT grote aanpassingen zou moeten doen in haar informatievoorziening gedurende het project. Wel lijken de verwachtingen rondom de utilisatieaanpak het lastigste onderdeel te zijn voor de projectdeelnemers, wat betekent dat de informatievoorziening betreffende dit onderdeel zeer belangrijk is en blijft in de toekomst.

Figuur 13 De mate van tevredenheid over...



Bron: Enquête onder projectleiders en partners, analyse Technopolis Group (2013).

5. Conclusies en aanbevelingen

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de sterkten en zwakten van en opportuniteiten en bedreigingen voor het programma (de SWOT-analyse). Tevens presenteert het de belangrijkste conclusies van de impactanalyse gerelateerd aan de drie voorgaande hoofdstukken (het projectportfolio, de resultaten en impacts van de projecten en de werking van het programma). Ook worden er aanbevelingen gedaan voor de toekomst van het programma. Hierin zal specifiek aandacht besteed worden aan een voorstel voor indicatoren voor monitoring van de projecten.

5.1 SWOT-analyse

In de tabel hieronder zijn de belangrijkste sterkten en zwakten van het programma opgenomen evenals de toekomstige opportuniteiten en bedreigingen. Deze zijn gebaseerd op uitspraken die tijdens de interviews gedaan zijn en onze eigen analyse op basis van de eerder beschreven resultaten.

Tabel 7 SWOT-analyse

Sterkten	Zwakten
- Het enige kanaal dat klinisch-diagnostisch onderzoek financiert, waarvoor de commerciële sector niet geïnteresseerd is. Het is hiermee uniek in zijn soort. - De mogelijkheid die het programma geeft om de werkzaamheid van medicijnen waarvan de veiligheid gekend is, voor andere indicaties aan te tonen zonder economische finaliteit. - De kans die het programma biedt om onderzoek te verrichten dat gericht is op kleine patiëntenpopulaties waardoor Vlaanderen op de kaart gezet wordt. - Het feit dat er geen keuzen worden gemaakt in de thematische richting van het programma. - De wijze waarop het IWT het programma opgezet heeft en de mogelijkheden die het biedt voor interactie. - De hoge kwaliteit van de selectieprocedure. - De ontmoeting tussen indiener en deskundigen om het voorstel toe te lichten/te verdedigen. - De goede communicatie en interactie tussen het IWT en de onderzoekers gedurende het gehele traject. - De lichte administratieve last die rapportages met zich meebrengen.	- Het feit dat er in mensmaanden wordt betaald, terwijl het meer eigen is aan klinische studies om per patiënt te betalen. Deze mogelijkheid wordt wel geboden bij onderaannemers, echter is dit voor aanvragers niet altijd duidelijk. - Het regionale karakter van het programma, het is erg gefocust op Vlaanderen en daarbinnen per project vaak maar op één ziekenhuis. - Het grote aantal projectvoorstellen dat moet worden beoordeeld door de experts vormt een belasting. - Onduidelijke afbakening van de focus (de 'fit') van het programma waardoor het niet helemaal helder is of de projecten er wel of niet in passen (<i>'hoe past het project in het traject van ontdekking naar toepassing?'</i>) - De experts weten niet wat de projecten opgeleverd hebben. - Diversiteit van invulling van de utilisatiefase, onduidelijkheid over de verwachtingen.
Opportuniteiten	Bedreigingen
- Door verhoging van de financiering zou de impact kunnen worden vergroot. - Het feit dat biomedisch onderzoek is herkend op hoog politiek niveau. - Het overnemen van projecten die door FWO gefinancierd zijn om te zorgen voor continuïteit. - Stimuleren van de samenwerking tussen de instellingen om de impact op de Vlaamse gezondheidssituatie te vergroten	- De globale financiële crisis en mogelijk hiermee gepaard gaande klassieke besparingen. - De beperking van specifieke kredieten voor het programma door de Vlaamse overheid. - Als projecten steeds groter worden kunnen er minder projecten gefinancierd worden. Als in dat geval een project in de problemen raak, bijvoorbeeld door moeilijke inclusie van patiënten, heeft dit direct impact op het succes van het programma. - Het afnemende slagingspercentage. - Verskil in verwachtingen tussen projectaanvragers en het IWT, onder andere wat betreft de rol van het IWT in het utilisatietraject.

Bron: Analyse Technopolis Group (2013).

5.2 Conclusies

5.2.1 Het projectportfolio

1. Het honoreringspercentage van het TBM-programma wijkt niet veel af van vergelijkbare steunkanalen in Vlaanderen en Nederland, zoals het SBO-programma, FWO en NWO. Ook al gaat het om een relatief klein aantal projecten, er wordt gezien de interesse duidelijk in een behoefte voorzien.
2. De projecten zijn in de loop der jaren groter geworden zowel in omvang als in het aantal betrokken onderzoeksgroepen en zijn langer gaan duren. De gesteunde projecten duren gemiddeld 41 maanden, hebben een toegekende begroting van ruim €600.000, tellen 92 mensmaanden aan onderzoek en bestaan uit 5 onderzoeksgroepen. Men kan zich afvragen wat de impact van deze trend is op het programma op de lange termijn. Als het totale beschikbare budget voor het programma hetzelfde blijft, zullen nog minder projecten gehonoreerd kunnen worden. Hier speelt ook de keuze voor het type onderzoek een rol: hoe meer klinisch onderzoek er binnen het programma wordt gefinancierd, hoe duurder de projecten zullen uitvallen.
3. Opvallend in de portfolioanalyse is de belangrijke rol die UZLeuven/KULeuven inneemt in het programma, zowel qua aantal gehonoreerde projecten, de participatiegraad in het totaal aantal projecten als de toegekende subsidie. Wat verder opvalt is dat terwijl de UZGent/UGent in verhouding tot de andere drie universiteiten/universitaire ziekenhuizen procentueel gezien minder voorstellen gehonoreerd krijgt, de ontvangen subsidie in dezelfde ordegrootte is als van UZA/UA en UZB/VUB. Overige universiteiten, perifere ziekenhuizen en hogescholen zijn maar beperkt succesvol gebleken in het aantal gehonoreerde voorstellen.

5.2.2 De behaalde resultaten en impacts

4. De helft van het aantal projecten is momenteel afgerond, en van de meeste projecten zijn de doelen op wetenschappelijk en technologisch vlak behaald. Als er problemen zijn, dan heeft dit veelal te maken met de inclusie van patiënten. Dit lijkt het belangrijkste risico te zijn voor het al dan niet halen van de projectdoelstellingen.
5. De onderzoekers zien wetenschappelijke producten als essentiële outputs van de studies, ondanks het feit dat dit niet de primaire focus is van het TBM-programma. Zij rapporteren er dan ook niet veelvuldig over, maar benoemen wel dat om echte impact te kunnen maken op de gezondheidszorg de wetenschappelijke prestatie cruciaal is.
6. Het TBM-programma heeft duidelijk resultaat: ruim 70% van de projecten heeft al resultaten toegepast of verwacht deze binnen 18 maanden toe te passen, meestal via een nieuwe diagnostiek of therapie in de klinische praktijk (hiermee duidelijk aansluitend bij de doelstelling van het programma), maar ook via spill-over effecten als richtlijnen, nieuwe infrastructuur (een nieuw opgezet laboratorium of behandellocatie), preventiemaatregel of beleidsrapport. Een belangrijke indicator voor succes van het programma betreft de mogelijkheden die ontstaan zijn om over te gaan naar implementatietrajecten waarvoor financiering gevonden kon worden dankzij de resultaten van de TBM-projecten. Dit omvat onder andere mogelijkheden voor breed opgezette latere fase klinische studies gericht op andere of grotere patiëntenpopulaties alsmede registratie trials.
7. Resultaten van de projecten zijn vooral van impact op de individuele patiënten. De effecten op de zorgsystemen als geheel zijn minder aantoonbaar gebleken. Elke geholpen patiënt is er een, maar een systematische impact op de Vlaamse gezondheidssituatie is niet aan te tonen, en lijkt niet binnen de invloedssfeer van het TBM-programma te liggen. Er lijken wel nog voldoende mogelijkheden te liggen om de resultaten verder te verspreiden naar andere zorgaanbieders of in andere onderzoekscentra, maar dit lijkt nu niet vanzelfsprekend te gebeuren binnen de scope van de huidige projecten.

8. Omdat veel projecten nog niet zijn afgerond op het moment van analyse en het utilisatietraject dus nog niet gestart is en omdat het utilisatietraject van de afgeronde projecten nog niet geheel doorlopen is, zijn de utilisatiedoelstellingen op portfolioniveau nog niet behaald, alhoewel veel projecten wel actief bezig zijn met de toepassing. Ook lijken er grote verschillen te zijn in opvatting over wat utilisatie precies inhoudt en wat de verwachtingen zijn (ook ten aanzien van de rol van het IWT in dit proces).

5.2.3 De werking van het programma

9. De onderzoekers zijn het ermee eens dat het TBM-programma onderzoeksprojecten moet steunen die meerwaarde creëren in diagnostiek en therapie met een directe toepasbaarheid; die een brug slaan tussen wetenschap en toepassing in de klinische praktijk; die een maatschappelijke finaliteit (utilisatie) hebben; die samenwerking in brede onderzoeksconsortia mogelijk maken; waarvoor geen kans is op financiering via klassieke kanalen; waarvoor voorlopig geen industriële interesse is. De focus van het programma is volgens hen goed en onderscheidend, al kan een aantal criteria wat scherper geformuleerd worden.
10. Het TBM-programma is uniek in Vlaanderen, er zijn weinig alternatieve kanalen voor overheidsfinanciering tenzij men kijkt naar andere bronnen van 'investigator-initiated clinical research'. Het programma helpt Vlaanderen op de kaart te zetten op dit terrein.
11. Er is grote tevredenheid over de werking van het programma; de modaliteiten; de selectieprocedure en de communicatie. De randvoorwaarden (modaliteiten) van het programma zijn verbeterd, zoals de duur en het budget per project. Het blijft echter lastig om tijdens de selectieprocedure goede projecten te vergelijken met ook nog eens een relatief beperkt budget. Klinische studies krijgen een hogere impact als ze een internationaal karakter hebben, hiervoor is 20% van het budget voor een buitenlandse onderzoeksgroep soms te restrictief. Een verbeterpunt is het explicieter vermelden dat buitenlandse onderaannemers in de begroting van een Vlaamse partner niet meegerekend worden in de 20% steun voor buitenlandse partners. Een ander verbeterpunt is het vergroten van de aandacht voor de klinische toepassing in de selectieprocedure door (meer) experts uit de industrie toe te voegen aan de panels.
12. In vergelijking met Europese programma's is het voor onderzoekers een 'makkelijk' programma, zowel qua communicatie, helderheid over de selectieprocedure als qua verslaglegging. Het programma heeft wel een sterke regionale focus en er lijken kansen te liggen voor onderzoekers om via het TBM-programma uiteindelijk ook aansluiting te vinden bij Europese en andere internationale initiatieven, simpelweg omdat het IWT niet alle goede voorstellen kan financieren.

5.3 Aanbevelingen

Op de meeste punten lijkt het TBM-programma al zeer goed te functioneren. Er is grote tevredenheid over de werking, en veel projecten hebben geleid tot mooie resultaten en impacts. Natuurlijk kan men zich altijd de vraag stellen of het 'voldoende' is, en of en hoe resultaten en impacts nog verder vergroot kunnen worden. We doen hier een aantal aanbevelingen voor mogelijke verbetering van het functioneren van het programma:

6. Omdat het merendeel van de projecten door slechts één organisatie wordt uitgevoerd, en de uitkomsten vooralsnog veelal met name betrekking hebben op de direct betrokken patiënt, is het de vraag in hoeverre de uitkomsten van het onderzoek voor de Vlaamse gezondheidssituatie niet nog veel meer potentieel hebben. Bijvoorbeeld wanneer samenwerking met andere instellingen wordt gestimuleerd en vergroot, of de balans tussen de betrokkenheid van de instellingen in het programma wordt verbeterd, uiteraard met behoud van kwaliteit. Voor mogelijke verbeteringen aan het programma op dit vlak is het wel noodzakelijk om een analyse te maken van de oorzaken van de verschillen tussen de instellingen. Mogelijke vragen hierbij zijn:

- Ligt het aan de kwaliteit van het onderzoek?
 - Wordt er over het algemeen weinig toegepast biomedisch onderzoek uitgevoerd?
 - Heeft het te maken met de bekendheid van het programma?
 - Is er voldoende capaciteit/kunde in huis om een goed onderzoeksvoorstel in te dienen?
7. De projecten worden groter en duren langer. Het is nu niet altijd duidelijk of het IWT zoekt naar hoog-risico, innovatieve projecten of juist die projecten die een laag risicoprofiel hebben. Aangezien inclusieproblemen als belangrijkste risico worden aangemerkt, is het juist bij de dure, langlopende projecten van belang een goede risico-inschatting te maken. Het IWT en de experts zouden voldoende aandacht moeten (blijven) besteden aan risico's en de wijze waarop de aanvragers van voorstellen met deze risico's om te gaan. Daarnaast zou het IWT nog duidelijker kunnen maken aan de aanvragers waar ze naar zoekt: innovatieve projecten (state-of-the-art) of juist projecten die vrijwel zeker tot toepassing en impacts op de gezondheid van patiënten leiden.
 8. De verwachtingen ten aanzien van het utilizatietraject en de rol van het IWT hierin zijn niet bij iedereen helder en kunnen beter worden gecommuniceerd en gerapporteerd. Hoewel de onderzoekers geen extra ondersteuning bij dit traject van het IWT verwachten, zou meer duidelijkheid over de utilizatieverwachtingen kunnen leiden tot betere resultaten en duidelijkere rapportages. De meest logische rol van de onderzoekers in disseminatie is het verspreiden van de kennis binnen de wetenschappelijke gemeenschap. Het IWT zou daarnaast een rol kunnen spelen tijdens de utilizatie, zeker als er meerdere belanghebbenden zijn of stakeholders in beleid en politiek bijvoorbeeld. Een ander punt is dat het utilizatietraject volgt op de afronding van de studie, maar het contract met het IWT loopt door. Tegelijkertijd hebben de onderzoekers geen financiering meer voor utilizatieactiviteiten vanuit het IWT. Beschikbaarheid van financiering voor vervolgonderzoek blijkt dus een belangrijke factor te zijn voor het bereiken van die utilizatiedoelen.
 9. Deze impactanalyse is gebaseerd op data en informatie van het IWT, de experts en de projectdeelnemers zelf. De basis van de analyse was de reconstructie van de doelenboom van het programma middels de logical framework analysis en de meest bruikbare indicatoren. Uit de data analyse is gebleken dat dit raamwerk (zie Bijlage D) in principe een goede leidraad biedt om de werking, prestaties en impacts van het programma in kaart te brengen. Overige informatie die in de toekomst van nut kan zijn voor een beter inzicht in de werking is bijvoorbeeld gerelateerd aan het aantal projecten dat op basis van het eindverslag 100% van de financiering heeft ontvangen; het aantal definitief afgesloten projecten (na de utilizatieperiode) en het aantal opvolgingsprojecten dat ook daadwerkelijk is gestart (dus niet alleen de kans die men ziet om iets te starten). Ook zou het zinnig zijn om te rapporteren over het aantal PhD trajecten en masterscripties die zijn behaald, omdat dit ook weer kan leiden tot utilizatie en verdere verspreiding van de opgedane kennis. Om een beter beeld te krijgen van de systematische impact van de projecten zou de verslaglegging ook meer kunnen focussen op het (mogelijke) bereik van de eventueel ontwikkelde diagnostiek of therapie; en de verkorting van ziekenhuisopname vanwege het resultaat.
 10. Binnen de scope van deze impactanalyse vielen geen bevraging van de eindbegunstigden (patiënten, klinisch personeel, etc.). In de toekomstige opvolging van projecten, met name die wat langer geleden zijn afgesloten, zou hier ook ruimte voor gemaakt kunnen worden om zo beter inzicht te krijgen in de relatieve impact van de projecten voor de eindgebruikers en spill-over effecten. Het zou dan interessant zijn om te bekijken in hoeverre de aandacht van het IWT voor toegepaste biomedische wetenschappen heeft geleid tot een grotere aandacht van andere stakeholders (overheid, industrie, etc.) voor dit type onderzoek in Vlaanderen en in hoeverre het mogelijk heeft gewerkt als hefboom voor vervolgonderzoek en financiering.

Bijlage A Overzicht van geïnterviewden

A.1 Interne interviews IWT

Naam	Rol binnen het IWT
Liesbeth Biesmans	Adviseur; coördinator TBM
Patricia Menten	Adviseur; oud-coördinator TBM
Maarten Sileghem	Directeur Strategisch en Europees onderzoek

A.2 Interviews deskundigen

Naam	Organisatie	Deskundige in het jaar
Louis Boon	Bioceros	2006/2007/2008/2009
Tine Laethem	Merck	2008/2009/2010/2011/2013
Philippe van de Borne	ULB	2006/2007/2008/2009/2010
Andre van de Voorde	Q-Biologicals	2006/2007/2008/2009
Dirk Duncker	Erasmus Universiteit Rotterdam	2009/2010/2011

A.3 Interviews projectleiders

Naam	Organisatie	Titel project (projectnummer)
Greet van Den Berghe	KU Leuven	Tight glycaemic control with intensive insulin therapy in critically ill children: impact on acute and long-term outcome (#70695, afgerond) The Paediatric Early versus Late Parental Nutrition in Critical Illness multicentre randomised controlled study (PEPaNIC) (#110685, lopend)
Peter van den Berghe	KU Leuven	Flow Cytometry as a diagnostic tool to explore signal transduction and drug sensitivity in acute and chronic leukemias (#60770, afgerond)
Zwi Berneman	UA	Therapeutic efficacy of WT1 mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with acute myeloid leukemia at risk for relapse: a phase II trial (#80664, afgerond)
Marc Braem	UA	Efficacy of clinical predictors on the outcome of adjustable mandibular advancement therapy in patients with sleep-disordered breathing (#90864, lopend)
Guy Brusselle	UGent	The AZISAST study: the AZIthromycin in Severe ASThma study (#70709, afgerond)
Stefaan van Gool	UZ Leuven	Immunotherapy for patients with High Grade Glioma "HGG-IMMUNO-Trials" (#60516, afgerond) Immunotherapy for high grade glioma: HGG-IMMUNO (#90859, afgerond)
Johan Lammens	KU Leuven	Regenerative therapy for congenital pseudarthrosis of the tibia in patients with neurofibromatosis type 1 (#110702, lopend)

Dieter Mesotten	KU Leuven	The single-centre and multi-centre clinical validation of an algorithm to control blood glucose levels in critically ill patients (#100793, lopend)
Wilfried De Neve	UGent	Adaptive 18F-FDG-PET-voxel intensity guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus standard IMRT: a randomized phase II trial aiming at improved disease control and reduced toxicity rates in head & neck cancer (#100774, lopend)
Johan Smitz	VUB	Optimize clinical in-vitro maturation of oocytes by Translational Molecular Research (#70719, afgerond) Evaluation and implementation of Simulated Physiological Oocyte Maturation (SPOM) as cost effective and safe Assisted Reproductive Technology (ART) (#110680, lopend)
Kris Thielemans	VUB	A phase I/II study of therapeutic vaccination with autologous dendritic cells of HIV infected individuals under stable HAART (#60511, afgerond)
Christiaan Vrints	UA	Blood Endothelium Progenitor Cells and Dendritic Cells as Novel Predictive Biomarkers of In-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention (#60525, afgerond)

Bijlage B Elektronische bevraging

Als onderdeel van de impactanalyse van het TBM-programma is in de periode van begin juni tot eind juli 2013 een tweetal online enquêtes uitgezet onder direct betrokkenen bij de gehonoreerde projecten. De eerste enquête is gericht op projectleiders, de tweede op de overige partners die aan de projecten deelnemen.

In onderstaande tabel zijn per enquête de responskarakteristieken (zowel absoluut als procentueel) weergegeven. Het responsepercentage van de enquête onder projectleiders is uitgekomen op 61,8%, dat van de enquête onder projectpartners op 26,2%.

Tabel 8 Responskarakteristieken enquêtes impactanalyse

Enquête	Aantal aangeschreven	Aantal foutieve adressen	Aantal bereikt	Response		# projecten vertegenwoordigd
				#	%	
Projectleiders	59	4	55	34	61,8%	41 (62%)
Projectpartners	159	14	145	38	26,2%	30 (45%)

Bron: Technopolis Group analyse (2013).

Van 54 van de 66 projecten die sinds het begin van het programma gestart zijn, is door de projectleiders en/of partners een enquête ingevuld, dit houdt in dat ruim 80% van de projecten in de enquêteresultaten voorkomt.

B.1 Vragen enquêtes

Hieronder zijn de vragen van de enquêtes opgenomen zoals aan projectleiders en partners verstuurd is. Bij vragen die enkel gesteld zijn aan projectleiders danwel partners is dit expliciet voor de vragen aangegeven.

Project - Achtergrond

1. Wat is de totale duur van uw project (in maanden)?
2. Is uw project reeds afgerond?
 - Ja
 - Nee
3. Projectleiders Hoeveel overige onderzoekers zijn er betrokken (geweest) bij uw project (in VTE)?
 - Binnen onderzoeksgroep
 - Buiten onderzoeksgroep
4. Hoeveel tijd besteedt u of heeft u gemiddeld per week aan het project besteed?
 - Minder dan 5 uur
 - Tussen 25 en 35 uur
 - Tussen 5 en 15 uur
 - Meer dan 35 uur
 - Tussen 15 en 25 uur

Project - Motivatie

5. Projectleiders Wie heeft het initiatief genomen voor het onderzoek?
 - Ikzelf als beoogd projectleider/hoofdaanvrager
 - Een andere onderzoeker van mijn groep/mijn instelling
 - Een andere onderzoeker uit het consortium
 - Iemand anders, te weten...
6. Projectleiders In hoeverre waren onderstaande redenen voor u relevant om specifiek een onderzoeksvorstel in te dienen binnen het TBM- programma? [Zeer irrelevant/Irrelevant/Neutraal/Relevant/Zeer relevant]
 - Het uitvoeren van toegepast biomedisch onderzoek waarvoor weinig tot geen andere steunkanalen bestaan
 - Het oplossen van een concreet biomedisch of klinisch probleem
 - Het op- of uitbouwen van een (kennis)netwerk met andere (academische) ziekenhuizen of universiteiten
 - Het uitbouwen van de interne kennis en competenties van onderzoekers
 - Het leren kennen van de andere partners van het onderzoeksconsortium
 - Het schrijven van wetenschappelijke publicaties
 - Het opleiden van PhD's en Postdocs
 - Overig, namelijk...

Project - Samenwerking

7. Projectleiders Hoe belangrijk is/was samenwerking met de overige projectpartners voor het succesvol verlopen van uw project?
 - Zeer onbelangrijk
 - Onbelangrijk
 - Neutraal
 - Belangrijk
 - Zeer belangrijk
8. Projectleiders Kunt u aangeven hoe tevreden u bent/was over de samenwerking met de andere consortiumpartners?
 - Zeer ontevreden
 - Ontevreden
 - Neutraal
 - Tevreden
 - Zeer tevreden

Indien u niet tevreden bent: kunt u aangeven waarom niet?
9. Partners Hoe belangrijk is/was samenwerking met de projectleider voor het succesvol verlopen van het project?
 - Zeer onbelangrijk
 - Onbelangrijk
 - Neutraal
 - Belangrijk
 - Zeer belangrijk
10. Partners Kunt u aangeven hoe tevreden u bent/was over de samenwerking met de projectleider?
 - Zeer ontevreden
 - Ontevreden
 - Neutraal
 - Tevreden
 - Zeer tevreden

Indien u niet tevreden bent: kunt u aangeven waarom niet?

11. Kunt u aangeven hoe tevreden u bent/was over de mate van invloed die u (tot nu toe) heeft gehad op het projectverloop?
 - Zeer ontevreden
 - Ontevreden
 - Neutraal
 - Tevreden
 - Zeer tevreden

Indien u niet tevreden bent: kunt u aangeven waarom niet?
12. Hoe frequent heeft u tijdens de uitvoering van het TBM-project samengewerkt met een van de onderstaande andere partijen? [Nooit/Soms/Af en toe/Vaak]
 - Artsen uit een ander (universitair) ziekenhuis
 - Onderzoekers van een andere instelling
 - Bedrijf
 - Patiënten(groepen)
 - Intermediaire organisaties (zorgverzekeraars, overheidsinstanties, etc.)
 - Overig, namelijk...
13. Welke van bovengenoemde gebruikers zijn of zullen worden betrokken bij:
 - Het opstellen van de projectaanvraag (het voortraject)
 - De uitvoering van het onderzoek
 - De implementatie van de resultaten (het natraject)
 - Overig, namelijk...

Project - Resultaten

14. Op welke patiëntengroep(en) heeft uw onderzoek betrekking?
15. Wat was het voornaamste doel van uw project? De ontwikkeling van een nieuwe... [meerdere antwoorden mogelijk]
 - Therapie
 - Diagnose
 - Specifieke preventiemaatregel
 - Overig, namelijk...
16. In hoeverre is het vooraf gedefinieerde innovatiedoel bereikt? [In zijn geheel niet bereikt/In beperkte mate bereikt/Grotendeels bereikt/In zijn geheel bereikt/Niet van toepassing (het project is nog niet afgerond)]
 - Op het wetenschappelijke en/of technologische vlak
 - Op het vlak van toepassing (valorisatie)

Indien niet (geheel) bereikt: welke eventuele (onvoorziene) problemen zijn er in de uitvoering opgetreden?

Project - Outputs en outcomes

17. Werd er tijdens of na afloop van uw project al een nieuwe diagnostiek, therapie of preventiemaatregel toegepast in de praktijk?
 - Ja, reeds toegepast
 - Nog niet toegepast, maar wel in voorbereiding
 - Nee

Indien nog niet: wat zijn de grootste knelpunten om dit niet te doen?
18. Op welke termijn wordt deze toepassing verwacht (in maanden)?

19. Kunt u aangeven in welke vorm de nieuwe diagnostiek/therapie/preventiemaatregel is/wordt toegepast in de praktijk? [meerdere antwoorden mogelijk]
- Opgenomen in een database
 - Opgenomen in een richtlijn
 - Opgenomen in een beleid(srapport)
 - Toegepast als diagnostiek/therapie in de klinische praktijk
 - Toegepast als preventiemaatregel
 - Toegepast in nieuw opgezet laboratorium/behandellocatie
 - Opgenomen in het curriculum van het medisch onderwijs
 - Overig, namelijk...
20. Is er een mogelijkheid tot uitbreiding van de diagnostiek/therapie/preventiemaatregel naar andere zorgaanbieders (buiten het project)? [meerdere antwoorden mogelijk]
- Ja, reeds uitgebreid naar andere zorgaanbieders
 - Ja, er is een mogelijkheid en dit zal ook gebeuren binnen Vlaanderen
 - Ja, er is een mogelijkheid en dit zal ook gebeuren buiten Vlaanderen
 - Ja, er is een mogelijkheid maar dit zal niet gebeuren
 - Nee
- Indien nee: kunt u aangeven waarom dit niet mogelijk is?

Project - Impacts (maatschappelijke waarde)

21. Welk effect verwacht u dat uw onderzoek heeft op de zorg in Vlaanderen op de langere termijn? [Totaal geen effect/Beperkt effect/Groot effect/Zeer groot effect/Geen mening, weet ik niet, niet van toepassing]
- Verbeterde beschikbaarheid van de therapie/diagnostica/preventiemaatregel
 - Verbeterde effectiviteit van de therapie/diagnostica/preventiemaatregel
 - Verbeterde efficiëntie van de therapie/diagnostica/preventiemaatregel
 - Verhoogde veiligheid van de therapie/diagnostica/preventiemaatregel
 - Verbeterde competentie van het medisch personeel
 - Verbeterde gezondheidssituatie voor de individuele patiënt
 - Verbeterde levenskwaliteit van de individuele patiënt
 - Verlenging van levensduur
 - Verkorting ziekenhuisopname per patiënt
 - Verlaging aantal patiënten in ziekenhuizen
 - Kostenbesparing in de zorg
 - Snellere diagnose
 - Anders, namelijk...

Project - Nood aan natraject

22. Heeft u bij het (verder) verspreiden van uw resultaten en/of toepassen in de praktijk nood aan (extra) ondersteuning vanuit het IWT (het betreft hier niet enkel financiële ondersteuning)?
- Ja
 - Nee
- Indien ja: in welke vorm zou u ondersteuning wensen van het IWT?
23. Zijn er uit het project reeds mogelijkheden voor vervolgactiviteiten gekomen of is de verwachting dat dit in de toekomst zal gebeuren?
- Ja
 - Nee

24. Welk type vervolgactiviteit betreft het? [meerdere antwoorden mogelijk]
- Testen van dezelfde diagnostiek/therapie/preventiemaatregel bij een nieuwe patiëntenpopulatie
 - Ontwikkeling diagnostiek
 - Klinische studie van de diagnostiek/therapie/preventiemaatregel
 - Implementatietraject
 - Anders, namelijk...
25. Heeft u zelf voor een vervolgactiviteit... [meerdere antwoorden mogelijk]
- Nieuwe financiering verkregen (Europees)?
 - Nieuwe financiering verkregen (nationaal)?
 - Nieuwe financiering aangevraagd (Europees)?
 - Nieuwe financiering aangevraagd (nationaal)?
 - (Nog) geen financiering aangevraagd?
 - Geen eigen vervolgactiviteit

De werking van het TBM-programma - Doelstelling, positionering en meerwaarde

26. Wat is in uw optiek de doelstelling van het TBM-programma?

Het TBM-programma hanteert de volgende criteria voor projecten om te zorgen voor een duidelijke 'fit' met het programma:

- Een TBM-project beoogt de ontwikkeling van een nieuwe therapie, diagnose en/of specifieke preventie van een bepaalde ziekte.
- Een TBM-project is gericht op onderzoek dat zich reeds ver in het traject van ontdekking naar toepassing bevindt en zich eerder richt op vertaling en uitwerking van wetenschappelijke bevindingen naar klinische toepassingen dan op *de novo* kenniscreatie. Anderzijds situeert het project zich ook niet te ver in het traject van ontdekking naar toepassing: het bestaat niet uit implementatie-activiteiten, zonder dat hier nog onderzoek aan te pas komt.
- Een TBM-project biedt een duidelijke toepasbaarheid met een meerwaarde voor de Vlaamse gezondheidssituatie, met tenminste een positieve medische impact voor een bepaalde patiëntengroep.
- Op het ogenblik van indiening (of in de nabije toekomst) bestaat er -omwille van een commerciële reden- geen industriële interesse in het TBM-project.

27. Kunt u aangeven in hoeverre u het eens bent met deze focus van het TBM-programma?

- Helemaal mee oneens
- Mee oneens
- Neutraal
- Mee eens
- Helemaal mee eens

28. Projectleiders Heeft u ook een vergelijkbaar voorstel ingediend of overwogen een vergelijkbaar voorstel te dienen bij een ander steunkanaal/subsidieprogramma? [meerdere antwoorden mogelijk]

- Ja, een voorstel ingediend bij een subsidieprogramma in Vlaanderen, maar dit is afgewezen
- Ja, een voorstel ingediend bij een subsidieprogramma in Europa, maar dit is afgewezen
- Ja, overwogen een voorstel in te dienen bij een ander subsidieprogramma in Vlaanderen
- Ja, overwogen een voorstel in te dienen bij een ander subsidieprogramma in Europa
- Nee

Indien ja: welk subsidieprogramma betreft het?

De werking van het TBM-programma - Modaliteiten

29. Wat vindt u van de looptijd van projecten (minimaal 2 en maximaal 4 jaar)
- Te kort
 - Goed
 - Te lang
 - Geen mening
30. Wat vindt u van de begroting van projecten (tussen €250.000 en €1.000.000)
- Te laag
 - Goed
 - Te hoog
 - Geen mening
31. Wat vindt u van het type partners van het consortium (minimaal een Vlaams ziekenhuis voor minimaal 10% van het budget)
- Te strikt
 - Goed
 - Te coulant
 - Geen mening
32. Wat vindt u van de mogelijkheid om buitenlandse partners (max. 20% van het budget) en onderaannemers (max. 30% van het budget) in het project op te nemen
- Te beperkt
 - Goed
 - Te ruim
 - Geen mening
33. Indien wenselijk kunt u hieronder uw antwoord op voorgaande vragen toelichten...

De werking van het TBM-programma - Communicatie en informatie

34. Kunt u aangeven in hoeverre u het eens bent met de volgende beweringen? Ik ben tevreden over... [Helemaal mee oneens/Mee oneens/Neutraal/Mee eens/Helemaal mee eens/Geen mening]
- ...de algemene werking van het TBM-programma
 - ...de mate van duidelijkheid van de oproep tekst
 - ...de mate van duidelijkheid van de begeleidende documenten
 - ...de mate van duidelijkheid van de communicatie vanuit het IWT over het TBM-programma
 - ...de mogelijkheid tot het verkrijgen van feedback over de fit in het programma na het doorsturen van een samenvatting van het projectvoorstel naar het IWT
 - ...de mogelijkheid tot voorbespreking over het project bij het IWT
 - ...de informatie vanuit het IWT over de verwachting van de utilisatieaanpak
 - ...de mogelijkheid tot korte interactie met de deskundigen
 - ...de transparantie van de selectieprocedure
 - ...de communicatie van het IWT tijdens de looptijd van mijn project
 - ...de flexibiliteit van het IWT bij eventuele wijzigingen in het werkplan, begroting of looptijd van het project
 - ...de wijze waarop over de voortgang van het project aan het IWT gerapporteerd moet worden
 - ...de feedback van het IWT op basis van de voortgangsrapportages
- Indien u ergens ontevreden over bent kunt u dan hieronder aangeven waarover u ontevreden bent?

Afsluiting

35. Heeft u nog suggesties voor verbetering van het TBM-programma (procedures, randvoorwaarden, rol van het IWT, etc.)?
36. Heeft u nog overige opmerkingen over het TBM-programma of uw project?

Bijlage C Overzicht van case studies

#	Titel project (projectnummer)	Projectleider	Organisatie
1	Therapeutic efficacy of WT1 mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with acute myeloid leukemia at risk for relapse: a phase II trial (#80664)	Zwi Berneman	UZA/UA
2	The AZISAST study: the AZithromycin in Severe ASThma study (#70709)	Guy Brusselle	UZGent/UGent
3	Optimize clinical in-vitro maturation of oocytes by Translational Molecular Research (#70719)	Johan Smits	UZB/VUB

Case #1 ‘Therapeutic efficacy of WT1 mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with acute myeloid leukemia at risk for relapse: a phase II trial (THERA-DC)’

Coördinator: Prof. Zwi Berneman

Instelling: Universiteit Antwerpen, Laboratorium voor Experimentele Hematologie, Vaccin- en Infectieziekteninstituut (VaxInfectio) en Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG)

Het project

Het project is uitgevoerd door het Laboratorium voor Experimentele Hematologie, Vaccin- en Infectieziekteninstituut van de Universiteit Antwerpen. Het onderzoek richtte zich op de ontwikkeling van een nieuwe therapie om de terugkeer van kanker te voorkomen bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) die complete remissie hebben bereikt na behandeling met chemotherapie. Complete remissie is het moment waarop de leukemie met morfologische technieken niet meer in het lichaam kan worden aangetoond. Het betreft juist die patiënten die een hoog risico hebben op terugkeer van kanker ($\pm 75\%$ binnen 2 jaar) waarbij de prognose op definitieve genezing zeer slecht is.

Het gaat om een immunotherapie die het afweersysteem van de patiënt van binnenuit stimuleert om de kankercellen efficiënter te bestrijden. Omdat kankercellen van oorsprong lichaamseigen cellen zijn worden ze minder goed herkend door het afweersysteem. De nieuwe therapie betreft een actieve specifieke immunotherapie (celvaccinatie) die gebruik maakt van autologe dendritische cellen die gegenereerd zijn uit perifere bloed (bloed dat vrij in de bloedbaan circuleert). Dendritische cellen zijn een soort bevelhebbers van het afweersysteem en communiceren intensief met de T-cellen (afweercellen, waarvan sommige hun doelwit doden). Na het laden van de dendritische cellen met het WT1 mRNA brengen ze het Wilms tumor antigeen WT1 tot expressie. Dit antigeen wordt herkend door het afweersysteem (de T-cellen) dat hierdoor wordt geactiveerd.

Dit THERA-DC project bouwt voort op een ‘phase I trial’ uit 2004 die eveneens uitgevoerd is door dezelfde onderzoeksgroep van de Universiteit Antwerpen. Dit project, gefinancierd door de Stichting tegen Kanker, was een oplopende doseringstest waarin tien AML patiënten injecties ontvingen met dendritische cellen geladen met WT1 mRNA. In deze trial werden de haalbaarheid, veiligheid en immunogeniciteit (het vermogen om een specifiek immuunrespons op te roepen) van het vaccin aangetoond. Uit de resultaten is gebleken dat de dendritische celgeneratie en de vaccinproductie bij alle patiënten succesvol was. Daarnaast werd het vaccin goed verdragen zonder belangrijke bijwerkingen, en er werden WT1 specifieke T-cel reacties gedetecteerd na vaccinatie. Daarnaast werd er een verlaging van het WT1 mRNA niveau geobserveerd gedurende het

vaccinatie proces bij 5 van de 10 patiënten die vooraf een verhoogd *WT1* mRNA niveau in het perifeer bloed en/of beenmerg hadden, wat anders op een nakend herval wijst.

De huidige THERA-DC phase II studie heeft als doel de klinische werkzaamheid van deze nieuwe therapie te bevestigen door behandeling van een grotere groep van minimaal 20 patiënten. Daarnaast richt de studie zich op het beoordelen van de waarde van *WT1* mRNA als biomarker om AML herval vroegtijdig te kunnen voorspellen. Door de *WT1* mRNA niveaus in perifeer bloed te meten met de kwantitatieve real-time RT-PCR methode wordt het minimum aan overgebleven ziektecellen gecontroleerd en is de kans op herval voorspelbaar. Het is een open-label onderzoek met een controlegroep van AML remissie patiënten die niet het vaccin gekregen hebben. De ‘vaccin-groep’ kreeg vier 2-weekelijkse vaccins en hierna 2-maandelijks booster-vaccins.

AML komt in Vlaanderen voor bij 2-3 personen op 100.000 inwoners. Meer dan de helft van alle patiënten met AML is 60 jaar of ouder. AML is een levensbedreigende ziekte die zonder behandeling na gemiddeld 3 maanden fataal is. Hoewel behandeling met chemotherapie bij het grootste gedeelte van de patiënten aanslaat en resulteert in remissie, komt bij ongeveer 75% van de patiënten de ziekte binnen 2 jaar terug waarna de overlevingskansen zeer gering zijn. Hierdoor ligt de overlevingskans van AML binnen vijf jaar lager dan 25%. De ontwikkeling van een nieuwe therapie die terugkeer van kanker kan voorspellen en voorkomen zou de overlevingskansen voor AML patiënten significant vergroten. De huidige meest gebruikte vorm van behandeling om herval van AML te voorkomen – allogene stamceltransplantatie - is niet geschikt voor veel AML patiënten van 60 jaar en ouder en heeft toxische bijwerkingen. Gezien de grote populatie AML patiënten in de leeftijdscategorie 60+ is er dus een grote vraag naar veel een nieuwe (immuno)therapie die werkzaam is ongeacht de leeftijd.

Hoewel uit bovenstaande argumenten blijkt dat de maatschappelijke impact van een nieuwe werkzame therapie groot is, is de industrie erg terughoudend met investeringen in dit type onderzoek. Dit komt doordat vaccinatie gebaseerd op dendritische cellen een op maat gemaakte vorm van celtherapie is. De dendritische cellen moeten bij elke patiënt afzonderlijk gegenereerd worden en wat in vitro manipulatie van de cellen vereist alvorens deze teruggegeven kunnen worden aan de patiënt. De behandeling is hierdoor erg kostbaar en logistiek complex waardoor de industrie terughoudend is.

De THERA-DC studie komt in aanmerking voor steun van het TBM-programma doordat het zich richt op de vertaling van wetenschappelijk bevindingen naar de kliniek. Daarnaast kan de studie grote impact hebben op een grote groep AML patiënten in Vlaanderen, hoewel de omvang van het aantal patiënten beperkt is. Dit, in combinatie met de terughoudendheid van de industrie, maakt de THERA-DC studie geschikt voor de steun van het TBM-programma.

De resultaten

Uit de studie, met meer dan 20 patiënten, is gebleken dat het mogelijk en veilig is om *WT1* geladen dendritische celvaccins te produceren. Daarnaast ontstaat er na vaccinatie een verhoogde effectieve anti-leukemie reactie door een verhoging van *WT1* specifieke T-cellen. Patiënten die reageerden op het vaccin, door verlaging van het *WT1* mRNA niveau in het bloed, hebben verder een hogere kans van overleven. Hiermee is het genezende potentieel van het vaccin aangetoond en de kracht van *WT1* als biomarker voor de controle van de klinische werkzaamheid van het vaccin duidelijk gebleken.

De resultaten van de studie zijn verspreid in de internationale wetenschappelijke gemeenschap via artikelen (Van Driessche A et al., 2009; Van Tendeloo VF et al., 2010) en congressen (ASH 2010, ISEH 2010, BHS 2010, ASBMT 2011, CIMT 2011, IACRLRD 2011, SITC 2011, ASCO 2012, ISCT 2012, EHA 2013). Via mediakanalen zoals radio, televisie en krantenartikelen werden de resultaten ook gedeeld met het brede publiek.

De toekomst

Omdat de resultaten van de studie positief zijn, is er in maart 2012 een voorstel ingediend bij het Nationaal Kankerplan voor de valorisatie van de resultaten in een gerandomiseerde fase II studie. Hierbij zullen 138 AML patiënten ouder dan 65 jaar met complete remissie deelnemen; 69 in een gevaccineerde groep en 69 in een controlegroep. Zeven Belgische centra (UZA, ZNA, UGent, het Heilig Hartziekenhuis Roeselare, UZ Brussel, ULg en de Cliniques Universitaires UCL Mont-Godinne) hebben al toegezegd bereid te zijn om deel te nemen. Hoewel de nieuwe aanvraag voor een verderzetting van de niet-gerandomiseerde studie bij TBM niet gehonoreerd is, is het project wel verder via het Kankerplan van de federale overheid gecontinueerd. Gedurende het onderzoek werd er door het Vaccin- en Infectieziekteninstituut (Vaxinfectio) van de Universiteit Antwerpen, dat mede geleid wordt door prof. Berneman, ook een studie opgestart naar de klinische effecten en realiseerbaarheid van dendritische celvaccinatie bij patiënten met andere kankertypes zoals borstkanker, mesothelioom en glioblastoom. Positieve resultaten van deze studie zouden de maatschappelijke impact van deze nieuwe behandeltherapie kunnen vergroten.

Case #2 ‘Azithromycin in Severe Asthma Study (AZISAST)’

Coördinator: Guy Brusselle

Instelling: Universitair Ziekenhuis Gent

Het project

Het doel van de AZISAST studie is om het klinische effect van azithromycine (een bepaald type antibioticum dat in lage dosis ook als ontstekingsremmer werkt) aan te tonen bij volwassen patiënten met ernstig astma dat niet onder controle te krijgen is door reguliere behandelmethoden, om zo uiteindelijk een nieuwe therapie te ontwikkelen. Om dit te bereiken werd de werkzaamheid en de veiligheid van chronische gebruik van azithromycine in lage dosis vergeleken met placebo bij twee groepen van in totaal 150 volwassenen met ernstig astma. De gebruikte methode was een gerandomiseerde, dubbel blinde studie met een placebo controlegroep.

In de categorie ‘ernstig astma’ zijn twee typen astma te onderscheiden, afhankelijk van het soort witte bloedcellen die bij de ontsteking van de luchtwegen betrokken zijn: eosinofielen of neutrofielen. De studie richtte zich met name op zogenaamd ‘neutrofiel astma’, omdat deze vorm van ernstig astma vaker voorkomt dan de andere vorm en minder gevoelig is voor de bestaande behandeling. Azithromycine is een antibioticum (macrolide) die haar werking bewezen heeft tegen luchtweginfecties veroorzaakt door de atypische bacteriën *Chlamydia pneumoniae* en *Mycoplasma pneumoniae*.

De bestaande onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstig astma betreft een hoge dosis combinatietherapie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta2-agonisten (via inhalatie); bij patiënten met ernstig astma die ondanks deze behandeling niet onder controle zijn, waren tot recent slechts twee opties:

- Een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden (“cortisone”) met heel veel bijwerkingen: o.a. osteoporose, spierzwakte, diabetes, huidatrofie en cataract.
- Een bijkomende behandeling met het anti-IgE monoclonaal antilichaam omalizumab (Xolair) indien de patiënt allergisch ernstig astma heeft. Deze behandeling is echter zeer duur (15.000 à 25.000 euro per patiënt per jaar).

Het projectconsortium bestond uit zes ziekenhuizen waarvan twee universitaire ziekenhuizen (UZ Gent en UZ Leuven) en vier grote niet-universitaire ziekenhuizen (AZ Sint-Jan Brugge, AZ Groeninge Kortrijk, AZ OLV-Aalst, AZ Middelheim Antwerpen). Daarnaast was de Universiteit Gent onderdeel van het consortium.

De AZISAST studie bouwt voort op een onderzoek van Simpson et al. (2007) die aantoonde dat de macroliden ‘clarithromycine’ en ‘azithromycine’ (beiden antibiotica) de neutrofiele ontsteking van de luchtwegen bij patiënten met astma significant vermindert. Clarithromycine werd in de AZISAST studie niet onderzocht, omdat dit antibioticum gekenmerkt wordt door een groter potentieel risico op de interactie met andere geneesmiddelen. Het TBM-project bouwt voort op de resultaten van Simpson et al. door de klinische effecten bij astmapatiënten aan te tonen. Het onderzoek van Simpson was te klein (slechts 23 patiënten per behandeling) en de looptijd te kort (slechts 8 weken) om een uitspraak te kunnen doen over de klinische effecten (de werkzaamheid) van macroliden bij patiënten met ernstig astma.

Een nieuwe behandeling tegen ernstig astma biedt voor de patiënten uitzicht op een betere kwaliteit van leven en zal verder bijdragen aan een verlaging van de totale astmagerelateerde ziektekosten. Want hoewel deze doelgroep maar een klein percentage beslaat van de totale populatie astmapatiënten in Vlaanderen, representeren ze een groot gedeelte van astma gerelateerde ziektekosten door regelmatige spoedeisende hulp en ziekenhuisopnamen. Minstens de helft van de hospitalisatiekosten is het gevolg van ongecontroleerd ernstig astma. Daarnaast zijn patiënten met ernstig astma gemiddeld tussen de 40 en 50 jaar oud. Bij gebrek aan controle van het ziektebeeld ontstaan hierdoor aanvullende indirecte kosten door werkverzuim of zelfs het verliezen van werk en

invaliditeit. Een nieuwe behandeling zal bijdragen aan het reduceren van deze directe en indirecte economische kosten; azithromycine is 100 keer goedkoper dan omalizumab: de kostprijs van azithromycine bedraagt immers slechts 180 euro per patiënt per jaar behandeling.

Uit marktonderzoek van de coördinator, waarin gedurende twee jaar verschillende nationale en internationale farmaceutische bedrijven gecontacteerd zijn, is gebleken dat de farmaceutische industrie niet geïnteresseerd is in het uitvoeren van een dergelijke studie. Dit aangezien de patenten van macroliden, zoals azithromycine, zijn verlopen en omdat het antibioticum een goedkoop product is dat weinig omzet genereert. Daarnaast is het aandeel patiënten met ongecontroleerd 'ernstig astma' maar 5% van alle astmapatiënten, waardoor de commerciële waarde voor de industrie beperkt is.

Door het gebrek aan commerciële waarde is het industriële potentieel zeer beperkt. Maatschappelijk gezien heeft de uitkomst van het AZISAST project echter wel veel waarde. Enerzijds voor de astmapatiënten die door een betere behandeling een hogere kwaliteit van leven hebben, anderzijds voor de gehele maatschappij doordat de directe en indirecte kosten gerelateerd aan ongecontroleerde astma fors kunnen worden verminderd. De combinatie van beperkt industrieel potentieel met een significante maatschappelijk waarde maken the AZISAST project geschikt voor steun van het TBM-programma.

De resultaten

Het Primair Eindpunt (PEP) van de studie is de frequentie van *ernstige astma exacerbaties* en/of *onderste luchtweginfecties*. Indien de nieuwe therapie werkzaam is zal deze frequentie lager zijn dan bij de controlegroep. Een ernstige astma exacerbatie is een acute verergering van astma waarbij een van de volgende acties noodzakelijk is: ziekenhuisopname, bezoek aan de spoedeisende hulp, dringend ongepland bezoek aan een arts of behandeling met systemische corticosteroïden en/of antibiotica.

De resultaten zijn uiteindelijk gebaseerd op een steekproef van 109 patiënten waarbij één groep van 55 patiënten gedurende 26 weken drie maal per week 250 mg azithromycine toegediend kreeg, en een ander groep van 54 patiënten gedurende 26 weken drie maal per week een placebo.

Uit de resultaten blijkt dat er geen significant verschil is in PEP frequentie tussen beide behandelingsgroepen. De subgroep analyses op basis van bloedonderzoek tonen echter wel interessante significante bevindingen. Hieruit is gebleken dat bij patiënten met ernstig astma en een laag gehalte eosinofiele granulocyten (type witte bloedcel) in het bloed ($\leq 200/\mu\text{L}$) die behandeld zijn met azithromycine, de tijd tot de eerste PEP langer is en de PEP frequentie significant lager is dan in de placebogroep. Dit beschermende effect van azithromycine ten opzichte van astma exacerbaties wordt niet waargenomen bij patiënten met ernstig astma die een verhoogd gehalte eosinofiele granulocyten in het bloed hebben ($\geq 200/\mu\text{L}$). Dit is biologisch plausibel aangezien macroliden alleen een gunstige uitwerking hebben op neutrofiele luchtwegontstekingen en niet op eosinofiele luchtwegontstekingen. Verder blijkt uit de resultaten dat er geen significante ongewenste bijeffecten optreden bij het gebruik van azithromycine in vergelijking met de placebogroep. Chronische therapie met een lage dosis azithromycine is dus veilig voor patiënten met ernstig astma.

Uit deze resultaten blijkt dat behandeling met azithromycine van patiënten met ongecontroleerd neutrofiel astma leidt tot minder, en minder ernstige astma exacerbaties en onderste luchtweginfecties. Hierdoor wordt de kwaliteit van leven van deze patiënten vergroot en hebben ze minder vaak behoefte aan acute behandeling in een ziekenhuis. Deze resultaten werden recent door de AZISAST onderzoekers onder leiding van professor Guy Brusselle (UZ Gent) in het toonaangevende medische tijdschrift Thorax gepubliceerd.

De toekomst

Door de aangetoonde werking in dit onderzoek worden patiënten met neutrofiel astma nu met azithromycine behandeld in Vlaanderen. Dit najaar zullen deze resultaten ook door de European Respiratory Society (ERS) meegenomen worden in het opstellen van nieuwe richtlijnen voor ernstig astma. Daarnaast worden de projectresultaten verspreid via het geneeskundige onderwijs en navormingsavonden voor huis- en longartsen en lezingen. Zowel patiënten als gezondheidsverzekeraars, en hierdoor de gehele maatschappij, hebben baat bij deze nieuwe therapie.

Hoewel deze nieuwe effectieve behandelmethode nu al gebruikt wordt in Vlaanderen, zou deze in de toekomst ook buiten Vlaanderen selectief opgenomen moeten worden in de medische gemeenschap voor de behandeling van patiënten met ernstig neutrofiel astma. Hiertoe werden de resultaten van de AZISAST studie in meerdere peer-reviewed internationale wetenschappelijk tijdschriften gepubliceerd (o.a. Thorax en binnenkort Current Opinion in Pulmonary Medicine). Daarnaast is de AZISAST studie voorgesteld op grote internationale congressen van de twee belangrijkste wetenschappelijke verenigingen voor longartsen: de American Thoracic Society (ATS) en de European Respiratory Society (ERS). Het zelfde geldt voor het congres van de Belgische Vereniging voor Pneumologie.

Verder zullen de resultaten binnen België aangeboden worden aan het Kenniscentrum, de Federale Overheidsdienst (FOD) Sociale Zekerheid, de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Ook zullen de resultaten gepubliceerd worden in het ledenblad van de patiëntenvereniging 'Astma en Allergiekoepel'.

Als vervolgstudie werd tijdens de recente TBM-oproep de BACE studie goedgekeurd. Deze studie, die nu in praktische voorbereiding is, richt zich op de behandeling met azithromycine bij hospitalisaties wegens COPD exacerbaties. Daarnaast biedt de AZISAST database mogelijkheden voor verder onderzoek naar pathogenetische mechanismen, fenotypering van patiënten en theragnose (voorspellen of een therapie een gunstig effect zal hebben bij een individuele patiënt). Hierdoor kan meer duidelijkheid ontstaan over de astma karakteristieken van deze groep patiënten.

Referenties:

Simpson, J.L., et al., *Clarithromycin Targets Neutrophilic Airway Inflammation in Refractory Asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2007.

Brusselle, G.G., et al., *Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial*. Thorax, 2013.

Case #3 ‘Optimize Clinical In-Vitro Maturation of Oocytes by Translational Molecular Research’

Coördinator: Johan Smits, MD PhD

Instelling: Center For Reproductive Medicine, UZ Brussel - Vrije Universiteit Brussel

Het project

Het onderzoek richtte zich op een innovatieve reproductietechniek voor mensen: in vitro maturatie (IVM). Het doel was om deze behandelingsmethode verder te ontwikkelen, zodat er een beter alternatief ontstaat voor in vitro fertilisatie (IVF), de gangbare methode. IVF bestaat uit het afnemen van eicellen vóór de eisprong, het zorgen voor bevruchting in het laboratorium en het terugplaatsen van de embryo's in de baarmoeder. Hierbij wordt de vrouw, voorafgaand aan het afnemen van de eicellen, gestimuleerd met hormonen om de groei van de follikels in de eierstokken, waar de eicellen rijpen, te promoten. Aan deze hormoonstimulatie zijn verschillende nadelen verbonden zoals bijwerkingen bij de vrouw, o.a. het Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS) dat kan ontstaan na te veel stimulatie met hormonen en in ernstige gevallen levensbedreigend kan zijn. Ook een verstoring van het normale aantal chromosomen in de eicellen en een verhoogde kans op aangeboren misvormingen zijn mogelijke bijwerkingen van dergelijke behandeling met hormonen. Verder werd er recent door Canadese vorsers aangetoond dat de ovariële stimulatie (in muis modellen) frequenter tot epigenetische afwijkingen leidde in embryo's. Het achterliggend mechanisme dient echter nog verder uitgezocht te worden.

Als alternatief voor hormoonstimulatie bij de vrouw, zoals bij IVF gebeurt, zouden de eicellen ook in het laboratorium gematureerd kunnen worden, waarbij de vrouw geen hormoontherapie voorafgaand aan de eicel pick-up hoeft te ondergaan. Bij IVM worden eicellen opgepikt uit onrijpe follikels in de eierstokken, waarna deze in het laboratorium rijpen. Dit uitrijpingsproces gebeurde echter totnogtoe met een 3x lagere efficiëntie dan IVF. De reden hiervoor is dat de maturatiestatus van de eicellen niet goed bepaald kon worden en de omgeving van het rijpen van de cellen in het laboratorium nog niet optimaal uitgevoerd kon worden.

Het doel van het project was om de eicellen in het juiste stadium uit de eierstokken te halen en onder juiste culturomstandigheden te laten rijpen. Daartoe werd onderzoek gedaan naar het bepalen van de maturatiestatus van eicellen en het verbeteren van het medium waarin de eicellen rijpen. Het finale doel is om de efficiëntie van IVM te verbeteren zodat deze in de klinische praktijk zou kunnen gebruikt worden. Klinische studies werden tevens uitgevoerd om de recente ontwikkelingen in de IVM-techniek te evalueren op veiligheid en effectiviteit.

Het onderzoek werd uitgevoerd met een consortium binnen het UZ Brussel van het Follicle Biology Laboratory en de Dienst voor Reproductieve Geneeskunde.

Deze therapie is in eerste instantie reeds toepasbaar op vrouwen die bij een IVF-behandeling (mogelijk) OHSS ontwikkelen, in het bijzonder wanneer het de ernstige levensbedreigende vorm betreft. Dit zou jaarlijks neerkomen op ongeveer 90 patiënten in België die polycystic ovarian disease (PCO) hebben waardoor zij OHSS ontwikkelen (dit komt neer op 5% van de 1.800 PCO patiënten die jaarlijks IVF behandeling ondergaan in België). Daarnaast zou IVM bij alle vrouwen toegepast kunnen worden die een reproductietechniek zoeken met een minder hevige stimulatiebehandeling, die minder bijwerkingen geeft en tevens een (mogelijke) kostenbesparing.

Het project bouwt voort op internationaal onderzoek naar IVM en jarenlang onderzoek naar IVM en fertiliteit in het Follicle Biology Laboratory van UZ Brussel.

Voor de Vlaamse gezondheidssituatie is het project van belang, omdat IVM een verbetering oplevert ten opzichte van de huidige IVF techniek. In tegenstelling tot de behandeling met IVF, kunnen vrouwen bij IVM professioneel actief blijven tijdens de

behandeling. Bovendien reduceert IVM de stimulatie gebonden risico's, het ongemak en stress bij de behandeling, hetgeen de drempel kan verlagen om deze behandeling te ondergaan. Daarnaast zouden onrijpe eicellen, die bij de huidige routine IVF methode verloren gaan, gebruikt kunnen worden voor de patiënte zelf, voor eiceldonatie of voor onderzoek.

De industrie is tot op heden niet geïnteresseerd omdat IVM ten koste kan gaan van de huidige markt die zich richt op hormoonproductie voor IVF stimulaties en die zeer lucratief is.

De resultaten

Het klinisch onderzoek heeft aangetoond dat bij patiënten met een goede ovariële reserve, de eicelvoorraad, en met laag risico op ovariële hyperstimulatie, met een minimale hormoontherapie en met een minimale monitoring een risicoloze behandeling kan bereikt worden met IVM.

Bovendien is er binnen VUB veel ervaring opgebouwd met de techniek. Op verschillende vlakken werd de technologie verbeterd: 1) de techniek om onrijpe eicellen uit kleinere follikeltjes uit het ovarium te halen; 2) het aanpassen van de hormonen die nodig zijn voor de maturatie; 3) de mogelijkheid om IVM embryo's in te vriezen werd bewezen en 4) een effectief protocol werd ontwikkeld om embryo's terug te plaatsen in de baarmoeder.

Een verbeterd kweekstelsel voor de eicellen, SPOM (Simulated Physiological Oocyte Maturation), is ontwikkeld ten opzichte van de klassieke methode en is in staat om een betere kwaliteit af te leveren van de blastocyst. De juiste dosis van vier componenten die nodig zijn om de eicellen te laten rijpen werd geverifieerd. Eén stof, heparine, dat samen met het aspiratiemedium de klontering in de aspiratiebuizen moet voorkomen bleek totaal onverwacht de werking van SPOM te verhinderen. Zonder heparine neemt de opbrengst aan eicellen namelijk af tot 60% omdat de eicellen in klonters gevangen blijven.

Desondanks kan IVM met een klassiek kweekmilieu, waarin heparine wel gebruikt kan worden, reeds geïntroduceerd worden. Er zijn zelfs reeds 10 kinderen geboren en nog een 30-tal doorgaande zwangerschappen met IVM bereikt. Hierbij is ervaring opgebouwd met het terugplaatsen van embryo's bij de patiënt. Eventuele complicaties zijn geregistreerd maar kwamen minimaal voor.

De geloofwaardigheid van de IVM techniek is binnen het UZ Brussel en in België toegenomen en thans worden patiënten met risico bij gewone behandeling doorgestuurd naar het UZBrussel, hetgeen de expertise van het team verhoogt en de verdere uitwerking van de techniek naar SPOM mogelijk maakt.

De klinische resultaten werden in een 4-tal publicaties uiteengezet. Bovendien is voortgang geboekt met het bepalen van de maturatiestatus van eicellen door het analyseren van de genexpressie in granulosa-cumuluscellen, die de eicel omringen. Daarnaast heeft dit project veel niet-wetenschappelijke publiciteit opgeleverd. Er zijn regelmatig interviews uitgevoerd met de clinicus die de techniek toepast en er worden presentaties gegeven aan lokale verenigingen. Het project is in de media gekomen, o.a. via damesbladen, maar ook in televisiereportages en officieel nieuws.

De toekomst

Het onderzoek naar het bepalen van de maturatiestatus van eicellen met behulp van expressie van genen wordt voortgezet met experimenten in muizen en op IVM cellen die reeds ingevroren beschikbaar zijn. Dit draagt bij aan het verder bepalen van de veiligheid van de IVM methode ten opzichte van huidige IVF methoden.

Het aanpassen van de SPOM techniek zal een jaar meer vragen om de moeilijkheden met heparine te omzeilen, en zo alsnog een verhoogde embryokwaliteit per opgepikte eicel te kunnen realiseren. Bovendien kan de techniek verbeterd worden met toevoeging van componenten die een hogere opbrengst aan eicellen zouden kunnen realiseren. De

verhoging van de efficiëntie wordt nu ook betracht door toevoeging van eicel-specifieke groeifactoren aan het IVM medium. Er is een getekende overeenkomst met University of Adelaide (ARI) die de verdere bescherming en intellectuele eigendom van de nieuw gegenereerde kennis regelt evenals de verdere utilisatie door VUB. Het is de University of Adelaide die verder in dit project de nieuwe gezuiverde groeifactoren voor uittesten op muis en mens zal aanleveren.

Een verhoging van de efficiëntie zal de transitie van klassieke IVF naar IVM versnellen. Daarnaast zijn er de voordelen van een kortere behandeling zonder hormonen. Een berekening van de globale kosten van deze nieuwe therapie kan slechts definitief gerapporteerd worden als ook het geoptimaliseerde SPOM protocol in werking zal zijn. In alle geval is duidelijk dat de kosten voor medicatie en klinische opvolging door deze techniek sterk gereduceerd worden (geraamd op 20 à 30% besparing van de huidige kosten).

De opvolgingstudie naar de ontwikkeling en gezondheid van de IVM kinderen is aangevangen en wordt voortgezet nu de eerste geboorten er zijn. Een multi-center trial is gestart waarin de IVM techniek wordt toegepast in drie klinieken.

In de laatste twee jaar van het project is er een zeer goede wetenschappelijke samenwerking met de Universiteit van Adelaide ontwikkeld, die kan zorgen voor een aanlevering van groeifactoren, die anders zeer moeilijk te verkrijgen zouden zijn. Deze strategische samenwerking zal ervoor zorgen dat de groep steeds een voorsprong zal blijven hebben op andere IVM centra in Europa, Canada en Asia-Pacific. Hiermee wordt getracht de interesse van een industriële partner voor toekomstige commercialisering van deze IVM productielijnen te kunnen opwekken.

Bijlage D Logical framework analyse

Interventielogica			Indicatoren		
Missie	Doelstelling	Activiteit	Output	Resultaat	Impact
Bijdrage leveren aan de implementatie van nieuwe therapieën, diagnosetechnieken en preventiemaatregel en waarvoor industriële interesse afwezig is en een verbetering van het welzijn van patiënten en de volksgezondheid in het algemeen	Potentieel nieuwe behandelingen en diagnostica dichterbij de patiënt brengen door het financieren van toepassings-gedreven biomedisch onderzoek	Selectie en financiering van projecten	Het aantal en aandeel geselecteerde projecten per jaar	- Het aantal ontwikkelde nieuwe therapieën, diagnostica of preventiemaatregelen - Het aantal verbeterde therapieën, diagnostica of preventiemaatregelen door vertaling/uitwerking van wetenschappelijke bevindingen - Het aantal nieuwe therapieën, diagnostica of preventiemaatregelen toegepast in database, richtlijn, rapport / geïmplementeerd in praktijk	- Verkorte duur van de ziekenhuisopname per patiënt (voor bepaalde ziektebeelden) - De (relatieve) verlaging van het aantal patiënten in Vlaamse ziekenhuizen (met bepaalde ziektebeelden)
			De totale omvang (in €) van de aangevraagde projecten en het aandeel dat is toegekend	Het aantal nieuwe laboratoria/behandellocaties	- De verlaging van de gezondheidskosten - De toegenomen kwaliteit van leven
				- Het aantal wetenschappelijke publicaties in (peer reviewed) tijdschriften - Het aantal presentaties, papers in vaktijdschriften/vakbeurzen/conferenties	- De tevredenheid onder patiënten over de geboden zorg - De tevredenheid van de patiënt over de eigen gezondheidssituatie (bepaalde ziektebeelden) - De tevredenheid onder patiënten over het zorgsysteem in Vlaanderen: de toegankelijkheid en de geschiktheid van de aangeboden zorg, de competentie van het medisch personeel, continuïteit, effectiviteit, efficiëntie en veiligheid
					De tevredenheid onder klinisch personeel over de beschikbaarheid/effectiviteit/ efficiëntie/veiligheid van therapieën, diagnostica en preventiemaatregelen

Interventiologica			Indicatoren		
Missie	Doelstelling	Activiteit	Output	Resultaat	Impact
		Monitoren en evalueren van projectuitvoering	- Het aantal en het aandeel projecten dat succesvol ten einde wordt gebracht (dat wil zeggen dat niet voortijdig gestopt wordt) - Het aantal goedgekeurde tussentijdse verslagen - Het aantal en het aandeel projecten dat op basis van het eindverslag 100% van de financiering heeft ontvangen		
			Het aantal definitief afgesloten projecten		
		Monitoren van de utilisatieperiode	Het aantal opvolgingsprojecten dat is gestart (vervolgprojecten)		- Procentuele en absolute toename van gefinancierd toegepast biomedisch onderzoek in Vlaanderen - De toename van financiering voor toegepast biomedisch onderzoek door de industrie - De toename van financiering voor toegepast biomedisch onderzoek door andere partijen
			Het aantal PhD trajecten en masterscripties die zijn behaald	Het aantal medische cursussen/onderwijs waarin de resultaten worden gebruikt	Verhoogde competentie medisch personeel en onderzoekers
				- Het aantal patenten - Het aantal spin-off bedrijven - Het aantal samenwerkingsverbanden met de industrie	Verhoogde economische bedrijvigheid in Vlaanderen
				Het aantal interacties met patiëntengroepen/andere onderzoekers/(andere) artsen/beleidsmakers	De tevredenheid onder onderzoekers/stakeholders over het utilisatietraject en de resultaten

technopolis |group| The Netherlands
Herengracht 141
1015 BH Amsterdam
The Netherlands
T +31 20 535 2244
F +31 20 428 9656
E info.nl@technopolis-group.com
www.technopolis-group.com