



Vlaamse Liga tegen Kanker

# Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen

Onderzoeksrapport - juni 2012



Omdat niemand kanker verdient

## COLOFON

Tekst: Ward Rommel (ward.rommel@tegenkanker.be)

Redactieraad: Hans Neefs, Cathy Rigolle, Hedwig Verhaegen

Eindredactie: Carla Rosseels

Verantwoordelijke uitgever: Leo Leys, Koningstraat 217, 1210 Brussel

Uitgave: juni 2012

De Vlaamse Liga tegen Kanker dankt alle deskundigen die hielpen bij de totstandkoming van deze tekst:  
Marc Bracke, Jean-Jacques Cassiman, Karin Haustermans

# Vlaamse Liga tegen Kanker

## Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen

### Onderzoeksrapport – juni 2012

#### Colofon

Tekst: Ward Rommel ([ward.rommel@tegenkanker.be](mailto:ward.rommel@tegenkanker.be))

Redactieraad: Hans Neefs, Cathy Rigolle, Hedwig Verhaegen

Eindredactie: Carla Rosseels

Verantwoordelijke uitgever: Leo Leys, Koningstraat 217, 1210 Brussel

Uitgave: juni 2012

De Vlaamse Liga tegen Kanker dankt alle deskundigen die hielpen bij de totstandkoming van deze tekst: Marc Bracke, Jean-Jacques Cassiman, Karin Haustermans

## Een rapport van de dienst kennis en beleid

### Vlaamse Liga tegen Kanker

#### Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen

#### Ward Rommel

## Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen

### Inhoud

Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen .....	1
Lijst van tabellen .....	3
Lijst van figuren .....	4
Inleiding .....	5
Enkele definities .....	6
1. De visie van academici actief in het klinisch kankeronderzoek.....	7
1.1. Algemene doelen van klinisch onderzoek.....	8
1.2. Sterke punten van de Belgische context voor het klinisch kankeronderzoek.....	8
Recente verbeteringen.....	9
1.3. Bedreigingen voor academisch klinisch onderzoek .....	10
1.3.1. Financiering .....	10
Studies met geneesmiddelen .....	10
Studies die niet over geneesmiddelen gaan .....	11
Financiering van de overheid en de NGO' s .....	12

1.3.2. Tijdsgebrek .....	13
1.3.3. Samenwerking en organisatie .....	14
Binnen Vlaanderen .....	14
Binnen Europa .....	15
1.3.4. Knelpunten eigen aan de chirurgie .....	16
1.3.5. Knelpunten eigen aan observationeel onderzoek.....	16
1.4. Een carrière als klinisch onderzoeker.....	18
1.4.1. Voordelen van een carrière in het klinisch onderzoek.....	19
1.4.2. Nadelen en belemmeringen bij het uitbouwen van een carrière in het klinisch onderzoek .....	20
1.5. De visie van de onderzoekers. Conclusie .....	22
Een carrière als klinisch onderzoeker.....	23
2. De wetgeving over klinische studies .....	24
2.1. De bestaande wetgeving.....	25
2.2. Problemen met de regelgeving over klinische studies.....	27
2.2.1. Harmonisering: niet helemaal gelukt .....	29
2.2.2. One size fits all .....	30
2.2.3. Administratieve belasting .....	30
2.2.4. Eén opdrachtgever voor één studie .....	31
2.2.5. Good manufacturing practice en geneesmiddelen .....	31
2.2.6. Beschikbaarheid van geneesmiddelen voor studies .....	31
2.2.7. De verzekering .....	32
2.2.8. Ethische comités .....	32
2.2.9. Betrokkenheid van de patiënten.....	33
2.3. Initiatieven om de organisatie van klinische studies te bevorderen.....	33
2.3.1. Aangepaste rapportering van nevenwerkingen voor academische opdrachtgevers.....	33
2.3.2. Clinical trial facilitation group .....	33
2.3.3. Voluntary harmonized procedure .....	34
2.3.4. Initiatieven van de universiteiten.....	34
2.3.5. Initiatieven in de kinderoncologie.....	35
2.4. Voorstellen om de richtlijn over klinische studies te herzien .....	36
2.5. De wetgeving over klinische studies. Conclusie .....	39
Initiatieven om de organisatie van klinische studies te ondersteunen.....	40
Herziening van de CTD .....	41

3. De financiering van academisch kankeronderzoek in Vlaanderen .....	41
3.1. Investerings van de Vlaamse overheid in wetenschappelijk kankeronderzoek .....	43
3.1.1. De Vlaamse begroting voor onderzoek en ontwikkeling .....	43
3.1.2. Fundamenteel kankeronderzoek .....	45
FWO .....	45
Bijzonder Onderzoeksfonds .....	50
3.1.3. Toegepast onderzoek.....	51
Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie .....	51
Flanders' Care .....	55
3.2. Federale overheid .....	56
3.2.1. Kankerplan .....	56
3.2.2. Het federaal wetenschapsbeleid.....	57
3.3. De Europese Unie.....	58
3.4. NGO' s .....	59
3.4.1. Stichting tegen Kanker .....	60
3.4.2. Vlaamse Liga tegen Kanker .....	61
3.4.3. Koning Boudewijnstichting.....	62
3.4.4. Fondation Fournier-Majoie (FFMI).....	62
3.4.5. Andere financieringsbronnen.....	63
3.5. Overzicht – totale investering in kankeronderzoek van NGO' s en overheden .....	63
3.6. Financiering van onderzoek. Conclusie .....	68
Beleidsvoorstellen.....	69

## Lijst van tabellen

Tabel 1. Lijst van afkortingen .....	4
Tabel 2. Geïnterviewde onderzoekers .....	7
Tabel 3. Respondenten in verband met het onderdeel 'wetgeving' .....	25
Tabel 4. Informanten voor het onderdeel 'financiering' .....	42
Tabel 5. Onderzoeksprojecten toegekend door med4 .....	46
Tabel 6. FWO-aspiranten toegekend door med4.....	46
Tabel 7. Postdoctorale beurzen toegekend door med4.....	46
Tabel 8. Klinische doctoraatsbeurzen .....	47
Tabel 9. Klinische mandaten .....	47
Tabel 10. Financiering van kankeronderzoek door het FWO .....	49
Tabel 11. Steun aan kankeronderzoek via het BOF.....	51
Tabel 12. Het TBM-project van het IWT.....	53

Tabel 13. TBM projecten over kankeronderzoek.....	53
Tabel 14. Financiering van kankeronderzoek door het IWT .....	55
Tabel 15. Investing in onderzoek via het kankerplan .....	57
Tabel 16. Investing in wetenschappelijk onderzoek in Vlaanderen door de STK .....	60
Tabel 17. Financiering van kankeronderzoek door de Vlaamse Liga tegen Kanker .....	61
Tabel 18. Steun van de KBS aan kankeronderzoek .....	62
Tabel 19. Steun aan projecten van Vlaamse teams door het FFMI .....	63
Tabel 20. Investerings in kankeronderzoek van overheden en NGO 's - Overzicht.....	65

## Lijst van figuren

Figuur 1. Programma's van het IWT (bron: IWT) .....	52
Figuur 2. De investering in onderzoeksprojecten over kanker van NGO' s en overheden, gedurende de voorbije 4 jaar (miljoen €).....	64
Figuur 3. De investering in fundamenteel onderzoek, in verhouding tot klinisch/translationeel onderzoek .....	67
Figuur 4. De investering van NGO' s en overheden in het kankeronderzoek in Vlaanderen .....	68

Tabel 1. Lijst van afkortingen

BOF	Bijzonder Onderzoeksfonds
BBP	Bruto Binnenlands Product
CAP	Gecoördineerde beoordelingsprocedure
CRO	Contract Research Organisation
CRC	Clinical Research Center
CTC	Clinical Trials Center
CTD	Europese richtlijn over klinische studies
EBM	Wetenschappelijk onderbouwde geneeskunde (evidence based medicine)
EMA	Europees Geneesmiddelenagentschap
ERA	European Research Area
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EVDS	Beurzen 'Emmanuel van der Schueren'
EWI	Het beleidsdomein 'economie, wetenschap en innovatie' van de Vlaamse overheid
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FFMI	Fondation Fournier-Majoie
FWO	Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek
FP7	7 <sup>e</sup> kaderprogramma
GBAORD	Government Budget Appropriations or Outlays for Research and Development
ICREL	Rapport 'Impact on clinical research of European Legislation'
IUAP	Interuniversitaire attractiepolen

GMP	Good Manufacturing Practice
IMP	Geneesmiddel voor onderzoek
IWT	Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie
KOTK	Kom op Tegen Kanker
NABS	Nomenclature for the Analysis and Comparison of Science Budgets and Programmes
NGO	Niet-gouvernementele organisatie
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
O&O	Onderzoek en ontwikkeling
OZM	Onderzoeksmandaten
SB	Doctoraatsbeurzen voor strategisch basisonderzoek
SBO	Strategisch basisonderzoek
STK	Stichting tegen Kanker
SUSAR	Verdachte onverwachte ernstig nadelige gebeurtenis (Suspected Unexpected Serious Adverse Event)
TBM	Toegepast Biomedisch Onderzoek
TETRA	Technologietransfer
UZ	Universitair Ziekenhuis
VLK	Vlaamse Liga tegen Kanker
VRWI	Vlaamse Raad voor Wetenschap en Innovatie

## Inleiding

In 2006 analyseerde de Vlaamse Liga tegen Kanker (VLK) in een onderzoeksrapport de situatie van het Vlaams academisch klinisch kankeronderzoek. Academisch klinisch onderzoek is onderzoek waarvoor een academisch onderzoeker het initiatief neemt en dat gericht is op het verwerven van wetenschappelijke kennis om de patiëntenzorg te verbeteren<sup>1</sup>. Interviews met academische onderzoekers leerden dat het academisch klinisch onderzoek onontbeerlijk is voor verschillende onderzoeksdomeinen binnen de kankerzorg: het rapport besloot dat er in België en Europa te weinig middelen voor academisch klinisch kankeronderzoek beschikbaar waren, zeker in vergelijking met de situatie in de Verenigde Staten (VS). In 2002-2003 bedroegen de uitgaven voor kankeronderzoek uit niet-commerciële middelen per hoofd van de bevolking in de EU 2,56 euro. In de VS was er per hoofd van de bevolking 17,63 euro niet-commercieel geld voor kankeronderzoek beschikbaar<sup>2</sup>. Daarnaast wezen de onderzoekers ook op de steeds zwaardere administratieve lasten die gepaard gingen met de organisatie van een klinische studie. Er werd vooral met een beschuldigende vinger gewezen naar de Europese richtlijn over klinische studies<sup>3</sup> en de Belgische wet op basis van deze richtlijn<sup>4</sup>.

Sindsdien is er een en ander veranderd. Het kankerplan 2008-2010 maakte bijvoorbeeld heel wat middelen vrij voor het translationeel kankeronderzoek (zie verder). Toch is het belangrijk om verder na te denken over manieren om het klinisch kankeronderzoek te stimuleren, om in kaart te brengen welke types onderzoek er nog te weinig gefinancierd zijn en om organisatorische en administratieve

knelpunten die volgen uit het overheidsbeleid op Vlaams, Belgisch en Europees niveau zoveel mogelijk weg te werken. Het is interessant om vandaag, zes jaar na het eerste rapport over knelpunten in het klinisch kankeronderzoek, een nieuwe stand van zaken op te maken. Het klinisch kankeronderzoek is ook een actueel dossier omdat een belangrijk onderdeel van het wetgevend kader, de Europese richtlijn over klinische studies, momenteel herzien wordt.

Deze nieuwe stand van zaken vertrekt uit de ervaringen van academische kankeronderzoekers. Uit interviews met deze onderzoekers leren we welke types klinisch kankeronderzoek ze moeilijk gefinancierd krijgen en op welke administratieve en organisatorische knelpunten ze stoten. Er is ook aandacht voor de carrière van een klinisch kankeronderzoeker en voor factoren die de keuze voor het klinisch onderzoek minder evident maken.

Vervolgens proberen we de ervaringen van de onderzoekers te kaderen, door dieper in te gaan op twee essentiële randvoorwaarden voor het klinisch kankeronderzoek: de bestaande wetgeving en de beschikbare financiering.

## Enkele definities

Voor een goed begrip van de tekst, definiëren we eerst enkele termen:

Fundamenteel kankeronderzoek probeert de mechanismen te begrijpen die kanker veroorzaken. Daarom worden in het laboratorium gezonde cellen en kankercellen bestudeerd. Op lange termijn leidt dit onderzoek tot nieuwe behandelingen of de verbetering van bestaande behandelingen<sup>5</sup>.

Translationeel onderzoek vertaalt de resultaten van het preklinische onderzoek in het laboratorium naar het klinische onderzoek in het ziekenhuis. Eén van de resultaten is dat door de wisselwerking tussen de studie van de genetische en moleculaire kenmerken van een tumor in het laboratorium en klinische studies van behandelingen bij kankerpatiënten de behandeling beter afgestemd wordt op de individuele kenmerken van een patiënt<sup>2</sup>.

Het klinisch academisch onderzoek probeert te bepalen wat de beste strategie is voor het stellen van de diagnose en voor de behandeling van kanker, door een behandeling die al in het laboratorium getest is vervolgens op menselijke proefpersonen te testen. Klinisch onderzoek kan gaan over geneesmiddelen, chirurgische ingrepen, radiotherapie, medische beeldvorming of cel- en gentherapie<sup>5</sup>.

Klinisch kankeronderzoek wordt in vier fases opgedeeld:

In **fase I** wordt een nieuwe behandeling getest op een kleine groep personen. Het onderzoek probeert te bepalen welke dosis veilig kan worden toegediend. Aan onderzoek naar nieuwe kankerbehandelingen kunnen enkel patiënten deelnemen die door de gebruikelijke standaardbehandeling niet meer te helpen zijn. In **fase II** wordt onderzocht of een nieuwe behandeling efficiënt is voor een specifieke vorm van kanker. Fase II-studies gebeuren bij elke vorm van kanker waarvan onderzoekers vermoeden dat ze door een nieuwe behandeling kan worden bestreden. In **fase III** gaat men na of de nieuwe behandeling beter is dan de behandeling die op dat moment de standaard is. Aan dit soort onderzoek nemen grote groepen patiënten deel<sup>6</sup>. **Fase IV** ten slotte houdt een nauwgezette opvolging (farmacovigilantie) in van een nieuw geneesmiddel nadat het op de markt is gekomen.



## 1. De visie van academici actief in het klinisch kankeronderzoek

Aan de hand van interviews met onderzoekers van de verschillende Vlaamse universitaire ziekenhuizen brengen we in dit rapport de ervaringen van klinische onderzoekers in kaart. We namen interviews af van vertegenwoordigers van de medische oncologie, radiotherapie, chirurgie, hematologie en kinderoncologie. (Tabel 2)

Naast gevestigde onderzoekers interviewden we ook enkele jongere onderzoekers, die nog aan het doctoreren waren of hun doctoraat pas afwerkten op het moment van het interview. De jonge onderzoekers blijven anoniem. De interviews vonden plaats in het najaar van 2011. De interviews met de jonge onderzoekers komen aan bod bij de bespreking van de carrière van de klinisch onderzoeker. Eerst geven de gevestigde onderzoekers hun visie op de doelstellingen van klinisch onderzoek en de sterke en zwakke punten van de Vlaamse onderzoeksomgeving.

De individuele onderzoekers staan elk voor een fragment van de situatie van het klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen, maar door de ervaringen van verschillende onderzoekers naast elkaar te leggen, komen we tot een algemeen beeld van de situatie van het klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen. Het aantal geïnterviewde onderzoekers is weliswaar vrij beperkt, zodat het beeld onvolledig blijft. Eerst geven we een uitgebreide synthese van de verschillende thema's die in de interviews aan bod komen. Aan de hand van voorbeelden en citaten uit de interviews proberen we alles concreet te maken (1.1;1.2;1.3;1.4). Daarna schetsen we in een conclusie het algemene beeld (1.5).

Tabel 2. Geïnterviewde onderzoekers

'Gevestigde' onderzoekers			
1	Jeroen Hendriks	Chirurgie	UZA
2	Paul Van Schil	Chirurgie	UZA
3	Wilfried De Neve	Radiotherapie	UZ Gent
4	Bart Neyns	Medische oncologie	UZ Brussel
5	Mark De Ridder	Radiotherapie	UZ Brussel
6	Sandra Nuyts	Radiotherapie	UZ Leuven
7	Gregor Verhoef	Hematologie	UZ Leuven
8	Patrick Schöffski	Medische oncologie	UZ Leuven
9	Wim Ceelen	Chirurgie	UZ Gent
10	Sylvie Rottey	Medische	UZ Gent

		oncologie	
11	Yves Benoit	Kinderoncologie	UZ Gent
<b>jonge onderzoekers</b>			
1.	Mia	Radiotherapie	drs.
2.	Piet	Radiotherapie	drs.
3.	Serge	Radiotherapie	drs.
4.	Emiel	Radiotherapie	dr.

### 1.1. Algemene doelen van klinisch kankeronderzoek

In het klinisch kankeronderzoek, net zoals in het onderzoek in het algemeen, bouwt kennis zich op door de formulering van hypothesen. Onderzoek bevestigt of verwerpt die hypothesen. Deze kennisopbouw leidt tot verbetering van de overleving. Naast een betere overleving verbetert onderzoek ook de levenskwaliteit (De Ridder, UZ Brussel). Een ander positief gevolg van klinisch onderzoek is dat onderzoekers veel van elkaar leren op medische en verpleegkundig vlak. Dit is vooral zo in multicentrisch onderzoek (Benoit, UZ Gent). Patiënten die deelnemen aan een klinische studie hebben ook een betere prognose (Nuyts, UZ Leuven).

Het belang van academisch klinisch onderzoek wordt geïllustreerd door de kinderoncologie, waarin meer dan 90 % van de patiënten deelneemt aan een klinische studie. Bij volwassen patiënten is dit slechts 5-10 %. Door systematisch combinaties van verschillende geneesmiddelen te testen in klinische studies, is de overleving in de kinderoncologie spectaculair verbeterd in de voorbije decennia (Benoit, UZ Gent). Mocht 90 % van de volwassenen deelnemen aan klinische studies, zou dat toch niet dezelfde spectaculaire verbetering opleveren. Tumoren die ontstaan op jongere leeftijd, zijn immers gevoeliger voor een chemotherapeutische behandeling (De Ridder, UZ Brussel; Benoit, UZ Gent).

### 1.2. Sterke punten van de Belgische context voor het klinisch kankeronderzoek

Twee geïnterviewde onderzoekers hebben een buitenlandse achtergrond (Verhoef, UZ Leuven; Schöffski, UZ Leuven). Volgens hen is België in vergelijking met onze buurlanden een goede plek om aan klinisch onderzoek te doen. Dit zijn volgens hen de redenen:

- De overheid zet kankeronderzoek en geneesmiddelenontwikkeling hoog op de agenda. De overheid is erg gemotiveerd om studies naar België te halen. (Schöffski, UZ Leuven).

- In België duurt het minder lang dan in andere landen om een onderzoek op te zetten. (Schöffski, UZ Leuven; Verhoef, UZ Leuven)

-Patiënten zijn hier makkelijker te overtuigen om deel te nemen aan een studie dan in Duitsland. Er is nog veel vertrouwen in de arts. (Schöffski, UZ Leuven).

-De terugbetaling van geneesmiddelen is in België strenger gereguleerd dan in Duitsland. Patiënten zijn in België sneller uitbehandeld dan in Duitsland. In Duitsland kan een arts onbepaald alle nieuwe producten voorschrijven. Dat maakt het in België makkelijker om patiënten te motiveren om aan klinische studies deel te nemen. Voor uitbehandelde patiënten is deelnemen aan een studie vaak de enige mogelijkheid om nog een behandeling te krijgen. (Schöffski, UZ Leuven).

Cijfers van het FAGG bevestigen dat België een topper is in Europa wat betreft het aantal klinische studies, zeker in verhouding tot het aantal inwoners.

### Recente verbeteringen

Volgens verschillende geïnterviewde onderzoekers is de situatie van het academisch kankeronderzoek de laatste 5 à 6 jaar verbeterd. Er is meer publieke en NGO- sponsoring gekomen voor academische onderzoeksvragen, bijv. via het kankerplan (zie p. 56) en de toelagen voor projecten van de VLK (zie p. 61) (Van Schil, UZA; Ceelen, UZ Gent; De Neve, UZ Gent).

*'We hebben enkele zuivere radiotherapiestudies lopen over neus- keel- en oortumoren. De ene gaat over een vermindering van het doelvolumen dat bestraald wordt om klinisch nog niet waarneembare uitzaaiingen uit te schakelen. Een tweede gaat over een verhoging van de stralingsdosis bij patiënten die het niet zo goed doen met de standaarddosis en hervallen. We gebruiken een nieuwe radiotherapietechniek, dose painting. Dose painting verhoogt de stralingsdosis op de tumor zelf en spaart de omliggende weefsels. Ik denk niet dat we dergelijke studies een aantal jaar geleden hadden kunnen doen. De financiering was er niet.'*(De Neve, UZ Gent)

*'We nemen deel aan een internationale studie over longkanker. Het brengt heel veel werk met zich mee om de gegevens bij de patiënten te verzamelen. De prognostische factoren en de overleving op lange termijn worden in kaart gebracht. Die studie is zeer vernieuwend. We kunnen hieraan deelnemen dankzij de extra middelen voor datamanagers in het kader van het kankerplan.'* (Van Schil, UZA)

Prof. Nuyts (UZ Leuven) ziet een verbeterde samenwerking tussen de universitaire ziekenhuizen onder andere omdat financiers van klinisch onderzoek vragen om interuniversitaire projecten op te starten.

Binnen de kinderoncologie is er de laatste jaren grote vooruitgang geboekt, zegt professor Benoit (UZ Gent). De VLK speelde hier een rol in dankzij de steun aan datamanagers vanaf 2009. Vanaf 2010 kwam er ook steun van de overheid voor een nationaal platform dat klinische studies in de kinderoncologie zal coördineren en de deelname van Belgische centra aan internationale klinische studies zal organiseren (zie p. 35 ).

## 1.3. Bedreigingen voor academisch klinisch onderzoek

### 1.3.1. Financiering

Bij klinisch kankeronderzoek is het grootste deel van de financiering afkomstig van firma's. De farmaceutische firma's investeren in de eerste plaats in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen:

*'De industrie geeft in de eerste plaats steun aan projecten die voor hun producten interessant zijn. Alles wat niet met geneesmiddelen te maken heeft of met geneesmiddelen waaraan de firma's niets meer kunnen verdienen, bijvoorbeeld omdat er binnenkort een generisch product op de markt komt, wordt alleen door academische onderzoekers onderzocht.'* (Schöffski, UZ Leuven).

Het onderzoek dat firma's financieren is waardevol, maar een academisch kankeronderzoeker heeft ook veel vragen die niet in het kader van die commerciële studies passen (Verhoef, UZ Leuven; Rottey, UZ Gent; De Neve, UZ Gent). Voor dit academisch onderzoek is het nog altijd moeilijk om financiering te vinden. Verschillende types onderzoek komen daardoor moeilijk van de grond.

#### *Studies met geneesmiddelen*

De geïnterviewde onderzoekers geven verschillende voorbeelden op het vlak van geneesmiddelenstudies:

- Studies over de toepassing van geregistreerde en terugbetaalde geneesmiddelen bij nieuwe doelgroepen.
- Studies waarbij twee groepen patiënten met dezelfde aandoening een andere behandeling krijgen, om het effect van beide behandelingen te vergelijken (*head-to head-clinical trials*) zijn zeldzaam<sup>7</sup>. Een bedrijf wil immers niet het risico lopen dat haar product minder effectief blijkt dan dat van een concurrent<sup>8</sup>. Het gaat hier om grootschalige fase III-studies, die academici niet zelf kunnen opzetten, tenzij binnen organisaties zoals de EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Uitzonderlijk gebeuren deze studies nu wel omdat de overheid ze oplegt (Rottey, UZ Gent)<sup>9</sup>.
- Onderzoek over het weglaten van een product of het gebruik van een kleinere dosis van een product in de standaardbehandeling gebeurt weinig omdat de industrie er niet in geïnteresseerd is.

*'Als een studie gebeurt bij prostaatkarcinomen die ongevoelig geworden zijn voor hormoontherapie, bevatten de bestudeerde behandelingen altijd cortisone. Cortisone is een werkzaam product bij prostaatkanker, maar het heeft ook bijwerkingen: het vermindert de spierkracht en verhoogt de kans op diabetes. Het zou interessant zijn om ook eens te bekijken wat er gebeurt in een behandeling zonder cortisone. Dat gebeurt niet. Als je een drie-armen studie moet uitvoeren (de nieuwe standaard, de oude standaard met cortisone, en een nieuwe standaard zonder cortisone) dan kost die studie meer, omdat de onderzoeker veel meer patiënten moet includeren'* (Rottey, UZ Gent).

Vragen over het weglaten van producten leven ook in de kinderoncologie. Omwille van de hoge genezingspercentages, is men nu op zoek naar manieren om de hoge overleving te behouden, maar met een minder belastende behandeling (Benoit, UZ Gent).

- Fase II studies over de vermindering van de toxiciteit van een behandeling gebeuren weinig<sup>8</sup>. Een voorbeeld uit de medische oncologie is onderzoek over zogenaamde 'mTOR-inhibitoren' een geneesmiddel gebruikt bij de behandeling van nierkanker. Dit geneesmiddel zorgt voor nierinsufficiëntie en proteïnurie (eiwitverlies via de urine). Er is nog weinig onderzoek naar gedaan. Een relatief kleinschalig academisch onderzoek kan hier al veel leren. Er is dan een budget nodig om bepaalde diagnostische tests op bloed of urine te doen. Een ander voorbeeld is neuropathie: pijn door het niet goed functioneren van zenuwen. Verschillende kankertherapieën veroorzaken neuropathie, maar dit neveneffect wordt weinig bestudeerd (Rottey, UZ Gent).

- De industrie is niet erg geïnteresseerd in onderzoek bij erg kleine groepen. Het gaat bijvoorbeeld over kinderen met kanker. De populaties worden bovendien steeds kleiner door de ontwikkeling van een meer gepersonaliseerde geneeskunde. Voor kinderen met acute lymfoblastenleukemie zijn er momenteel 8 behandelingstypes (Benoit, UZ Gent).

Farmaceutische bedrijven investeren niet in bepaalde types onderzoek, maar ook binnen de studies die ze wel organiseren, blijven bepaalde vragen onbeantwoord. Een intelligenter ontwerp van deze studies kan dit vermijden. Martine Piccart, voorzitter van de ESMO<sup>10</sup>, geeft het voorbeeld van de HERA-studie, die aantoonde dat een behandeling van één jaar met trastuzumab (Herceptin) de kans op herval met 40 % doet dalen in een HER2-positieve borstkanker (HER2-receptoren bevinden zich op de celwand van bepaalde borstkankercellen en spelen een belangrijke rol bij de groei van deze kankercellen). Maar trastuzumab is enkel effectief bij de helft van de vrouwen met een HER2-positieve borstkanker. De originele studies waren niet ontworpen om mogelijke bijkomende biomerkers (naast de HER2-receptor) te identificeren. Biomerkers zijn kenmerken van patiënten die voorspellen wie baat zal hebben bij een geneesmiddel en wie niet. Er werden niet genoeg tumorstalen genomen bij patiënten om op zoek te gaan naar een bijkomende biomarker. Een grotere impact van academische onderzoekers op het onderzoeksprotocol en financiering voor het biomarkeronderzoek hadden dit kunnen vermijden. Piccart ziet hier een rol voor de overheid. Die zou immers kunnen profiteren van studies die intelligenter georganiseerd zijn, bijvoorbeeld omdat de ontdekking van een biomarker een besparing kan betekenen voor de ziekteverzekering.

### *Studies die niet over geneesmiddelen gaan*

Onderzoek dat niet over geneesmiddelen gaat, krijgt weinig steun van de industrie. Volgens de geïnterviewde radiotherapeuten heeft klinisch onderzoek in de radiotherapie het in het algemeen moeilijk, omdat middelen vanuit de industrie ontbreken. De farmaceutische firma's steunen klinische studies, maar de fabrikanten van radiotherapietoestellen hebben hier veel minder interesse in (De Ridder, UZ Brussel; Nuyts, UZ Leuven).

De radiotherapeuten geven ook enkele specifieke domeinen aan die het moeilijk hebben. Onderzoek om de toxiciteit te verminderen heeft het moeilijker dan onderzoek met harde eindpunten, zoals de verbetering van de overleving (Nuyts, UZ Leuven; De Ridder, UZ Brussel). Zuiver radiotherapieonderzoek heeft het moeilijk. Er is immers een evolutie naar studies waarbij radiotherapie in combinatie met chemotherapie bestudeerd wordt (Nuyts, UZ Leuven). Prof. Nuyts wijst ook op onderzoek door stralingsfysici. Zij stellen het bestralingsplan op en controleren de kwaliteit van de radiotherapietoestellen. Zij hebben ook ideeën voor onderzoek, maar ze krijgen het moeilijk gefinancierd: ze kunnen niet terecht bij fondsen voor puur fysisch onderzoek en ze kunnen ook niet terecht in oproepen voor academisch klinisch onderzoek. Onderzoek naar behandelingen

die zich nog in een vroege fase bevinden (Fase I of vroeger) is moeilijk te financieren volgens professor De Neve (UZ Gent). Dit onderzoek is immers risicovol: veel van dat onderzoek zal falen en nooit tot een fase II of III leiden. Een voorbeeld uit de radiotherapie is roostertherapie (*grid therapy*): bestraling van een tumor in een netvormig patroon. De radiotherapeut bestraalt sommige delen van de tumor, andere delen krijgen geen bestraling. Dan wordt er gerekend op omstaander-effecten: signalen die van het bestraalde naar niet-bestraalde gedeelte gaan en daar ook de kankercellen doden.

Ook in de hematologie heeft onderzoek dat zich nog in een vroege fase bevindt het moeilijk. *'In meer conceptueel onderzoek, bijv. over de rol van stamceltransplantatie bij bepaalde ziekten is de industrie niet geïnteresseerd'*, zegt prof. Verhoef (UZ Leuven).

Net zoals radiotherapeuten kunnen chirurgen niet rekenen op steun vanuit de industrie. Nochtans zijn er in de kankerbehandeling veel vragen waarvoor klinische studies met een chirurgische inbreng nodig zijn, maar het ontbreekt aan financiële middelen (Van Schil, UZA). Het gaat bijvoorbeeld om onderzoek over combinatiebehandelingen, waarbij de patiënt chemo- en radiotherapie in combinatie met chirurgie krijgt (Van Schil, UZA), om onderzoek over de uitzaaing van een tumor via de klieren en het chirurgisch verwijderen van die klieren (Ceelen, UZ Gent) en om onderzoek over de verhouding tussen vroegtijdige opsporing en chirurgie. Vroegtijdige opsporing brengt steeds kleinere gezwellen aan het licht. Het is niet altijd duidelijk of die geopereerd moeten worden (Van Schil, UZA).

### ***Financiering van de overheid en de NGO's***

Naast de industrie investeren ook de overheid en NGO's in klinisch onderzoek. Maar die steun lost de geschetste problemen volgens de geïnterviewde onderzoekers niet volledig op. De beoordelingscommissies van deze financiers zouden klinisch onderzoek, bijvoorbeeld over chirurgie of over het verminderen van de toxiciteit van een radiotherapie- of chemotherapiebehandeling, minder *'sexy'* vinden dan translationeel of fundamenteel onderzoek in het laboratorium (De Ridder, UZ Brussel; Nuyts, UZ Leuven; Benoit, UZ Gent; Van Schil, UZA). Bij de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) leeft een gelijkaardige indruk. De EORTC pleit daarom voor een specifiek Europees fonds voor *investigator driven research*.

In deel 3 van dit rapport proberen we deze indruk te objectiveren door in kaart te brengen hoeveel de verschillende onderzoeksfinanciers effectief besteden aan klinisch en fundamenteel onderzoek.

De competitie om een beurs te krijgen bij overheidsfinanciers zou ook erg groot zijn. Dat geldt voor Vlaamse instellingen, zoals het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT, zie p. 51) en het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO, zie p. 45), maar zeker voor Europese beurzen van het 7<sup>e</sup> kaderprogramma (FP7, zie p. 58) (Van Schil, UZA; Nuyts, UZ Leuven). De aanvraagprocedure voor een Europese beurs zou administratief erg zwaar zijn (De Neve, UZ Gent). Enkel professor Benoit (UZ Gent) is betrokken bij projecten met FP7-steun.

*'Nu loopt er een FP7-studie die het kinderoncologisch centrum van Berlijn gefinancierd kreeg, over recidief bij acuut lymfatische leukemie; ook de vorige Europese studie bij neuroblastoom is gefinancierd door FP7. Belgische centra doen mee aan deze studies. Met dat FP7-geld kunnen we wel niet alle kosten financieren'*(Benoit).

De EORTC bevestigt de indruk m.b.t. de FP7-beurzen: het budget is erg beperkt in vergelijking met het aantal kandidaten, wat inderdaad tot een heel competitieve situatie leidt. De administratieve verplichtingen en financiële rapportering zouden eenvoudiger kunnen.

Het gevolg is dat klinisch kankeronderzoek nu vaak zonder specifieke sponsoring gebeurt. De onderzoekers schrapen geld bijeen via verschillende bronnen: voordrachten, consultancy voor firma's, opbrengst van boeken. Studenten en assistenten presteren veel gratis werk (Hendriks, UZA; Van Schil, UZA; Rottey, UZ Gent).

Er zijn nog enkele andere opmerkingen over sponsoring door de overheid en NGO's. De beurzen (bijv. via het IWT) dekken niet alle kosten. Het gaat bijvoorbeeld om de kosten van diagnostische tests in het kader van een onderzoek (Rottey, UZ Gent). De financiering dekt maar een deel van het onderzoekstraject.

*'We hebben van de VLK een beurs gekregen voor een studie waarin we 200 patiënten geïnccludeerd hebben. De gegevensverzameling is afgelopen, de database zijn we aan het maken, we moeten die patiënten nog opvolgen om toxiciteiten en nevenwerkingen in kaart te brengen, maar de financiering is op. VLK geeft steun voor twee à drie jaar, maar dat is niet genoeg om een klinische studie volledig af te werken. (Nuyts)*

### 1.3.2. Tijdsgebrek

Naast het tekort aan financiering, is de zware klinische werkbelasting een belemmering voor het academisch klinisch kankeronderzoek. Het klinisch werk neemt altijd toe, door het toenemend aantal nieuwe kankergevallen en omdat er voor meer en meer patiënten een goede behandeling bestaat (Schöffski, UZ Leuven). Onderzoek vergt tijd, maar die tijd ontbreekt steeds meer. Het kost tijd om als promotor van een onderzoek jonge onderzoekers op te volgen en te controleren (Van Schil, UZA; Nuyts, UZ Leuven). Een patiënt die in een studie zit, vraagt meer werk dan een patiënt die een standaardbehandeling krijgt (Nuyts, UZ Leuven; Ceelen, UZ Gent; Verhoef, UZ Leuven). Door tijdsgebrek is het moeilijk om onderzoeksbeurzen aan te vragen en internationale samenwerkingsverbanden op te zetten (Verhoef, UZ Leuven). Volgens de geïnterviewde chirurgen is chirurgie een tijdrovende discipline, zodat er weinig tijd overblijft om aan onderzoek te doen.

Een gevolg is dat de wetenschappelijke output, een belangrijk evaluatiecriterium voor academici soms tegenvalt, zegt prof. Verhoef (UZ Leuven). Hier doet Nederland het volgens hem beter. Klinische onderzoekers moeten er minder patiënten behandelen, zodat er meer tijd overblijft voor onderzoek.

*'Ik zeg niks over de kwaliteit van de behandeling, maar de wetenschappelijke output ligt hoger in Nederland. De staf van een vergelijkbaar hematologisch centrum is er dubbel zo groot,...] Die staf behandelt niet meer patiënten dan hier. Ze hebben dus de tijd en de mogelijkheden om meer klinisch wetenschappelijke output te halen. Hier hebben we onderzoeksvragen genoeg, maar de tijd ontbreekt om naar antwoorden te zoeken.'*

Door tijdsgebrek is het moeilijk om de dataverwerking van de studie te doen (Hendriks, UZA; Ceelen, UZ Gent, Van Schil, UZA, Rottey, UZ Gent). Datamanagers kunnen hier soelaas bieden. Zij houden zich bezig met het opstellen van formulieren, de rekrutering van deelnemers aan een studie, het invoeren

van onderzoeksgegevens in databestanden en de verzekering van de kwaliteit en de integriteit van de gegevens<sup>11</sup>. Maar er zijn niet voldoende datamanagers beschikbaar. Dit is blijkbaar een belangrijk knelpunt, want het wordt vaak vermeld. De datamanagers, vrijgemaakt in het kader van het kankerplan, (zie p.56 ) vangen dit nog niet voldoende op.

*'De datamanagers in het kader van het kankerplan volstaan niet. Die werken deeltijds voor ons, maar ze zijn veel gevraagd, omdat iedereen graag van hen gebruik wil van maken.'* (Van Schil)

Volgens prof. De Ridder (UZ Brussel) is er op zijn dienst tijd genoeg om aan onderzoek te doen. Maar dat lukt enkel omdat hij een datamanager financiert met de werkingsmiddelen van zijn dienst. Door deelname aan commercieel onderzoek komen ook datamanagers ter beschikking. De farmabedrijven betalen datamanagers voor het onderzoek dat zij steunen. Die kan de academische onderzoeker dan ook inzetten voor academische studies (Verhoef, UZ Leuven). Dat is niet altijd zo eenvoudig, omdat deze 'commerciële' datamanagers ook vaak overvraagd zijn (Rottey, UZ Gent) en omdat er niet op alle diensten commerciële datamanagers zijn.

### 1.3.3. Samenwerking en organisatie

#### *Binnen Vlaanderen*

In Vlaanderen zouden onderzoekers weinig samenwerken, wat nadelig is voor de wetenschappelijke output. Prof. Ceelen (UZ Gent) vergelijkt de chirurgische gemeenschap in Vlaanderen met de chirurgische gemeenschap in Nederland. De Nederlandse chirurgische gemeenschap is veel actiever op wetenschappelijk vlak en kan publiceren in de belangrijkste wetenschappelijke tijdschriften. Er is in Nederland veel meer samenwerking, wat het makkelijker maakt om patiënten te rekruteren. In België zitten onderzoekers meer op hun eigen eilandje. Er is meer concurrentie tussen de ziekenhuizen, onderzoekers zijn minder geneigd gegevens te delen. Patiënten van verschillende centra in één studie opnemen ligt soms nog moeilijk. Het verklaart mee waarom er binnen de chirurgie in België geen echte onderzoekstraditie is. Het is niet eenvoudig om met het verleden te breken, want de manier waarop onderzoeksgelden verdeeld worden, maakt het moeilijker voor beginnende onderzoekers (Ceelen, UZ Gent). De verdeling van onderzoeksgeld houdt immers rekening met het aantal publicaties van een onderzoeker.

Dit geldt niet enkel voor de chirurgie. Ook onderzoekers uit andere disciplines merken op dat er behoefte is aan meer samenwerking (De Neve, UZ Gent). Volgens prof. De Neve is samenwerking in België noodzakelijk. De grootste Belgische radiotherapiecentra behandelen 2500 patiënten per jaar. In Nederland zijn er centra die 5000 patiënten op één site behandelen. Om vergelijkbare studiepopulaties te kunnen bestuderen, moeten centra sowieso samenwerken. Dat is zeker nodig bij fase III- studies. Bovendien zorgt samenwerking ervoor dat radiotherapiediensten van elkaar leren: *'We hebben in Vlaanderen weinig overlap in de speerpunten die we in de radiotherapiediensten ontwikkelen. Iedereen ontwikkelt zijn eigen niche en als je multicentrisch werkt, leer je veel bij van wat er elders gebeurt.'* (De Neve, UZ Gent)

De kinderoncologische sector staat op het vlak van samenwerking een stuk verder dan de rest van de oncologie. Er staat een nationaal platform voor klinische studies in de steigers. Dit nationaal platform zal de deelname van de Belgische centra aan internationale studies organiseren. Dit is essentieel, want klinisch onderzoek in de kinderoncologie is, omwille van het kleine aantal patiënten, altijd



internationaal. Professor Benoit pleit in dit verband voor financiering van een arts die binnen het nationaal kinderoncologisch platform de Belgische deelname aan internationale kinderoncologische studies kan organiseren. (Benoit, UZ Gent)

De Ridder (UZ Brussel) waarschuwt wel dat samenwerking geen doel op zich mag worden. Het mag zeker geen criterium zijn bij de toekenning van onderzoekstoelagen. Die moet gebeuren op basis van de wetenschappelijke waarde.

### ***Binnen Europa***

Internationale studies zijn belangrijk, zeker bij zeldzame kankertypes, om een studie voldoende *power* te kunnen geven. (Dit heeft te maken met de kans dat de nulhypothese terecht wordt verworpen. Door de steekproefomvang groter te maken, neemt de *power* van de studie toe. De nulhypothese stelt dat een bepaalde behandeling geen effect heeft<sup>1</sup>). Aansluiting zoeken bij experts uit het buitenland, verhoogt ook de kwaliteit van het onderzoek.

*'Als je een internationaal project opzet, word je internationaal beoordeeld. Je kan samenwerken met mensen die op een hoger niveau staan.'* (De Ridder, UZ Brussel)

Maar het is de laatste jaren moeilijker en duurder geworden om zo'n studie te organiseren, onder andere door de wetgeving over klinische studies (zie p. 24):

*'De complexiteit van studies wordt groter, vroeger werd een studie gedaan door één onderzoeker, terwijl je nu een heel team nodig hebt. Alles moet in de puntjes gedocumenteerd worden. De administratie is gigantisch. Daardoor is het een pak duurder geworden.'* (Nuyts, UZ Leuven)

Internationale studies, bijvoorbeeld in het kader van de EORTC, raken de laatste jaren moeilijker opgestart. De EORTC beschikt niet over de middelen voor het datamanagement, om de procedure in de ethische commissies in orde te brengen, om de toestemmingsformulieren te vertalen (Verhoef, UZ Leuven; De Ridder, UZ Brussel; Van Schil, UZA). Internationale projecten komen enkel van de grond als er sponsoring is van de farmaceutische industrie (Ceelen, UZ Gent; Van Schil, UZA; Nuyts, UZ Leuven). De financiering vanuit de overheid en NGO's is in de eerste plaats bestemd voor nationale studies (Van Schil, UZA; Nuyts, UZ Leuven)

*'Internationale studies i.v.m. radiotherapie kunnen we eigenlijk alleen nog opstarten als er ook medicatie bij betrokken is. Dan is er soms sponsoring vanuit de industrie.'* (Nuyts, UZ Leuven)

*'We waren met een studie gestart bij de EORTC, over patiënten met longtumoren en klieraantasting rond de luchtpijp. Ze werden behandeld met chemotherapie en we gingen na of chirurgie of radiotherapie de beste vervolgbehandeling was. Na deze internationale studie hadden we een vervolgstudie gepland om te kunnen bepalen welke patiënten baat hebben bij een chirurgische behandeling en welke patiënten beter af zijn met radiotherapie maar die vervolgstudie hebben we moeten stoppen, omdat er geen geld meer ter beschikking was.'* (Van Schil, UZA)

Binnen de kinderoncologie lijkt de organisatie van internationale studies, niettegenstaande de afwezigheid van industriële sponsoring, vrij goed te lukken. De kinderoncologie kan ook niet anders, omdat het klein aantal patiënten multicentrische en multinationale studies noodzakelijk maakt.

*'In België krijgen twee à drie zuigelingen per jaar acute lymfoblastenleukemie. In België kan je dus geen onderzoek doen. Maar er loopt nu een wereldwijde studie om de behandeling van deze pathologie te verbeteren.'* (Benoit)

In verband met internationale samenwerking dringt de EORTC aan op meer coördinatie. Onderzoeksinspanningen worden soms twee keer gedaan. EORTC ziet dit zowel op nationaal als op Europees niveau gebeuren. Het is een doelstelling van de EORTC om voor meer coördinatie te zorgen en overlappingsen te vermijden.

#### **1.3.4. Knelpunten eigen aan de chirurgie**

Financiering, tijdsgebrek en samenwerking zijn knelpunten voor het academisch klinisch kankeronderzoek in het algemeen. Daarnaast hebben sommige behandelingsonderdelen eigen problemen. Complexe chirurgie bijvoorbeeld is niet zo makkelijk te onderzoeken in een gerandomiseerde studie. Over geneesmiddelen kan een onderzoeker relatief makkelijk een experiment opzetten: 500 mensen krijgen een nieuw product en 500 andere een placebo. Maar twee chirurgische ingrepen vergelijken, is niet zo eenvoudig. Het is moeilijk om het onderscheid te maken tussen verschillen die te wijten zijn aan de waarde van de chirurgische ingrepen en verschillen die eerder samenhangen met de vaardigheden van de chirurgen. In combinatie met het gebrek aan samenwerking, het ontbreken van financiering en de eerder beperkte wetenschappelijke eisen binnen de opleiding tot chirurg, zorg dit ervoor dat er binnen de chirurgie in Vlaanderen geen echte onderzoekscultuur is, zegt prof. Ceelen (UZ Gent). Prof. Van Schil (UZA) relateert dit wel. Er zijn in elke discipline mensen die graag onderzoek doen en anderen die dat niet graag doen. Binnen de universitaire ziekenhuizen probeert men goede chirurgische studies op te zetten.

#### **1.3.5. Knelpunten eigen aan observationeel onderzoek**

Naast de klinische studie zijn er nog andere methodologieën binnen het kankeronderzoek. Een voorbeeld van zo'n onderzoeksmethodologie is observationeel onderzoek. De onderzoeker verzamelt gegevens, bijv. bij patiënten die een bepaalde behandeling krijgen, maar er gebeuren in het kader van de studie geen bijkomende interventies door de onderzoeker. De onderzoeker deelt de patiënten niet op in een experimentele groep en een controlegroep. Dit type onderzoek geniet een lagere status:

*'Onderzoekers krijgen observationele studies moeilijk gepubliceerd. De grote tijdschriften wijzen het af, bijvoorbeeld omdat de resultaten vertekend kunnen worden omdat de onderzochte groep niet op basis van toeval is samengesteld. Dat weerhoudt onderzoekers ervan zo'n studies op te starten.'* (Schöffski)

Nochtans vervult dit onderzoek wel belangrijke functies. Observationele studies op lange termijn kunnen veel leren over de therapeutische efficiëntie en de toxiciteit van behandelingen. Maar nu gebeurt dit veel te weinig, waardoor ernstige neveneffecten te laat aan de oppervlakte komen. Prof. De Neve (UZ Gent) geeft een concreet voorbeeld. Bij hoofd-halstumoren heeft de radiochemotherapie de radiotherapie vervangen. Dit gebeurde op basis van de resultaten uit gerandomiseerde studies die gesponsord waren door partijen met een commercieel belang. Die

studies tonen aan dat er een betere overleving is. Maar de patiënten hebben nu veel meer laattijdige, zware slikstoornissen dan vroeger. Dat bleek niet uit de klinische studies. Die lopen immers niet lang genoeg om langetermijneffecten vast te stellen. Artsen stelden deze vast in hun dagelijkse praktijk. Als er een georganiseerde registratie geweest was van toxische neveneffecten buiten studieverband, bij een grote populatie, dan had dit veel sneller harde gegevens opgeleverd. Prof. Nuyts (UZ Leuven) bevestigt dit:

*‘De gerandomiseerde klinische studies kijken alleen naar het effect van een behandeling op de controle van de tumor, de overleving op 2 tot 3 jaar, en naar acute toxiciteit. Er is bijna geen enkele studie die ook naar toxiciteit op lange termijn kijkt. Maar een arts die een patiënt opvolgt en nog jaren later op raadpleging ziet, is hier wel in geïnteresseerd.’*

Ook voor de behandeling van zeldzame tumoren is observationeel onderzoek interessant. Soms zijn er te weinig patiënten om gerandomiseerde klinische studies te kunnen doen. Op basis van observationeel onderzoek en gespecialiseerde statistische methoden proberen onderzoekers dan toch interessante gegevens te verzamelen (Van Schil, UZA). In de kideroncologie gebeuren observationele studies als het nog te vroeg is om over een onderzoeksvraag een gerandomiseerde klinische studie op te zetten. De behandeling van leukemie bijvoorbeeld heeft nu heel goede resultaten die de kideroncologen willen behouden. Er zijn geen concrete ideeën om de behandeling verder te verbeteren. Maar observationele studies kunnen in dit geval nieuwe vragen oproepen, die op termijn tot een klinische studie kunnen leiden, bijvoorbeeld als het onderzoek leidt tot de ontdekking van een subgroep van patiënten die anders reageert op de standaardbehandeling (Benoit, UZ Gent).

In verband met onderzoeksmethodologieën verwijst prof. De Ridder (UZ Brussel) nog naar een artikel in de *Lancet Oncology*, waarvan hij co-auteur is. Het artikel pleit voor andere methodologieën dan de gebruikelijke om de waarde van een nieuwe technologie of behandeling te bepalen<sup>12</sup>. Het artikel gaat in op wat ‘waarde’ in de gezondheidszorg is. ‘Waarde’ komt neer op de gezondheidsuitkomsten per uitgegeven dollar. Gezondheidsuitkomsten gaan niet alleen over overleving maar ook over veel elementen die met levenskwaliteit te maken hebben: de tijd die nodig is om te herstellen, de tijd tot de herneming van de vroegere activiteiten, de mate waarin een behandeling ervoor zorgt dat een patiënt andere behandelingen kan vermijden. Een eventuele terugbetaling door de ziekteverzekering moet rekening houden met al deze aspecten van de waarde van een behandeling. Dit is onder andere relevant voor de radiotherapie. Die is vandaag immers niet alleen gericht op het bereiken van een langere overleving, maar ook op het verminderen van eveneffecten. Volgens het artikel in de *Lancet Oncology* zijn andere onderzoeksvormen soms beter geschikt om de waarde van een radiotherapietechniek te bepalen dan gerandomiseerde klinische studies. Die andere onderzoekstypes gaan meer in de richting van observationeel onderzoek: er moeten gedurende de relatief korte levenscyclus van een nieuwe radiotherapietechniek gegevens verzameld worden over al de gezondheidsuitkomsten van de techniek. De terugbetaling van de techniek kan zich mee ontwikkelen met het verzamelde bewijsmateriaal. Als er nieuw bewijsmateriaal voorhanden is over de waarde van een techniek in nieuwe patiëntengroepen, kan de terugbetaling uitgebreid worden.

Prof. De Ridder gaat dieper in op deze manier om nieuwe radiotherapeutische technieken te evalueren. Hij heeft vooral kritiek op het grote belang dat aan fase III-studies gehecht wordt, bijvoorbeeld om te beslissen over de terugbetaling van een techniek. Bij studies over

geneesmiddelen is het terecht om fase III-studies te vragen. Vóór de fase III-studie is het in geneesmiddelenonderzoek immers nog een open vraag of de nieuwe behandeling beter is dan de behandeling die op dat moment de standaard is. In moderne radiotherapie volstaat echter een fase II-studie. In de radiotherapie betekent dit dat je op basis van een bestralingsplanning<sup>13</sup> een nieuwe techniek test bij een niet-gerandomiseerde groep van patiënten. De resultaten bij deze groep vergelijk je met een historische controlegroep. Na deze studie is meestal wel duidelijk of een bepaalde techniek superieur is. Een voorbeeld: *‘Met de klassieke techniek bestraalt de radiotherapeut bij rectumcarcinoom heel het bekken, waardoor 1/3 van de patiënten ernstige diarree krijgt. Met een nieuwe techniek (intensiteitsgemoduleerde en beeldgeleide radiotherapie) zie ik op het bestralingsplan dat de gezonde darm niet bestraald wordt. Je weet dan eigenlijk al dat er minder diarree zal zijn. Als je dan in een fase II- studie ziet dat er maar 1 % diarree krijgt, is het niet meer ethisch om nog een gerandomiseerde fase III- studie te doen. Ik zou mijn eigen vader niet aan zo’n studie laten deelnemen.’*

#### 1.4. Een carrière als klinisch onderzoeker

Een rapport van de *European Science Foundation*<sup>14</sup> stelt vast dat een carrière in het patiëntgericht wetenschappelijk klinisch onderzoek weinig aantrekkelijk is in veel Europese landen. Bijgevolg is er een tekort aan goed opgeleide onderzoekers. Er zou te weinig jobzekerheid zijn en geen goede carrièreperspectieven. Er is te weinig tijd voor onderzoek, deelname aan onderzoek kan een financieel nadeel met zich meebrengen. Volgens dit rapport is er de laatste jaren minder academische vrijheid om aan innovatief onderzoek te doen. We vroegen aan de geïnterviewde onderzoekers (verder ‘gevestigde’ onderzoekers genoemd) en ook aan enkele jonge Vlaamse klinische onderzoekers, hoe zij kijken naar een carrière in het klinisch kankeronderzoek. De visie van beide groepen onderzoekers op voor- en nadelen en knelpunten van het klinisch onderzoek komen aan bod.

Eerst geven we kort aan hoe de carrière van een klinisch onderzoeker start. Na het behalen van het masterdiploma in de geneeskunde kan een arts in spe, mits selectie, doorstromen naar de master-na-master (*manama*) in de specialistische geneeskunde. De arts wordt opgeleid tot specialist in een bepaalde discipline. Er zijn vier competentiedomeinen in de *manama*: wetenschapper, medicus, communicator en manager<sup>15</sup>. De opleiding duurt, afhankelijk van het specialisme, 5 of 6 jaar. Tijdens de opleiding kan de specialist in spe ook een doctoraat maken, over een klinisch of fundamenteel onderwerp. De opleiding duurt dan wel langer. Een doctoraatsonderzoek van 4 jaar telt mee voor 2 jaar klinische opleiding. De 5 jaar opleiding tot radiotherapeut duurt voor wie doctoreert dus 7 jaar (4 jaar onderzoek en 3 klinische jaren)<sup>16</sup>. Maar ook na de opleiding kan een arts-specialist nog doctoreren. Specialisten in spe die willen doctoreren, kunnen via verschillende wegen een beurs aanvragen. Er is bijvoorbeeld het aspirantenmandaat van het FWO en doctoraatsbeurzen via het IWT. Ook NGO’s stellen beurzen ter beschikking, bijvoorbeeld de beurzen ‘Emmanuel van der Schueren’ van de VLK. Het FWO steunt fundamenteel onderzoek. Voor wie al een doctoraat heeft, zijn er ook postdoctorale beurzen. Het FWO steunt bijvoorbeeld fundamenteel klinisch mandaten: een beurs van 5 jaar voor artsen-specialisten die de houders halftijds vrijstelt voor fundamenteel klinisch<sup>17</sup> onderzoek. Meer uitleg over de aard van deze beurzen staat in het hoofdstukje over de financiering van klinisch kankeronderzoek (p. 41 e.v.). De beschikbare beurzen zijn belangrijk voor de onderzoekscarrière:

*'Ik ben diensthoofd geworden toen ik 37 was, ik was dat niet geworden zonder een aspirantenmandaat van het FWO om mijn doctoraat in een versnelling te krijgen. Het is een enorme boost voor je carrière als je een onderzoeksbeurs krijgt van drie tot vier jaar.'* (De Ridder, UZ Brussel)

De methodologie van klinisch onderzoek kunnen de jonge onderzoekers leren op verschillende binnen- en buitenlandse workshops (bijv. de Flims-workshop, Schöffski, UZ Leuven)<sup>18</sup>.

#### 1.4.1. Voordelen van een carrière in het klinisch onderzoek

##### **Mening gevestigde onderzoekers**

Klinische onderzoekservaring opent carrièreperspectieven, zeggen verschillende 'gevestigde onderzoekers'. Het helpt om een aanstelling te krijgen aan een universitair ziekenhuis (Schöffski, UZ Leuven; De Ridder, UZ Brussel; Van Schil, UZA). Wetenschappelijk klinisch onderzoek behoort tot de basisvaardigheden van de pediatrie hemato-oncologie, want alleen universitaire ziekenhuizen hebben een afdeling kinderhemato-oncologie (Benoit, UZ Gent).

In vergelijking met fundamenteel onderzoek levert klinisch onderzoek sneller concrete resultaten op. Patiënten hebben er dadelijk baat bij:

*'Ik doe fundamenteel onderzoek in het laboratorium en klinisch onderzoek. Het klinisch onderzoek is op korte termijn lonender. Je kan verbeteringen die je ontdekt, direct toepassen in de klinische praktijk. Dat komt de levenskwaliteit van de patiënt ten goede. Puur fundamenteel onderzoek vraagt veel meer langetermijnplanning en is niet direct toe te passen op mijn patiënten.'* (Nuyts, UZ Leuven)

##### **Mening jongere onderzoekers**

Ook voor de jonge onderzoekers is het belangrijk patiënten te helpen. Emiel doet klinisch onderzoek bij patiënten met een colorectale kanker en werkte onlangs zijn doctoraat af. Hij vindt het belangrijk dat hij via klinisch onderzoek kan meewerken aan een betere zorg voor de patiënten.

Dankzij klinisch onderzoek verwerven de jonge onderzoekers ook extra vaardigheden. Piet doet onderzoek naar de optimalisatie van bestraling bij hoofd-halstumoren via beeldvorming. Hierdoor krijgt hij een dieper inzicht en een bredere kennis over beeldvormingstechnieken. Mia doet onderzoek naar de bestraling van lymfeklieren bij prostaatkanker. Zij vindt het belangrijk dat ze dankzij haar onderzoek leert samenwerken met andere disciplines en dat ze leert om wetenschappelijke artikels te lezen en te schrijven.

Ten slotte denken de jongere onderzoekers ook aan hun carrière. In de radiotherapie is er een tekort aan werkgelegenheid. Een doctoraat kan wat extra gewicht in de schaal leggen (Mia). Ook grotere niet-universitaire ziekenhuizen willen betrokken zijn bij onderzoek. Dan hebben ze artsen met een doctoraat nodig, ook al omdat er een steeds grotere klemtoon op wetenschappelijk onderbouwde geneeskunde (*evidence based medicine*, EBM) komt te liggen (Piet, Serge).

## 1.4.2. Nadelen en belemmeringen bij het uitbouwen van een carrière in het klinisch onderzoek

### Mening gevestigde onderzoekers

De gevestigde onderzoekers zien ook enkele nadelen en belemmeringen om voor een carrière in het kankeronderzoek te kiezen. Zo is het financieel aantrekkelijker om in een privé-ziekenhuis te werken. Dat motiveert jonge artsen niet om lang aan een UZ te blijven en er onderzoek te doen (Schöffski, UZ Leuven; Nuyts, UZ Leuven). Bovendien duurt de opleiding tot specialist langer voor wie een doctoraat maakt (Verhoef, UZ Leuven)

*'We hebben moeite om mensen te motiveren om in de academische geneeskunde te blijven. Ze doen het misschien tijdelijk en dan verdwijnen ze weer. Het is financieel niet aantrekkelijk genoeg. Dat is een probleem dat iedereen kent in universitaire instellingen.'* (Schöffski)

Wie wel voor onderzoek kiest, moet er ook rekening mee houden dat wetenschappelijk klinisch onderzoek in de academische pikorde lager staat dan fundamenteel en translationeel onderzoek. Als commissies meerdere thesissen met elkaar vergelijken, scoren de preklinische en translationele thesissen altijd hoger dan de klinische, omdat in de perceptie van sommige academici fundamenteel onderzoek belangrijker is dan klinisch onderzoek (Schöffski, UZ Leuven).

Volgens prof. Ceelen (UZ Gent) stimuleert de opleiding tot specialist niet om aan onderzoek te doen. De wettelijke vereisten over wat een specialist moet leren over wetenschappelijk onderzoek zijn nog altijd vrij miniem. *'Studenten zouden ten minste moeten weten waar ze wetenschappelijk onderbouwde gegevens kunnen vinden, ze moeten een artikel kunnen lezen en een statistische toets interpreteren. Maar daar slaagt men niet in.'* Maar prof. Van Schil (UZA) wijst erop dat er toch al een grote vooruitgang geboekt is sinds de opleiding tot specialist een *manama* geworden is. Binnen een *manama* moeten studenten immers een wetenschappelijke gerichte masterproef afleggen. De OESO merkt in dit verband op dat bestaande opleidingen over klinische studies sterk verschillen tussen landen. Ze beveelt daarom de ontwikkeling aan van een set van kerncompetenties die de minimale kennis van onderzoekers en andere leden van het onderzoeksteam definiëren (*global core competencies*)<sup>33</sup>

Prof. Nuyts (UZ Leuven) denkt ook dat het voor de jongere generatie moeilijker geworden is om voor een carrière als klinisch onderzoeker te kiezen. De tijd dat artsen zich volledig aan hun carrière konden wijden omdat hun partner zich wegcijferde, is voorbij. Als artsen in opleiding dan zien hoeveel uren hun bazen kloppen, motiveert dit niet om naast het klinisch werk nog voor een carrière in het onderzoek te kiezen. Meer en meer artsen gaan deeltijds werken. Dit zorgt ook voor een grotere klemtoon op klinisch werk.

Er zijn bedenkingen bij de beschikbare beurzen die onderzoek ondersteunen. De chirurgen van het UZA (Van Schil, UZA; Hendriks, UZA) vinden het fundamenteel klinisch mandaat van het FWO niet zo praktisch. Als een chirurg zich halftijds aan onderzoek wijdt, is het immers moeilijk om hem te vervangen. Zij pleiten voor meer onderzoeksbeurzen waarmee ze een jonge onderzoeker kunnen aanwerven die zij begeleiden. Dit heeft een kleinere impact op de organisatie van het klinisch werk. Maar voor prof. Ceelen (UZ Gent), die een fundamenteel klinisch mandaat heeft, leverde de herorganisatie van het werk geen problemen op. Het werk in zijn afdeling kon makkelijk herverdeeld worden.

## Mening jonge onderzoekers

De jonge onderzoekers denken niet dat de verlenging van de opleidingsduur mensen afschrikt. *'Als je onderzoek wil doen, maakt dat niet zo veel uit.'* (Piet). In sommige omstandigheden lukt het blijkbaar ook om een doctoraat i.v.m. klinisch onderzoek af te werken binnen de normale opleidingsduur. Emiel deed dit, maar:

*'De analyse van gegevens en het schrijven van de artikels, gebeurt na de werkuren. Dat is een gedrevenheid die je nodig hebt.'*

Wat mensen wel kan afschrikken, is de hogere abstractiegraad van onderzoek in vergelijking met klinisch werk. Bij klinisch werk haalt de arts onmiddellijk voldoening uit de hulp aan patiënten. Maar een onderzoeker heeft die kortetermijnbeloning niet. De onderzoeker moet ook zelfstandiger werken, er zijn minder kortetermijndoelen die hij moet halen (Piet, Serge).

*'Als je in het ziekenhuis werkt, weet je welke patiënten je moet zien, welke behandelingen je moet opstarten. Dat is duidelijk. Als je doctoreert, zegt je promotor: schrijf een doctoraat en binnen vier jaar moet je aan een jury uitleggen dat wat jij gedaan hebt wetenschappelijk verantwoord is en de manier is waarop iedereen het zou moeten doen. Dat is minder duidelijk'* (Piet)

Daarnaast zien de jonge onderzoekers nog enkele praktische belemmeringen. Onderzoekers moeten altijd samenwerken met artsen van andere disciplines. Maar door de hoge werkdruk loopt dit soms moeilijk: tijd vrijmaken voor het onderzoek van iemand anders is niet evident (Serge).

*'Wij hebben weefselstalen nodig die chirurgen moeten wegnemen tijdens operaties. Chirurgen denken daar door de grote werkdruk niet altijd aan. Dat vertraagt het onderzoek.'* (Serge)

De jonge onderzoekers worden ook geconfronteerd met een grote administratieve rompslomp. Daardoor kan het lang duren voor een onderzoek kan starten. Ze wijzen onder andere op de strenger wordende wetgeving over onderzoek met weefselstalen (Mia, Serge). Ten slotte is het in het begin van de onderzoekscarrière soms een tijd onduidelijk of er financiering van het doctoraatsonderzoek zal komen. Soms krijgt een onderzoeker bijvoorbeeld geen doctoraatsbeurs na een eerste aanvraag, dan moet hij een jaar wachten om een tweede aanvraag te doen.

Bij de bespreking van de belemmeringen voor een klinisch onderzoeker, verwezen de jonge onderzoekers vaak naar de Nederlandse situatie, waar het klinisch onderzoek volgens hen beter georganiseerd is. De visie op de Nederlandse situatie is wellicht wat geïdealiseerd, maar het ideaal dat ze schetsen, geeft wel een idee van wat de jonge onderzoekers hier missen.

De Vlaamse doctorandi worden begeleid door promotoren die niet full time met onderzoek bezig zijn. De stafleden besteden veel tijd in de kliniek. In Nederland zijn er supervisors die zich full time met onderzoek bezighouden.

In Vlaanderen zijn de onderzoeksgroepen vrij klein: *'De onderzoeksgroep prostaat, dat zijn twee mensen.'* Bijgevolg moeten onderzoekers vaak buiten de onderzoeksgroep op zoek naar inhoudelijke ondersteuning, bijvoorbeeld voor de data-analyse. Dat duurt wat langer, en het verloopt formeler, dan wanneer alle competenties in de onderzoeksgroep aanwezig zouden zijn:

*'We werken samen met een andere onderzoeksgroep, maar vragen stellen gebeurt op afspraak, je kan niet zomaar binnenlopen. Dat doe je dan pas als je muurvast zit en al een maand kwijt bent.'*

Er is in Vlaanderen weinig samenwerking tussen de onderzoeksgroepen. Onderzoekers werken los van elkaar op kleine projecten. Er is weinig samenwerking om patiënten te rekruteren en weinig uitwisseling over de gebruikte technieken. In Nederland zou er minder fragmentatie zijn. De onderzoeksgroepen zijn groter en werken ook meer samen. Onderzoeksgroepen die met hetzelfde thema bezig zijn, vormen netwerken. Een voorbeeld is de *Dutch colorectal cancer group*<sup>19</sup>, een netwerk dat multicentrische klinische studies uitvoert bij patiënten met colorectale kanker. Alle relevante disciplines zijn erbij betrokken (chirurgie, radiotherapie, medische oncologie, pathologie, radiologie, gastro-enterologie). Ze kunnen voor hun studies 800 patiënten op twee jaar rekruteren. De jonge Vlaamse onderzoekers vinden het een succes als zij 40 tot 50 patiënten per jaar kunnen rekruteren. Een ander voorbeeld van interuniversitaire samenwerking is de Nederlandse Vereniging voor Radiobiologie (NVRB) die twee maal per jaar een wetenschappelijke vergadering organiseert, met binnen- en buitenlandse sprekers<sup>20</sup>. Mensen actief in het veld ontmoeten elkaar daar, er is kruisbestuiving, je leert mensen persoonlijk kennen. Dat maakt het leggen van contacten makkelijker.

Er is in Vlaanderen weinig continuïteit en zekerheid over de lange termijnfinanciering van een onderzoekslijn. Financiering is in Vlaanderen afhankelijk van individuen die een mandaat binnenhalen. In combinatie met de kleine onderzoeksafdelingen zorgt dit ervoor dat expertise makkelijk verloren gaat als een onderzoeker de afdeling verlaat. Voor een nieuwe onderzoeker is het dan moeilijk zich in te werken.

*'Mijn voorganger vertrok plots en met hem was alle kennis gewoon weg. Dus dan start je gewoon van nul. Met begeleiding van een ervaren onderzoeker kan je maanden tijd winnen.'*  
(Serge)

Door de grotere onderzoeksgroepen en de beschikbaarheid van basisfinanciering zou continuïteit in Nederland beter gegarandeerd zijn.

Er werd ten slotte gevraagd of de jonge onderzoekers na hun doctoraat verder onderzoek willen blijven doen. Hun reacties bevestigden de indruk van prof. Nuyts. Ze willen enkel in het onderzoek blijven als dit binnen een goed georganiseerde context kan. Het klinisch werk moet ruimte laten voor onderzoek. Als je er na 20u nog aan moet beginnen, kan je geen goed onderzoek doen. Er moeten ook duidelijke, door de collega's gesteunde afspraken zijn over de tijd die een arts aan onderzoek besteedt.

## **1.5. De visie van de onderzoekers. Conclusie**

Uit de interviews met klinische onderzoekers blijkt dat klinisch onderzoek belangrijk is om de levenskwaliteit en de overleving van mensen met kanker te verbeteren. België is een vrij goede plek om klinisch onderzoek te doen, bijvoorbeeld omdat de organisatie van een klinische studie hier sneller gaat dan in andere Europese landen. Er zijn de laatste jaren ook enkele stappen vooruit gezet op het vlak van de financiering. Zo maakte het kankerplan middelen vrij voor het translationeel onderzoek.



Toch zien de geïnterviewde onderzoekers ook bedreigingen voor het klinisch kankeronderzoek. Onderzoeksvragen die niet in het kader van commerciële studies passen, raken nog steeds moeilijk beantwoord. Bij onderzoek met geneesmiddelen gaat het om onderzoek over het nut van oudere, al lang terugbetaalde geneesmiddelen bij nieuwe doelgroepen, onderzoek dat het effect van twee behandelingen vergelijkt bij een bepaald type kanker, onderzoek over het weglaten van een product of het gebruik van een kleinere dosis van een product in de standaardbehandeling, onderzoek over het verminderen van de toxiciteit van een behandeling en onderzoek bij erg kleine groepen (bijv. kinderen met kanker). Ook voor al het onderzoek dat niet gaat over geneesmiddelen maar over radiotherapie en chirurgie zijn er heel weinig commerciële middelen.

Financiering vanuit de overheid en NGO's voor klinisch onderzoek vangt dit gedeeltelijk op, maar er blijven hiaten. Volgens verschillende onderzoekers is er bij deze financiers ook een neiging om eerder in fundamenteel en translationeel onderzoek te investeren dan in puur klinisch onderzoek.

Enkele onderzoekers zien de versnippering van het klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen als een probleem. Er zou binnen de chirurgische gemeenschap in Nederland bijv. meer samenwerking zijn. Meer samenwerking zou ertoe kunnen leiden dat onderzoekers sneller patiënten rekruteren voor een klinische studie en meer in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften kunnen publiceren. Maar er wordt ook gewaarschuwd dat samenwerking geen doel op zich mag worden. Bij de toekenning van middelen voor onderzoek moet de wetenschappelijke waarde van het protocol de doorslag geven.

Een ander knelpunt is tijdsgebrek. De klinische werkbelasting neemt steeds toe en ook de organisatie van een onderzoek vergt steeds meer tijd, ten gevolge van de veeleisende wetgeving. Vooral de dataverwerking van een studie krijgen onderzoekers nog moeilijk ingepland.

Multinationale studies zijn nodig, onder andere om onderzoek te kunnen doen over de behandeling van zeldzame kankers. Maar omdat studies duurder worden door de toenemende regelgevende eisen, merken de onderzoekers op dat het de laatste jaren moeilijker geworden is om zonder sponsoring van de farmaceutische industrie internationale projecten op te starten. Zo hebben multinationale klinische studies over radiotherapie het moeilijk.

De onderzoekers wijzen ook op enkele onderzoeksmethodologieën die van belang zijn maar nu te weinig waardering krijgen. Onderzoek op basis van deze methodologieën geraakt bijvoorbeeld moeilijker gepubliceerd. Het gaat onder andere om observationeel onderzoek, waarbij de onderzoeker gegevens verzamelt, maar geen bijkomende interventie uitvoert. Langetermijn-observationele studies zijn onder andere belangrijk om neveneffecten die pas lang na de behandeling aan de oppervlakte komen, op te sporen.

### **Een carrière als klinisch onderzoeker**

We vroegen aan de geïnterviewde onderzoekers en ook aan enkele jonge Vlaamse onderzoekers hoe zij kijken naar een carrière in het klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen. Klinisch onderzoek doen, biedt volgens hen verschillende kansen en voordelen. Klinisch kankeronderzoek opent carrièreperspectieven, stellen beide groepen onderzoekers. In de kinderoncologie, die beperkt is tot de universitaire ziekenhuizen, is ervaring in het klinisch onderzoek een sine qua non. Klinisch onderzoek levert ook sneller resultaat op dan fundamenteel onderzoek. De radiotherapeut-oncoloog die een techniek ontdekt om bepaalde neveneffecten te vermijden, kan dadelijk patiënten helpen.

De jonge onderzoekers wijzen er ook nog op dat ze dankzij het klinisch onderzoek een dieper inzicht verwerven in bepaalde aspecten van de geneeskunde en dat ze vaardigheden aanleren zoals samenwerking met andere disciplines en het schrijven van wetenschappelijke artikels.

Maar de gevestigde onderzoekers zien ook belemmeringen om te kiezen voor het onderzoek. De meeste gelden niet enkel voor klinisch onderzoek, maar voor onderzoek in het algemeen. Zo is het financieel aantrekkelijker om in een privé-ziekenhuis te werken dan in een Universitair Ziekenhuis aan wetenschappelijk onderzoek te doen. Doctoreren tijdens de opleiding tot specialist verlengt de opleiding met enkele jaren. De opleiding tot specialist zou ook nog te weinig stimuleren om aan wetenschappelijk onderzoek te doen, hoewel dit wel verbeterd is sinds de opleiding tot specialist een *manama* geworden is. Het zou voor de jongere generatie artsen ook moeilijker geworden zijn om zich aan klinisch onderzoek te wijden, omdat ze op zoek zijn naar een beter evenwicht tussen werk en gezin dan de vorige generatie artsen. Een keuze voor het klinisch onderzoek wordt nog verder belemmerd door het feit dat klinisch onderzoek in het academisch milieu van een lagere status geniet dan fundamenteel en translationeel onderzoek.

Volgens de jonge onderzoekers is de hoge abstractiegraad van klinisch onderzoek een belemmerende factor. De onderzoeker mist de directe voldoening van het werken met patiënten. De jonge onderzoekers stellen ook vast dat de grote tijdsdruk in het ziekenhuis het moeilijk maakt om aan klinisch onderzoek te doen. Samenwerking loopt soms moeilijk omdat de artsen in het samenwerkingsverband onder grote tijdsdruk staan. De grote administratieve rompslomp die onderzoek met zich brengt is een laatste knelpunt.

De jonge onderzoekers maken ook een vergelijking met Nederland, waar de situatie van de klinische onderzoeker beter zou zijn. De visie op de Nederlandse situatie is wellicht wat geïdealiseerd, maar het ideaal dat ze schetsen, geeft wel een idee van wat de jonge onderzoekers hier missen. Doctorandi hebben in Nederland supervisors die zich full time met onderzoek bezig houden. De onderzoeksgroepen in Nederland zijn groter. Dat zorgt voor meer continuïteit. Een onderzoekslijn ligt niet stil als 1 onderzoeker de groep verlaat. Er zijn in de groep meer competenties aanwezig, zodat de doctorandus sneller ondersteuning en informatie krijgt dan als hij buiten de onderzoeksgroep op zoek moet naar advies. De onderzoeksgroepen zouden in Nederland hechte netwerken vormen, zodat het makkelijker is om multicentrische studies op te zetten.

## 2. De wetgeving over klinische studies

Een van de knelpunten waar de geïnterviewde klinische onderzoekers naar verwijzen, is de bestaande regelgeving in verband met klinische studies. Een belangrijk onderdeel van deze regelgeving is de Europese richtlijn over klinische studies (CTD)<sup>3</sup> en de Belgische wet op deze richtlijn<sup>4</sup>. Om dit knelpunt beter te begrijpen, maken we een analyse van de wetgeving en de gevolgen ervan. We geven ook aan hoe enkele betrokken instellingen (FAGG, universiteiten, EORTC) in hun beleid proberen om de wetgeving op een werkbare manier toe te passen. De Europese Commissie werkt momenteel aan een herziening van de richtlijn over klinische studies. We bekijken of deze herziening tegemoetkomt aan de kritiek op de huidige wetgeving. De bronnen die we gebruiken zijn onderzoeksrapporten en interviews met verantwoordelijken van het FAGG, de universiteiten en de EORTC (Tabel 3).

Tabel 3. Respondenten in verband met het onderdeel 'wetgeving'

1.	Katelijne Denys	Clinical Trials Center, UZ Leuven
2.	Sofie Bekaert	Bimetra, Clinical Research Center, UZ Gent
3.	Lieve Goossens	Coördinatieceel Translationeel Kankeronderzoek (initiatief 28 van het kankerplan), Bimetra-Oncologisch Centrum, UZ Gent
4.	Luc Van Bortel	Bimetra Clinics, UZ Gent
5.	Annick Broekaert	Bimetra Clinics, UZ Gent
6.	Kristof Bonnarens	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)
7.	Anastassia Negrouk	EORTC
8.	Stéphane Lejeune	EORTC

## 2.1 De bestaande wetgeving

In de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw voerden verschillende Europese landen wetten in om deelnemers aan klinische studies te beschermen. Doordat deze wetten onderling van elkaar verschillen, werd het moeilijk om multinationale studies uit te voeren. De *EU Clinical Trials Directive* (CTD) zorgde voor harmonisering. De CTD werd aangenomen in 2001. Lidstaten van de EU moesten ze tegen 2004 omzetten in nationale wetgeving. De CTD gaat niet over klinische studies in het algemeen. Ze regelt alleen maar interventionele klinische proeven met geneesmiddelen. Bij een interventionele studie doet de onderzoeker iets dat buiten de standaardbehandeling valt. Hij schrijft bijvoorbeeld geneesmiddelen voor buiten de indicaties die opgenomen zijn in de marktvergunning of hij laat patiënten een extra diagnostische procedure ondergaan. De wetgeving heeft een tweevoudig doel: de veiligheid van de proefpersoon garanderen en verzekeren dat onderzoekers de gegevens op een goeie manier verzamelen.

De CTD bepaalt onder andere dat de opdrachtgever van een studie gedekt moet zijn door een verzekering voor schade ten gevolge van de studie aan de deelnemers. De opdrachtgever is een individu, bedrijf, instelling of organisatie die verantwoordelijk is voor de start, het management en/of

de financiering van een studie. De opdrachtgever en de onderzoeker kunnen dezelfde zijn, maar dat hoeft niet per se. Ook een organisatie als de EORTC of een universiteit kan opdrachtgever zijn. Een klinische studie heeft één opdrachtgever, maar vaak zijn er verschillende onderzoekers. Voor de start van de studie moet de opdrachtgever ook toestemming aanvragen bij de nationale bevoegde autoriteit (het FAGG in België) en tegelijk het advies van een ethisch comité vragen. Eenmaal de studie loopt, moet de onderzoeker ongewenste neveneffecten opvolgen<sup>21</sup>.

De Belgische wet gaat breder dan de CTD. Alle 'experimenten op de menselijke persoon' vallen onder het toepassingsgebied van de wet. Zo'n experiment is een onderzoek bij mensen dat gericht is op de ontwikkeling van biologische of medische kennis. De wet gaat dus niet enkel over studies met geneesmiddelen, maar bijvoorbeeld ook over radiotherapie- en chirurgiestudies. Ook niet-interventionele (observatieve) studies vallen onder het domein van de wet. De wet omschrijft duidelijk aan welke voorwaarden een experiment moet voldoen. Zo moeten de verwachte voordelen voor de behandeling en de volksgezondheid opwegen tegen de mogelijke risico's. De wet maakt enkele belangrijke beschermings- en controlemechanismen verplicht. De wet bepaalt bijvoorbeeld dat iemand slechts kan deelnemen aan een experiment als hij zijn vrije en geïnformeerde toestemming gegeven heeft. Door de wet is de opdrachtgever van een klinische studie, zelfs indien hij geen enkele fout maakt, aansprakelijk voor de schade die een proefpersoon oploopt. De opdrachtgever moet daarom een zogenaamde *no fault*-verzekering afsluiten.

Vooraleer een experiment kan starten, moet er een gunstig advies zijn van een ethisch comité, bestaande uit onafhankelijke artsen, een verpleegkundige en ten minste één jurist. Er zijn ethische comités met een volledige en een gedeeltelijke erkenning. Er zijn momenteel 37 comités in België met een volledige erkenning<sup>22</sup>. Comités met een volledige erkenning bekijken onder andere de relevantie van het experiment, de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het experiment, en de voorzieningen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken. De comités met een gedeeltelijke erkenning kunnen zich enkel uitspreken over de bekwaamheid van de onderzoekers ter plekke, over de geschiktheid van de aanwezige infrastructuur voor het experiment en over de procedure om de vrije en geïnformeerde toestemming van de proefpersonen te krijgen. Voor een monocentrische studie geeft het ethisch comité van het betrokken ziekenhuis het advies. Als het ethisch comité van dit ziekenhuis geen volledige erkenning heeft, moet het advies gevraagd worden aan het ethisch comité van een universitair ziekenhuis. Het ethisch comité beschikt over 28 dagen om zijn advies aan de onderzoeker mee te delen. Deze termijn kan geschorst worden om bijkomende inlichtingen aan de onderzoeker te vragen. Bij multicentrische studies geeft een ethisch comité met volledige erkenning van één deelnemende instelling het hoofdadvis. Dat is bij voorkeur een ethisch comité van een universitair ziekenhuis. Als geen enkele deelnemende instelling een volledige erkenning heeft, richt de opdrachtgever zich tot het ethisch comité van een universitair ziekenhuis. Maar de ethische comités van de andere betrokken instellingen moeten zich uitspreken over de bekwaamheid van de onderzoekers ter plekke, over de geschiktheid van de aanwezige infrastructuur voor het experiment en over de procedure om de vrije en geïnformeerde toestemming van de proefpersonen te krijgen. De onderzoekers van elke betrokken locatie moeten de adviesvraag tegelijkertijd indienen bij het ethisch comité van het centrum waar ze actief zijn. Binnen de 20 dagen moet het hoofd-ethisch comité zijn advies overbrengen aan de lokale ethische comités en hen bevragen over de geschiktheid van de locatie en de onderzoekers. De lokale ethische comités beschikken dan nog over vijf dagen om de deelname aan de proef te aanvaarden of te weigeren. Ze

kunnen geen voorstel tot wijziging indienen, behalve over de geïnformeerde toestemming van de deelnemers.

Voor interventionele studies met geneesmiddelen moet de opdrachtgever van de studie de toelating krijgen van het FAGG. Daarom moet hij een dossier indienen met informatie over het IMP (geneesmiddel voor onderzoek, *investigational medicinal product*). Het IMP is het geneesmiddel dat de klinische studie onderzoekt. Het kan gaan om een product dat nog niet op de markt is, of om een product dat wel al op de markt is, maar waarvan de onderzoeker een nieuwe toepassing wil bestuderen of meer informatie wil verkrijgen over de toegelaten toepassing. Het dossier moet aantonen dat het IMP geproduceerd en gefabriceerd is volgens de geldende normen. Het FAGG moet binnen de 28 dagen laten weten aan de opdrachtgever of het bezwaren heeft tegen de proef. Voor fase I-studies is deze termijn 15 dagen.

Voor de procedure in de ethische comités en bij het FAGG bepaalt de Belgische wet strikte termijnen die heel wat korter zijn dan de maximale termijnen die de CTD voorschrijft. De Belgische termijnen zijn zo kort om te verzekeren dat België een aantrekkelijk land blijft voor het opstarten van klinisch onderzoek.

Tijdens een klinische studie met geneesmiddelen moet de opdrachtgever alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen (*Suspected Unexpected Serious Adverse Events* of SUSARs) melden aan het FAGG, dat zorgt dat deze informatie in een Europese databank (EUDRAVIGILANCE) wordt opgeslagen. Een bijwerking is een schadelijke, ongewenste reactie op de onderzochte behandeling. De opdrachtgever moet ook de bevoegde autoriteiten van andere betrokken lidstaten en het ethisch comité op de hoogte brengen. Eén maal per jaar moet de opdrachtgever ook rapporteren over alle ernstige bijwerkingen, dus ook over de verwachte. De opdrachtgever moet ook registers bijhouden van 'ongewenste voorvallen'. Een ongewenst vooral is een schadelijk verschijnsel bij een deelnemer aan een studie dat niet noodzakelijk verband houdt met de onderzochte behandeling.

Belangrijk is dat de Belgische wet een onderscheid invoert tussen niet-commerciële en commerciële experimenten. De Belgische wet bepaalt dat een niet-commerciële studie moet voldoen aan drie voorwaarden: 1) de opdrachtgever is een universiteit of universitair ziekenhuis, het FWO of een andere erkende instelling, 2) de intellectuele eigendomsrechten op het experiment en de gegevens die eruit voortvloeien, blijven bij de niet-commerciële opdrachtgever, 3) er mag geen direct of indirect verband zijn met een commerciële partner. Een niet-commerciële studie wordt door de Belgische wetgever vrijgesteld van enkele verplichtingen in de wet. Zo valt de financiële bijdrage voor de indiening van een dossier bij het FAGG en een ethisch comité volledig weg. Bij een klinische proef moet de opdrachtgever het IMP gratis ter beschikking stellen, maar een niet-commerciële opdrachtgever hoeft een middel niet gratis ter beschikking te stellen als de opdrachtgever kan aantonen dat de middelen ook zouden zijn voorgeschreven aan de patiënt als hij niet aan de studie had deelgenomen. Dan komt het RIZIV tussen.

## 2.2 Problemen met de regelgeving over klinische studies

Op internationale fora van onderzoekers klinkt tamelijk veel kritiek op de wetgeving over klinische studies. Enkele onderzoeken bevestigen deze indruk. Het gaat bijvoorbeeld over de *Impact on Clinical*

*Research of European Legislation*-studie (ICREL)<sup>21</sup>. De EORTC was betrokken bij de uitvoering van dit project. In het kader van ICREL gebeurde bij vier belanghebbende partijen (commerciële opdrachtgevers, niet-commerciële opdrachtgevers, ethische comités en de competente autoriteiten) een survey-enquête in de EU. De enquête gebeurde in de loop van 2008. Daaruit blijkt dat de situatie van het klinisch kankeronderzoek tussen 2003 en 2007 (de jaren na de inwerkingtreding van de CTD) sterk gewijzigd is. Elke ondervraagde partij wijst op een toename van de werklast en de kosten verbonden aan het organiseren van klinische studies. Grote farmabedrijven lijken hier minder last van te hebben dan niet-commerciële opdrachtgevers en KMO's. Misschien weegt de toename van de kosten en de werklast wel op tegen de betere bescherming van de deelnemers aan klinische studies en de toegenomen kwaliteit van de klinische studies, maar dat kan niet goed geëvalueerd worden aan de hand van de ICREL-studie. Volgens de EORTC ontbreekt elk bewijs van de toegevoegde waarde van de CTD voor de patiënt of voor de wetenschap.

Van de niet-commerciële opdrachtgevers die antwoordden op de ICREL-enquête is een meerderheid actief in de discipline oncologie/hematologie of in verschillende medische disciplines. De enquête toont aan dat de door sommigen voorspelde implosie van het academisch klinisch onderzoek uitgebleven is. Volgens de niet-commerciële opdrachtgevers heeft de CTD wel gezorgd voor een zwaardere administratie en een langere tijdsduur tussen de afwerking van het protocol en de inclusie van de eerste patiënt (een gemiddelde toename van 34 dagen). Vooral grote niet-commerciële opdrachtgevers die in de eerste plaats internationale klinische studies opzetten, voelen de negatieve gevolgen van de CTD. De EORTC bijvoorbeeld startte in de jaren voor de CTD ongeveer 20 klinische studies per jaar over geneesmiddelen op (in 2002: 20; in 2003: 21, in 2004: 18). Maar vanaf de CTD was er een sterke daling (in 2005: 8, 2006: 9, 2007: 9). Tot 2005 werden de studies van de EORTC ook steeds 'internationaler'. In 2002 namen gemiddeld 7 landen deel aan een studie, in 2005 ging het om 9 landen. Maar dan startte een omgekeerde tendens. In 2007 waren er gemiddeld nog 3 landen per studie. De tijd tussen de afwerking van het protocol en de inclusie van de eerste proefpersoon was 311 dagen in 2003 en 348 dagen in 2007. Sinds de CTD is ook het verzekeren van klinische studies moeilijker en duurder geworden, zegt de EORTC. Ondertussen moest de EORTC meer personeel aanwerven om te kunnen voldoen aan de bijkomende vereisten van de CTD. Vooral de rapportering over de onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSARs) bleek zeer tijdsintensief<sup>21</sup>.

Op verschillende Europese fora wordt een gelijkaardige analyse gemaakt. Een groep Europese kinderoncologen bijvoorbeeld roept op om de bureaucratie bij het opstarten en uitvoeren van academische klinische studies te beperken. De overheid en de verzekeraars zouden het risico dat kinderen lopen in klinische studies ook overschatten, zodat het verzekeren van klinische studies erg duur wordt. Ze roepen dan ook op om de CTD aan te passen<sup>23</sup>.

De geïnterviewde vertegenwoordigers van Belgische betrokken organisaties delen deze analyse gedeeltelijk:

*'Voor grote farmaceutische firma's is het geen sinecure om te voldoen aan alle verplichtingen, maar voor een niet-commerciële opdrachtgever is dat nog een stuk moeilijker.'* (Bonnarens, Fagg)

*'De regelgeving is heel streng. Er zijn uiteraard regels nodig om de patiënt die deelneemt aan een studie te beschermen. Maar de organisatie van gerandomiseerde, internationale en interventionele studies door een niet-commerciële opdrachtgever verloopt nu moeilijk.'* (Denys, CTC, UZ Leuven)

Verscheidende geïnterviewde Vlaamse onderzoekers klinken vrij mild over de CTD. Misschien heeft dit te maken met het feit dat de Belgische wet erin slaagde om de Europese richtlijn op een werkbare manier om te zetten. Verscheidende onderzoekers steunen de grote bescherming die de wet biedt aan de patiënt. De regelgeving maakt het niet makkelijker om multinationalaal onderzoek te doen maar ze stelt terecht hoge eisen aan klinisch onderzoek en de bescherming van de patiënt (De Ridder, UZ Brussel; Ceelen, UZ Gent; Benoit, UZ Gent; Nuyts, UZ Leuven). De kwaliteit van het kankeronderzoek is bovendien verbeterd dankzij de richtlijn, stelt prof. Schöffski. Vroeger gebeurden er 50 studies en werden er 2 gepubliceerd. Vandaag doet men nog 25 studies maar men publiceert er 20, zegt hij. Studies gebaseerd op slechte protocollen, een te kleine steekproef en inadequate statistiek, zijn zeldzamer geworden. Maar de onderzoekers zijn het er ook wel over eens dat bijstellingen nodig zijn (Schöffski, Benoit, zie verder).

Het ICREL- onderzoek en de Belgische onderzoekers en beleidsverantwoordelijken maken een meer concrete analyse van de belangrijkste knelpunten.

### **2.2.1. Harmonisering: niet helemaal gelukt**

De CTD moest zorgen voor meer harmonisering. Maar elke lidstaat gaf in de nationale wetgeving een eigen interpretatie aan de CTD. Die werd erg beïnvloed door al bestaande lokale regels en gewoontes, zodat de harmonisering niet echt slaagde. Zo verschilt de interpretatie van sleutelconcepten in de CTD van land tot land. De CTD gaat over studies met IMP's. Maar de meeste nationale wetgevingen die de CTD omzetten, gaan verder en bestrijken ook andere studies, bijvoorbeeld over radiotherapie en chirurgie. Maar dat gebeurde zonder coördinatie vanuit de EU zodat er sterk uiteenlopende nationale systemen ontstonden.

Een mooi voorbeeld hiervan levert een klinische studie van de EORTC, 'TEACH', over thrombo-embolische problemen tijdens de chemotherapie. De onderzoekers die het protocol schreven, gingen ervan uit dat de studie buiten het domein van de CTD zou vallen: het was volgens hen geen interventionele studie met geneesmiddelen. Het enige verschil met de standaardbehandeling was dat de patiënten twee bijkomende echografieën moesten ondergaan. Sommige landen klasseerden de studie onder het toepassingsgebied van de CTD, omwille van die echografieën. Andere landen volgden dit niet. Afhankelijk van het land moest de studie daardoor aan sterk verschillende regels voldoen. De EORTC sloot de studie vroegtijdig af omwille van de onverwachte wettelijke complicaties<sup>21</sup>.

Een ander voorbeeld is het begrip 'niet-commerciële studie'. '*De interpretatie van de definitie van 'niet-commerciële studie' is niet overal gelijk*', zegt Kristof Bonnarens (FAGG). De afwezigheid van een 'directe' en 'indirecte' link met een farmaceutische firma wordt niet overal op dezelfde manier geïnterpreteerd. Als een firma een middel ter beschikking stelt, is dat voor sommige lidstaten genoeg om te zeggen: de studie wordt commercieel, want er is een indirecte link. In België is het ter beschikking stellen van het geneesmiddel op zich niet voldoende om het niet-commerciële karakter van de studie in vraag te stellen. In België beslist het ethisch comité of het ter beschikking stellen van geneesmiddelen of andere ondersteuning door een firma het niet-commerciële karakter van de studie in gevaar brengt.

Bij een multinationale studie met een IMP moeten de bevoegde autoriteiten van de verschillende lidstaten toestemming geven. Ze komen niet altijd tot dezelfde conclusie en vragen bijvoorbeeld

tegenstrijdige aanpassingen aan het protocol wat het soms moeilijk maakt om verder te gaan met de studie<sup>24</sup>.

### 2.2.2. One size fits all

Alle types van klinische studies met geneesmiddelen moeten voldoen aan dezelfde regels. De CTD houdt er geen rekening mee dat het risico voor de deelnemers afhangt van de aard van de studie. K. Bonnarens: *'De CTD laat weinig ruimte voor flexibiliteit, one size fits all: dezelfde richtlijnen, dezelfde tijdslijnen, dezelfde bijdragen (als het over commerciële studies gaat), dezelfde vereisten qua registratie en rapportering van nevenwerkingen.'* Maar een studie met nieuwe, nog niet geregistreerde moleculen is gevaarlijker dan een studie die twee geregistreerde behandelingen vergelijkt<sup>21</sup>. Een studie met een product dat al lang op de markt is en relatief onschuldig is, bijv. een aspirine voor hoofdpijn, is minder riskant voor de deelnemers dan een studie met een innovatief middel voor de behandeling van kanker. Risico betekent ook iets anders naargelang de overlevingskans van de studiepopulatie. Sommige aandoeningen kennen een dodelijke afloop op korte termijn. Een afdoende behandeling ontbreekt. Het gaat bijvoorbeeld om sommige hersentumoren. In dit geval weegt het risico op bepaalde bijwerkingen (bijv. het lange termijnrisico op hartfalen) minder zwaar dan voor aandoeningen met goede overlevingskansen<sup>25</sup>. Dit gebrek aan flexibiliteit leidt vaak tot obstakels voor academisch onderzoek.

### 2.2.3. Administratieve belasting

Sinds de CTD is de administratieve belasting voor de opdrachtgever van een studie sterk toegenomen. Het gaat bijv. om de dossiers voor ethische comités en de bevoegde autoriteiten voor de start van de studie en om de rapportering van de bijwerkingen als de studie loopt. Over deze rapportering is prof. Neyns (UZ Brussel) heel kritisch. De verplichting om te rapporteren aan Eudravigilance in het geval van klinische studies met geneesmiddelen, zorgt voor een zeer zware administratieve last. De onderzoeker moet een *safety desk* hebben die de klok rond paraat is. Hij moet daarvoor een gespecialiseerd bedrijf (een *clinical research associate* of CRO-bedrijf) inschakelen. Dit ligt buiten het financiële bereik van een academische klinische studie. De academisch onderzoeker is dan afhankelijk van steun van de firma. Prof. Neyns geeft het voorbeeld van een lopende studie ondersteund door een farmaceutisch bedrijf. Aan het CRO-bedrijf hebben ze voor de 24 in de studie opgenomen patiënten al € 64.000 betaald. De onderzoekers zullen in totaal 96 patiënten opnemen in de studie, de kosten zullen dus oplopen tot boven de € 240 000<sup>26</sup>.

Kristof Bonnarens wijst op het belang van deze rapportering, maar begrijpt ook dat het voor een academisch onderzoeker een zware belasting betekent: *'Er is een verplichting om elke bijwerking die onverwacht en ernstig is dadelijk te melden. Bij kankergeneesmiddelen zijn veel bijwerkingen niet onverwacht. Dus die hoeft de onderzoeker niet dadelijk te melden. Daarnaast moet het ook ernstig zijn. De opdrachtgever moet niet elke hoofdpijn melden. Het is wel verplicht om elke bijwerking te registreren en hier jaarlijks over te rapporteren. Dat is belangrijk om te evalueren of de onderzoeker op voorhand de risico's goed ingeschat heeft. Als je bijv. bij 1 % een syncope (een kortdurende bewusteloosheid die vanzelf overgaat) verwacht, maar het komt voor bij 50 %, dan moet de onderzoeker de kosten-baten balans van de studie toch eens herbekijken. Voor een niet-commerciële opdrachtgever is deze rapportering inderdaad een zware belasting, maar dat wil niet zeggen dat rapportering op zich niet noodzakelijk zou zijn.'*



#### 2.2.4. Eén opdrachtgever voor één studie

Voor een klinische studie draagt één opdrachtgever de verantwoordelijkheid voor het vervullen van de verplichtingen die de CTD oplegt. Voor een niet-commerciële opdrachtgever kan dit lastig worden. *'De verantwoordelijkheid van de opdrachtgever is heel groot',* zegt Professor De Nys (UZ Leuven), *'De opdrachtgever is bijvoorbeeld verantwoordelijk voor alle studiemedicatie. Hij moet zorgen dat ze centraal aangekocht wordt en vervoerd naar alle deelnemende centra. Dat vervoer moet ook gebeuren volgens bepaalde normen. De verantwoordelijkheid voor de registratie en rapportering van de nevenwerkingen ligt bij de opdrachtgever. Als de KU Leuven de opdrachtgever is, betekent dit heel veel werk voor ons.'*

#### 2.2.5. Good manufacturing practice en geneesmiddelen

Elk geneesmiddel, of het nu gewoon op de markt komt of in onderzoek gebruikt wordt, moet geproduceerd worden volgens de basisprincipes van *good manufacturing practice* (GMP). Dat is een set van regels waaraan de producent van een geneesmiddel moet voldoen. Iedereen die betrokken is bij de productie van een geneesmiddel moet goed opgeleid zijn. De producent moet een systeem opzetten om de kwaliteit op te volgen. Ook de bewaring van een geneesmiddel moet gebeuren volgens bepaalde normen. Als een geneesmiddel vervalst bij een temperatuur die hoger ligt dan de kamertemperatuur, moet de producent kamertemperatuur kunnen garanderen. Wie onderzoek doet met geneesmiddelen, moet kunnen aantonen dat het middel in de proef exact hetzelfde middel is als het middel dat op de markt is of op de markt zal komen. Dat kan de onderzoeker aantonen door te werken volgens de regels van GMP, zegt Kristof Bonnarens.

Dat vormt soms een belemmering voor academische studies, bijvoorbeeld als het nodig is om te overencapsuleren, zegt apotheker Annick Broekaert, coördinator van de opvolging van niet-commerciële klinische studies binnen het platform Bimetra Clinics van Bimetra. Als in een experiment een groep een placebo krijgt en de andere groep krijgt het experimenteel product, dan moet je zorgen dat beide producten er hetzelfde uitzien<sup>27</sup>. Het kan dan nodig zijn om het experimenteel product in een andere capsule te steken. Maar om te overencapsuleren is een GMP-erkenning nodig. Overencapsulering kan de kenmerken van een geneesmiddel immers in lichte mate veranderen. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat het product na overencapsulering op een tragere manier vrijkomt in het lichaam. Maar ziekenhuisapotheken hebben die erkenning niet en mogen niet overencapsuleren. Verschillende studies zijn hierdoor geblokkeerd, zegt Annick Broekaert. Kristof Bonnarens bevestigt dat het wettelijk gezien niet de bedoeling is dat ziekenhuisapotheken gaan overencapsuleren, maar er wordt nagedacht over een systeem om het in bepaalde gevallen toch toe te laten.

#### 2.2.6. Beschikbaarheid van geneesmiddelen voor studies

De CTD verplicht de opdrachtgever om een IMP gratis ter beschikking te stellen van de patiënt. Voor een niet-commerciële opdrachtgever kan dit onbetaalbaar zijn. Maar de Belgische omzetting van die verplichting is vrij gunstig, doordat het in bepaalde gevallen mogelijk is om een IMP aan de ziekteverzekering aan te rekenen (zie p. 27). Toch komt het voor dat Belgische onderzoekers niet kunnen deelnemen aan een multinationale studie omdat ze geen toegang hebben tot een geneesmiddel. Voor sommige studies zou dat in andere landen minder problemen stellen, zo bleek uit de interviews met onderzoekers. Hiervoor zijn enkele mogelijke verklaringen:

-In België is het moeilijk om academische studies te doen met geneesmiddelen in een niet-terugbetaalde indicatie als de firma niet geïnteresseerd is in onderzoek naar dit middel, bijvoorbeeld

omdat de patentbescherming weggevallen is. Firma's stellen het middel niet meer ter beschikking en er is geen andere weg om aan het middel te geraken (Verhoef, UZ Leuven; Schöffski, UZ Leuven). Soms kunnen Belgische onderzoekers daardoor niet deelnemen aan internationale academische studies. In sommige andere landen zou het eenvoudiger zijn om toch aan deze middelen te geraken (Verhoef, UZ Leuven; Benoit, UZ Gent; Schöffski, UZ Leuven).

*'Men heeft mij twee weken geleden drie nieuwe studies voorgesteld die belangrijk zijn voor patiënten. Het ging om studies met twee producten die al 15 jaar op de markt zijn (gemcitabine, paclitaxel) en die men wilde uittesten in niet-geregistreerde (en dus ook niet-terugbetaalde) indicaties. De firma's die de producten ontwikkeld hebben, hebben geen interesse meer in die producten. Als men oude producten nodig heeft waar de producent niet in wil investeren, dan zitten we vast. In andere landen kan men flexibeler gebruik maken van die producten. (Nvdr: ondertussen is het probleem voor Paclitaxel wel opgelost) (Schöffski, UZ Leuven)*

-Bij multinationale studies met een ouder product kan er een probleem rijzen als dit middel in andere landen nog op de markt is, maar hier van de markt is gehaald. Dan moet de opdrachtgever een procedure starten om dat product hier te importeren. Dit gebeurt via het FAGG (Denys, UZ Leuven).

-Het zou kunnen dat een IMP in sommige landen al terugbetaald is door de ziekteverzekering terwijl dat in België nog niet zo is. In België moet de opdrachtgever het middel dan betalen, terwijl in andere landen de ziekteverzekering het middel betaalt. Dit kan het moeilijker maken voor Belgische onderzoekers om deel te nemen aan deze studie (Denys, UZ Leuven).

### 2.2.7. De verzekering

De verzekering van klinische studies is veel duurder geworden sinds de CTD. De premies die de EORTC betaalt zijn sinds de CTD sterk gestegen. Sinds 1996 is er een vijfvoudige toename, met opeenvolgende toenames van 32 % in de jaren '96-'00, 22 % in de jaren '00-'02, 63 % in de jaren 02-05 en 128 % in de jaren 05-06<sup>21</sup>. Voor veel Vlaamse onderzoekers levert dit niet direct problemen op. De universitaire ziekenhuizen sloten een algemene polis af. Die dekt het risico van de verschillende academische studies aan die universiteit. Een individuele onderzoeker aan een universiteit moet niet op zoek naar een verzekering (De Neve, UZ Gent; Van Schil, UZA; Ceelen, UZ Gent). Maar dat is niet overal zo. Prof. Bart Neyns (UZ Brussel) ervaart wel problemen. Hij doet onderzoek over dendritische celtherapie bij melanomen. Het gaat om een academische studie met financiering van de VLK, het IWT en Europese fondsen. De verzekering die hij moest afsluiten, was erg duur. Voor een klinische studie bij 18 patiënten betaalde hij een premie van 8000 euro aan het UZ Brussel. De dure premie voor de verzekering werpt extra drempels op om onderzoek te doen.

### 2.2.8. Ethische comités

Vóór een studie kan starten, moet de opdrachtgever het advies vragen aan één (bij monocentrische studies) of meerdere ethische comités (bij multicentrische studies). In verband met de ethische comités zijn er tegenstrijdige geluiden. Sommigen vinden dat de procedure vrij snel gaat en dat de administratieve last meevalt (Hendriks, UZA; Ceelen, UZ Gent). Anderen vinden de administratie zwaar, ze kan ontmoedigend werken om een studie op te starten, vooral wanneer deze een internationaal karakter heeft (Van Schil, UZA; Rottey, UZ Gent).

Volgens Anastassia Negrouk (EORTC) is de procedure voor studies waarbij meerdere Belgische centra betrokken zijn, complex. Het is bijvoorbeeld niet eenvoudig om ervoor te zorgen dat elke lokale onderzoeker het dossier tegelijk indient bij het ethisch comité van zijn instelling. Het volstaat ook niet om 1 dossier te maken en dat een paar keer te kopiëren: elk ethisch comité heeft immers eigen verwachtingen over welke documenten in het dossier moeten zitten. Elk lokaal ethisch comité kan wijzigingen voorstellen aan de documenten en de procedure voor het verkrijgen van de geïnformeerde toestemming. Het wordt dan moeilijk als verschillende ethische comités tegenstrijdige adviezen uitbrengen. De EORTC pleit ervoor om nog slechts één ethisch comité per land een advies te laten uitbrengen. Dat zou de organisatie van internationale studies heel wat makkelijker maken.

Andere betrokkenen, zoals het UZ Leuven, pleiten ervoor om op Europees niveau duidelijke kwaliteitsstandaarden voor ethische comités vast te leggen. De Europese Commissie zou ook ondersteuning moeten voorzien om deze kwaliteitsstandaarden te halen. Instrumenten hiervoor zijn een verplichte accreditatie en het uitvoeren van audits. Zo zal de beoordeling door ethische comités op een consistentere manier gebeuren.

### **2.2.9. Betrokkenheid van de patiënten**

Tot nu toe is de rol van patiënten in klinische studies beperkt tot deelnemen. De OESO merkt op dat het succes van klinische studies afhangt van het vertrouwen dat opgebouwd wordt tussen patiënten en onderzoekers. Daarom is een grotere betrokkenheid van patiënten belangrijk. Patiënten kunnen helpen bij het opstellen van een duidelijk informatie- en toestemmingsformulier. Ze kunnen ook een rol spelen bij de opstelling van een onderzoeksprotocol, bijvoorbeeld bij de keuze van de variabelen in verband met levenskwaliteit die de onderzoekers moeten meten. Patiënten hebben ook een plaats in het ethisch comité en hebben recht op toegankelijke informatie over klinische studies, bijvoorbeeld door toegang tot transparante databanken van klinische studies<sup>33</sup>.

## **2.3. Initiatieven om de organisatie van klinische studies te bevorderen**

Verschiedende organisaties die betrokken zijn bij de organisatie van academische klinische studies nemen initiatieven om de opdrachtgevers en onderzoekers te helpen bij het opzetten van klinische studies. Ze proberen ondersteuning te bieden bij de complexe procedures en de zware eisen die de bestaande wetgeving stelt. Voor interessante voorbeelden van dergelijke initiatieven zorgen het FAGG en twee Vlaamse universiteiten.

### **2.3.1. Aangepaste rapportering van nevenwerkingen voor academische opdrachtgevers**

Het FAGG is zich ervan bewust dat de rapportering van nevenwerkingen een zware last betekent voor niet-commerciële opdrachtgevers van klinische studies. Momenteel werkt het FAGG daarom aan een omzendbrief over veiligheidsopvolging van klinische studies en aan een specifieke oplossing voor academische onderzoekers met betrekking tot het gebruik van Eudravigilance. Kristof Bonnarens wijst er wel op dat hier ook iets tegenover zal staan: *'Momenteel volgen we de rapportering van nevenwerkingen door academische studies minder goed op, maar als er een specifieke aanpak komt voor academisch onderzoek, dan verwachten we ook dat de opvolging van de veiligheid in niet-commerciële studies naar een beter niveau gaat.'*

### **2.3.2. Clinical trial facilitation group**

De Europese wetgeving over klinische studies wordt niet overal op dezelfde manier geïnterpreteerd. Binnen de EU zijn er initiatieven om een harmonisatie van deze interpretatie tot stand te brengen. Er

is bijvoorbeeld een *clinical trial facilitation group*, samengesteld uit verantwoordelijken van de verschillende bevoegde autoriteiten. De groep onderzoekt hoe de bevoegde autoriteiten kunnen zorgen voor een zo vlot mogelijke invoering van de verplichtingen uit de CTD. België speelt een actieve rol in deze groep. Het FAGG organiseert informele vergaderingen van de groep. Er is bijvoorbeeld een vergadering geweest over de correcte definitie van de achtergrondbehandeling in een klinische studie over kanker. De achtergrondbehandeling is de behandeling die de deelnemers aan de studie zouden krijgen als ze niet in een onderzoek zaten<sup>24</sup>.

### 2.3.3. Voluntary harmonized procedure

Eén initiatief van de *clinical trial facilitation group* is de *voluntary harmonized procedure*. Bij multinationale studies komt het voor dat de bevoegde autoriteiten van de verschillende landen een tegenstrijdig advies geven over een onderzoeksprotocol. De *voluntary harmonized procedure* probeert dit te voorkomen. Vóór een multinationale studie wordt ingediend bij de nationale autoriteiten, proberen de autoriteiten onderling een overeenkomst te bereiken over de aanvaardbaarheid van het protocol en over het advies dat ze zullen geven<sup>28</sup>. Deelname aan de procedure is vrijwillig, zowel voor de opdrachtgevers die een dossier indienen, als voor de autoriteiten. Het FAGG werkt actief mee binnen de procedure.

### 2.3.4. Initiatieven van de universiteiten

Verschillende universiteiten namen al initiatieven om de toenemende complexiteit van klinisch onderzoek beter te kunnen opvangen. Het gaat bijvoorbeeld, maar niet alleen, om de eisen gesteld door de CTD en de experimentenwet.

Bimetra is het klinisch onderzoekscentrum van het UZ Gent en de Universiteit Gent. Professor Sofie Bekaert, coördinator van Bimetra, legt de werking ervan uit. Bimetra is een centraal aanspreekpunt binnen het UZ en de universiteit om translationeel biomedisch onderzoek te ondersteunen. Om het klinisch en translationeel onderzoek maximaal te kunnen ondersteunen, heeft Bimetra een analyse gemaakt van de knelpunten die de onderzoekers ervaren. Dit leidde tot de oprichting van vijf platformen. Er is een platform om de werking van de 'biobank' te ondersteunen. Meer bepaald wil het platform lokale initiatieven (bijv. in het kader van het kankerplan en Flanders' care, zie p. 55) en internationale biobankinitiatieven integreren in één ondersteunende dienst. In het kader van het platform 'datamanagement' probeert Bimetra een uniform systeem voor datamanagement op te zetten, wat zorgt voor een snellere gegevensverwerking over het hele traject van translationeel onderzoek, van fundamenteel onderzoek tot klinisch onderzoek. Dit kan het tekort aan datamanagers helpen opvangen. Ideaal zou zijn als Bimetra ook een pool van datamanagers kon ter beschikking stellen voor de verschillende onderzoeksprojecten. Het platform Bimetra Clinics biedt ondersteuning bij het opzetten van klinische studies en de toepassing van de regelgeving. Bimetra Clinics biedt ondersteuning bij de organisatie van de klinische studies met commerciële en niet-commerciële opdrachtgevers. In 2011 liepen er 900 klinische studies aan het UZ Gent en de universiteit Gent. Het biedt actief ondersteuning bij de zware administratieve verplichtingen die een studie met zich mee brengt. Dit platform neemt in zekere zin de rol van CRO-bedrijf op. Een platform 'Onderzoek & Valoriatie' wil onderzoekers informeren waar ze financiering kunnen vinden voor de verschillende aspecten van translationeel onderzoek. Dit platform geeft ook informatie over de valorisatie van onderzoek en over de contractvoorwaarden van de verschillende financieringsinstrumenten. Het is bijvoorbeeld nodig op tijd te weten dat een financier niet wil instaan voor de overheadkosten van een studie, zodat de onderzoekers niet voor problemen komen te staan.

Er is ten slotte ook een platform 'technologie en infrastructuur', over een performant gebruik van de beschikbare infrastructuur en technologie. Professor Van Bortel: *'Zo'n professionele organisatie om onderzoekers te begeleiden is vandaag noodzakelijk. De regels i.v.m. biobanken en klinische studies kan een onderzoeker niet meer in z'n eentje opvolgen.'*

Het Clinical Trial Center (CTC) van het UZ Leuven is opgericht in 2008. Het biedt ondersteuning bij de organisatorische, juridische en administratieve aspecten van commerciële en niet-commerciële klinische studies. In het UZ Leuven zijn er vorig jaar ongeveer 900 klinische studies opgestart waarvan twee derde onderzoek is met een niet-commerciële opdrachtgever. Het hoofd van dit centrum is professor Katelijne De Nys. Ze geeft uitleg bij de concrete taken van het centrum. Het CTC gaat na of voor elke studie aan alle wettelijke vereisten voldaan is. Er moet bijvoorbeeld gecontroleerd worden of alle patiënten in een studie conform de wetgeving verzekerd zijn. Het CTC controleert de onderzoeksbudgetten, om te verzekeren dat er voldoende budget is om de kosten te dragen en eveneens om te vermijden dat de ziekteverzekering en/of de deelnemers aan een studie moeten opdraaien voor de extra kosten. Het CTC kijkt alle studiecontracten na (zowel voor commerciële als voor niet-commerciële studies), het geeft feedback hierover aan onderzoekers en bedrijven en onderhandelt nieuwe clausules als dat nodig of gewenst is. Het CTC, samen met Leuven Research en Development (LRD, een afdeling van de KU Leuven) helpt ook bij het opmaken van contracten over de afspraken tussen de centra die deelnemen aan multicentrische, niet-commerciële studies. Die contracten gaan bijvoorbeeld over welke deelnemende instelling eigenaar wordt van de onderzoeksgegevens en over afspraken over de publicaties die volgen uit het project.

Het CTC geeft bij academische studies ook protocolassistentie, zodat er geen belangrijke elementen ontbreken alvorens het protocol naar de bevoegde overheid en het ethische comité wordt gestuurd.

Volgens Professor De Nys levert het CTC belangrijke ondersteuning aan niet-commerciële studies, maar helaas kan het CTC nog niet de rol vervullen van een academische CRO. Zo'n bedrijf organiseert het hele proces van een klinische studie. Een professionele maar betaalbare academische CRO zou een enorme meerwaarde betekenen voor academisch onderzoek volgens haar. Anastassia Negrouk en Stéphane Lejeune van de EORTC wijzen in dit verband naar het Verenigd Koninkrijk. Hier bestaat een netwerk van *clinical trial units* die onderzoekers ondersteunen bij de organisatie van klinische studies. In deze units werken experts in statistiek, data management, IT en administratie. Elke unit biedt steun aan onderzoekers actief in een bepaald gebied van de UK. Dankzij dit netwerk is de deelname van patiënten aan klinische studies gestegen van 3 % naar 20 %. Zeven units worden ondersteund door Cancer Research UK<sup>24</sup>.

Er bestaat ook een Europees netwerk, ECRIN, dat onafhankelijk multinationaal klinisch onderzoek ondersteunt en coördineert. De bedoeling is om een synergie tot stand te brengen tussen de nationaal beschikbare kennis over en middelen voor klinisch onderzoek<sup>29</sup>.

### **2.3.5. Initiatieven in de keroncologie**

In de keroncologie, waar multinationale, niet-commerciële studies erg belangrijk zijn, is een specifieke structuur in de maak om te kunnen voldoen aan de hoge eisen die de wetgever stelt

Prof. Benoit (UZ Gent): *'Andere landen hebben al een nationaal platform opgericht dat de deelname aan multinationale studies in de keroncologie organiseert. De universiteiten van Gent en Leuven zijn momenteel een dergelijk platform aan het voorbereiden voor België. Dit platform zal de volledige*

*organisatie van klinische studies op zich nemen: de aanvragen bij ethische comites en de bevoegde autoriteiten, het opstellen en vertalen van toestemmingsformulieren, de dataverzameling, de statistische analyse van de gegevens en de opvolging van de bijwerkingen. Het platform zal ook zorgen voor de internationale contacten.'*

## **2.4. Voorstellen om de richtlijn over klinische studies te herzien**

Momenteel is de Europese Commissie bezig met een herziening van de CTD. Er gebeurden reeds twee openbare consultaties over knelpunten en mogelijke aanpassingen aan de CTD<sup>30</sup>. Een eerste wetgevend voorstel van de Europese Commissie voor het Parlement en de Ministerraad wordt verwacht tegen midden 2012. Dan start het wetgevend proces. Zowel het Europees Parlement als de Ministerraad kunnen amendementen voorstellen en moeten hun goedkeuring geven. Het kan nog enkele jaren duren voor de procedure afgerond is. Vervolgens moeten de lidstaten de tekst in nationale wetten omzetten, wat nog bijkomende jaren zal kosten. Enkele verwachte wijzigingen aan de richtlijn hebben te maken met de procedure om toestemming te vragen voor een klinische studie aan de bevoegde autoriteit en het ethisch comité, een systeem om de voorschriften aan te passen aan de risico's van een studie en de verzekering die afgesloten moet worden.

Hieronder wordt enerzijds ingegaan op de discussienota die als basis diende voor de tweede consultatie en die al enkele concrete ideeën over mogelijke aanpassingen bevat en anderzijds op de samenvatting van de reacties op de discussienota (143 antwoorden van ziekenhuizen, onderzoekers, niet-commerciële opdrachtgevers, de industrie en bevoegde autoriteiten en ethische comités, patiëntenorganisaties). De reactie van de EORTC, die specifiek over internationale niet-commerciële studies i.v.m. kanker gaat, bekijken we iets diepgaander<sup>31</sup>

### **Een gecoördineerde beoordelingsprocedure**

Een multinationale klinische studie moet toestemming krijgen van de bevoegde autoriteiten van de verschillende betrokken landen, met een grote administratieve belasting en soms tegenstrijdige opinies tot gevolg. De discussienota van de Europese commissie voor de tweede openbare consultatie onderzoekt mogelijke oplossingen. Wellicht zal de oplossing gaan in de richting van een indiening van het aanvraagdossier bij 1 Europees loket (*single submission*), gevolgd door een gecoördineerde beoordelingsprocedure (*coordinated assessment procedure, CAP*). Om de administratie te beperken, zou de opdrachtgever van een onderzoek de toestemming niet meer moeten aanvragen bij de verschillende bevoegde autoriteiten, maar nog slechts bij 1 loket, ingebouwd in het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Dit zou de administratie kunnen beperken. Bij de beoordeling van de aanvraag zou tewerk gegaan worden volgens de CAP. Alle betrokken bevoegde autoriteiten overleggen om tot een gezamenlijke beoordeling te komen. Er is een lidstaat die de leiding neemt. De Europese Commissie of het Europees Geneesmiddelenagentschap zouden het secretariaat waarnemen. De CAP zou niet gaan over alle elementen die bevoegde autoriteiten en ethische comités momenteel beoordelen, maar enkel over de algemene beoordeling van de risico's en voordelen van de studie en over de kwaliteit van de medicijnen. Sommige ethische aspecten, zoals de geschiktheid van het informatie- en toestemmingsformulier en lokale aspecten, zoals de geschiktheid van een bepaald ziekenhuis voor deelname aan het onderzoek, komen niet in aanmerking voor de CAP. Uiteindelijk blijft de eindbeslissing op het niveau van de lidstaat. Die beslissing is gebaseerd op de uitkomst van de CAP en op lokale en ethische aspecten. Dit komt min of meer neer op een formalisering van de al bestaande *voluntary harmonized procedure*. De CAP zou een optionele of verplichte procedure kunnen worden.

De verplichting zou kunnen gelden voor alle studies of alleen voor multinationale studies. De Europese Commissie merkt nog op dat de CAP de duur van de toestemmingsprocedure zeker niet mag verlengen (maximaal 60 dagen volgens de CTD).

Een meerderheid van de deelnemers aan de openbare consultatie steunt de CAP, maar er zijn ook opmerkingen. Vele betrokken partijen zijn bezorgd dat de indiening bij 1 loket en de CAP het voor mononationale studies moeilijker maken. Voor mononationale studies zou het daarom mogelijk moeten blijven om de aanvraag en de beoordeling bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te houden. Er is onenigheid over de vraag of de CAP verplicht moet worden. Een verplichte CAP voor multinationale studies krijgt steun, maar anderen wijzen erop dat academici de kanalen verkiezen die ze al kennen om een aanvraag in te dienen<sup>32</sup>.

De EORTC steunt het systeem van de indiening bij 1 loket en de CAP voor multinationale studies. Het moet dan wel mogelijk zijn om aan het dossier documenten toe te voegen die specifiek zijn voor bepaalde lidstaten. Anders blijft een indiening per lidstaat nodig en is er niet echt vooruitgang. De CAP moet volgens de EORTC verplicht worden voor multinationale studies. Een optionele procedure zou alleen verwarring creëren. Voor mononationale studies kan de betrokken lidstaat een eigen procedure blijven organiseren. De EORTC pleit ervoor om de gecoördineerde beoordeling niet enkel toe te passen voor de procedure bij de bevoegde autoriteiten, maar ook voor de ethische comités. Opdat dit zou functioneren, moet er een ethisch comité per land zijn. Bij een internationale studie kunnen de ethische comités van de betrokken landen dan overleggen, om tegenstrijdige adviezen zoveel mogelijk te vermijden. Deze gecoördineerde procedure over de ethische aspecten van de studie moet de baten en risico's van de studie beoordelen, maar moet zich uiteraard niet buigen over lokale elementen, zoals de geschiktheid van een hospitaalsite en de expertise van de aanwezige onderzoekers. De EORTC vraagt zich af of een ethisch comité deze elementen überhaupt moet bekijken en pleit ervoor om dit te vervangen door een systeem van accreditering. Opdrachtgevers die voldoen aan de voorwaarden om onderzoek te kunnen organiseren, krijgen een erkenning die enkele jaren geldig is. Ook voor ziekenhuizen die voldoen aan de voorwaarden om onderzoek te kunnen inrichten (goed opgeleide onderzoekers; geschikte infrastructuur) zou er zo'n erkenning moeten komen. De elementen gedekt door die erkenning moeten ethische comités dan niet telkens opnieuw bekijken<sup>31</sup>.

Binnen de Belgische universiteiten leeft er ongerustheid over de impact van de CAP. Zowel professor De Nys (Clinical Trial Center Leuven) als professor Bekaert (Bimetra Gent) vrezen dat de CAP voor klinische studies in België een vertraging zal betekenen. Het FAGG beoordeelt protocollen in maximaal 28 dagen, wat veel sneller is dan de Europese termijn van 60 dagen. Een Europese procedure zou zeker voor mononationale studies tot een langere procedure leiden. Ook Kristof Bonnarens maakt zich zorgen, niemand weet immers zeker wat er uit het Europese besluitvormingsproces zal komen. Maar hij verwacht dat de beoordeling van mononationale studies op nationaal niveau zal blijven. Een Europese beoordeling van deze studies zou een erg zware uitbreiding van de Europese administratieve structuur vergen. Hij verwacht wel dat er voor internationale studies op middellange termijn een meer gecentraliseerde procedure komt (10-20 jaar).

## Regelgeving aangepast aan het risico

De Europese Commissie denkt ook na over manieren om de wettelijke vereisten aan te passen aan het risico van een studie. De inhoud van het toestemmingsdossier en de eisen over de rapportering van nevenwerkingen zouden kunnen verschillen naargelang van het risico van een klinische studie<sup>30</sup>. De EORTC is het ermee eens dat een risico-gemoduleerde aanpak noodzakelijk is<sup>31</sup>. Andere commentaren in de openbare consultatie waarschuwen dat een regelgeving aangepast aan het risico kan leiden tot meer regels en minder flexibiliteit<sup>30</sup>.

Een rapport van de OESO over internationale samenwerking in klinische studies komt tot het besluit dat een risico-gemoduleerde aanpak welkom zou zijn maar waarschuwt dat dit niet eenvoudig te realiseren is. Het is bijvoorbeeld moeilijk om een duidelijke definitie te geven van 'risico' en om te omschrijven welke regels en controleprocessen dan moeten variëren naargelang het risico. De OESO schetst twee mogelijke benaderingen. Ten eerste is er de gestratificeerde aanpak. Studies worden in een beperkt aantal categorieën ingedeeld. Eén dimensie van het risico van een studie, bijvoorbeeld de veiligheid van het IMP, bepaalt deze categorieën. Volgens de veiligheid van het IMP zijn er drie categorieën: studies met een product dat nog geen marktvergunning heeft (cat. C); studies met een product met marktvergunning dat buiten de geregistreerde indicaties getest wordt (cat. B); producten met marktvergunning die binnen de geregistreerde indicaties getest worden (cat. A). De regelgeving kan dan op verschillende punten rekening houden met deze categorieën. Voor cat. A-studies zou de verplichting om de toestemming van de competente autoriteit te vragen bijvoorbeeld kunnen wegvallen. Ten tweede is er de gepersonaliseerde aanpak. Protocollen worden niet in enkele categorieën ingedeeld, maar nauwkeurig geanalyseerd op basis van verschillende risicodimensies. De veiligheid van het IMP, maar ook de kenmerken van de onderzochte populatie bepalen het risico (zie p. 30). Er zijn ook risico's voor de rechten van de deelnemers (bijv. op het vlak van privacy) en risico's voor de onderzoeksresultaten, die samenhangen met de deugdelijkheid van de methodologie. Deze uitgebreide risicobeoordeling leidt dan tot een pakket van verplichtingen afgestemd op het individuele profiel van de studie<sup>33</sup>.

## Verzekeringen

De CTD verplicht de opdrachtgever van een onderzoek om zich te verzekeren tegen mogelijke schade aan een proefpersoon. Maar de actuele regelgeving zorgt ervoor dat de verzekeringspremies scherp gestegen zijn, zegt de EORTC. Ook sommige academische onderzoekers komen door deze verzekeringspremies in de problemen. Een denkspoor van de Europese Commissie om de verzekeringskosten te drukken, is het laten vallen van de verzekeringseisen voor lage risicostudies. Een andere oplossing is een systeem waarbij de lidstaten zich garant stellen voor de schade aan deelnemers aan een klinische studie. Aangezien het aantal schadegevallen heel laag is, zou zo'n garantstelling van de lidstaten slechts een beperkte impact op de nationale budgetten hebben<sup>30</sup>.

In de openbare consultatie kan het voorstel van een staatsgarantie voor de opdrachtgevers van niet-commerciële studies op veel bijval rekenen. Sommige betrokkenen denken dat de kosten voor de overheid lager zouden kunnen uitvallen dan het bedrag dat nu via overheidssteun voor wetenschappelijk onderzoek naar de verzekeraars gaat. Anderen stellen zich de vraag of dit niet zal leiden tot meer bureaucratie. Overheden hebben op dit vlak immers minder ervaring dan verzekeraars. Er zijn ook betrokken partijen die vrezen dat de overheid strenger zal worden m.b.t. het goedkeuren van klinische studies als de overheid zelf de schade moet vergoeden<sup>32</sup>. De EORTC steunt het idee van de staatsgarantie, zeker voor niet-commerciële opdrachtgevers. Bij



internationale studies kunnen de verschillende lidstaten hiervoor een gezamenlijk garantiefonds oprichten<sup>31</sup>.

De Europese Commissie stelt nog voor enkele andere problemen van de CTD oplossingen voor. Zo gaat de Commissie in op de kritiek over de verplichting om voor een multinationale klinische studie één opdrachtgever te hebben. Voor een opdrachtgever is het moeilijk om de verantwoordelijkheid op te nemen voor klinische studies die ook in andere lidstaten lopen, onder andere omdat de wetgeving in verschillende landen een andere interpretatie krijgt. Zeker voor een niet-commerciële opdrachtgever zijn de verplichtingen zwaar om dragen (zie p. 28). Het voorstel van de Europese Commissie is om het concept van één opdrachtgever te behouden. Het moet immers duidelijk zijn wie verantwoordelijk is voor de rapportering aan de bevoegde autoriteiten, bijvoorbeeld over bijwerkingen. De Commissie hoopt dat een aangepaste regelgeving en meer harmonisering binnen de EU de taken van de opdrachtgever makkelijker zal maken<sup>30</sup>.

## 2.5. De wetgeving over klinische studies. Conclusie

De wetgeving over het klinisch kankeronderzoek bepaalt mee hoe vlot een klinisch onderzoek gepland en uitgevoerd kan worden. Een Europese richtlijn over klinische studies (CTD) uit 2001 bepaalt de regels voor interventionele klinische proeven met geneesmiddelen. De bedoeling van die wetgeving is om de veiligheid van de proefpersonen te garanderen en te verzekeren dat onderzoekers de gegevens op een goede manier verzamelen. De Belgische wet van 2004 op basis van de richtlijn, gaat niet enkel over interventionele geneesmiddelenstudies, maar over elk onderzoek op mensen, dus bijvoorbeeld ook over klinische studies over radiotherapie of chirurgie.

Op internationale fora van onderzoekers en in analyses van de wetgeving en haar effecten, klinkt veel kritiek op deze wetgeving. Opdrachtgevers van niet-commercieel onderzoek stellen bijvoorbeeld vast dat de wetgeving tot een grotere administratieve belasting leidde. Het duurt nu langer om een onderzoek op te starten dan in de periode voor de wetgeving. Tijdens het verloop van klinische studies zorgt de verplichte rapportering van bijwerkingen voor heel wat extra werk. Opdrachtgevers die internationale studies opzetten, zoals de EORTC, kunnen sinds de CTD minder studies organiseren. De nadelen zijn duidelijk, terwijl het bewijs dat de CTD gezorgd heeft voor een betere patiëntenbescherming en een betere onderzoekskwaliteit ontbreekt. Opmerkelijk is wel dat verschillende geïnterviewde Belgische onderzoekers vrij mild oordelen over de CTD. Volgens hen hebben de CTD en de Belgische wetgeving geleid tot een grotere bescherming voor de patiënt, maar ze wijzen er ook wel op dat bijstellingen nodig zijn.

Er zijn verschillende concrete knelpunten aan te duiden bij de wetgeving over klinische studies. Zo zorgde de CTD niet voor de verhoopte harmonisering van de regels in de verschillende EU-lidstaten. Concepten uit de wetgeving, zoals 'interventionele studie met geneesmiddelen' en 'achtergrondbehandeling' krijgen niet overal dezelfde interpretatie. De bevoegde autoriteiten van de verschillende betrokken lidstaten moeten toestemming geven voor een klinische studie met een IMP, maar die autoriteiten komen soms tot andere conclusies en vragen verschillende aanpassingen aan het protocol. Een ander knelpunt van de CTD is de *one size fits all*-benadering: elke klinische studie met een IMP moet voldoen aan dezelfde eisen. Maar een onderzoek naar een nieuwe kankermolecule levert meer risico op dan een onderzoek dat twee bestaande kankerbehandelingen vergelijkt. De zware administratieve belasting is een andere doorn in het oog van verschillende opdrachtgevers en onderzoekers. Vooral de manier waarop de opdrachtgever moet rapporteren over

de bijwerkingen voor niet-commercieel onderzoek zou soms onhaalbaar zijn. Eén opdrachtgever moet de verantwoordelijkheid dragen om te voldoen aan alle verplichtingen van de CTD. Voor een academische opdrachtgever is dat een zware werkbelasting.

De CTD verplicht opdrachtgevers van klinisch onderzoek om een *no fault*-verzekering af te sluiten. Deze verplichting leidde tot een sterke toename van de verzekeringskost voor opdrachtgevers, zegt de EORTC. De meeste Vlaamse onderzoekers hebben hier geen problemen mee omdat ze zich kunnen aansluiten bij een polis van de universiteit. Er zijn echter ook onderzoekers die deze kost zelf moeten gefinancierd krijgen.

Momenteel is de betrokkenheid van patiënten nog niet opgenomen in de wetgeving over klinische studies. In een rapport van de OESO wordt opgemerkt dat het succes van een klinische studie afhangt van het vertrouwen tussen patiënten en onderzoekers. Betrokkenheid van patiënten, bijvoorbeeld bij het opstellen van het informatie- en toestemmingsformulier, kan dit vertrouwen versterken.

Enkele knelpunten hebben te maken met de specifieke Belgische situatie en de manier waarop de CTD in Belgische wetgeving is omgezet. Voor een studie in België kan starten moet de opdrachtgever het advies vragen van één (bij monocentrische studies) of meerdere ethische comités (bij multicentrische studies). Vooral de procedure bij een multicentrische studie is vrij complex.

Uiteraard mag deelname aan een studie geen extra kosten met zich meebrengen voor de patiënten. De opdrachtgever van een klinische studie moet het IMP dan ook gratis verstrekken. Niet-commerciële opdrachtgevers komen hierdoor soms in de problemen. Als het IMP in een studie gebruikt wordt binnen een terugbetaalde indicatie betaalt de ziekteverzekering, maar in andere gevallen moet de opdrachtgever zelf financiering vinden. Volgens de geïnterviewde onderzoekers komt het bij internationale studies voor dat geneesmiddelen in België niet ter beschikking zijn van een studie, zodat Belgische onderzoekers niet kunnen deelnemen, terwijl er voor onderzoekers in andere landen geen probleem is. Hiervoor zijn enkele mogelijke verklaringen. Als de firma een geneesmiddel niet ter beschikking wil stellen voor een onderzoek, zijn er in België geen mogelijkheden om toch aan het middel te geraken. Oudere middelen zijn hier soms van de markt gehaald terwijl ze in het buitenland nog beschikbaar zijn. In dit geval is er wel een procedure om het middel toch in te voeren. Het kan ook dat een middel in het buitenland al terugbetaald is en daardoor ter beschikking is van een niet-commerciële studie, terwijl er in België nog geen terugbetaling is.

### **Initiatieven om de organisatie van klinische studies te ondersteunen**

Om klinische onderzoekers te ondersteunen bij de zware verplichtingen en complexe procedures nemen de bevoegde autoriteiten en de universiteiten initiatieven om het klinisch onderzoek beter te ondersteunen. De *clinical trial facilitation group* is een groep vertegenwoordigers van de verschillende bevoegde autoriteiten die werkt aan een geharmoniseerde interpretatie van de CTD in heel Europa. Een initiatief van deze groep is de *voluntary harmonized procedure* die moet vermijden dat bevoegde autoriteiten tegenstrijdige adviezen geven over onderzoeksprotocollen. Ook binnen de universiteiten zijn er initiatieven om klinische onderzoekers te ondersteunen. Er werden diensten opgericht die onderzoekers begeleiden bij het opstellen van het protocol, het voldoen aan de wettelijke vereisten, het opstellen van contracten en de organisatie van het datamanagement. Een mogelijk inspirerend voorbeeld is het Verenigd Koninkrijk waar een netwerk van *clinical trial units*

bestaat. Deze units bieden verregaande ondersteuning aan onderzoekers bij de organisatie van klinische studies. Iets dergelijks bestaat in België binnen de kinderoncologie. Er is een nationaal platform opgericht dat de organisatie van klinische studies op zich neemt en de aansluiting met het internationale niveau zal verzekeren.

### **Herziening van de CTD**

Momenteel is een herziening bezig van de CTD. Het zal nog enkele jaren duren voor deze herziening afgerond is en omgezet is in Belgische wetgeving. De Europese Commissie organiseerde al enkele publieke consultaties over mankementen van de bestaande richtlijn en mogelijke aanpassingen, zodat al één en ander bekend is over de richting waarin de aanpassing zou kunnen gaan.

Om de administratie in multinationale studies te verlichten denkt de Europese commissie eraan om een Europees loket op te richten waarbij de opdrachtgever het dossier voor de verschillende bevoegde autoriteiten kan indienen. Om tegenstrijdige adviezen van de bevoegde autoriteiten te vermijden, denkt de Europese Commissie aan een beoordelingsprocedure waarbij de verschillende bevoegde autoriteiten de vielen proberen te stemmen voor ze hun beslissing mededelen aan de opdrachtgever. Deze zogenaamde CAP zou kunnen gaan over aspecten zoals de kosten/batenbeoordeling van de studie en de kwaliteit van de medicijnen. De eindbeslissing blijft bij de lidstaat.

In de publieke consultaties vindt dit idee steun, maar sommige belanghebbenden zijn bang dat de CAP het voor mononationale studies moeilijker zal maken. Die vrees is er ook bij de geïnterviewde vertegenwoordigers van de Vlaamse universiteiten. De EORTC steunt de CAP en pleit voor een verplichting van de CAP voor multinationale studies. De EORTC wil ook een CAP-systeem voor de procedure bij de ethische comités. Opdat dit zou functioneren, moet er per studie en per land één bevoegd ethisch comité zijn.

De Europese Commissie plant een regelgeving die aangepast is aan het risico van een klinische studie voor de deelnemers. Voor minder risicovolle studies zouden de regels minder streng worden, wat voor sommige studies ook de administratieve werklast kan beperken. De EORTC steunt deze aanpak. Andere belanghebbenden uit de vrees dat zo'n gemoduleerde aanpak net tot meer regels zal leiden.

Er is een voorstel om de verzekeringsverplichting voor lage risico's- studies te laten vallen. Om de kost voor niet-commerciële studies te beperken, zou de overheid zich garant kunnen stellen voor de schade veroorzaakt tijdens een studie. Zo moeten niet-commerciële opdrachtgevers geen privé-verzekering meer afsluiten. Dit kan de organisatie van een academische studie goedkoper maken. De EORTC steunt het idee van de staatsgarantie.

### **3. De financiering van academisch kankeronderzoek in Vlaanderen**

De geïnterviewde onderzoekers zien verschillende tekorten in de financiering van academisch kankeronderzoek (zie p. 10). In een poging hun indrukken te objectiveren, analyseren we hier de niet-commerciële bestedingen in academisch kankeronderzoek in Vlaanderen. De klemtoon van dit rapport ligt op klinisch onderzoek, maar ook investeringen in translationeel en fundamenteel onderzoek worden onderzocht, om de verhouding tussen de bestedingen in verschillende types onderzoek in kaart te kunnen brengen. De bestedingen worden opgesplitst in fundamenteel

onderzoek enerzijds en klinisch/translationeel onderzoek anderzijds. Een verdere opsplitsing in klinisch en translationeel onderzoek is moeilijk te maken, omdat verschillende belangrijke financiers (bijv. de Stichting tegen Kanker) deze opdeling niet zelf maken.

Projectfinanciering en financiering voor doctorale en postdoctorale mandaten komen aan bod. Institutionele financiering, bijvoorbeeld voor het loon van het 'zittend academisch personeel' dat betrokken is bij kankeronderzoek, blijft buiten beschouwing in de analyse van projectfinanciering van kankeronderzoek. Enkele recente, meer institutionele initiatieven in het kader van het kankerplan en Flanders' care worden wel kort besproken. We bekijken de budgetten van de voorbije vier jaar (2008-2011). Om te vermijden dat het effect van éénmalige beleidsmaatregelen het resultaat te sterk vertekent, is het nodig meer dan één jaar te bekijken. We beperken ons tot de voorbije vier jaar, omdat het voor deze periode relatief makkelijk is om cijfers te vinden.

Er zijn verschillende overheden en NGO's die investeren in academisch kankeronderzoek. Van dit soort grote financiers zijn heel wat cijfers beschikbaar. De universiteiten zelf werven ook rechtstreeks fondsen en daaris vaak minder zicht op. De totale cijfers die berekend worden, zijn dus ruwe schattingen. Ze zijn een eerste - verder te verfijnen - poging om de investering in kankeronderzoek te meten.

**Tabel 4. Informanten voor het onderdeel 'financiering'**

Hans Willems	directeur steun aan onderzoekers, FWO
Paul Janssen	vice-rector onderzoek, universiteit Hasselt
Katrien Swerts	adviseur, coördinator TBM, IWT
Saskia Van den Bogaert	Cel Kankerplan, FOD Volksgezondheid Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
Veronique Feys	Belgisch federaal wetenschapsbeleid
Cornelius Schmaltz	Europese Commissie Directoraat-generaal onderzoek en innovatie
Monica Van Langenhove	Beleidsmedewerker; Departement Economie, Wetenschappen en Innovatie (EWI); Vlaamse Overheid
Annemie T'Seyen	projectverantwoordelijke Koning Boudewijnstichting
Terry Ediers	afdeling onderzoekskoördinatie, universiteit Gent

### 3.1. Investerings van de Vlaamse overheid in wetenschappelijk kankeronderzoek

De Vlaamse overheid is bevoegd voor wetenschapsbeleid en beheert dan ook het gros van de overheidsmiddelen voor wetenschappelijk onderzoek. In de Vlaamse begroting worden deze middelen samengebracht onder de noemer 'onderzoek en ontwikkeling' (O&O). Dit zijn middelen voor 'elke wetenschappelijke activiteit die tot doel heeft wetenschappelijke kennis te ontwikkelen (fundamenteel onderzoek), toepasbaar te maken (toepassingsgericht onderzoek) en ze toe te passen (ontwikkeling)' <sup>34 35</sup>. Voor we ingaan op het deel van deze begroting dat naar fundamenteel en toegepast kankeronderzoek gaat, maken we een globale analyse van de middelen voor 'onderzoek en ontwikkeling'.

#### 3.1.1 De Vlaamse begroting voor onderzoek en ontwikkeling

Middelen voor onderzoek en ontwikkeling worden in Vlaanderen besteed via het beleidsdomein 'economie, wetenschap en innovatie' (EWI) en het beleidsdomein 'onderwijs en vorming'. Daarnaast hebben ook de andere beleidsdomeinen van de Vlaamse overheid een beperkt budget voor O&O (bijv. welzijn, volksgezondheid en gezin: 5,088 miljoen euro in 2011).

De laatste jaren was er geen consequente toename van het Vlaamse O&O-budget. De recurrente (jaarlijks terugkerende) middelen voor O&O vielen in 2010 terug met 64 miljoen t.o.v. 2009 (-5.7%). Er was in 2010 wel een compensatie dankzij niet-recurrente (éénmalige) middelen (o.a. een investering van 100 miljoen euro in het TINA Fonds, dat vooral gericht is op industriële innovatie, en een investering van 20 miljoen in Flanders care, zie verder). In 2011 was er een inhaalbeweging op het vlak van de recurrente middelen. In 2011 waren er 67 miljoen euro meer recurrente middelen beschikbaar voor O&O dan in 2010. In 2011 was er in totaal 1,231 miljard euro (recurrente + niet-recurrente middelen) beschikbaar voor O&O, een toename met 7 miljoen euro ten opzichte van 2010.

Het budget van 1,231 miljard euro valt uiteen in 712 miljoen euro voor gericht onderzoek (onderzoek dat een maatschappelijk of economisch doel heeft) en 519 miljoen euro voor niet-gericht onderzoek (onderzoek zonder maatschappelijk of economisch doel, een verhouding 58/42). Niet-gericht onderzoek wordt gesteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) en het Bijzonder Onderzoeksfonds (BOF). Gericht onderzoek gebeurt onder andere met middelen onder beheer van het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT) en de subsidies aan de strategische onderzoekscentra zoals het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). In de jaren '90 lag het aandeel gericht onderzoek lager dan het aandeel niet-gericht onderzoek, maar vanaf 2002 is het aandeel gericht onderzoek groter geworden dan het aandeel niet-gericht onderzoek.

Het O&O-budget kan ook opgedeeld worden in institutionele en projectfinanciering. De institutionele financiering bestaan vooral uit de algemene universiteitsfondsen. FWO, BOF, IWT... verdelen projectfinanciering. In Vlaanderen is er een overwicht aan projectfinanciering (verhouding 63/37; 389 miljoen euro/230 miljoen euro.). Andere landen, zoals Nederland en Duitsland zetten zwaarder in op institutionele financiering<sup>34</sup>.

Het O&O budget kan ingedeeld worden volgens de NABS-classificatie (Nomenclatuur voor de analyse en vergelijking van wetenschapsbegrotingen en -programma's, een systeem van de EU om O&O-overheidskredieten op te delen naar socio-economische doelstelling). De klassen zijn: economische ontwikkeling, gezondheid en omgeving, onderwijs en maatschappij, ruimtevaart, niet-georiënteerd

onderzoek en algemene universitaire fondsen. Kredieten bestemd voor onderzoek over economische ontwikkelingen namen de laatste jaren sterk toe (1997: 35 % van de overheidskredieten, 2010: 46 %, 2011: 51 %). Het aandeel van onderzoek uit algemene universiteitsfondsen nam af van 28 % (1997) tot 19 % (2011). Ook het aandeel van onderzoek rond gezondheid en omgeving verminderde in de betrokken periode.

Om te bepalen welk deel van de overheidsbudgetten naar O&O gaat, maakt de overheid gebruik van de zogenaamde GBAORD (*Government Budget Appropriations or Outlays for Research and Development*, overheidsbegrotingen voor onderzoek en ontwikkeling). Dit is een indicator voor de omvang van overheidskredieten voor O&O gebruikt door de OESO en EUROSTAT. Vlaanderen scoort op het vlak van de GBOARD gemiddeld: wat betreft overheidsfinanciering gaat 0,71 % van het BBP naar onderzoek, het gemiddelde van de EU27 is 0.70 %. Ook als we enkel de civiele GBAORD bekijken (GBAORD zonder uitgaven voor defensie) is Vlaanderen geen topregio: verschillende landen, zoals Duitsland, Denemarken, Nederland, Finland, Spanje en Portugal deden in 2009 beter.

Als de GBAORD opgedeeld wordt in NABS-klassen blijkt dat Vlaanderen aan de top staat qua aandeel van de wetenschapsbegroting dat naar economische ontwikkeling gaat. Vlaanderen investeert in vergelijking met het EU-gemiddelde dan weer weinig in onderzoek over gezondheid en omgeving.

In 2002 stelde de EU het streefdoel voorop om tegen 2010 de O&O-uitgaven te verhogen tot 3 % van het BBP. De overheid moest hier 1/3 van financieren, de industrie 2/3. In het kader van de Vlaamse VIA-actie sloten regering en sociale partners het Pact 2020. Hierin namen ze de doelstelling van 3 % over, maar pas tegen 2014<sup>34</sup>. Deze deadline is verlaten, nu ligt het streefdoel op 2020.

Op basis van OESO-enquêtes is duidelijk dat zowel de 3 %-norm als de 1 %-norm (voor overheidsinvestering in O&O) nog veraf waren in 2009: de private financiering bedroeg 1,5 % van het BBP, de publieke financiering 0,62 %<sup>36</sup>. Voor 2010 en 2011 zijn de enquêtegegevens nog niet beschikbaar. Een raming van de Vlaamse overheid voor 2011 stelt vast dat de 1 %-norm nog niet bereikt is.

De Vlaamse Raad voor Wetenschap en Innovatie (VRWI) schuift een groeiscenario naar voor (dat enkel rekening houdt met de recurrente middelen), waarbij men de 1 %-norm haalt tegen 2020. In een eerste stap moesten de recurrente middelen in 2011 daarom opgetrokken worden, zodat het percentage overheidsinvestering O&O op het niveau van 2010 blijft, waarna in de periode 2012-2014 een groeitraject nodig is dat de middelen jaarlijks met 8 % doet groeien. De volgende regering moet die 8 % dan aanhouden tot 2020. Daardoor zijn in deze legislatuur jaarlijkse budgettaire opstappen van 170 miljoen euro nodig.

De Vlaamse regering bereikte een akkoord waarbij het budget in 2013 130 miljoen euro hoger zal liggen dan in 2011. Vanaf 2014 komt er een jaarlijkse structurele verhoging van het budget met minimaal 200 miljoen euro t.o.v. 2011. Dat is niet voldoende om de 1 %-norm te halen, wat samenhangt met de verwachte sterke groei van het BBP<sup>35</sup>.

### 3.1.2 Fundamenteel kankeronderzoek

Voor het fundamenteel of algemeen kennisverruimend onderzoek is er het FWO, dat zijn middelen verdeelt op basis van interuniversitaire competitie en het BOF, dat de middelen verdeelt op basis van intra-universitaire competitie.

#### ***FWO***

Het FWO steunt fundamenteel onderzoek in alle wetenschapsgebieden, onder andere ook kankeronderzoek. Het FWO werkt zonder projectoproepen, onderzoekers kunnen op eigen initiatief voorstellen sturen. Het FWO doet voor de beoordeling van de aanvragen voor mandaten en onderzoeksprojecten een beroep op het advies van 29 expertpanels die elk verantwoordelijk zijn voor één wetenschapsdomein. Er is ook één interdisciplinair panel. Elk panel is samengesteld uit 16 experten. Een meerderheid van deze experten is verbonden aan een niet-Vlaamse universiteit. Voor fundamenteel kankeronderzoek is er een specifieke commissie, MED4<sup>37</sup>. Fundamenteel en translationeel onderzoek maakt hier een kans. Met een aanvraag voor toegepast klinisch onderzoek, bijv. een klinische studie over medicijnen, kan een onderzoeker niet terecht bij het FWO.

In 2010 kon het FWO bijna 137 miljoen euro besteden, ten opzichte van bijna 140 miljoen euro in 2009. Deze vermindering met 3 miljoen euro is een gevolg van de besparingen tijdens de economische crisis 2008-2009.

De mandaten (op pre- en postdoctoraal niveau) en de onderzoeksprojecten vormen de belangrijkste financieringskanalen van het FWO. De uitgaven voor mandaten en projecten samen bedroegen gedurende de jaren 2005-2010 gemiddeld 92,9 % van de FWO-bestedingen (de predoctorale en postdoctorale mandaten en alle onderzoeksprojecten)<sup>38</sup>.

#### **Onderzoeksprojecten toegekend door med4**

Het FWO steunt onderzoeksprojecten. Onderzoeksploegen kunnen een werkings-, uitrustings- en personeelskrediet krijgen voor wetenschappelijk hoogstaande projecten. De projecten kunnen maximum voor vier jaar financiering krijgen.

Op basis van de ontvangen aanvragen en het beschikbare budget bepaalt het FWO voor welk percentage van de aangevraagde budgetten er middelen ter beschikking zijn. Elk panel moet zich dan aan dit percentage houden. Het FWO streeft naar een slaagpercentage (berekend op de aangevraagde budgetten) van 33%. Dit is een internationale standaard bij wetenschappelijke selectieprocedures. Het garandeert een voldoende strenge selectie, maar vermijdt ontradings- of ontmoedigingseffecten<sup>38</sup>. Het globale slaagcijfer voor projecten zit al sinds 2005 onder de 33%. Door de groei van het aantal aanvragen en het aangevraagde budget en een achterblijvende groei van de projectmiddelen, daalde de slaagkans voor onderzoeksprojecten van 23 % in 2008, tot 18 % in 2009 en 14 % in 2010<sup>39</sup>. In 2011 was er een stijging tot 19 %. In 2012 is de verwachting dat 25 % van het aangevraagde budget kan goedgekeurd worden (Hans Willems, FWO).

Voor kankeronderzoek is er nog een bijkomende tweejaarlijkse financiering voor het FWO van 500.000 euro in het kader van Kom op tegen Kanker (KOTK). In 2011 heeft het FWO dit bedrag licht verhoogd met middelen uit de algemene werking.

Tabel 5 toont dat er sinds 2008 jaarlijks 7 tot 16 projecten over kanker werden goedgekeurd. In 2009 en 2011 kwamen hier nog 3 projecten bij, via de KOTK-middelen. Ongeveer de helft van de

projectaanvragen krijgt een goedkeuring, maar het slaagpercentage op het vlak van het aangevraagd budget ligt wel een stuk lager. De onderzoekers moeten het dus vaak doen met een budget dat lager ligt dan het aangevraagde budget.

De bedragen in de tabel zijn jaarbedragen. Aangezien de projecten meestal vier jaar lopen, is de totale investering van het FWO in de projecten zo'n vier keer groter (behalve voor de KOTK-projecten).

Tabel 5. Onderzoeksprojecten toegekend door med4

	Aangevraagd		Toegekend		Slaagpercentage	
	N	€	N	€	%(N)	%(€)
<b>2008</b>	16	€ 2.313.206	7	€ 465.000	44	20
<b>2009</b>	29	€ 4.285.506	15	€ 811.000	52	19
<b>Kotk 2009</b>			3	€ 500.000		
<b>2010</b>	32	€4.205.861	16	€ 581.600	50	14
<b>2011</b>			14	€889.908		
<b>kotk 2011</b>			3	€511.320		

### Mandaten toegekend door MED4

Jonge onderzoekers krijgen met het mandaat 'aspirant' de kans om na vier jaar onderzoek een doctoraat op proefschrift te behalen. MED4 kan hiervoor beroep doen op 450.000 euro die het FWO krijgt in het kader van KOTK. De voorbije jaren kregen 4 à 7 FWO-aspiranten een beurs voor kankeronderzoek (Tabel 6). De bedoeling van de postdoctorale mandaten is om onderzoekers die onlangs hun doctoraat haalden, te helpen bij het uitbouwen van hun onderzoekscarrière. Doctors kunnen een mandaat postdoctoraal onderzoeker van drie jaar aanvragen, eventueel éénmaal en uitzonderlijk tweemaal verlengbaar met drie jaar. MED4 krijgt jaarlijks 11 à 14 aanvragen voor een postdoctoraal mandaat binnen, waarvan ze er 3 à 5 kan honoreren (zie Tabel 7.)

Ook de slaagkans van wie een mandaat op pre- of postdoctoraal niveau aanvroeg, daalde de voorbije jaren tot onder de 33 %. Het aantal aanvragen nam toe, maar de middelen hielden geen gelijke tred<sup>38</sup>.

Tabel 6. FWO-aspiranten toegekend door MED4

	Aangevraagd	Toegekend	Slaagpercentage
<b>2008</b>	17	5	29
<b>2009</b>	20	7	35
<b>2010</b>	19	4	21
<b>2011</b>		5	

Tabel 7. Postdoctorale beurzen toegekend door MED4



	Aangevraagd	Toegekend	Slaagpercentage
2008	11	4	36
2009	11	4	36
2010	14	3	21
2011		5	

### Klinische beurzen

Medici die onderzoek willen combineren met klinisch werk, kunnen een klinische doctoraatsbeurs of klinisch mandaat aanvragen. Deze klinische beurzen worden niet beoordeeld door MED4, maar hebben een eigen jury. Hans Willems (FWO): *'Bij specialisten die in de praktijk staan, komt onderzoek onder druk, en gaat het klinische aspect zwaar doorwegen. Artsen met een wetenschappelijke interesse komen niet meer toe aan onderzoek. Daar proberen we met dit type mandaten aan te verhelpen. De klinische beurzen bestaan op pre- en postdoc niveau.'*

Jonge clinici verbonden aan een academisch ziekenhuis kunnen zich via een klinische doctoraatsbeurs twee jaar deeltijds wijden aan een doctoraatsonderzoek. De clinicus is halftijds vrijgesteld van klinische en academische opdrachten voor fundamenteel klinisch onderzoek. Er worden jaarlijks een tiental klinische doctoraatsbeurzen aangevraagd, zo'n 5 onderzoekers krijgen een beurs. Het onderzoek kan over verschillende medische domeinen gaan. Nul à 1 studies gaan over kankeronderzoek (Tabel 8).

De fundamenteel klinische mandaten zijn bestemd voor wie reeds een doctoraat heeft en tewerkgesteld is in een klinische functie. Ze maken het mogelijk om deeltijds vrijgesteld te worden van een klinische functie, en dit te combineren met een onderzoeksopdracht die gaat over translationeel onderzoek. Een mandaat duurt 5 jaar en is eventueel tweemaal met 5 jaar verlengbaar. In 2010 ging de helft van de toegekende mandaten naar kankeronderzoek, maar er zijn ook jaren dat er geen enkele beurs naar een kankeronderzoeker gaat (Tabel 9).

Tabel 8. Klinische doctoraatsbeurzen

	Aangevraagd	Toegekend	Slaagpercentage	Aantal over kanker
2008	9	5	56	
2009	9	6	67	1
2010	10	5	50	0
2011		5		1

Tabel 9. Klinische mandaten

	Aangevraagd	Toegekend	Slaagpercentage	aantal over kanker
2008	21	8	38	?
2009	5	5	100	2
2010	25	8	32	4
2011		8		0

## Odysseus

Via het Odysseus-initiatief wil het FWO toponderzoekers die buiten Vlaanderen een carrière hebben opgebouwd een startfinanciering bieden om aan een Vlaamse universiteit een onderzoeksgroep uit te bouwen of een onderzoekslijn op te zetten. Er zijn momenteel twee kankeronderzoekers die via het Odysseus-initiatief gesteund worden (maar Odysseus heeft geen specifiek voor kanker bestemd budget). Zij kunnen rekenen op een beurs van enkele miljoenen euro voor vijf jaar onderzoek (Tabel 10).

## Andere ondersteuning van onderzoek via het FWO

Het FWO heeft nog andere financieringskanalen om wetenschappelijk onderzoek te ondersteunen. 'Kredieten aan Navorsers' bijvoorbeeld zijn individuele kredieten voor werkmiddelen en uitrusting tussen 2.500 euro en 40.000 euro. (Internationale) samenwerking steunt het FWO door de financiering van 'wetenschappelijke onderzoeksgemeenschappen'. De bedoeling is om binnenlandse interdisciplinaire samenwerkingsverbanden en de internationale samenwerking van Vlaamse onderzoekseenheden te bevorderen. Een krediet ter ondersteuning van een wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap bedraagt gedurende vijf jaar 12.500 euro per jaar<sup>38</sup>. Zes van de 18 netwerken die in 2011 functioneerden hadden rechtstreeks met kankeronderzoek te maken. Het FWO neemt ook deel aan de European Research Area (ERA-netten). Dat zijn Europese netwerken waarvan het FWO de Vlaamse partners financiert. Het gaat bijvoorbeeld om Transcan, een Europees netwerk in verband met translationeel onderzoek. Ook hier moet het gaan om fundamenteel of translationeel onderzoek. Op dit ogenblik plant het FWO om voor Transcan één onderzoeksgroep te financieren, maar Hans Willems (FWO) zou er graag meer ondersteunen: *'De Europese Commissie financiert de werkkosten van de ERA-netten, maar de onderzoeksfinanciering valt ten laste van elk land. De Europese Commissie kijkt welke onderzoeksgroepen een voldoende hoog wetenschappelijk niveau halen. We hebben aan onze universiteiten enkele onderzoeksgroepen die de Europese drempels halen. Dan is het ontmoedigend als je maar één groep kan financieren. Er is gelukkig een extra budget voor volgend jaar.'*

## Financiering van het FWO voor kankeronderzoek – Overzicht

Tabel 10 geeft weer hoeveel middelen het FWO besteedde aan kankeronderzoek in de jaren 2008-2011. Enkele voorbeelden illustreren hoe de bedragen berekend worden. MED4 keurde in 2008 7 onderzoeksprojecten goed voor een jaarlijks bedrag van 465.000 euro. De projecten lopen vier jaar, dus het totale geïnvesteerde bedrag is ongeveer 1.860.000 euro. De postdoctorale beurzen kosten jaarlijks gemiddeld 71.000 euro en ze lopen drie jaar. Voor de vier toegekende beurzen in 2008 komen we dus aan een bedrag van 852.000 euro (4\*71.000\*3). De totale investering van het FWO is de som van onderzoeksprojecten, mandaten en klinische beurzen. Dit bedrag schommelt in de jaren 2008-2011 tussen 3.432.000 euro (2008) en 6.600.000 euro (2009). Als we ook rekening houden met de Odysseus-beurzen is 2011 een topjaar, met 18.322.424 euro. De Odysseus-projecten vertegenwoordigen duidelijk een grote financiële investering in verhouding tot de rest van de middelen die het FWO in kankeronderzoek investeert.

Tabel 10. Financiering van kankeronderzoek door het FWO

	toegekende beurzen/mandaten	jaarlijks budget per eenheid (€)	jaarlijks budget (€)	looptijd	totaal (€)
<b>2008</b>					
<b>MED4</b>					
onderzoeksprojecten	7		465.000	4	1.860.000
aspirantenbeurzen	5	36.000	180.000	4	720.000
postdoctorale beurzen	4	71.000	284.000	3	852.000
<b>klinische doctoraatsbeurs</b>	?				0
<b>klinisch mandaat</b>	?				0
<b>Totaal</b>					3.432.000
<b>2009</b>					
<b>MED4</b>					
onderzoeksprojecten	15		811.000	4	3.244.000
Kom Op Tegen Kanker-beurzen	3		500.000	1	500.000
aspirantenbeurzen	7	36.000	252.000	4	1.008.000
postdoctorale beurzen	6	71.000	426.000	3	1.278.000
<b>klinische doctoraatsbeurs</b>	1	35.000	35.000	2	70.000
<b>klinisch mandaat</b>	2	50.000	100.000	5	500.000
<b>Totaal</b>					6.600.000
<b>2010</b>					
<b>MED4</b>					
onderzoeksprojecten	16		581.600	4	2.326.400
aspirantenbeurzen	4	36.000	144.000	4	576.000
postdoctorale beurzen	3	71.000	213.000	3	639.000
<b>klinische doctoraatsbeurs</b>	0	35.000	0	2	0
<b>klinisch mandaat</b>	4	50.000	200.000	5	1.000.000
<b>Totaal</b>					4.541.400
<b>2011</b>					
<b>MED4</b>		jaarlijks budget per eenheid (€)	jaarlijks budget (€)	looptijd	totaal (€)
onderzoeksprojecten	14		889.908	4	3.559.632
Kom Op Tegen Kanker projecten	3		511.320	1	511.320
aspirantenbeurzen	5	36.000	180.000	4	720.000

postdoctorale beurzen	5	71.000	355.000	3	1.065.000
<b>klinische doctoraatsbeurs</b>	1	35.000	35.000	2	70.000
<b>klinisch mandaat</b>	0	50.000	0	5	0
<b>Odysseus</b>	Genaro Melino			5	7.500.000
	Georg Alexander Halder			5	4.896.472
<b>Totaal</b>					18.322.424
<b>Totaal zonder Odysseus</b>					5.925.952

### *Bijzonder onderzoeksfonds*

Het bijzonder onderzoeksfonds maakt deel uit van de middelen voor O&O van het beleidsdomein Onderwijs en Vorming. Deze O&O-middelen bedroegen in 2011 311.927.000 euro en omvatten naast de BOF-middelen ook de werkingsuitkeringen aan de universiteiten. De basissubsidie aan het BOF bedroeg in 2011 105.092.000 euro. Vanuit de EWI-begroting zijn er nog bijkomende middelen voor het BOF (onder andere voor de Methusalem-financiering, die toponderzoekers een stabiele en omvangrijke basisfinanciering ter beschikking stelt) voor in totaal 39.144.000 euro. De Vlaamse overheid verdeelt de BOF-middelen over de verschillende universiteiten. Over de toekenning van deze middelen aan concrete projecten en mandaten wordt binnen de universiteit beslist.

We probeerden bij de universiteiten informatie te krijgen over de BOF-middelen die naar kankeronderzoek gaan, via verschillende kanalen (vice-rectoren onderzoek, afdelingen onderzoekskoördinatie, Clinical Trial Centra, kankeronderzoekers), maar slechts twee universiteiten slaagden erin om binnen een redelijke termijn duidelijkheid te verschaffen. Een kleiner universitair centrum deelde mee dat er geen BOF-geld naar kankeronderzoek ging. Eén grote universiteit verschaftte duidelijke cijfers. Voor de universiteiten die geen gegevens leverden, proberen we een extrapolatie te maken op basis van de cijfers waarover we wel beschikken. De BOF-middelen worden door de overheid over de universiteiten verdeeld aan de hand van een verdeelsleutel<sup>40</sup>. We gaan ervan uit dat de universiteiten die geen gegevens bezorgden, een bedrag aan kankeronderzoek besteden dat de verhoudingen van die verdeelsleutel respecteert. Daarnaast voeren we nog een correctie door. Voor de universiteit waarvoor we cijfers hebben, verschillen de bedragen besteed aan kankeronderzoek zeer sterk van jaar tot jaar (bijv. 2008: 7 miljoen euro, 2009: 650 000 euro). Dit grote verschil heeft te maken met specifieke BOF-projecten, zoals de Methusalemfinanciering die in 2008 naar een kankeronderzoeker ging. Als deze zeer uitgebreide financiering zomaar naar de andere universiteiten geëxtrapoleerd wordt, maken we wellicht een overschatting. Om dit te vermijden gaan we als volgt te werk: voor de universiteit waarvoor we cijfers hebben tellen we het correcte bedrag (7 miljoen euro voor 2008). Om het bedrag te berekenen van de universiteiten waarvoor we geen cijfers hebben, gaan we uit van het bekende bedrag zonder de Methusalemfinanciering (7 miljoen euro - 6,3 miljoen euro), gewogen voor de BOF-verdeelsleutel.

Dit is uiteraard wat nattevingerwerk. Een andere moeilijkheid is dat het voor de universiteiten die gegevens aanleverden, niet altijd eenvoudig was om precies te bepalen of een medisch project al dan niet over kanker gaat. Om deze en andere redenen zijn de BOF-cijfers ten hoogste richtinggevend. In de onderzochte jaren wordt er gemiddeld zo'n 7 miljoen euro besteed aan kankeronderzoek via het BOF.

**Tabel 11. Steun aan kankeronderzoek via het BOF**

aanvangsjaar	budget
2008	8.529.771
2009	2.008.797
2010	15.320.059
2011	2.555.622
gemiddelde	7.103.562

### 3.1.3. Toegepast onderzoek

De Vlaamse overheid steunt toegepast kankeronderzoek (klinisch en translationeel) vooral via het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT). Een recenter initiatief is Flanders' care. De Vlaamse Overheid steunt kankeronderzoek ook via het SBO-programma (strategisch basisonderzoek).

#### *Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie*

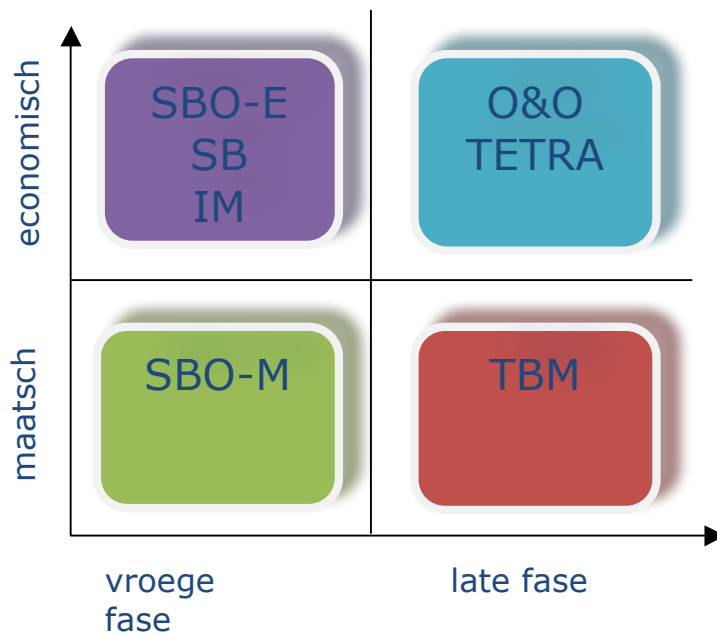
Het IWT stimuleert innovatie door het verlenen van financiële steun en diensten aan bedrijven, onderzoeksinstituten en particulieren (doctoraatsbursalen en postdoctorale onderzoekers). De steun wordt via verschillende programma's op een projectmatige en competitieve basis toegekend. Structurele financiering zit niet in het IWT-pakket. Om voor steun in aanmerking te komen moeten projectvoorstellen bij het IWT een economisch of maatschappelijk doel hebben. Hier zit het verschil met het FWO, dat zich op fundamenteel onderzoek richt zonder dat er een economisch of maatschappelijk doel moet zijn. Niet elk IWT-project moet dadelijk tot een toepassing leiden. De toepassing kan nog veraf zijn, maar elk project moet geschreven zijn met oog op een mogelijke toepassing.

Het IWT heeft verschillende programma's lopen. De programma's hebben een economische of een maatschappelijke doelstelling. Daarnaast is er een onderscheid tussen vroege en late fase programma's. Vroege fase programma's gaan over het ontwikkelen van een nieuw concept (het strategisch basisonderzoek), de late fase programma's zitten later in het ontwikkelingstraject en dichter bij een concrete toepassing (Figuur 1). De IWT-programma's zijn op een horizontale wijze georganiseerd: de meeste programma's staan open voor alle onderzoeksonderwerpen. Twee

uitzonderingen zijn de programma's 'Landbouwtrajecten' en 'Translationeel Biomedisch onderzoek' (TBM) die met brede thematische projectoproepen werken.

We overlopen nu de verschillende programma's waarbinnen kankeronderzoek gesteund kan worden. We bekijken hoeveel IWT-middelen er effectief naar kankeronderzoek gaan.

Figuur 1. Programma's van het IWT (bron: IWT)



### **Toegepast biomedisch onderzoek (TBM)**

Het programma 'toegepast biomedisch onderzoek met een primair maatschappelijke finaliteit' steunt onderzoek dat moet leiden tot nieuwe therapieën, specifieke preventieve maatregelen of diagnostie technieken. Het doel is om het welzijn van patiënten en van de Vlaamse volksgezondheid te verbeteren. De projecten moeten al dicht bij een mogelijke toepassing staan. Een onderzoeker die weet dat een gen een rol speelt bij het ontstaan van een ziekte en een klinische studie wil doen over een diagnostische test om het genetisch defect op te sporen, kan terecht bij het TBM-programma. De maatschappelijke doelstelling van dit programma betekent dat er geen directe interesse vanuit de bedrijfswereld mag bestaan voor de onderzoeksresultaten. Een voorbeeld is het onderzoek over kankervaccins gesteund door TBM. Deze vaccins worden gemaakt met de cellen van de patiënt zelf. Dit zal moeilijk leiden tot de ontwikkeling van een verkoopbaar product. Ook studies over radiotherapie en chirurgie maken een goede kans binnen TBM, omdat deze projecten makkelijk kunnen aantonen dat er geen industriële interesse is voor hun projecten. De medisch-oncologische projecten over de ontwikkeling van geneesmiddelen hebben het moeilijker om dit aan te tonen. TBM is dus een geschikt financieringskanaal voor academisch klinisch kankeronderzoek.

De selectieprocedure van TBM-projecten is gebaseerd op het advies van externe experts, die vooral uit België en Nederland komen. De projectaanvragen worden gerangschikt en de eerste projecten uit de rangschikking krijgen steun, tot het budget volledig verdeeld is. Een goedgekeurd project kan rekenen op het volledige aangevraagde budget. De enige uitzondering zijn projecten die in de

rangschikking op de grens zitten tussen de gesteunde en niet-gesteunde projecten. Voor die projecten is er soms slechts gedeeltelijke steun.

TBM kon voor de projectoproep 2011-2012 6,7 miljoen euro verdelen (Tabel 12). Dit is in vergelijking met andere IWT- programma's een beperkt budget. Er worden telkens een tiental projecten goedgekeurd. Twee à vijf hiervan gaan over kanker. Het totaalbudget voor deze projecten bedraagt tussen 1,5 en 3 miljoen euro.

**Tabel 12. Het TBM-project van het IWT**

Oproep	Beschikbaar budget (€)	Aantal ingediende projecten	Totaal aangevraagd budget (€)	Aantal gesteunde projecten	Succes rate
<b>2006-2007 I</b>	5 M	23	12 M	7	42%
<b>2006-2007 II</b>	5 M	46	26 M	9	19%
<b>2007-2008</b>	6 M	42	23 M	11	26%
<b>2008-2009</b>	6 M	32	17 M	11	35%
<b>2009-2010</b>	5,7 M	45	27 M	9	20%
<b>2010-2011</b>	5,4 M	45	31 M	8	18%
<b>2011-2012</b>	6,7 M	31	21 M	9	29%

**Tabel 13. TBM projecten over kankeronderzoek**

	Aantal gesteunde projecten	Projecten i.v.m. kankeronderzoek	Besteding aan projecten ivm kanker	% van totale begroting
<b>2006-2007 (1)</b>	7	2		
<b>2006-2007 (2)</b>	9	2		
<b>2007-2008</b>	11	5	2.900.321,00	48
<b>2008-2009</b>	11	4	2.229.922,39	37
<b>2009-2010</b>	9	2	1.478.887,00	26
<b>2010-2011</b>	8	2	1.247.654,00	23
<b>2011-2012</b>	9	2	1.510.575	22
<b>TOTAAL</b>	64	19		

### **Strategisch basisonderzoek (SBO)**

Het SBO-programma gaat over strategisch basisonderzoek. Dit onderzoek moet zorgen voor nieuwe ideeën en concepten die op lange termijn leiden tot een nieuwe generatie producten, processen of diensten: het strategisch basisonderzoek situeert zich tussen het 'niet georiënteerd fundamenteel onderzoek' en 'toegepast of industrieel onderzoek dat rechtstreeks op een concrete toepassing gericht is'. SBO-projecten leiden tot opvolgingsprojecten om toepassingen uit te werken. Het SBO-programma omvat een luik voor projecten gericht op economische valorisatie (SBO-E). De resultaten hiervan worden overgedragen aan bedrijven. Er is ook een luik voor projecten die de maatschappij ten goede moeten komen, los van economische winst (SBO-M). Het programma financiert 100 % van de onderzoekskosten. Publieke onderzoeksorganisaties zoals universiteiten kunnen kandideren.

Bedrijven kunnen deelnemen aan de projectuitvoering. Het budget voor SBO in 2010 en 2011 bedroeg 36,674 miljoen euro. Dit is dus duidelijk een veel groter programma dan TBM.

Binnen SBO kan kankeronderzoek vóór de fase van het klinisch onderzoek een plek krijgen, als er een productgericht doel is. Het klinisch onderzoek bevindt zich al te ver op het pad van ontdekking naar ontwikkeling voor het SBO-programma<sup>41</sup>.

### **Doctoraatsbeurzen voor strategisch basisonderzoek (SB)**

Het IWT kent jaarlijks 200 doctoraatsbeurzen voor wetenschappelijk onderzoek toe aan jonge wetenschappers. Hun proefschrift behandelt een onderwerp van strategisch basisonderzoek en moet proberen om een toepassing voor een specifiek bedrijf of een specifieke sector te ontwikkelen. Elk jaar zijn er ook enkele artsen in opleiding die een SB-beurs aanvragen. SB-projecten zitten in de fase voor het klinisch onderzoek. Het gaat over basisonderzoek, bijvoorbeeld over de rol van microRNA's in neuroblastoom tumorinitiatie. Klinische studies worden zelden gesteund binnen het SB-programma.

In 2010 gingen 8 van de 200 toegekende doctoraatsbeurzen over kankeronderzoek. Dit komt overeen met een budget van 1.284.136 euro.

### **Onderzoeksmandaten (nu innovatiemandaten)**

De OZM-mandaten zijn bedoeld voor onderzoekers op post-doctoraal niveau. Projecten gaan over het toepasbaar maken van basisonderzoek binnen bedrijven en over de economische valorisatie van onderzoek. De projecten zijn nog te risicovol om direct in bedrijven toe te passen<sup>42</sup>. 32 kandidaten kregen in 2010 een beurs, het beschikbaar budget was 3 miljoen euro. Eén project ging over kankeronderzoek.

### **O&O-bedrijfsprojecten**

Met het programma O&O-bedrijfsprojecten geeft het IWT steun aan bedrijven voor onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. KMO's kunnen hier terecht met klinische studies tot en met fase IIA. In 2010 was er 229,5 miljoen euro beschikbaar. Er werden twee projecten gesteund i.v.m. kankeronderzoek<sup>41</sup>. Er is ook een programma dat zich specifiek op KMO's richt (budget in 2010: 43,7 miljoen euro). Hier ging één project over kanker.

### **Baekelandt-mandaten en TETRA**

De Baekelandt-mandaten bieden individuele onderzoekers de kans om een doctoraat te maken in nauwe samenwerking met het bedrijfsleven. De projecten van TETRA (Technologietransfer) stimuleren praktijkgerichte onderzoeksgroepen van Vlaamse universiteiten en hogescholen om hun kennis toepasbaar te maken in bedrijven en ondernemingen uit de social profit.

### **Financiering van kankeronderzoek door het IWT**

Tabel 14 vat samen hoeveel geld het IWT investeert in kankeronderzoek. Deze cijfers zijn indicatief. Het is immers niet altijd eenvoudig om te bepalen of een medisch project over kanker gaat. In 2008 investeerde het IWT 7,8 miljoen euro in kankeronderzoek, in de drie volgende jaren lag dit bedrag wat lager (4,7 à 5,8 miljoen euro). Het deel van de totale investering in medisch onderzoek dat naar kankeronderzoek gaat, daalt in deze jaren van 28 % naar 12 %. De investering in medisch onderzoek nam toe en tegelijk nam de investering in kankeronderzoek af. Dit is geen bewuste keuze van het IWT. Het IWT heeft geen programma's die specifiek op kankeronderzoek gericht zijn. De steun die jaarlijks aan kankeronderzoek toegekend wordt, is afhankelijk van het aantal kankergerelateerde



projecten dat ingediend wordt en van de kwaliteit van deze projecten in verhouding tot andere ingediende projecten. Deze bedragen gaan niet enkel naar academisch kankeronderzoek. Het IWT investeert immers ook in bedrijfsprojecten.

Tabel 14. Financiering van kankeronderzoek door het IWT

<b>Medisch onderzoek</b>				
	2008	2009	2010	2011
Bedrijfsprojecten/ OZM/Baekeland/ TBM/SBO/TETRA	26.929.355	36.191.157	38.753.220	35.332.351
SB-Beurzen	1.234.272	472.110	1.284.136	4.911.840
TOTAAL	28.163.6270	36.663.267	40.037.356	40.244.191
<b>Kankeronderzoek</b>				
	2008	2009	2010	2011
Bedrijfsprojecten/ OZM/Baekeland/ TBM/SBO/TETRA	6.574.736	5.381.024	3.406.737	2.432.829
SB-Beurzen	1.234.272	472.110	1.284.136	2.292.192
TOTAAL	7.809.008	5.853.134	4.690.873	4.725.021
% van totale investering in medisch onderzoek	28	16	12	12

### *Flanders' care*

Flanders' care<sup>43</sup> is een initiatief van de Vlaamse overheid voor innovatie in de zorg. Door 'een systematiek van vier stadia', met name O&O, demonstratie, implementatie en internationale valorisatie wil Flanders'care het aanbod aan kwaliteitsvolle zorg en het ondernemerschap in de zorgeconomie stimuleren.

Flanders' care zal steun bieden aan het fundamenteel onderzoek, translationeel onderzoek, innovatieve aanbestedingen en een open innovatieplatform. Een voorbeeld van fundamenteel onderzoek op lange termijn dat door de Vlaamse regering wordt ondersteund is het Center for Neuro-Electronics Research Flanders (NERF). 'Innovatief aanbesteden' is een recent instrument dat via het IWT overheid en industrie motiveert om innovatief onderzoek voor publieke doeleinden te doen. Een open innovatieplatform is een samenwerking tussen de verschillende actoren in de zorg (zorginstellingen, kennisinstellingen, bedrijven, overheid) om in het werkveld innovaties in te voeren.

Om het translationeel onderzoek te steunen heeft de Vlaamse regering het CMI (Centrum voor Medische Innovatie) opgericht. Eén van de eerste projecten is een harmonisering en coördinatie van Vlaamse biobanken<sup>44</sup>. Het CMI richt zich nu vooral op de ontwikkeling van een virtuele gecentraliseerde biobank, ter ondersteuning van interuniversitaire en industriële translationele projecten<sup>45</sup>. Zo'n biobank is ook voor kankeronderzoek van belang. In 2010 is er een budgettaire startvoorziening van 8 miljoen euro vrijgemaakt voor de infrastructuur en 1,465 miljoen voor de werking van het centrum in een opstartfase van twee jaar. Voor de uitbouw van de biobank werden vier *clinical research centers* (CRC's) opgericht bij de vier universitaire ziekenhuizen die de nodige

investeringen doen om patiëntenstalen te verzamelen, te verwerken en te stockeren (Universiteit Hasselt is geassocieerd met één van de vier centra).

## 3.2. Federale overheid

Hoewel wetenschappelijk onderzoek in de eerste plaats een Vlaamse bevoegdheid is, zijn er ook federale fondsen voor kankeronderzoek, bijvoorbeeld via het eerste federale kankerplan 2008-2010<sup>46</sup> en het federaal wetenschapsbeleid.

### 3.2.1. Kankerplan

Het kankerplan 2008-2010 was een bundeling van 32 initiatieven op vlak van kankerpreventie en – opsporing, zorg, behandeling en onderzoek. Vijf initiatieven in het kankerplan hadden betrekking op medisch onderzoek.

Drie initiatieven stimuleerden het translationeel onderzoek. Initiatief 27 gaat over de financiering van de tumorbanken, die stalen van tumoren bevatten. Vanaf 1 januari 2009 kunnen universitaire ziekenhuizen die al beschikken over een tumorbank een beroep doen op een forfaitaire financiering voor het personeel en de infrastructuur ervan. Er is 3 miljoen euro voorzien voor 10 ziekenhuizen. Daarmee kunnen de ziekenhuizen volgende kosten betalen: een beheerder van de tumorbank, één laboratoriumtechnoloog, de werkingskosten die verband houden met de voorbereiding, de invriezing, de registratie en het transport van de stalen (informatica, vloeibare stikstof, reagentia...) en het nodige materiaal voor het opslaan van de stalen en de beveiliging van het lokaal. Om die financiering te kunnen krijgen, moeten de ziekenhuizen 10 % van hun toelage aan het Kankerregister storten voor het beheer van de virtuele overkoepelende tumorbank<sup>47</sup>.

Er is dankzij het kankerplan ook structurele financiering voor de coördinatie van het translationeel onderzoek in universitaire ziekenhuizen met een erkend zorgprogramma oncologie (initiatief 28). De financiering trad in werking op 1 januari 2009 en is bestemd voor een coördinatieceel bestaande uit een secretariaatsmedewerker, een databeheerder en een geneesheer-coördinator. Het gaat om een structurele financiering van 1,5 miljoen euro te verdelen over 7 ziekenhuizen.

Er is een projectoproep over translationeel onderzoek gebeurd (in. 29). In 2009, 2010 en 2011 is telkens 10,5 miljoen euro besteed. 5,5 miljoen euro ging naar Vlaamse onderzoeksinstituten.

Het kankerplan steunde ook geriatrisch-oncologisch onderzoek (Initiatief 24). In 2008 was er een projectoproep voor proefprojecten over de optimalisering van de medische behandeling en psychosociale begeleiding van oudere kankerpatiënten. Het uiteindelijke doel was de oprichting van gespecialiseerde oncogeriatrische teams. Voor 2009 en 2010 en 2011 is er telkens een budget van 1,5 miljoen euro vrijgemaakt, waarvan 853.500 euro naar Vlaanderen ging.

De projecten in het kader van initiatief 24 en 29 zijn gestopt op 31 december 2011. Begin 2012 zijn er in het kader van de voortzetting van het kankerplan nieuwe projectoproepen gelanceerd.

In totaal maakte het kankerplan in 2009-2011 jaarlijks 21,5 miljoen euro vrij voor kankeronderzoek. Zo'n 9 miljoen euro gaat naar Vlaanderen. 6,35 miljoen euro wordt besteed aan projectfinanciering.

Tabel 15. Investering in onderzoek via het kankerplan

in.				aantal projecten	2009	2010	2011
24.	Ondersteuning voor proefprojecten inzake klinische oncogeriatrie	B	klinisch	15	1.500.000	1.500.000	1.500.000
		VI		6	853.500	853.500	853.500
29	Projecten translationeel onderzoek	B	Translatieel	29	10.500.000	10.500.000	10.500.000
		VI		14	5.505.521	5.505.521	5.505.521
27.	Tumorbanken	B	structureel	10	3.000.000	3.000.000	3.000.000
		VI		4	1.200.000	1.200.000	1.200.000
28	Coördinatieceel translationeel onderzoek	B	structureel	7	1.338.680	1.338.680	1.338.680
		VI		4	764.960	764.960	764.960
31.	Financiering stichting kankerregister		structureel	1	680.000	680.000	680.000
Totaal vrijgemaakt budget België					17.018.680	17.018.680	17.018.680
Totaal geïnvesteerd budget Vlaanderen					9.003.981	9.003.981	9.003.981
Totaal budget voor projecten-Vlaanderen (in. 24 + in.29)					6.359.021	6.359.021	6.359.021

### 3.2.2. Het federaal wetenschapsbeleid

Het federaal niveau heeft nog enkele restbevoegdheden in verband met wetenschapsbeleid. Zo coördineert de federale overheid de onderzoeksinspanningen van alle overheden van het land en zorgt ze ervoor dat onze onderzoekers zich kunnen inpassen in internationale onderzoeksnetwerken<sup>48</sup>. Het federale wetenschapsbeleid steunt in dat kader interuniversitaire attractiepolen (IUAP). Dit zijn netwerken van onderzoeksteams uit de verschillende Gemeenschappen die bezig zijn met fundamenteel onderzoek. Het IUAP-programma kent extra middelen voor materiaal en personeel toe aan de teams.

Het programma werkt met fases van 5 jaar. In de vorige fase (2007-2011) waren 44 netwerken actief, met 324 teams (250 Belgische en 74 Europese). Er was een totaal budget beschikbaar van 143 miljoen euro. Er waren netwerken over fundamenteel onderzoek in de levenswetenschappen, de exacte en toegepaste wetenschappen en de menswetenschappen. Er werden zo'n 500 onderzoekers tewerk gesteld met IUAP-middelen. In de biomedische wetenschappen zijn er 17 netwerken (van de 19 over levenswetenschappen) actief<sup>49</sup>.

Zeven van deze netwerken gebruikten al hun middelen of een deel van hun middelen voor kankeronderzoek. De Vlaamse partners betrokken bij één van deze zeven netwerken, kregen via het IUAP-programma in totaal 11,5 miljoen euro voor de periode 2007-2011. Van dit bedrag gebruikten zij 4,2 miljoen euro (37%) voor kankeronderzoek. Dit is een bedrag voor een periode van vijf jaar. Jaarlijks ging het om 848.960 euro.

Er werd nog gezocht naar andere projecten die het federale wetenschapsbeleid zou steunen, in de projectendatabank van het federaal wetenschapsbeleid, op de volgende termen: cancer, oncology,

tumour, tumor, radiotherapy, malignancy, malignant, metastasis en op hun Nederlandstalige variant: kanker, oncologie, tumor, radiotherapie, kwaadaardigheid, kwaadaardig, metastase. Andere projecten werden niet gevonden.

### 3.3. De Europese Unie

De Europese Unie (EU) steunt onderzoek via de zogenaamde kaderprogramma's. De onderzoekssteun van de Europese Commissie bedraagt 5 % van de totale publieke onderzoeksuitgaven in Europa. Momenteel loopt het zevende kaderprogramma (FP7; 2007-2013; 50,5 miljard euro). Voor het volgende kaderprogramma Horizon 2020 (2014-2020) is 80 miljard euro beschikbaar.

Uit een analyse van het departement EWI van de Vlaamse overheid blijkt dat tot eind oktober 2010 (1/3 van het FP7 budget was toen uitgekeerd) 2,44 % van de toelages uitgekeerd in het kader van FP7 naar Vlaanderen ging. Voor Vlaanderen wordt normaal een return van 2,2 à 2,3 % verwacht. Vlaanderen doet het dus goed. Er is opnieuw een stijging na een dalende trend in de voorgaande kaderprogramma's. Tot oktober 2010 ontving Vlaanderen 386 miljoen euro voor 1.102 deelnames. Wanneer de deelnametoelage bekeken wordt in verhouding tot het BBP, positioneert Vlaanderen zich op een derde plaats in de rangschikking van de Europese landen. Onderzoek over gezondheid is één van de thematische prioriteiten van FP7 waarbinnen Vlaanderen het goed doet (return van 2,5 %) <sup>50</sup>.

FP7 wil de doelstellingen van Europa 2020, de *innovation union* ondersteunen. De Innovation Union is een van de zeven centrale initiatieven van Europa 2020, de groeistrategie van de EU voor de komende 10 jaar. Het doel van de *innovation union* is om Europees onderzoek en innovatie te concentreren op de belangrijkste maatschappelijke uitdagingen in Europa, zoals de verouderende bevolking en de toenemende noden op het gebied van gezondheid en de toegang tot medicijnen en gezondheidszorg. Naast FP7 zijn er nog projecten in het kader van de Innovation Union die te maken hebben met onderzoek, bijvoorbeeld de coördinatie van nationale onderzoeksprogramma's (ERA-net), het ontwikkelen van publiek-private partnerschappen (bijv. het Innovative Medicines Initiative, IMI) en het European Partnership against Cancer (EPAAC, 2011-2013). Het Innovative Medicines Initiative stimuleert geneesmiddelenontwikkeling door publiek-private partnerschappen op te zetten en open innovatie te stimuleren. De farma-industrie en de EU investeren elk 1 miljard dollar in IMI. Eén van de doelstellingen van EPAAC is de samenwerking en de coördinatie van kankeronderzoek te bevorderen. De bedoeling is om één derde van de onderzoeksinspanningen te coördineren tegen 2013 <sup>51</sup>.

FP7 omvat een gezondheidsprogramma. Het gezondheidsprogramma in FP7 wil de gezondheid van Europese burgers verbeteren en de competitiviteit van Europese bedrijven actief in de gezondheidssector verhogen. Een concrete doelstelling is om de kankerincidentie en de mortaliteit terug te dringen en bij te dragen aan de levenskwaliteit van patiënten. Er wordt onder andere geïnvesteerd in translationeel onderzoek in verband met belangrijke ziektes (*major diseases*), zoals kanker en zeldzame ziektes. Het onderzoek i.v.m. kanker focust op etiologie, identificatie en validatie van mikpunten voor geneesmiddelen, preventie, vroegtijdige diagnose, biomarkers en de beoordeling van preventieve, diagnostische, prognostische en therapeutische interventies. De EU financiering moedigt ook onderzoek aan op domeinen die commercieel (nog) niet interessant zijn. Er

zijn dan ook projectoproepen geweest over thema's zoals medicijnen waarvan het patent verstreken is en multimodale therapie met radiotherapie en chirurgie (Schmaltz, DG Onderzoek en Innovatie).

Kankeronderzoek werd ook al door FP6, de voorganger van FP7, gesteund. In de jaren 2002-2006 kregen 108 projecten over kankeronderzoek steun, voor een bedrag van 480 miljoen euro. Het zevende kaderprogramma gaf tot december 2011 steun aan 58 projecten over kankeronderzoek, voor in totaal 240 miljoen euro. Als men ook projecten in rekening brengt die buiten het thematisch gebied kanker vallen, maar ook verband houden met kankeronderzoek, bijv. over diagnostiek, nanotechnologie,... komt FP7 aan 500 miljoen euro<sup>52</sup>.

In het kader van de projectoproepen 2010 en 2011 lag een sterke klemtoon op klinische studies, met de bedoeling om recente ontdekkingen te gaan invoeren in de behandeling en bestaande behandelingen te vergelijken. De oproep was vooral gericht op academisch onderzoek, als aanvulling op het onderzoek naar nieuwe medicatie door de industrie. Het budget beschikbaar voor deze projecten bedroeg 150 à 200 miljoen euro. Klinische studies specifiek over kanker kregen in 2010 23 miljoen euro en meer dan 17,5 miljoen euro in 2011. De financiering voor 2012 zal naar andere ziektes gaan, maar in 2013 wordt weer een substantiële investering in klinisch onderzoek over kanker verwacht.

De EORTC beschouwt de budgetten beschikbaar in FP7 voor klinische studies als een goed begin, maar de EORTC houdt een pleidooi voor een meer structurele oplossing: een Europees fonds voor niet-commerciële klinische studies. Voor de EORTC dat vooral internationale studies uitvoert, is dit belangrijk, vooral omdat het grootste deel van de overige financiering (financiering van NGO's en nationale overheden) gericht is op nationaal gebruik. Naar schatting 90 % van de middelen zou bestemd zijn voor onderzoek op nationaal niveau. Dat is een probleem voor innovatief translationeel onderzoek, zeggen A. Negrouk en S. Lejeune (EORTC). Vaak zullen de tumorstalen immers naar het buitenland moeten reizen, bijvoorbeeld omdat slechts enkele Europese laboratoria bepaalde recent ontwikkelde tests uitvoeren. Met een louter nationale financiering kom je dan niet ver.

Onder de 58 projecten over kanker van FP7 was bij 9 projecten een Vlaamse universiteit betrokken. De totale bijdrage van de EU aan deze projecten bedroeg 39.614.578,80 euro, zo'n 17 % van de totale investering van FP7 in kankeronderzoek. Via het departement EWI van de Vlaamse overheid werd opgevraagd welk deel van dit bedrag naar de Vlaamse partners ging. De gegevens gebruikt in dit rapport over de deelname aan FP7 werden getrokken uit de databank die de Europese Commissie via het elektronisch platform e-CORDA ter beschikking stelt aan landen die deelnemen aan FP7. Het gaat hier om de tussentijdse status van de databank op 16 februari 2012. Op dat moment in het Zevende Kaderprogramma was ongeveer 50 % van het totale voorziene budget toegekend. Naar de Vlaamse partners betrokken bij de vermelde 9 projecten ging een totaal bedrag van 2.863.859 euro (projecten gestart in 2008: 926.271 euro; projecten gestart in 2011: 1.504.588,00 euro; projecten gestart in 2012: 433.000,00 euro). In vergelijking met de budgetten voor kankeronderzoek van andere overheden en van NGO's zoals de VLK en STK is dit een vrij bescheiden bedrag.

### 3.4. NGO's

Naast de verschillende overheden spelen ook NGO's een belangrijke rol in de financiering van kankeronderzoek. De belangrijkste zijn de Stichting tegen Kanker (STK) en de Vlaamse Liga tegen Kanker (VLK). Ook de Koning Boudewijnstichting en de Fondation Fournier-Majoie spelen een rol.

### 3.4.1. Stichting tegen Kanker

De Stichting tegen Kanker steunt klinisch, fundamenteel en translationeel kankeronderzoek. Elke twee jaar lanceert de Stichting tegen Kanker een projectoproep bij alle universiteiten en de grootste ziekenhuizen in ons land. De Stichting doet voor de besteding van haar middelen een beroep op twee wetenschappelijke raden: een wetenschappelijke raad voor fundamenteel onderzoek en een wetenschappelijke raad voor klinisch onderzoek. Die zijn allebei samengesteld uit binnen- en buitenlandse experts. In 2010 was er voor de eerste keer een bijkomende projectoproep voor een bedrag van meer dan 5 miljoen euro voor de aankoop en installatie van geavanceerde apparatuur voor onderzoekers<sup>53</sup>.

In 2008 besteedde de Stichting 10,2 miljoen euro aan wetenschappelijk onderzoek. 6,7 miljoen euro ging naar 'Vlaamse' projecten (projecten waar minstens één Vlaamse instelling bij betrokken is). In 2010 was het bedrag besteed aan projecten 10,8 miljoen euro (België) waarvan 6,1 miljoen euro voor Vlaanderen. De totale investering in wetenschappelijk onderzoek is in 2010 echter een stuk hoger door de investering in zware wetenschappelijke apparatuur. De STK zet zwaarder in op fundamenteel onderzoek dan op klinisch en translationeel onderzoek (Tabel 16).

Tabel 16. Investing in wetenschappelijk onderzoek in Vlaanderen door de STK<sup>53 54</sup>

oproep		Vlaanderen		België	% budget dat naar Vlaanderen gaat
		aantal projecten**	budget	budget	
2008	fundamenteel	18	4.230.000	6.570.000	64
	klinisch, translationeel	13	2.514.000	3.672.709	68
	zware apparatuur	0	0		
	andere wetenschappelijke projecten	0	0		
	totaal		6.744.000	10.242.709	66
2010	fundamenteel	17	3.660.000	7.025.000	52
	klinisch, translationeel	14	2.488.000	3.807.000	65
	zware apparatuur	4	3.014.000	5.369.000	56
	andere wetenschappelijke	5	1.646.142	1.646.142	100

	projecten*				
	totaal		10.808.142	17.847.142	61
	totaal onderzoeksprojecten (zware app. niet inbegrepen)		6.148.000	10.832.000	57

\*O.a. EORTC, biobank, databank van klinisch onderzoek in België

\*\*projecten waar minstens één Vlaamse instelling bij betrokken is, worden meegeteld.

### 3.4.2. Vlaamse Liga tegen Kanker

De Vlaamse Liga tegen Kanker steunt jonge wetenschappers op predoctoraal niveau en onderzoeksprojecten over kanker. De beurzen 'Emmanuel van der Schueren' gaan naar beloftevolle jonge wetenschappers die kankeronderzoek doen maar niet kunnen terugvallen op een overheidsbeurs. De beurs bedraagt ongeveer 25.000 euro voor startende onderzoekers en 50.000 euro voor onderzoekers die hun doctoraat afronden. De gesteunde doctoraten kunnen gaan over fundamenteel, klinisch of translationeel onderzoek.

In 2007 riep de VLK een fonds in het leven om innoverende en patiëntgerichte onderzoeksprojecten te financieren die via de overheid of de farmaceutische industrie geen middelen vinden. Elk jaar is er een projectoproep die bepaalt welk onderzoeksdomein de voorkeur krijgt. Klinisch en translationeel onderzoek kunnen steun krijgen.

De laatste jaren geeft de VLK jaarlijks 1,5 à 1,6 miljoen euro aan kankeronderzoek. Deze steun gaat overwegend naar klinisch en translationeel onderzoek (

Tabel 17). In 2012 is een uitbreiding van de steun voorzien. Voor doctoraatsbeurzen wordt het budget opgetrokken van 475.000 naar 700.000 euro. De steun voor onderzoeksprojecten stijgt tot 2,5 miljoen euro en er komt steun voor postdoctorale beurzen (675.000 euro voor een periode van 3 jaar).

Tabel 17. Financiering van kankeronderzoek door de Vlaamse Liga tegen Kanker

		2008	2009	2010	2011
<b>Onderzoeksprojecten</b>		400.000	1.145.200	1.000.000	1.000.000
<b>Thema's van de projectoproep</b>			biomerkers en ouderen	zeldzame tumoren	bijwerkingen
<b>Steun aan EORTC</b>	statisticus	50.000	50.000	50.000	50.000
	fellow	25.000	25.000	28.000	28.000
<b>Evds-beurzen</b>	klinisch, translationeel	148.254	175.000	275.000	275.000

	fundamenteel		225.000	150.000	150.000
<b>Totaal</b>		<b>623.254</b>	<b>1.620.200</b>	<b>1.503.000</b>	<b>1.503.000</b>
<b>% Klinisch, translationeel</b>			86	90	90
<b>% Fundamenteel</b>			14	10	10

### 3.4.3. Koning Boudewijnstichting

Eén van de opdrachten van de Koning Boudewijnstichting (KBS) is om steun te bieden aan individuen, groeperingen en bedrijven die aan filantropie willen doen. Verschillende schenkers wensen wetenschappelijk onderzoek over geneeskunde en gezondheid te stimuleren. De jongste jaren zijn binnen de KBS verschillende medisch-wetenschappelijke fondsen gecreëerd die prijzen toekennen of onderzoekssteun verlenen. Verschillende fondsen richten zich expliciet op kankeronderzoek: Fonds Anhaive Kanker, Fonds Catharina Weekers, Fonds Crawhez tegen leukemie, Fonds Emile Carpentier, Fonds André vander Stricht, Fonds Henri Benedictus, Fonds Oncologie Augustinus<sup>55 56 57 58</sup>. De voorbije jaren is de steun aan kankeronderzoek van de KBS sterk toegenomen, van 20.000 euro in 2008 naar 491.134 euro in 2011. Het geld gaat vooral naar translationeel onderzoek.

Tabel 18. Steun van de KBS aan kankeronderzoek

	2008	%	2009	%	2010	%	2011	%
Fundamenteel	20.000	100	30.000	55	20.000	29	91.134	19
Translationeel	0	0	25.000	45	50.000	71	400.000	81
Klinisch	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Totaal</b>	20.000	100	55.000	100	70.000	100	491.134	100

### 3.4.4. Fondation Fournier-Majoie (FFMI)

De FFMI is opgericht door de ondernemer Bernard Majoie. De FFMI steunt O&O op het gebied van kanker, met een klemtoon op translationeel onderzoek en de ontwikkeling van biomerkers. De bedoeling is dat uit de projecten verkoopbare toepassingen en ondernemingen voortspruiten. Onderzoekscentra verbonden aan universiteiten, ziekenhuizen, biotechnologische bedrijven, KMO's in het domein van de diagnose of van de geneesmiddelen kunnen een projectaanvraag indienen. Als een onderzoeksproject leidt tot commercieel succes, is het de bedoeling dat de onderzoekers de projectsteun geleidelijk terugbetalen<sup>59</sup>.

De voorbije jaren werden 1 à 2 projecten van Vlaamse onderzoekscentra gesteund door het FFMI. Een project kreeg gemiddeld 310.000 euro (eigen berekening, op de website worden geen precieze gegevens per project gegeven, Tabel 19).



Tabel 19. Steun aan projecten van Vlaamse teams door het FFMI

	2008	2009	2010	2011
<b>Bedrag</b>	620.000	620.000	310.000	620.000
<b>Aantal projecten</b>	2	2	1	2

### 3.4.5 Andere financieringsbronnen

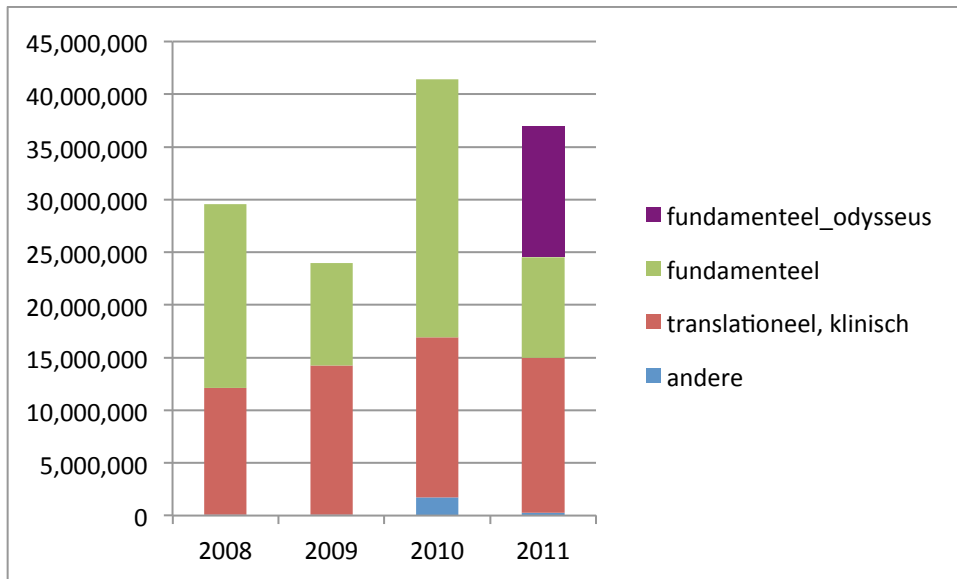
Er zijn nog andere kredietlijnen waarlangs kankeronderzoek gesteund kan worden, die niet aan bod kwamen, bijv. het industrieel onderzoeksfonds (IOF, budget 2011: 16,7 miljoen euro<sup>35</sup>). Het IOF van de Vlaamse overheid beoogt een financiering van innovatief, industrieel gericht onderzoek aan de Vlaamse universiteiten en hogescholen<sup>60</sup>. Aan de universiteit Hasselt steunt het IOF bijvoorbeeld een project over biomerkers voor de detectie van kanker. Daarnaast zijn er ook nog andere overheden dan de hier besproken overheden die kankeronderzoek steunen. Er is bijvoorbeeld een *'project ouderen en kanker'* gefinancierd door Interreg Vlaanderen Nederland met cofinanciering van de provincies (Nederlands en Belgisch Limburg). Interreg is een grensoverschrijdend samenwerkingsprogramma gefinancierd door de EU<sup>61</sup>. Daarnaast doen de universiteiten ook zelf aan fondsenwerving en kunnen ze met deze middelen projecten steunen<sup>62</sup>.

### 3.5. Overzicht – Totale investering in kankeronderzoek van NGO's en overheden

Tenslotte proberen we een inschatting te maken van de totale investering in projecten over academisch kankeronderzoek in Vlaanderen door de verschillende overheden en NGO's. Voor verschillende financieringsbronnen zijn er echter geen precieze cijfers (BOF), enkele financieringsbronnen ontbreken (bijv. het mecenaat van de universiteiten zelf) en sommige financiers vonden het moeilijk om projecten over kanker duidelijk af te lijnen van andere medische projecten. De cijfers zijn dus ten hoogste richtinggevend.

De investering in projecten over kanker bedroeg in de jaren 2008-2011 gemiddeld 32,9 miljoen euro. Er is tussen 2008 en 2011 geen duidelijke stijgende of dalende te lijn te zien, wat vooral te maken heeft met de sterk schommelende BOF-middelen. Deze sterke schommeling in de BOF-middelen is wellicht te wijten aan het feit dat we voor het BOF niet over volledige gegevens beschikken, en extrapoleren op basis van de gegevens van één universiteit. Het is daarom beter het gemiddelde over de vier jaar te bekijken, in plaats van de jaarbedragen (Tabel 20; Figuur 2).

Figuur 2. De investering in onderzoeksprojecten over kanker van NGO's en overheden, gedurende de voorbije 4 jaar (miljoen €)



Tabel 20. Investerings in kankeronderzoek van overheden en NGO's-Overzicht

		2008	2009	2010	2011	gemiddelde
Fundamenteel	FWO	3.432.000	6.600.000	4.541.400	5.925.952	5.124.838
	FWO incl. Odysseus	3.432.000	6.600.000	4.541.400	18.322.424	8.223.956
	BOF	8.529.771	2.008.797	15.320.059	2.555.622	7.103.562
	STK	4.230.000		3.660.000		1.972.500
	VLK	0	225.000	150.000	150.000	131.250
	KBS	20.000	30.000	20.000	91.134	40.284
	IUAP	848.960	848.960	848.960	848.960	848.960
	FP7	376.298	0	0	0	94.075
	Totaal zonder Odysseus	17.437.029	9.712.757	24.540.419	9.571.668	15.315.468
	Totaal met Odysseus	17.437.029	9.712.757	24.540.419	21.968.140	18.414.586
	Translatieel, klinisch	IWT	7.809.008	5.853.134	4.690.873	4.725.021
STK		2.514.000		2.488.000		1.250.500
VLK		548.254	1.320.200	1.275.000	1.275.000	1.104.614
KBS		0	25.000	50.000	400.000	118.750
FFMI		620.000	620.000	310.000	620.000	542.500
KP		0	6.359.021	6.359.021	6.359.021	6.359.021
FP7		549.973	0	0	1.289.647	322.411,75
totaal		12.041.235	14.177.355	15.172.894	14.668.689	14.015.043
Andere	STK			1.646.142		
	VLK	75.000	75.000	78.000	78.000	76.500
	FP7	0	0	0	214.941	53.735
	totaal	75.000	75.000	1.724.142	292.941	541.771
Totaal projecten (excl. Odysseus)		29.553.264	23.965.112	41.437.455	24.533.298	29.872.282
Totaal projecten (incl. Odysseus)		29.553.264	23.965.112	41.437.455	36.929.770	32.971.400
% Fundamenteel (excl. Odysseus)		59	41	59	39	51
% Klinisch/translatieel (excl. Odysseus)		41	59	37	60	47

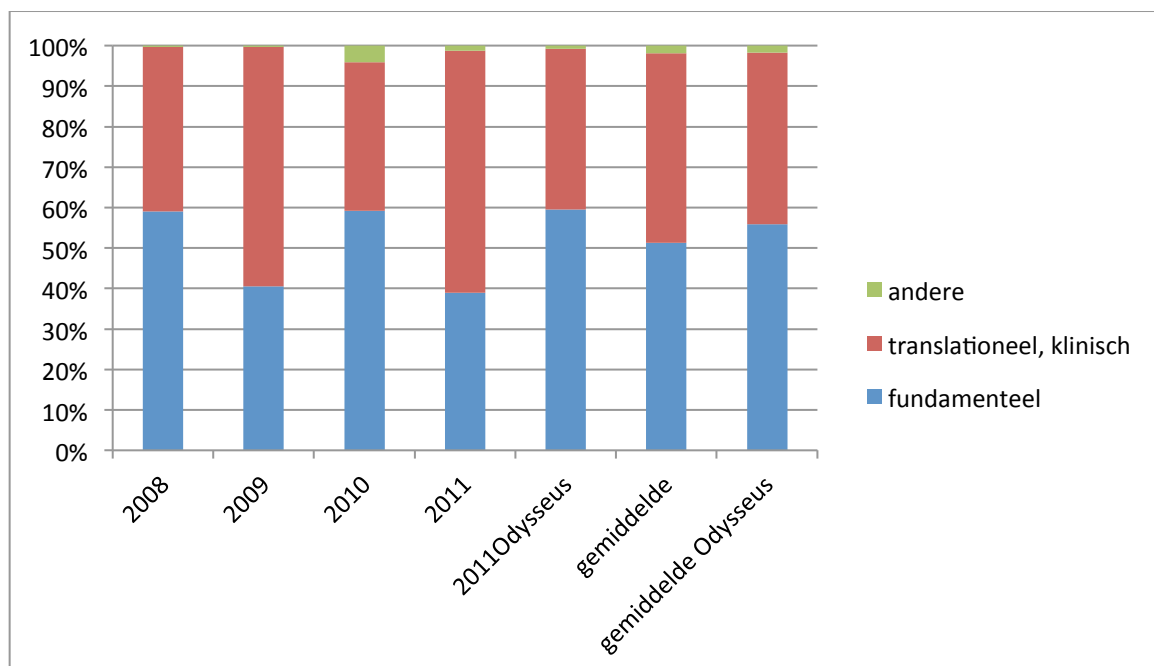
<b>% Andere (excl. Odysseus)</b>	0	0	4	1	2
<b>% Fundamenteel (incl. Odysseus)</b>	59	41	59	59	56
<b>% Klinisch/translatieel (incl. Odysseus)</b>	41	59	37	40	43
<b>% Andere (incl. Odysseus)</b>	0	0	4	1	2

Er wordt ook gepoogd om de projecten op te delen in fundamenteel onderzoek enerzijds en klinisch/translatieel onderzoek anderzijds. Het zou interessant zijn om een verdere opsplitsing te maken tussen klinisch en translatieel onderzoek, maar dat was niet haalbaar (zie p. 41). Voor de meeste financiers is het vrij eenvoudig te bepalen naar welk onderzoekstype hun financiering gaat FWO en BOF bijv. steunen fundamenteel onderzoek, IWT steunt toegepast onderzoek. STK heeft twee onderscheiden commissies voor fundamenteel onderzoek enerzijds en klinisch en translatieel onderzoek anderzijds. Maar voor andere financiers is dit niet zo eenvoudig. De EvdS-beurzen van de VLK bijvoorbeeld kunnen zowel voor fundamenteel als klinisch/translatieel onderzoek dienen. We namen dan een beslissing door de titel en samenvatting van het onderzoeksprotocol af te toetsen aan de definitie van de verschillende onderzoekstypes (zie p. 6)

De belangrijkste financiers van fundamenteel kankeronderzoek zijn het FWO en het BOF, de STK staat op de derde plaats. Op het vlak van klinisch en translatieel onderzoek zijn het IWT en het kankerplan de belangrijkste financiers.

Om de verhouding tussen klinisch/translatieel onderzoek enerzijds en fundamenteel onderzoek anderzijds te analyseren, bekijken we een scenario waarbij rekening gehouden wordt met de Odysseus-middelen en een scenario waarbij geen rekening gehouden wordt met deze middelen. Op die manier kunnen we een onderscheid maken tussen enerzijds de middelen die het FWO via MED4 voorbehoudt voor kankeronderzoek en anderzijds de Odysseusmiddelen waar er geen garantie is dat een kankeronderzoeker er aanspraak kan op maken. Als we geen rekening houden met Odysseus haalt het fundamenteel onderzoek de overhand in 2008 en 2010. Dit heeft te maken met de BOF-middelen die in deze jaren hoog oplopen. In 2009 en 2011 wordt er meer geïnvesteerd in klinisch/translatieel onderzoek. De Odysseusmiddelen zorgen er echter voor dat de balans ook in 2011 doorslaat naar het fundamenteel onderzoek (Tabel 20; Figuur 3). Zonder de Odysseusmiddelen ligt de investering in klinisch onderzoek/translatieel onderzoek enerzijds en fundamenteel onderzoek anderzijds vrij dicht bij mekaar (51/47). Met Odysseus haalt het fundamenteel onderzoek de overhand (56/43). Het fundamenteel onderzoek krijgt meer middelen, maar in beide scenarios krijgt het klinisch/translatieel onderzoek toch ook een groot deel van de koek.

Figuur 3. De investering in fundamenteel onderzoek, in verhouding tot klinisch/translationeel onderzoek

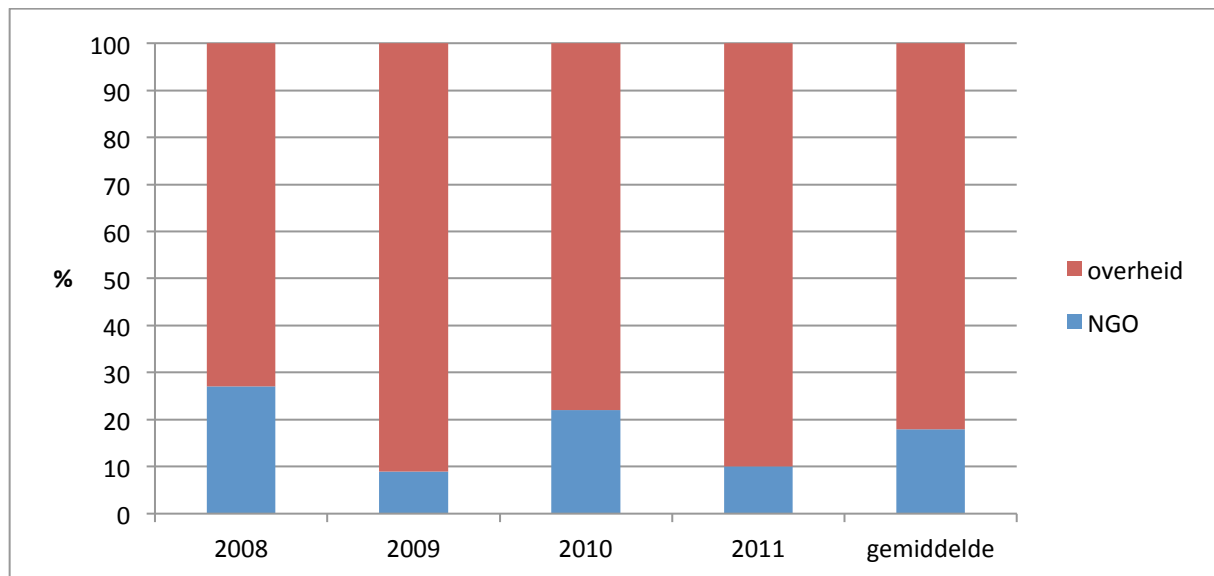


Klinisch en translationeel onderzoek kunnen niet duidelijk van elkaar onderscheiden worden. Maar binnen de categorie klinisch/translationeel lijkt het puur klinisch kankeronderzoek wel wat in de verdrinking te zitten. Er zijn omvangrijke fondsen die zich op translationeel kankeronderzoek richten (bijv. initiatief 29 van het kankerplan en het FFMI). Daarnaast zijn er fondsen die klinisch en translationeel onderzoek combineren (FP7, STK, VLK). Er zijn beperkte fondsen die zich op klinisch onderzoek in het algemeen richten (TBM van IWT). Maar fondsen die zich louter op klinisch kankeronderzoek richten, bestaan niet.

Een andere belangrijke conclusie is dat de NGO-financiering in academisch kankeronderzoek een belangrijke rol vervult: NGO's nemen gemiddeld 18 % van de financiering van onderzoeksprojecten voor hun rekening. Er is een groot verschil tussen de NGO-financiering in 2008 enerzijds en 2009 en 2011 anderzijds. De STK doet immers om de twee jaar een projectoproep (Figuur 4).

Een laatste bedenking is dat veel overheden en NGO's via veel verschillende kanalen onderzoek financieren. Het is maar de vraag of al deze financiers de doelstellingen van hun oproepen en de timing altijd goed op elkaar afstemmen.

Figuur 4. De investering van NGO's en overheden in het kankeronderzoek in Vlaanderen



### 3.6 Financiering van onderzoek. Conclusie

De financiële middelen voor niet-commercieel onderzoek komen vooral van de overheid en van NGO's. De indruk van de geïnterviewde onderzoekers is dat de financiële ondersteuning voor niet-commercieel klinisch onderzoek weliswaar verbeterd is in de voorbije jaren, maar nog altijd te kort schiet. We deden een poging om deze indruk te objectiveren door de niet-commerciële budgetten besteed aan academisch kankeronderzoek in Vlaanderen in kaart te brengen. De bestedingen aan fundamenteel, klinisch en translationeel onderzoek werden opgezocht. De bedoeling was om de bestedingen aan klinisch, translationeel en fundamenteel onderzoek te vergelijken, maar het bleek enkel mogelijk om een vergelijking te maken tussen middelen besteed aan fundamenteel onderzoek enerzijds en translationeel/klinisch onderzoek anderzijds. De cijfers gaan over projectfinanciering in de jaren 2008-2011. Institutionele financiering laten we buiten beschouwing. De cijfers zijn een niet erg precieze schatting. Er zijn veel overheden en NGO's die kankeronderzoek financieren. Van enkele financiers konden we de bestedingen niet achterhalen. Van sommige financieringsbronnen zijn er geen exacte cijfers. De cijfers zijn een eerste, verder te verfijnen oefening.

Financiering in fundamenteel kankeronderzoek is er via twee instellingen van de Vlaamse overheid, het FWO en het BOF. Het FWO kent steun toe aan onderzoeksprojecten en mandaten op basis van interuniversitaire competitie. Het BOF doet dit op basis van intra-universitaire competitie. Er is ook financiering van fundamenteel onderzoek via het project 'interuniversitaire attractiepolen' (IUAP) van het federaal wetenschapsbeleid en via het Europese 7<sup>e</sup> kaderprogramma. Ten slotte investeren ook NGO's in fundamenteel kankeronderzoek. De belangrijkste zijn de Stichting tegen Kanker, de Vlaamse Liga tegen Kanker en de Koning Boudewijnstichting. De investering in fundamenteel kankeronderzoek bedraagt gemiddeld 18,4 miljoen euro in de vier onderzochte jaren.

Translationeel en klinisch kankeronderzoek krijgt van het IWT steun. Het TBM-programma van het IWT is voor het klinisch kankeronderzoek een belangrijk, zij het beperkt, financieringskanaal. De

federale overheid investeert in klinisch/translationeel onderzoek via het kankerplan. De EU geeft steun aan klinisch/translationeel onderzoek via het 7<sup>e</sup> kaderprogramma. NGO's zoals STK, VLK, FFMI en KBS steunen ook klinisch/translationeel onderzoek. De investering in klinisch/translationeel onderzoek is licht gestegen, van 12 miljoen euro in 2008 tot 14,6 miljoen euro in 2011. Er zijn in de periode 2008-2011 wel bijkomende middelen vrijgemaakt, bijvoorbeeld van het Kankerplan, maar de investering van andere fondsen in klinisch/translationeel ging wat achteruit. Dit is bijvoorbeeld het geval voor de besteding van het IWT aan kankeronderzoek.

De totale investering in projecten over kankeronderzoek over de jaren 2008-2011 is gemiddeld 32,9 miljoen euro. Dit bedrag schommelt tussen 29,5 miljoen euro (2008) en 41,4 miljoen euro (2009).

Als we de Odysseusmiddelen verdeeld via het FWO in rekening brengen, haalt de investering in fundamenteel onderzoek de overhand op de investering in translationeel/klinisch onderzoek (56/43). Als we de niet-recurrente Odysseusmiddelen niet in rekening brengen, ligt de investering in beide types onderzoek dicht bij elkaar (51/47). Hoewel de cijfers onvolledig en indicatief zijn, is het toch duidelijk dat NGO's en overheden het klinisch/translationeel onderzoek niet uit het oog verliezen. Dit relativeert de indruk van enkele geïnterviewde onderzoekers dat overheden en NGO's zich in de eerste plaats op fundamenteel onderzoek zouden richten. Binnen het klinisch/translationeel onderzoek zit de categorie 'klinisch onderzoek' wel wat in de verdrinking. Er zijn immers geen fondsen die zich louter op klinisch kankeronderzoek richten. Als dergelijke fondsen zouden opgestart worden, moet er natuurlijk wel voor gezorgd worden dat het beschikbare budget in verhouding staat tot de in België aanwezige expertise, zodat het geld op een goede manier kan besteed worden.

Een belangrijke conclusie is ook dat NGO's een belangrijk deel van de onderzoeksfinanciering voor hun rekening nemen: gemiddeld 18 % in de periode 2008-2011.

De veelheid aan financiers en financierskanalen roept de vraag op of de timing en de doelstellingen van de financiering altijd goed gecoördineerd is.

## **Conclusie en beleidsvoorstellen**

Zes jaar na een eerste analyse van het Vlaams academisch klinisch kankeronderzoek, maakte de dienst Kennis & Beleid van de VLK een tweede doorlichting. Op basis van interviews met onderzoekers, een analyse van de wetgeving terzake en van de beschikbare financiering probeerden we een beeld te schetsen van de sterke en zwakke punten van het Vlaams klinisch kankeronderzoek. Om de vastgestelde knelpunten weg te werken, eindigen we met enkele aanbevelingen voor het beleid. Er zijn aanbevelingen gericht op de Vlaamse, de Belgische en de Europese overheid en de NGO's actief op het domein van de kankerbestrijding. De aanbevelingen richten zich in de eerste plaats op het klinisch kankeronderzoek, maar aangezien de grens tussen klinisch en translationeel onderzoek soms vaag is, zijn sommige aanbevelingen ook van toepassing op de klinische aspecten van het translationeel onderzoek.

-Overheden en NGO's zijn nodig voor de financiering van het klinisch kankeronderzoek dat geen commerciële interesse oproept. Bij onderzoek met geneesmiddelen gaat het bijvoorbeeld om onderzoek over het nut van oudere, al lang terugbetaalde geneesmiddelen bij nieuwe doelgroepen, onderzoek dat het effect van twee behandelingen vergelijkt bij een bepaald type kanker, onderzoek over het weglaten van een product of het gebruik van een kleinere dosis van een product in de

standaardbehandeling, onderzoek over het verminderen van de toxiciteit van een behandeling en onderzoek bij erg kleine groepen (bijv. kinderen met kanker). Ook voor al het onderzoek dat niet gaat over geneesmiddelen maar over radiotherapie en chirurgie zijn er heel weinig commerciële middelen beschikbaar. Uit een analyse van de niet-commerciële investeringen in fundamenteel onderzoek enerzijds en klinisch/translationeel onderzoek anderzijds, blijkt dat er vanuit de overheid en de NGO's al wel inspanningen worden geleverd om het klinisch/translationeel kankeronderzoek te ondersteunen. Binnen de categorie 'klinisch/translationeel onderzoek' zit het 'klinisch onderzoek' wel wat in de verdrukking. Er zijn omvangrijke fondsen die zich op translationeel kankeronderzoek richten. Daarnaast zijn er fondsen die klinisch en translationeel onderzoek combineren. Er zijn beperkte fondsen die zich op klinisch onderzoek in het algemeen richten. Maar fondsen die zich louter op klinisch kankeronderzoek richten, bestaan niet.

Een uitbreiding van overheidsfondsen waarbij klinische onderzoekers terecht kunnen, zoals het TBM-fonds van het IWT, is een oplossing. Voor multinationale klinische studies kan een Europees fonds voor klinische studies opgericht worden.

-Er zijn veel overheidsinstellingen (FWO, IWT, BOF, Kankerplan, het Federaal Wetenschapsbeleid, FP7 van de Europese Unie) en NGO's (STK, VLK, Koning Boudewijnstichting, Fondation Fournier-Majoie) die kankeronderzoek financieren. De veelheid aan financiers en financierskanalen roept de vraag op of de timing en de doelstellingen van de financiering altijd goed gecoördineerd is.

Een platform waar de verschillende financiers van kankeronderzoek elkaar ontmoeten, kan zorgen voor een goede afstemming van de verschillende projectoproepen en soorten financiering op het vlak van inhoud en timing. Dit kan zorgen voor een efficiëntere besteding van de middelen.

-Verschillende geïnterviewde onderzoekers uiten de nood aan structurele ondersteuning of een basisfinanciering die het mogelijk maakt om vlot klinische studies op te zetten. De universitaire ziekenhuizen proberen structurele ondersteuning te bieden via diensten die helpen bij de financiële en regelgevende aspecten van een klinische studie. Er is dankzij het kankerplan al structurele financiering voor een coördinatiecel voor het translationeel onderzoek in universitaire ziekenhuizen met een erkend zorgprogramma oncologie, maar de klinische onderzoekers blijven blijkbaar nog wat op hun honger zitten. Zij vragen bijvoorbeeld steun voor een nationaal platform in de kinderoncologie dat de Belgische deelname aan internationale studies organiseert. Veel onderzoekers zijn op zoek naar middelen om een datamanager tewerk te stellen. Een oplossing kan zijn om een soort interimbureau voor datamanagers op te richten.

Een sterkere uitbouw van de diensten die ondersteuning bieden bij de organisatorische, administratieve en juridische aspecten van klinisch onderzoek aan de Vlaamse universiteiten kan het klinisch onderzoek vooruithelpen. Een mogelijk model om deze diensten verder uit te bouwen, zijn de *clinical trial units* die in de UK bestaan.

-Verschillende onderzoekers pleiten ook voor extra mandaten voor specialisten in opleiding die full time of part time klinisch onderzoek doen. Er zijn wel pre- en postdoctorale beurzen voor specialisten die onderzoek willen doen, maar die zijn meestal niet gericht op toegepast klinisch onderzoek. Het gaat bijvoorbeeld om de beurzen van het FWO, de doctoraatsbeurzen voor strategisch basisonderzoek en de onderzoeksmandaten van het IWT.



Een specifieke beurs voor specialisten in opleiding die klinisch onderzoek willen doen, kan interessant zijn.

-Enkele onderzoekers wijzen op een tekort aan samenwerking binnen de Vlaamse onderzoekswereld, bijvoorbeeld in het domein van de radiotherapie en de chirurgie.

De creatie van hechtere klinische onderzoeksnetwerken binnen Vlaanderen, die dan ook de aansluiting met multinationale studies verzekeren, kan een uitkomst bieden.

-De wetgeving over klinische studies is voor verbetering vatbaar. Er moet verder gewerkt worden aan een geharmoniseerde toepassing van deze wetgeving. De Europese Commissie kan voor multinationale studies één Europees loket creëren waar de opdrachtgever van een studie de nodige dossiers moet indienen. Door een betere afstemming tussen de bevoegde autoriteiten en de ethische comités van de betrokken lidstaten (*coördinated assessment procedure*) zullen opdrachtgevers van een studie geen tegenstrijdige adviezen meer krijgen over studieprotocollen. Voor mononationale studies kan de procedure bij de bevoegde autoriteit en het ethisch comité echter best op Belgisch niveau blijven. Om de kost voor niet-commerciële studies te beperken kan een staatsgarantie de verplichte *no fault*-verzekering vervangen. Een risicogemoduleerde regelgeving, die de verplichtingen voor lage risico-studies lichter maakt, kan de werklast voor de opdrachtgever van een lage risico studie beperken. Het is dan wel belangrijk om een systeem van risicomodulering te creëren dat niet leidt tot meer regels en meer discussies.

- Het succes van klinische studies hangt af van het vertrouwen dat opgebouwd wordt tussen patiënten en onderzoekers. Tot nu toe is de rol van patiënten in klinische studies beperkt tot deelnemen.

Betrokkenheid van de patiënten bij het opstellen van de patiënteninformatie, de procedure om deelnemers aan de studie te rekruteren of de selectie van de indicatoren van levenskwaliteit zou het vertrouwen van patiënten in de studie versterken en misschien de deelnamecijfers kunnen verbeteren.

---

<sup>1</sup> European Science Foundation. (2009). *Forward look. Investigator-Driven Clinical Trials*. Straatsburg.

<sup>2</sup> Rommel, W. (2006). Kankeronderzoek in Vlaanderen. Vlaamse Liga tegen Kanker. *Een kritische kijk op het kankerbeleid. Onderzoeksrapport 2006* (p. 28-34). Brussel: Vlaamse Liga tegen Kanker.

<sup>3</sup> Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

<sup>4</sup> Wet van 7/05/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. (BS 18/05/2004).

<sup>5</sup> <http://www.kanker.be/index.php/fundamenteel-translationeel-klinisch/fundamenteel-translationeel-en-klinisch-onderzoek-/id-menu-3268.html>

<sup>6</sup> EORTC. *Klinische studies. Een informatiebrochure voor de patiënt*. Brussel.

<sup>7</sup> Liberati, A. (2011). *Need to realign patient-oriented and commercial and academic research*. The Lancet, 378, 1777-1778.

- 
- <sup>8</sup> Goozner, M. (19/5/2009) *Cure Cancer? Not Without a Course Correction. Time to Research Oncology Treatments for Efficacy* [Web Page]. URL <http://www.scienceprogress.org/2009/05/cancer/>
- <sup>9</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>
- <sup>10</sup> <http://www.ecco-org.eu/Public-affairs/OncopolicyForumEvents/Oncopolicy-forum/~media/ECCO%20documents/ECCO%20sections/Public%20Affairs/Oncopolicy%20Forum/2011/Final%20Session%20One.ashx>
- <sup>11</sup> Cassidy, J. (1993). *The role of the data manager in clinical cancer research. An opportunity for nurses.* *Cancer Nurs*, 6(2), 131-138.
- <sup>12</sup> Sullivan, R. a.o. (2011). *Delivering affordable cancer care in high-income countries.* *Lancet Oncol*, 12, 933-80.
- <sup>13</sup> Op basis van röntgenopnames of een scan wordt bepaald op welke plaats met welke dosis zal bestraald worden (Leer, J. W. H., van der Kogel, A. J., & Huizenga, H. (2005). 8. radiotherapeutische principes. C. J. H. van de Velde, J. H. J. M. van Krieken, P. H. M. de Mulder, & J. B. Vermorcken *Oncologie* (p. 137-145). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- <sup>14</sup> European Science Foundation. (2009). *Forward look. Investigator-Driven Clinical Trials.* Straatsburg.
- <sup>15</sup> <http://med.kuleuven.be/education/ASO/intro>
- <sup>16</sup> <http://med.kuleuven.be/education/ASO/doc.html>
- <sup>17</sup> Fundamenteel klinisch onderzoek is een wat verwarrende term, maar volgens de uitleg op de website van het FWO gaat het om translationeel onderzoek. Zie <http://www.fwo.be/Fundamenteel-klinisch-mandaat.aspx>
- <sup>18</sup> <http://www.ecco-org.eu/Education/Clinical-trials-workshop/Flims-workshops/FLIMS-14.aspx>
- <sup>19</sup> <http://www.dccg.nl/dccg>
- <sup>20</sup> <http://www.nvrb.org/>
- <sup>21</sup> Klingmann, I. (2009). *Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL).* Brussels: European Forum for Good Clinical Practice.
- <sup>22</sup> De Cuyper, X. (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten). Omzendbrief Nr. 585 aan: De voorzitters van de ethische comités. Brussel, 4/4/2012.
- <sup>23</sup> Pritchard-Jones, K. (2/9/2011) *The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade* [Web Page]. URL <http://www.ecancermedicalscience.com/cache/pdf/10.3332-ecancer.2011.210.pdf> [ geraadpleegd op 2/10/2011].
- <sup>24</sup> Cancer Research UK. (2012). *Supporting research, protecting patients. Cancer Research UK's recommendations to reform the Clinical Trials Directive.* London.
- <sup>25</sup> Vlaams Patiëntenplatform. *Position paper 03.05.2011. Hervorming clinical trials directive.* Heverlee: 2011.
- <sup>26</sup> zie ook Aymé, S., Brugada, P., & Cassiman, J.-J.e.a. Ondersteunend document voor Domein 9: Onderzoek over zeldzame ziekten stimuleren en overbrengen van onderzoeksresultaten naar diagnose en behandeling. *Ondersteunende documenten bij het eindrapport : Aanbevelingen en voorstellen tot maatregelen voor een Belgisch Plan voor Zeldzame Ziekten.* Brussels: Koning Boudewijnstichting. [http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05\\_Pictures\\_documents\\_and\\_external\\_sites/09\\_Publications/OndersteunendeDocumenten\\_Overzicht.pdf](http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05_Pictures_documents_and_external_sites/09_Publications/OndersteunendeDocumenten_Overzicht.pdf)
- <sup>27</sup> [http://www.almacgroup.com/wp-content/uploads/Unmasking-the-blind-of-Over\\_encaps1.pdf](http://www.almacgroup.com/wp-content/uploads/Unmasking-the-blind-of-Over_encaps1.pdf)
- <sup>28</sup> Wagstaff, A. (2010). *The Clinical Trials Directive: can we get it right second time around?* *Cancer World*, 46-49.
- <sup>29</sup> [www.ecriin.org](http://www.ecriin.org)
- <sup>30</sup> European Commission. Health and consumers directorate-general. (2011). *Revision of the 'clinical trials directive' 2001/20/EC. Concept paper submitted for public consultation.* Brussels.
- <sup>31</sup> EORTC. (2011). *EORTC reply to public consultation. Revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC Concept Paper.* Brussels.
- <sup>32</sup> European Commission. Health and consumers directorate-general. (2011). *Revision of the 'clinical trials directive' 2001/20/EC. Summary of the replies to the public consultation on the 'concept paper'.* Brussels.
- <sup>33</sup> OECD Global Science Forum. (10/2011) *Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials* [Web Page]. URL <http://www.oecd.org/dataoecd/31/8/49344626.pdf> [ geraadpleegd op 28/2/2012].
- <sup>34</sup> Waeyaert, K., & Dengis, P. (2010). *Ewi-Speurgids. Het Vlaamse overheidsbudget voor Economie, Wetenschap en Innovatie.* Brussel: departement Economie, Wetenschap en Innovatie van de Vlaamse Overheid.
- <sup>35</sup> Waeyaert, K., & Dengis, P. (2011). *Speurgids ondernemen en innoveren.* Brussel: departement Economie, Wetenschap en Innovatie.

---

<sup>36</sup> Dit cijfer wijkt om enkele redenen af van de GBAORD (0,71%) De GBAORD werkt met budgetten, de OESO-enquête om O&O-intensiteit te meten (0,62%) gaat uit van bestedingen. De GBAORD wordt berekend voor de Vlaamse Gemeenschap en de OESO-enquête meet O&O-intensiteit in het Vlaamse gewest. Om te bepalen of Vlaanderen de 3%- en 1%-norm haalt, is de OESO-enquête (0,62%) de referentie.

<sup>37</sup> FWO-Vlaanderen. (2011). *Jaarboek 2010*. Brussel.

<sup>38</sup> FWO-Vlaanderen. *Bestedingsanalyse. 2005-2010*. Brussel.

<sup>39</sup> FWO-Vlaanderen. (2010). *Drieëntachtigste Jaarverslag*. Brussel.

<sup>40</sup> Voor het begrotingsjaar 2008 bedroeg die verdeelsleutel: associatie Leuven: 43,05%; associatie universiteit hogescholen Limburg: 2,48%; associatie universiteit hogescholen Antwerpen: 12,18%; associatie universiteit Gent: 31,12%; universitaire associatie Brussel: 11,17%. (Ministerieel Besluit van 26 juni 2009 houdende vaststelling van de Herculeusleutel voor het begrotingsjaar 2008. BS 10/08/2010).

<sup>41</sup> <http://www.innovationenetwerk.be/projects/search>

<sup>42</sup> s.n. (2011). *Activiteitenverslag 2010*. Brussel: IWT- Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie.

<sup>43</sup> <http://www.flanderscare.be/>

<sup>44</sup> Lieten, I. (28/10/2010) *Beleidsbrief. Innovatie 2010-2011*. Brussel.

<sup>45</sup> <http://www.cmi-vzw.be/history.htm>

<sup>46</sup> Onkelinx, L. (2011). *Kankerplan. Stand van Zaken*. Brussel.

<sup>47</sup> Koninklijk Besluit van 20/9/2009 tot wijziging van het koninklijk besluit van 25 april 2002 betreffende de vaststelling en de vereffening van het budget van financiële middelen van de ziekenhuizen. (BS 6/10/2009).

<sup>48</sup> [http://www.belspo.be/belspo/organisation/intro\\_nl.stm](http://www.belspo.be/belspo/organisation/intro_nl.stm).

<sup>49</sup> [http://www.belspo.be/belspo/organisation/publ/pub\\_ostc/pai/PAI\\_VI\\_en.pdf](http://www.belspo.be/belspo/organisation/publ/pub_ostc/pai/PAI_VI_en.pdf)

<sup>50</sup> Dengis, P., Dewallef, E., & Van Langenhove, M. (2011). *De Vlaamse deelname aan de Europese programma's voor onderzoek en innovatie (2007-2013). Een tussentijdse analyse*. Brussel: Afdeling Kennisbeheer. Departement Economie, Wetenschap en Innovatie.

<sup>51</sup> Trzaska, D. 1/12/2011. European Commission's commitment to clinical trials. Forum Against Cancer Europe (Face), *Face workshop on rare cancers: an urgent need for policy*. European Parliament Brussels: FACE.

<sup>52</sup> [http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/cancer/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/cancer/index_en.html)

<sup>53</sup> [http://www.cancer.be/images/publicaties/de-stichting-en-haar-diensten/jaarverslag\\_2010.pdf](http://www.cancer.be/images/publicaties/de-stichting-en-haar-diensten/jaarverslag_2010.pdf)

<sup>54</sup> [http://www.cancer.be/images/publicaties/de-stichting-en-haar-diensten/8.1\\_ra\\_2008\\_nl\\_jaarverslag\\_2008.pdf](http://www.cancer.be/images/publicaties/de-stichting-en-haar-diensten/8.1_ra_2008_nl_jaarverslag_2008.pdf)

<sup>55</sup> <http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/Files/Folder/BrochureFondsNL%2016%2011%202010.pdf>

<sup>56</sup> [http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05\\_Pictures\\_documents\\_and\\_external\\_sites/09\\_Publications/PUB\\_2067\\_Jaarverslag2010.pdf.pdf](http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05_Pictures_documents_and_external_sites/09_Publications/PUB_2067_Jaarverslag2010.pdf.pdf)

<sup>57</sup> [http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05\\_Pictures\\_documents\\_and\\_external\\_sites/17\\_Jaarverslagen/KBS\\_JAAR2009\\_NL\\_LR.pdf](http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05_Pictures_documents_and_external_sites/17_Jaarverslagen/KBS_JAAR2009_NL_LR.pdf)

<sup>58</sup> [http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05\\_Pictures\\_documents\\_and\\_external\\_sites/09\\_Publications/Brochure%20fonsen%20NL%202008.pdf](http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05_Pictures_documents_and_external_sites/09_Publications/Brochure%20fonsen%20NL%202008.pdf)

<sup>59</sup> <http://www.ffmi.eu>

<sup>60</sup> <http://www.kuleuven.be/industrieelonderzoeksfonds/>

<sup>61</sup> <http://www.grensregio.eu/interreg/>

<sup>62</sup> <http://www.kuleuven.be/mecenaat/>



Omdat niemand kanker verdient

Vlaamse Liga tegen Kanker  
Koningsstraat 217  
1210 Brussel  
Telefoon: 02 227 69 69 • Fax: 02 223 22 00  
E-mail: [vl.liga@tegenkanker.be](mailto:vl.liga@tegenkanker.be)  
[www.tegenkanker.be](http://www.tegenkanker.be)