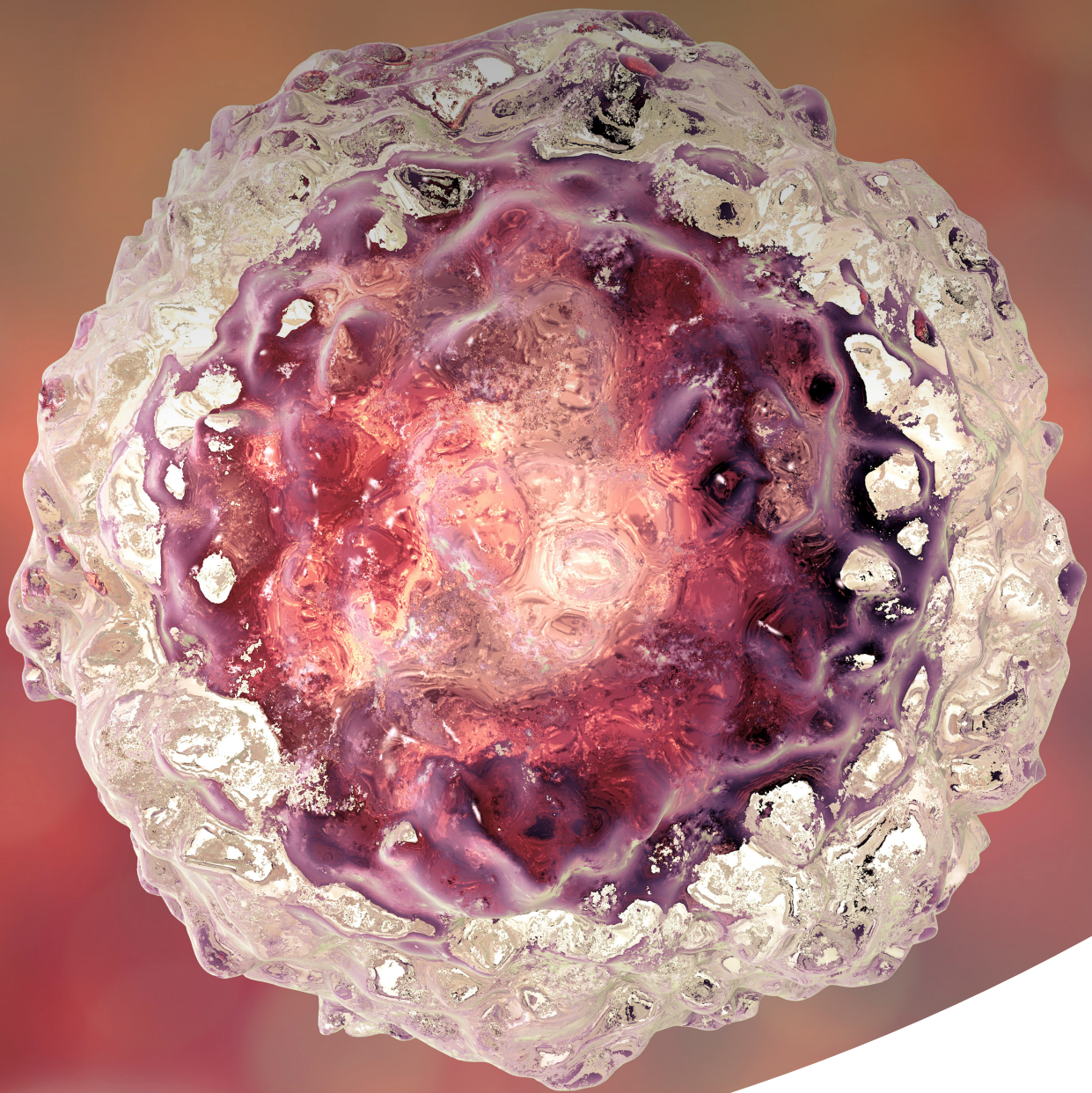


Programma Pluripotent Stamcelonderzoek



Programma Pluripotent Stamcelonderzoek

December 2019



Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie
Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.





ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Pluripotent Stamcelonderzoek kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail tas@zonmw.nl of telefoon 070 3495216.

Auteurs: Jacqueline Selhorst en Karien de Rooij
Datum: 19/12/2019/TO

ZonMw
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Tel. 070 349 51 11
www.zonmw.nl
 info@zonmw.nl

Sociale media

-  www.facebook.com/zonmwNL
-  www.twitter.com/zonmw
-  www.linkedin.com/company/zonmw
-  www.youtube.com/ZonMwTV

Inhoud

1	Inleiding.....	4
2	Doelstelling en afbakening.....	5
2.1	Hoofdpijnen.....	5
2.2	Kaders.....	5
3	Management en organisatie.....	6
3.1	Opdrachtgever.....	6
3.2	ZonMw.....	6
3.3	Programmabureau.....	6
3.4.	Programmacommissie pluripotent Stamcelonderzoek.....	6
4	Uitvoering.....	7
4.1	Programmering.....	7
4.2	Internationale samenwerking.....	8
4.3	ELSI.....	9
4.4	Beoordeling.....	10
4.5	Prioritering en honorering.....	10
4.6	Algemene voorwaarden.....	10
4.7	Participatie.....	11
4.8	Diversiteit.....	11
4.9	Toegang tot data.....	11
5	Voortgangsbewaking en evaluatie.....	11
5.1	Voortgang projecten.....	11
5.2	Gebruikerscommissie.....	11
5.3	Voortgang van het programma.....	12
5.4	Evaluatie.....	12
6	Communicatie en implementatie.....	12
7	Financiële omvang en meerjarenraming.....	14

Bijlagen

Bijlage A	Opdrachtbrief	15
Bijlage B	Programmabegroting	19

1 Inleiding

Het ministerie van VWS heeft ZonMw gevraagd om een programmavoorstel met de uitwerking van de opdracht op het gebied van pluripotent stamcelonderzoek voor ernstige erfelijke ziekten. Zoals vermeld in de opdrachtbrief van 21 juni 2019 (1459639-185390-PG, bijlage A) wil het kabinet inzetten op alternatieven voor onderzoek met embryo's met als doel om kennis op te leveren ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Deze opdracht komt voort uit het regeerakkoord 2017-2021. Naar aanleiding van dit onderdeel in het regeerakkoord heeft ZonMw een verkenning geschreven over de mogelijkheden van medisch-wetenschappelijk stamcelonderzoek naar het voorkomen van ernstige erfelijke ziekten. Dit is in november 2018 aan het ministerie van VWS aangeboden (kenmerk [2018/24542/ZONMW](#)).

Pluripotente stamcellen zijn cellen die zich kunnen delen en alle gespecialiseerde celtypen in het menselijk lichaam kunnen vormen. Zij kunnen voor onderzoek verkregen worden uit embryo's (embryonale stamcellen, ES). Maar onderzoekers kunnen ook volwassen lichaamscellen herprogrammeren en terugbrengen in het stadium van pluripotente stamcellen, de zogenaamde geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). In dit programma gaat het om beide typen pluripotente stamcellen, op basis waarvan mini-organen (organoïden) en kunstmatige embryomodellen ontwikkeld kunnen worden. De kunstmatige embryomodellen zijn in eerste instantie vergelijkbaar met embryo's van 5-8 dagen na de bevruchting. In een later stadium kunnen mogelijk vroegere (niet-levensvatbare) embryomodellen ontwikkeld worden.

Pluripotente stamcellen kunnen breed toegepast worden in het onderzoek naar ziektemechanismen. Dit kan bijvoorbeeld door een vergelijking te maken tussen de iPS van gezonde personen met iPS afkomstig van patiënten met erfelijke aandoeningen. Ze kunnen ook gebruikt worden om de effecten van (zowel bestaande als nieuwe) geneesmiddelen te onderzoeken en zo een 'op maat gemaakte behandeling' van de patiënt mogelijk te maken. Voor sommige (erfelijke) aandoeningen wordt gewerkt aan cel- en gentherapie met behulp van iPS. Nederland heeft op dit gebied een goede uitgangspositie, maar dreigt in de internationale concurrentie achter te gaan lopen.

Geen van de (nieuwe) modellen kan erfelijke ziekten voorkomen. Erfelijke ziekten ontstaan immers doordat afwijkingen in het DNA (mutaties) via eicellen of zaadcellen (de 'kiembaan') doorgegeven worden aan het nageslacht. De modellen kunnen inzicht geven in het mechanisme van erfelijke ziekten en voor nieuwe therapieën ter voorkoming of behandeling van symptomen.

Het onderzoek met iPS en embryonale modellen is veelbelovend voor patiënten, waaronder mensen die lijden aan ernstige erfelijke aandoeningen. Nederland heeft met de recente embryo-modellen een nieuwe onderzoeksmethode opgezet, die internationaal van betekenis kan zijn. Stimulering van onderzoek met pluripotente stamcellen is gewenst vanwege de mogelijkheden voor patiënten en om internationaal een goede wetenschappelijke positie te behouden.

2 Doelstelling en afbakening

De doelstelling van het programma is om met behulp van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen:

1. alternatieve modelsystemen te ontwikkelen voor humane embryo's;
2. kennis te ontwikkelen voor de behandeling van ernstige erfelijke ziekten;
3. Nederland een leidende rol te laten spelen in dit internationale wetenschappelijke veld.

2.1 Hoofdlijnen

Het onderzoek wordt uitgezet in twee hoofdlijnen:

1. De ontwikkeling van een breed scala aan
 - a. iPS-cellijnen;
 - b. iPS-organoïdenvoor onderzoek naar ernstige erfelijke ziekten.
2. Verdere ontwikkeling van alternatieve embryomodellen, te weten:
 - a. blastoïden;
 - b. gastruloïden;
 - c. iPS-gameten en daaruit ontstane niet-levensvatbare embryo's.

De resultaten aan het einde van het programma zijn:

1. Er is een significante stap gezet in de richting van humane modelsystemen voor embryo's zoals gepresenteerd onder hoofdlijn 2, namelijk blastoïden, gastruloïden en niet-levensvatbare embryo's uit iPS-gameten;
2. Het onderzoek onder hoofdlijn 1 heeft impact op de behandeling van patiënten met ernstige erfelijke ziekten;
3. Nederland speelt mee in de voorhoede van dit internationale wetenschappelijke veld.

Hoofdlijn één van het programma is gericht op onderzoek naar ernstige erfelijke ziekten. Hierbij gaat ZonMw uit van onderzoek naar mono-genetische aandoeningen. De verwachting is dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten in het ziektemechanisme van verschillende ernstige erfelijke ziekten en tot aanwijzingen voor nieuwe behandelingen. Ook kunnen de (i)PS-cellijnen, organoïden en embryomodellen gebruikt worden om geneesmiddelen en bijvoorbeeld voedingssupplementen te testen. Het voordeel van alle (i)PS-modellen is een potentiële vermindering van proefdiermodellen en het bevorderen van de ontwikkeling van humane modellen die een betere voorspellende waarde hebben voor patiënten. Dit past bij het kabinetsbeleid inzake Transitie Proefdiervrije Innovaties.

In de tweede hoofdlijn van het programma zullen humane embryomodellen ontwikkeld worden voor onderzoek naar embryonale ontwikkeling. Dit betreft de hierboven genoemde modellen, maar mogelijk is deze opsomming niet volledig en worden in de loop van het programma andere embryo-achtige structuren ontwikkeld. Indien na ethisch onderzoek blijkt dat vanuit lijn 2c. ook de stap naar het kweken van embryo's uit iPS-gameten gezet kan worden, kan ook vroegere embryonale ontwikkeling bestudeerd worden. Dit betreft dan niet-levensvatbare embryo's. Deze onderzoekslijn kan met beide type pluripotente stamcellen worden opgezet. In de toekomst kan dit mogelijk een alternatief bieden voor onderzoek met humane embryo's.

2.2 Kaders

Het programma wordt uitgevoerd binnen de Nederlandse wettelijke kaders. Specifiek voor dit programma is de Embryowet van belang. Als afbakening geldt dat het onderzoek naar humane embryomodellen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek is. Dat betekent dat het onderzoek zich niet mag richten op reproductieve toepassingen van embryo-achtige entiteiten.

Voor het onderzoek binnen hoofdlijn 2 geldt een tweede afbakening. Dit onderzoek bevindt zich nog in een fundamentele fase. De stap naar het ontwikkelen van humane embryomodellen moet dus nog gemaakt worden. Dit onderzoek roept morele vragen op waarvoor dan ook eerst ethisch onderzoek binnen dit programma uitgezet zal worden. Dit geldt met name voor hoofdlijn 2c gericht op de ontwikkeling van gameten uit pluripotente stamcellen en daaruit ontstane niet-levensvatbare embryo's. De resultaten van ethisch onderzoek zijn leidend voor de voortgang en richting van het biomedisch en celbiologisch onderzoek in deze hoofdlijn. Dat betekent concreet dat onderzoekslijn 2c vooralsnog

beperkt is tot het ontwikkelen van menselijke geslachtscellen uit (i)PS-cellen. Het is in de huidige fase nog niet de bedoeling om op basis van deze (i)PS-geslachtscellen over te gaan tot het maken van niet-levensvatbare embryo's. Het ELSI (Ethical Legal Social Issues) onderzoek moet richting geven voor de ethische, juridische en maatschappelijke aanvaardbaarheid van deze stap. De resultaten van het ELSI-onderzoek zullen voorgelegd worden aan het ministerie van VWS ter overweging of het onderzoek naar het vormen van niet-levensvatbare embryo's ingezet kan gaan worden (zie hoofdstuk 4 voor opzet uitvoering ELSI-onderzoek).

3 Management en organisatie

3.1 Opdrachtgever

De opdrachtgever van het programma is het ministerie van VWS. Het ministerie van VWS heeft ZonMw in haar opdrachtbrief gevraagd om te komen tot een programmavoorstel. In de opdrachtbrief (zie bijlage A) zijn de doelstellingen en randvoorwaarden gesteld voor het programma.

3.2 ZonMw

Het ZonMw-bestuur is het hoogste orgaan binnen ZonMw en draagt de bestuurlijke en bestuursrechtelijke eindverantwoordelijkheid voor de uitvoering en coördinatie van het programma en legt periodiek verantwoording af aan de opdrachtgever (zie hoofdstuk 5: Voortgangsbewaking en evaluatie).

3.3 Programmabureau

De dagelijkse uitvoering van het programma berust bij het ZonMw-programmabureau bestaande uit het clusterhoofd, die leiding geeft aan meerdere programmamanagers en programmasecretarissen. Verdere ondersteuning bestaat uit clusterondersteuning en communicatie- en implementatiemedewerkers.

De taken van het programmabureau houden in:

- Het bureau draagt zorg voor en coördineert de dagelijkse uitvoering van het programma;
- Het bureau draagt zorg voor en coördineert alle programma- en overige werkzaamheden ter ondersteuning van de programmacommissie;
- Het bureau draagt zorg voor de communicatie en implementatie van het programma;
- Het bureau onderhoudt in opdracht van de programmacommissie de contacten met de projectleiders van gefinancierde projecten;
- Het bureau houdt de programmacommissie Pluripotent Stamcelonderzoek proactief op de hoogte van relevante ontwikkelingen die van invloed kunnen zijn op het programma en doet concreet voorstellen indien nodig geacht;
- Het vormgeven van een (i)PS specifiek netwerk waar binnen uitwisseling van relevante (internationale) ontwikkelingen met en tussen verschillende partijen mogelijk is.

3.4. Programmacommissie pluripotent Stamcelonderzoek

Overeenkomstig het 'bestuursreglement ZonMw 2019' en ZonMw-procedures worden programmacommissies ingesteld om inhoudelijke sturing te geven aan het programma¹. De leden van de commissie hebben bijvoorbeeld expertise op het gebied van stamcelonderzoek, klinisch onderzoek, translationeel onderzoek, patiëntenparticipatie, ethiek, juridische aspecten, consortiumvorming en erfelijke aandoeningen.

Een vertegenwoordiger van het ministerie van VWS neemt als waarnemer in de commissie plaats. Bij de samenstelling van de programmacommissie wordt de code persoonlijke belangen van ZonMw

¹ Het Bestuursreglement ZonMw 2019; het bestuursreglement van de organisatie Zorg Onderzoek Nederland, tevens domeinreglement van het NWO domein Medische Wetenschappen, tevens bestuursreglement van het samenwerkingsverband ZonMw omvat de regels over de werkwijze van het bestuur, regels over de instelling, samenstelling en werkwijze van programmacommissies, subcommissies en werkgroepen en regels over de taken en bevoegdheden van de directeur.

toegepast². De leden van de commissie worden voor een bepaalde tijd aangesteld. Indien in de looptijd van het programma blijkt dat benodigde expertise ontbreekt, kan de samenstelling van de programmacommissie in de komende jaren veranderen. Steeds zal hierbij gewaarborgd blijven dat de programmacommissie voldoende expertise beschikbaar heeft om aanvragen te kunnen beoordelen.

Conform het ZonMw-Bestuursreglement bestaat, waar nodig, de mogelijkheid voor het uitnodigen van additionele experts of ervaringsdeskundigen in de vorm van werkgroepen. De experts participeren op persoonlijke titel, zonder last of ruggespraak, en zijn gehouden aan de Code Persoonlijke belangen van ZonMw².

De taken van de commissie houden in:

- ten uitvoer brengen van het programma volgens het goedgekeurde programmavoorstel en de jaarplannen. Hierbij dienen de doelstellingen van het programma, de eenheid en de samenhang binnen het programma te worden bewaakt;
- uitzetten van oproepen voor het indienen van aanvragen die kunnen bijdragen aan de doelstellingen van het programma;
- beoordelen van de aanvragen op verschillende criteria conform de doelstellingen van het programma;
- prioriteren van de aanvragen en ter honorering voorleggen aan het ZonMw-bestuur.
- signaleren van ontwikkelingen die van belang zijn voor het programma, en waar nodig advies uitbrengen naar het ZonMw-bestuur;
- bewaken van de voortgang en evaluatie van de gehonoreerde projecten op grond van de voortgangsrapportage en het eindverslag. Daarnaast mogelijk via mondelinge voortgangsrapportage van de projecten;
- bewaken van de voortgang van het programma en het ZonMw-bestuur hiervan op de hoogte houden.

4 Uitvoering

In dit hoofdstuk wordt de opzet en de uitvoering van het programma beschreven. Het programma heeft een looptijd van acht jaar. Bij de programmering wordt een verdeling van projectgelden gehanteerd waarbij minstens 40% voor hoofdlijn 2 beschikbaar komt.

4.1 Programmering

Binnen het programma zullen voor beide hoofdlijnen verschillende type projecten worden gefinancierd, waaronder:

1. **multidisciplinaire consortia**
2. **kortlopende doorbraakprojecten**
3. **TOP-projecten**

Er wordt gestart met een subsidieronde voor onderzoek binnen multidisciplinaire consortia. Hiervoor zal ZonMw een open ronde organiseren. Indien in deze ronde op hoofdlijn 2 onvoldoende projecten gehonoreerd kunnen worden om de gestelde 40% projectgelden uit te zetten, dan zal hierop extra ingezet worden. Voorts zal het programma voor jonge onderzoekers de mogelijkheid bieden om een baanbrekend innovatief concept uit te werken. Hiervoor zal ZonMw een subsidieronde voor kortlopende doorbraakprojecten organiseren. Indien succesvol, kunnen deze doorbraakprojecten een vervolg krijgen in een groter TOP project. Deze ronde zal mogelijk ook open staan voor onderzoekers die nog niet eerder financiering binnen het programma hebben ontvangen.

Er zijn ook mogelijkheden voor internationale samenwerking binnen dit programma conform de derde doelstelling van het programma, namelijk Nederland een leidende rol te laten spelen in het internationale wetenschappelijke veld. Dit punt sluit aan bij het beleidsspeerpunt internationaal van ZonMw en wordt verder toegelicht in hoofdstuk 4.2.

² Code Persoonlijke belangen ZonMw (Juli 2019), te downloaden via de [website](#) van ZonMw

ad 1.

Multidisciplinaire consortia zijn grote projecten van maximaal 3,5 miljoen euro met een looptijd van zes jaar. Binnen de projecten vindt multidisciplinaire samenwerking plaats waarin onderzoekers van verschillende kennisinstellingen en met expertise op het gebied van o.a. erfelijke ziekten, celbiologie, klinisch onderzoek en sociale wetenschappen deelnemen.

ad 2.

Doorbraakprojecten zijn projecten met een maximaal budget van 150.000 euro en een looptijd van 18 maanden. Deze projecten hebben als doel om baanbrekend en risicovol onderzoek uit te voeren. Dit onderzoek kan leiden tot nieuwe onderzoekslijnen en oplossingsrichtingen met potentieel grote klinische impact. De doorbraakprojecten kunnen ingediend worden door onderzoekers in een vroeg stadium van hun wetenschappelijke carrière.

ad. 3

Als vervolg op de doorbraakprojecten zal een ronde TOP-projecten (max 700.000 euro met een looptijd van vier jaar) georganiseerd worden. TOP-projecten zijn bedoeld voor het opzetten van een innovatieve onderzoekslijn om een proof of concept uit te werken. In de TOP-projecten kunnen o.a. de resultaten van doorbraakprojecten verder vorm gegeven worden.

De subsidierondes worden via open of bottom-up aanpak georganiseerd. Wanneer op basis van de voortgang van het programma een zekere mate van sturing door aandachtspunten of thema gewenst is, kan de programmacommissie besluiten om onderwerpen te selecteren en kiezen voor bottom-up of top-down ronde.

Onderzoekers, zorgprofessionals en patiëntenorganisaties kunnen projectvoorstellen in gezamenlijkheid opstellen. De projecten worden uitgevoerd in Nederlandse kennisinstellingen. Het programma stimuleert daarnaast het opdoen van kennis en ervaring op het gebied van pluripotent stamcelonderzoek in het buitenland. Projectleiders kunnen daarvoor een deel van het projectbudget besteden. De specifieke voorwaarden worden in de subsidieronden beschreven. De resultaten van het gefinancierde onderzoek dienen ten goede te komen aan de Nederlandse samenleving.

Uitgewerkte aanvragen worden voor kwaliteit beoordeeld door (inter-)nationale referenten. De commissie beoordeelt de aanvragen, mede op basis van referentenoordelen, op kwaliteit en relevantie conform de doelstellingen van het programma.

4.2 Internationale samenwerking

Nederland heeft een goede uitgangspositie voor het zeer competitieve terrein van stamcelonderzoek en erfelijke ziekten, maar ook andere landen investeren momenteel in dit veelbelovende onderzoek. Om aan te sluiten bij internationale ontwikkelingen worden de volgende actielijnen uitgezet:

1. Binnen de consortia en in de projecten wordt gestimuleerd om (jonge) onderzoekers voor een periode naar een instituut in het buitenland te laten gaan om daar werkervaring op te doen en nieuwe technieken aan te leren. Hiervoor moeten onderzoekers binnen de projecten budget vrijmaken.
2. Er is programmabudget voor internationale activiteiten. Gedurende de looptijd van het programma wordt in samenspraak met de programmacommissie besloten hoe deze middelen verdeeld worden. Het is een mogelijkheid om aan te sluiten bij een ERA-net, een European Research Area Network, netwerksubsidies te vergeven of internationale infrastructuren op te zetten.

ZonMw is betrokken bij een aantal ERA-netten, waarvan E-Rare en ERA PerMed de meeste raakvlakken hebben met het voorliggende programma. Het ERA-net financieringsinstrument van de Europese Commissie is specifiek voor ministeries en onderzoek financiers om een gezamenlijke onderzoeksagenda vorm te geven. Op specifieke gebieden worden personele en financiële middelen gebundeld. Nationale financiers van medisch onderzoek, waaronder ZonMw, zorgen voor de financiering van de 'eigen onderzoekers' binnen een internationale subsidieronde. De procedures voor een subsidieronde in internationale consortia worden opgesteld in overleg met alle aan de ronde

deelnemende partners. Dit is maatwerk en het resultaat van onderhandeling. Vaak worden workshops georganiseerd met stakeholders uit wetenschap, bedrijfsleven, overheid, kliniek en patiënten vertegenwoordiging om tot een subsidieonderwerp te komen. Het programma zal de ontwikkelingen binnen de ERA-netten volgen en zo mogelijk aansluiten.

4.3 ELSI

Ontwikkelingen in de medische technologie kunnen morele dilemma's opwerpen. Dat geldt evenzeer voor het stamcelonderzoek en specifiek voor de ontwikkeling van embryomodellen. Als maatschappij bepalen we welke nieuwe technische mogelijkheden daadwerkelijk gebruikt kunnen worden in de patiëntenzorg. Door de betrokkenen rondom het programma – in wetenschap, beleid en politiek – bewust te maken van de ethische, juridische, filosofische en maatschappelijke vraagstukken die spelen, worden zij in staat gesteld om een afweging te maken van de verschillende mogelijkheden om voor de samenleving verantwoorde keuzes te maken voor de toepassing van resultaten uit het stamcel onderzoeksveld.

Binnen het programma is daarom ook specifiek aandacht voor ethische, maatschappelijke en juridische vraagstukken, gericht op wetenschappers/onderzoekers³. Door samenwerking tussen verschillende wetenschappelijke disciplines en maatschappelijke partijen worden deze vraagstukken op verschillend niveau (programma/project) vorm gegeven. Daarbij wordt aansluiting gezocht bij bestaande structuren waaronder de ELSI-servicedesk ([zie website](#)). Deze helpdesk is recent opgericht om onderzoekers, professionals, ethici, juristen, beleidsadviseurs, patiënten en patiëntvertegenwoordigers te helpen om problemen op het gebied van ELSI aan te pakken door informatie en advies beschikbaar te stellen. De projectleiders worden op verschillende momenten gewezen op deze helpdesk bijvoorbeeld tijdens startbijeenkomsten en gebruikerscommissies.

In dit programma worden de consortia en TOP-projecten verzocht om een sociaal wetenschapper te betrekken bij het opstellen van de aanvraag en het uitvoeren van het onderzoek. De betrokken sociaal wetenschappers van elk consortium/TOP-project vormen een werkgroep en inventariseren en analyseren de vragen die gedurende het onderzoek naar voren komen. Mogelijk wordt de werkgroep aangevuld met relevante leden buiten de projecten, bijvoorbeeld een vertegenwoordiger van ELSI-servicedesk. De werkgroep rapporteert aan de programmacommissie. De programmacommissie prioriteert gedurende de looptijd van het programma de vragen om te bepalen welke nader onderzocht dienen worden. Hiervoor stelt de commissie een plan van aanpak met richtlijnen op. Voor dit onderzoek is een apart budget beschikbaar (zie hoofdstuk 7 en bijlage B).

Om samenwerking met het ZonMw-programma Ethiek en Gezondheid en het NWO-SGW programma Maatschappelijk Verantwoord Innoveren te borgen wordt beoogd om enkele leden van deze commissies zitting te laten nemen in de programmacommissie. Deze leden leggen de verbinding tussen de programma's, specifiek wat betreft projecten op het gebied van stamcelonderzoek en ethiek. Vanuit het programma Ethiek en Gezondheid betreft dit specifiek het project "Synthetic embryos; an ethical reflection" van dr. W.J. Dondorp en prof. dr. G. de Wert (Universiteit Maastricht). Dit project is in 2018 gestart en heeft een looptijd van vier jaar. De onderzoeksvragen en voorlopige resultaten uit dit project zijn relevant voor het programma Pluripotent Stamcelonderzoek. De programmacommissie zal ook de resultaten van de evaluatie van de Embryowet en de recent gestarte maatschappelijke dialoog over speciaal kweken meenemen in de prioritering van vraagstukken.

ELSI en hoofdlijnen

Voor hoofdlijn 1 geldt dat er al veel literatuur beschikbaar is. De behoefte om daar apart ELSI-onderzoek uit te zetten lijkt minder urgent. Voor vragen zoals op welke manier nieuwe iPS-cellijnen en organoïden beheerd moeten worden en op welke manier commercialisatie kan plaatsvinden, kunnen onderzoekers terecht bij de ELSI-servicedesk. Om maatschappelijk verantwoord innoveren te bevorderen worden onderzoekers gestimuleerd om een sociaal wetenschapper te betrekken in het project zoals hierboven beschreven.

³ Hier onder de noemer ELSI (Ethical Legal Social Issues), maar omvat o.a. ook Maatschappelijk Verantwoord Innoveren (MVI), *Responsible Research and Innovation* (RRI) en *Science and Technology studies* (STS).

Het onderzoek naar embryomodellen in hoofdlijn 2 bevindt zich nog in een fundamentele fase van onderzoek. Het onderzoek richt zich o.a. op de stap om menselijke embryomodellen te maken. Het ELSI-onderzoek moet daarom parallel lopen met het biomedische en celbiologische onderzoek. Dit geldt met name voor hoofdlijn 2c, waarbij geslachtscellen uit iPS worden gemaakt, die dusdanig genetisch aangepast zijn dat een embryo dat daaruit ontstaat niet-levensvatbaar is. Zoals in hoofdstuk 2 is beschreven kan de stap naar het vormen van een niet-levensvatbaar embryo pas gemaakt worden als ELSI-onderzoek is uitgevoerd en er op basis van de resultaten in afstemming met het ministerie van VWS goedkeuring voor vervolg is. Voor stimulering van dit onderzoek wordt bij start van het programma een subsidieronde uitgezet. Het onderzoek zal zich richten op de morele overwegingen die een rol spelen bij het vormen van niet-levensvatbare embryo's. De vraagstelling wordt in overleg met VWS voor de subsidieronde nader uitgewerkt. De resultaten en de betekenis worden meegenomen in de verdere ontwikkeling van het programma.

Binnen de multidisciplinaire consortia van beide hoofdlijnen dient budget (100.000-300.000 euro) gereserveerd te worden voor ELSI ondersteuning. Daarnaast is in de programmabegroting voor de hierboven genoemde activiteiten apart budget gereserveerd (500.000 euro). Mocht blijken dat er aanvullende middelen nodig zijn dan kan dat uit projectmiddelen worden gefinancierd. De kosten en activiteiten van de werkgroep ethiek wordt uit beheer- en CIP-middelen (Communicatie en Implementatie) betaald.

4.4 Beoordeling

ZonMw kent een procedure voor de beoordeling van projectideeën en subsidieaanvragen die in principe voor alle ZonMw-programma's geldt (zie [procedures ZonMw](#)). De procedures voor projectideeën en subsidieaanvragen binnen het voorliggende programma sluiten hierop aan. In specifieke gevallen kan ervoor worden gekozen om een verkorte procedure te volgen zonder daarbij concessies te doen aan de gestelde eisen voor zorgvuldigheid. Per ronde wordt de uitwerking van de voorwaarden, criteria en prioritering beschreven in de oproep. Op basis van de ervaringen uit de rondes worden de voorwaarden, criteria en prioritering aangepast om in volgende rondes de beste en meest kansrijke voorstellen te kunnen binnenhalen en honoreren.

Het belangrijkste selectiecriteria voor de onderzoeksvoorstellen voor dit nieuwe programma is dat zij een bijdrage leveren aan de doelstellingen van het programma.

4.5 Prioritering en honorering

Per ronde wordt in de oproep de weging van relevantie en kwaliteit beschreven. Bij de algemene prioriteitenstelling op grond van relevantie en kwaliteit, zullen ook specifieke programma gerelateerde relevantiecriteria worden meegenomen. Daarnaast is het mogelijk om per subsidieronde specifieke prioriteiten vast te stellen welke bij de start van een ronde bekend gemaakt worden.

Of een honoreerbare aanvraag wordt toegekend hangt af van het beschikbare budget en de plaats in de prioriteitsvolgorde. Een lage positie in de prioriteitsvolgorde is voldoende afwijzingsgrond onder verwijzing naar de relatief zwakkere punten van relevantie en kwaliteit. Bij twee of meer hoog scorende voorstellen over hetzelfde onderwerp kan er worden besloten slechts één te honoreren. Er kan een evenwichtige spreiding van het totale beschikbare subsidie budget over verschillende relevante aandachtsgebieden als aanvullende afwegingsgrond worden toegepast. Dit kan betekenen dat een voorstel met een goede beoordeling niet wordt gehonoreerd als er binnen hetzelfde aandachtsgebied in een eerdere ronde al een soortgelijk voorstel is gehonoreerd dan wel in de lopende ronde wordt gehonoreerd.

Indien een project in aanmerking komt voor honorering wordt de begroting beoordeeld. Het oordeel van de referenten en commissieleden over het aangevraagde budget wordt daarin ook meegenomen. Vervolgens wordt het subsidiebedrag vastgesteld.

4.6 Algemene voorwaarden

Naast de algemene [Subsidievoorwaarden](#) en subsidiebepalingen van ZonMw dienen alle subsidieaanvragen in overeenstemming te zijn met programma specifieke voorwaarden. Per ronde wordt bepaald wat de maximale looptijd en het beschikbare budget voor projecten zal zijn. De looptijd en het budget dienen realistisch en goed onderbouwd te zijn. In de projecten wordt specifiek aandacht

gevraagd voor diversiteit en patiënten participatie. De gegevens die worden verzameld in de projecten moeten voldoen aan de vereisten zoals opgesteld door ZonMw.

4.7 Participatie

Het succes van het programma is niet alleen afhankelijk van de wetenschappelijke kwaliteit, maar ook van de mate waarin het onderzoek aansluit bij de verwachtingen, wensen en situatie van patiënten. Deelname van patiënten(vertegenwoordigers) is daarom een essentieel onderdeel van het programma. Onderzoekers wordt gevraagd (eind)gebruikers⁴ te betrekken bij het opstellen van het onderzoeksvoorstel om te helpen bij het scherp krijgen van de onderzoeksvraag, het inzichtelijk krijgen van de maatschappelijke relevantie en/of bij het vertalen van de resultaten naar concrete acties. Hierbij geldt voor de onderzoekers het ‘pas toe of leg uit’ principe. Daarnaast kan een vertegenwoordiger deelnemen aan de gebruikerscommissie van een project. Tevens zal in de programmacommissie een patiëntenvertegenwoordiger deelnemen.

4.8 Diversiteit

‘Diversiteit’ is een paraplu begrip. Het omvat de verschillen tussen of binnen specifieke populaties mannen en vrouwen, etnische groepen, leeftijdsgroepen en patiëntgroepen. Verschillen kunnen tot uiting komen in uiteenlopende ziektepatronen, zowel wat betreft symptomen, kans op ziekte als risicofactoren. Maar ook in de beleving en verwoording van gezondheidsproblemen. Differentiatie en flexibiliteit zijn dus nodig in preventie, diagnostiek en behandeling. ZonMw stimuleert onderzoekers, hulpverleners en beleidsmakers aandacht te besteden aan al deze verschillen o.a. door in subsidie aanvragen en de instelling van gebruikerscommissies specifiek te vragen op welke manier met diversiteit wordt rekening gehouden.

4.9 Toegang tot data

ZonMw stimuleert datamanagement binnen de projecten door de onderzoeksinstellingen. Datamanagement is een werkwijze die ertoe moet leiden dat ZonMw-projecten dataverzamelingen opleveren die vindbaar, toegankelijk, uitwisselbaar en duurzaam opgeslagen zijn. Subsidieaanvragers en -ontvangers moeten daarvoor een datamanagementplan opstellen. Hiermee wordt invulling gegeven aan de ZonMw-subsidiebepaling artikel 19. Deze bepaling sluit onder andere aan bij het EU-programma Horizon Europe.

5 Voortgangsbewaking en evaluatie

5.1 Voortgang projecten

Alle lopende en afgeronde projecten worden gevolgd op de voor ZonMw gebruikelijke systematiek met behulp van voortgangs- en eindrapportages. Samengevat wordt de voortgang en evaluatie van de gehonoreerde projecten door de commissie bewaakt op grond van voortgangsrapportage halverwege de looptijd van het project en eindrapportage bij afsluiting van het project. Bij start van een ronde wordt bepaald of de standaard ZonMw-systematiek wordt gevolgd of dat er specifieke eisen gesteld moeten worden. Zo kan er besloten worden om voor grote (multidisciplinaire) projecten een gebruikerscommissie in te stellen en/of projectleiders een mondelinge voortgangsrapportage te laten doen in aanwezigheid van (een afvaardiging van) de commissie en de overige projectleiders. De projectleider kan bij onvoldoende voortgang of nieuwe wetenschappelijke inzichten geadviseerd worden om het project bij te stellen of in het uiterste geval (indien ongeoorloofd wordt afgeweken van het projectvoorstel) kan besloten worden tot beëindiging van de subsidie en/of terugvordering daarvan.

5.2 Gebruikerscommissie

Voor gefinancierde projecten geldt dat voor aanvang van ieder gefinancierd project een specifieke gebruikerscommissie moet worden geïnstalleerd om het behalen van de doelstellingen van het project, kansen voor impact en implementatie van de projectresultaten te bevorderen. De projectleider stelt, in overleg met ZonMw, een gebruikerscommissie samen. Deze commissie wordt gevormd door

⁴ (Eind)gebruikers zijn beschreven in de [Taak en werkwijze](#).

de projectleider/onderzoeker(s), potentiële gebruikers, en andere personen die geacht mogen worden inzicht te hebben in en/of belang te hebben bij de gebruiks- en toepassingsmogelijkheden van de resultaten van het onderzoek. De projectleider fungeert als voorzitter. De gebruikerscommissie vergadert minimaal één keer per jaar. De bijeenkomsten vinden bij voorkeur plaats in het instituut waar het desbetreffende project wordt uitgevoerd.

Door het instellen van een gebruikerscommissie wordt een platform gecreëerd waarbij interactie tussen onderzoekers en eindgebruikers kan plaatsvinden. De gebruikerscommissie maakt enerzijds uitwisseling van kennis mogelijk en levert anderzijds een aanzienlijke bijdrage aan het gebruik/implementatie van de resultaten, daar potentiële gebruikers vroegtijdig betrokken worden en hun wensen kenbaar kunnen maken. Hiermee kan het onderzoek beter op de wensen van de praktijk afgestemd worden.

5.3 Voortgang van het programma

Het ministerie van VWS en eventuele toekomstige medefinanciers van het programma worden op de hoogte gehouden van de voortgang conform de werkafspraken VWS, NWO en ZonMw. Dit betreft de volgende rapportages:

- Jaarplan: het jaarplan beschrijft op hoofdlijnen de activiteiten en ontwikkelingen voor het komende jaar. Dit jaarplan wordt (in verkorte vorm) opgenomen in het ZonMw brede jaarplan.
- Jaarverslag: in het jaarverslag wordt een overzicht gegeven van de uitgevoerde activiteiten en behaalde resultaten van het programma. De rapportage van de resultaten zal zich richten op de opbrengsten van het programma. Tevens kan worden aangegeven wat de praktische ervaringen zijn die stimulerend of remmend werken op de doelstellingen van het programma. Dit jaarverslag wordt (in verkorte vorm) opgenomen in het ZonMw-brede jaarplan.
- De voortgang van het programma wordt besproken in de programmacommissie en de programmacommissie Translationeel Onderzoek. Beide commissies kunnen aan ZonMw advies uitbrengen over de koers die het programma zou kunnen/moeten volgen.

5.4 Evaluatie

In 2024 zal een tussentijdse evaluatie van het programma plaatsvinden. De tussentijdse evaluatie wordt onder verantwoordelijkheid van de programmacommissie uitgevoerd. De evaluatie richt zich op het verbeteren van het programma, door middel van procesevaluatie en het inzichtelijk maken van de opbrengsten van projecten. De procesevaluatie toetst de gekozen wijze waarop het proces is begeleid in het licht van de programmadoelstellingen en in welke mate de doelstellingen van het programma tot dusver zijn bereikt. De uitwerking en uitvoering van de evaluatie zal plaats vinden in overleg met het ministerie van VWS en de programmacommissie.

6 Communicatie en implementatie

Voordat het programma van start gaat wordt er een Communicatie- en Implementatie Plan (CIP) opgesteld. In dit plan wordt een communicatiestrategie uitgewerkt die bijdraagt aan het realiseren van de programmadoelstellingen. Het programma bevat hiervoor een CIP-budget.

Focus van de communicatie- en implementatiestrategie komt te liggen op:

- Optimale participatie van patiënten/gebruikers bij de ontwikkeling, beoordeling en uitvoering van de projecten.
 - Zoals beschreven in hoofdstuk 5.2 wordt voor alle projecten een gebruikerscommissie ingesteld om de implementatie van de projectresultaten te bevorderen. ZonMw faciliteert op deze manier interactie tussen onderzoeker en eindgebruiker. De gebruikerscommissie maakt enerzijds uitwisseling van kennis mogelijk en levert anderzijds een aanzienlijke bijdrage aan het gebruik/implementatie van de resultaten, daar potentiële gebruikers vroegtijdig betrokken worden en hun wensen kenbaar kunnen maken. Hiermee kan het onderzoek beter op de wensen van de praktijk afgestemd worden.
 - Binnen de programmacommissie zal een vertegenwoordiger van patiënten met erfelijke ziekten zitting nemen. Om onderzoekers bewust te maken van de rol van

patiënten zal ZonMw dit onderwerp agenderen op verschillende bijeenkomsten die vanuit het programma georganiseerd zullen worden.

- Kennisoverdracht en educatie voor de ontwikkeling van medische producten, het registratietraject en IP. Om projectresultaten tot toepassing voor de patiënt te laten komen is meer specifieke kennis nodig dan de kennis voor fundamenteel onderzoek alleen. Onderzoekers moeten in een vroeg stadium zich bewust van zijn de mogelijkheden van toepassingen voor patiënten.
 - Tijdens bijeenkomsten zal aandacht worden gegeven aan de ontwikkeling van medische producten, het registratietraject en octrooien.
 - Daarnaast zal ZonMw regelmatig bijeenkomsten organiseren met de verschillende projectleiders, werkgroep ethiek en projectmedewerkers voor onderlinge uitwisseling van ervaringen en resultaten, waardoor kennisoverdracht zal worden bevorderd. Voor deze bijeenkomsten kunnen tevens (buitenlandse) experts worden uitgenodigd. Naast inhoudelijke onderwerpen zal ook communicatie een belangrijk onderwerp tijdens deze bijeenkomsten zijn. Voor zover mogelijk zal worden aangesloten bij bestaande bijeenkomsten om een zo groot mogelijk deel van de doelgroep te bereiken.
- De subsidies worden conform de ZonMw-subsidievoorwaarden toegekend aan onderzoekers verbonden aan Nederlandse kennisinstellingen. Het onderzoek bevindt zich grotendeels nog in een vroeg stadium van ontwikkeling waardoor interesse vanuit bedrijfsleven bij aanvang van de projecten matig zal zijn. Een deel van de projecten kan tot resultaten leiden die mogelijk door een onderneming verder ontwikkeld kunnen worden naar een concrete toepassing voor de patiënt. Het programmabureau en de programmacommissie monitoren de voortgang en de ontwikkelingsfase van het onderzoek. Binnen het programma zullen de mogelijkheden voor toepassing van resultaten worden geagendeerd, bijvoorbeeld tijdens projectleidersbijeenkomsten. Daarbij worden projectleiders gewezen op de Europese regels voor marktconforme afspraken (conform ZonMw-subsidievoorwaarden) en verzocht in die gevallen contact op te nemen met het betreffende kennistransferbureau. Voorts werkt ZonMw in samenwerking met NWO, NFU en VSNU uit op welke manier de regels voor Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren in de subsidievoorwaarden kan worden opgenomen.
- Zichtbaarheid en doorontwikkeling opbrengsten projecten
 - De projectleiders van de verschillende gehonoreerde projecten zullen worden verzocht een Verspreidings- en Implementatie Plan (VIP) op te stellen waarin ze aangeven hoe veelbelovende resultaten uit de projecten tot implementatie in de patiëntenzorg kunnen worden gebracht. In overleg met de projectleiders en instellingen worden voortgang en resultaten voor het voetlicht gebracht voor onderzoekers en een breder publiek. Na afloop van de projecten zullen de uitkomsten van de projecten, conform de subsidievoorwaarden van ZonMw, nog vijf jaar worden vervolgd.
- Samenwerking binnen en tussen de multidisciplinaire consortia om kennis en ervaring te delen.
- Interne communicatie
 - Naast afstemming met lopende programma's binnen ZonMw die raken aan het onderwerp van voorliggend programma (zoals Ethiek en Gezondheid, Fundamenteel Onderzoek, ERA-netten en Personalised Medicine) houden we ook andere collega's binnen ZonMw op de hoogte van de voortgang van het programma. Daar waar projecten ethische, politieke of bestuurlijke vraagstukken raken, licht het programmabureau het ZonMw-management en -bestuur op hoofdlijnen in.

7 Financiële omvang en meerjarenraming

In de opdrachtbrief van 21 juni 2019 (1459639-185390-PG, bijlage A) heeft het ministerie van VWS financiële middelen toegezegd voor een programma pluripotent stamcelonderzoek voor ernstige erfelijke ziekten met een looptijd van 8 jaar en met een budget van 35 miljoen euro. Hierbij is voor de projectgelden 60% beschikbaar voor hoofdlijn 1 en 40% voor hoofdlijn 2. Deze verdeling geldt in principe voor alle type projecten. Van het budget dat gereserveerd is voor hoofdlijn 2 is minimaal 500.000 euro beschikbaar voor ethische, juridische en maatschappelijke reflectie.

Voor de meerjarige raming zie bijlage B. In de begroting wordt aangegeven hoe de verdeling van de beschikbare middelen over de verschillende onderdelen van het programma, de communicatie- en implementatiekosten (CIP) en de kosten voor coördinatie en programma uitvoering zich verhouden. In de begroting is 26,4 miljoen euro gereserveerd voor de grote consortia, één miljoen euro voor doorbraakprojecten en 3,5 miljoen euro voor de TOP-projecten, waarbij rekening zal worden gehouden met de 60-40 verdeling over hoofdlijn 1 en 2.

Er wordt gestart met de financiering van multidisciplinaire consortia, in principe gevolgd door doorbraakprojecten en grote onderzoeksprojecten (TOP). Indien onderuitputting van het internationale budget optreedt halverwege het programma, dan kan de programmacommissie besluiten het budget in te zetten voor financiering van onderzoeksprojecten.

Zowel op programmaniveau als binnen de projecten wordt CIP-budget gereserveerd. Aanvragers dienen in de projectbegroting rekening te houden met een CIP-budget van 5%.

Tabel 1: Liquiditeitsprognose

Bedrag in M€	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
	0,08	0,35	3,79	4,50	4,48	5,03	4,78	4,80	3,65	3,52

Bijlage A Opdrachtbrief



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

ZonMw
Het bestuur
Postbus 93245
2509 AE DEN HAAG

**Directie Publieke
Gezondheid**
Financieel Beleid en Ethiek

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
www.rijksoverheid.nl

Datum **21 JUNI 2019**
Betreft Verkenning pluripotent stamcelonderzoek

Kenmerk
1459639-185390-PG

Uw brief

Bijlage(n)

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Geachte bestuur,

Op 6 december jl. stuurde u ons de verkenning pluripotent stamcelonderzoek. De verkenning is tot stand gekomen naar aanleiding van een afspraak in het regeerakkoord 2017-2021. Het kabinet wil met behulp van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen inzetten op alternatieven voor onderzoek met embryo's, met als doel om kennis op te leveren ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten en met het oog op een leidende rol voor Nederland in het internationale wetenschappelijke veld. Dit is een stevige ambitie en mede namens minister De Jonge ben ik verheugd dat uw verkenning goede aanknopingspunten biedt.

U maakt ook kanttekeningen bij de door het kabinet gestelde ambitie. Ten eerste geeft u duidelijk aan dat deze inzet op pluripotent stamcelonderzoek, de behoefte aan het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's niet weg zal nemen en dat bijvoorbeeld belangrijke verbeteringen in de fertiliteitszorg blijven liggen, zolang dit zogenaamde speciaal kweken onmogelijk blijft. U roert hiermee een lastige kwestie aan. Het kabinet zet – behalve op onderzoek naar alternatieven – ook in op het voeren van een maatschappelijke dialoog over dit thema. Uw boodschap in dezen kan daarin worden meegewogen. Wij streven ernaar dat de maatschappelijke dialoog in het voorjaar van 2020 afgerond zal worden en het kabinet zal dan bezien hoe hiermee verder te gaan. Een tweede kanttekening die u maakt, is dat geen van de modellen erfelijke ziekten kan voorkomen, omdat voor het voorkomen van erfelijke ziekten de veroorzakende DNA-mutaties zouden moeten worden gerepareerd (kiembaanmodificatie). U schrijft dan ook dat het alleen kan gaan om het perspectief van nieuwe behandelingen. Wij begrijpen deze nuancering dat het hooguit kan gaan om het voorkomen van symptomen van ziekte.

Ondanks de door u ingebrachte kanttekeningen, maakt u helder dat onderzoek met pluripotente stamcellen veelbelovend is: het biedt veel mogelijkheden voor patiënten, het recente Nederlandse succes met embryomodellen is internationaal van betekenis en stimulering van dit onderzoek kan ervoor zorgen dat Nederland zijn sterke positie in dit onderzoeksveld kan behouden. Hoewel wetenschappers beperkingen in het doen van onderzoek soms als belemmerend ervaren, heeft de geschiedenis geleerd dat er ook creatieve innovaties uit voortkomen, zoals de



ontwikkeling van iPS-cellen. De afspraak uit het regeerakkoord en de stimulans die het kabinet wil geven aan alternatieven voor embryo-onderzoek, kunnen ook voor dergelijke vindingrijkheid zorgen en uw verkenning schetst hiervoor de mogelijkheden. Wij realiseren ons dat een deel van dit onderzoek (namelijk hoofdlijn 2) zich in een zeer fundamentele fase bevindt, waardoor er een grote mate van onzekerheid bestaat over de potentie als modelsysteem voor humane embryo's. Ook betekent dit dat de stap naar onderzoek naar erfelijke ziekten nog ver weg is. Tegelijkertijd is er ook een lijn (hoofdlijn 1), waarbij de onzekerheid veel minder groot is en waarbij de betekenis voor patiënten met erfelijke ziekten aanzienlijk kan zijn, maar waar tegenover staat dat het niet zal leiden tot verminderd gebruik van embryo's, omdat voor dit onderzoek nu al geen embryo's nodig zijn.

**Directie Publieke
Gezondheid**
Financieel Beleid en Ethiek

Kenmerk
1459639-185390-PG

Met deze brief verzoek ik u te komen tot een programmavoorstel, met inachtneming van het onderstaande.

Aandachtspunten en randvoorwaarden programma

Doelstelling

Het doel is driedelig, namelijk om met behulp van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen:

- 1) Alternatieve modelsystemen te ontwikkelen voor humane embryo's;
- 2) Kennis te ontwikkelen voor de behandeling van ernstige erfelijke ziekten;
- 3) Nederland een leidende rol te laten spelen in dit internationale wetenschappelijke veld.

Resultaat

Aan het einde van het programma:

- 1) Is er een significante stap gezet richting humane modelsystemen voor embryo's zoals gepresenteerd onder hoofdlijn 2, namelijk blastoïden, gastruloïden en niet-levensvatbare embryo's uit iPS-gameten;
- 2) Heeft het onderzoek onder hoofdlijn 1 impact op de behandeling van patiënten met ernstige erfelijke ziekten;
- 3) Speelt Nederland mee in de voorhoede van dit internationale wetenschappelijke veld.

Inhoudelijke invulling

Het programma moet bestaan uit de twee hoofdlijnen, zoals aanbevolen in uw verkenning:

1. De ontwikkeling van een breed scala aan
 - a. iPS-cellijnen
 - b. iPS-organoïdenvoor onderzoek naar ernstige erfelijke ziekten.
2. Verdere ontwikkeling van alternatieve embryomodellen, te weten:
 - a. Blastoïden
 - b. Gastruloïden
 - c. iPS-gameten en daaruit ontstane niet-levensvatbare embryo's.

De inzet moet erop gericht zijn de drie doelen zoals hierboven genoemd te bereiken. Ik verzoek u om in het programmavoorstel (opties voor) scherpe inhoudelijke kaders neer te zetten, aansluitend bij de sterkte van de Nederlandse wetenschap, rekening houdend met de mogelijke effecten die voor groepen patiënten te realiseren zijn en passend bij de gegeven omvang van het budget



(zie hieronder in de paragraaf financieel). Hoewel u aangeeft dat de modelsystemen binnen hoofdlijn 1 ook geschikt zijn voor onderzoek naar veelvoorkomende aandoeningen, is de opdracht uit het regeerakkoord om in te zetten op behandeling van ernstige erfelijke ziekten. Deze afbakening geef ik u nogmaals mee. Ik hecht er tevens aan te benadrukken dat de inzet binnen hoofdlijn 2 gericht moet zijn op de ontwikkeling van embryomodelsystemen voor wetenschappelijk onderzoek, niet op eventuele reproductieve toepassingen van deze embryo-achtige entiteiten.

**Directie Publieke
Gezondheid**
Financieel Beleid en Ethiek

Kenmerk
1459639-185390-PG

Naast biomedisch en celbiologisch onderzoek, hecht ik er waarde aan dat passende stimulering van ELSI onderzoek onderdeel is van het programma. De ontwikkeling van iPS-cellijnen vond al enige tijd geleden plaats en ook voor reflectie op iPS-organoïden is al geruime tijd aandacht geweest. Graag zie ik in uw programmavoorstel dan ook terug in hoeverre ELSI onderzoek binnen hoofdlijn 1 aangewezen is, gezien de internationale literatuur die hierover al bestaat. Het onderzoek binnen hoofdlijn 2 is nieuwer, waardoor ethische, juridische en maatschappelijke reflectie op deze ontwikkelingen nog pril is. Het ELSI onderzoek mag binnen deze hoofdlijn dan ook pregnant aanwezig zijn, zodat Nederland bijdraagt aan een verantwoorde ontwikkeling van dit wetenschappelijke veld. Ik vraag u daarbij rekening te houden met het reeds lopende vierjarige project naar de ethische aspecten van blastoïden en gastruloïden binnen uw Programma Ethiek en gezondheid. Ik zie in uw programmavoorstel graag terug welke ELSI vraagstukken binnen deze hoofdlijn voor ons liggen en welke omvang het ELSI onderzoek moet hebben om de ontwikkelingen binnen hoofdlijn 2 op verantwoorde wijze te laten plaatsvinden.

Randvoorwaardelijke voortgang binnen hoofdlijn 2c

Het biomedische en celbiologische onderzoek binnen hoofdlijn 2 bevindt zich nog in een zeer fundamentele fase. De stap naar menselijke embryomodellen moet nog gemaakt worden en vergt de nodige inspanningen. Het ELSI onderzoek kan daaraan parallel lopen, wat zorg draagt voor verantwoorde ontwikkelingen binnen dit onderzoeksveld.

Met name het onderzoek binnen lijn 2c is spannend en moreel uitdagend. iPS-cellen worden genetisch aangepast, zodat – wanneer daaruit geslachtscellen zijn gemaakt – een daaruit ontstaan embryo niet levensvatbaar kan zijn. Dit roept deels dezelfde, maar ook andere morele vragen op als het onderzoek met blastoïden en gastruloïden. Bijvoorbeeld: is sprake van het creëren van leven bij het tot stand brengen van niet-levensvatbare embryo's met uitgangsmateriaal dat leven per definitie uitsluit? Omdat het technisch nog niet mogelijk is om menselijke geslachtscellen uit iPS-cellen te maken, is de ethische reflectie in dit stadium tijdig. Mijn verzoek is dat de uitkomsten uit dit ethisch onderzoek mede bepalend zijn voor de voortgang en de richting van het biomedisch en celbiologisch onderzoek in deze onderzoekslijn.

Het biomedisch en celbiologisch onderzoek binnen lijn 2c dient zich in de eerste fase dan ook te beperken tot het ontwikkelen van menselijke geslachtscellen uit iPS-cellen. Het is nog niet de bedoeling over te gaan tot het maken van niet-levensvatbare embryo's hieruit, totdat het ELSI onderzoek richting heeft gegeven voor de ethische, juridische en maatschappelijke aanvaardbaarheid daarvan. Ik verzoek u om hiermee rekening te houden in de programmaopzet en daarbij ook ruimte in te regelen voor besluitvorming door het ministerie van VWS hierover.



Financieel

Ik verzoek u in het programmavoorstel een begroting en liquiditeitsprognose op te nemen. Verder verzoek ik u de risico's op staatssteun in beeld te brengen. Voor het programma is een bedrag van maximaal € 35 miljoen beschikbaar voor de jaren 2020 tot en met 2027. Dit budget is inclusief de kosten voor het beheer van het programma. Van de projectgelden is 60% beschikbaar voor hoofdlijn 1 en 40% voor hoofdlijn 2. Vanwege de urgente ethische reflectie die nodig is binnen hoofdlijn 2, zou minimaal € 0,5 miljoen daarvan besteed moeten worden aan onderzoek naar ethische, juridische en maatschappelijke aspecten. Ik zie in uw voorstel graag terug of dit afdoende is en in hoeverre ook een deel van het budget binnen hoofdlijn 1 gereserveerd moet worden voor dergelijk zogenaamd ELSI onderzoek.

Ik zie uw programmavoorstel met belangstelling tegemoet.

Hoogachtend,

de directeur-generaal Volksgezondheid,

mw. drs. A. Berg

**Directie Publieke
Gezondheid**
Financieel Beleid en Ethiek

Kenmerk
1459639-185390-PG

Bijlage B Programmabegroting

Programma < Pluripotent Stamcelonderzoek (ZonMw progr.nr. 10250)
1459639-185390-PG 2019 06 21
20191206 - programmabegroting voor periode 2019 t/m 2028

1. Verplichtingen	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	Totaal
Programma											
Projecten consortia multidisciplinair 1 (€ 15,9M)	-		15.900.000								15.900.000
Projecten consortia multidisciplinair 2 (€ 10,1M)			10.100.000								10.100.000
Doorbraakprojecten (€ 1,05M)				1.050.000							1.050.000
Grote vervolg projecten (TOP; € 3,5M)	-	-	-	-	-	3.500.000	-	-	-	-	3.500.000
Ethiek (€ 0,5M)		100.000		200.000		200.000					500.000
CIP (€ 0,3M)	10.000	40.000	30.000	40.000	30.000	40.000	30.000	40.000	40.000		300.000
Internationaal (€ 1M)				400.000		400.000		200.000			1.000.000
Algemene kosten											
Commissiekosten (reiskosten en vacatiegelden)	3.000	10.000	5.000	5.000	5.000	10.000	5.000	5.000	5.000		53.000
Algemene kosten	-	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000			70.000
Programmakosten ZonMw	67.698	249.002	242.964	265.622	270.218	314.976	289.898	294.807	309.305	222.510	2.527.000
Totale Verplichtingen	80.698	409.002	26.287.964	1.970.622	315.218	4.474.976	334.898	549.807	354.305	222.510	35.000.000
2. Liquiditeitsoverzicht											
Programma											
Projecten consortia multidisciplinair 1	-		2.120.000	2.120.000	2.120.000	2.120.000	2.120.000	2.120.000	1.590.000	1.590.000	15.900.000
Projecten consortia multidisciplinair 2			1.346.667	1.346.667	1.346.667	1.346.667	1.346.667	1.346.667	1.010.000	1.010.000	10.100.000
Doorbraakprojecten				420.000	420.000	210.000					1.050.000
Grote vervolg projecten	-	-	-	-	-	700.000	700.000	700.000	700.000	700.000	3.500.000
Ethiek		40.000	40.000	100.000	80.000	80.000	80.000	80.000			500.000
CIP	10.000	40.000	30.000	40.000	30.000	40.000	30.000	40.000	40.000		300.000
Internationaal				200.000	200.000	200.000	200.000	200.000			1.000.000
Algemene kosten											
Commissiekosten (reiskosten en vacatiegelden)	3.000	10.000	5.000	5.000	5.000	10.000	5.000	5.000	5.000		53.000
Algemene kosten	-	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000			70.000
Programmakosten ZonMw	67.698	249.002	242.964	265.622	270.218	314.976	289.898	294.807	309.305	222.510	2.527.000
Totale Uitgaven	80.698	349.002	3.794.631	4.507.288	4.481.885	5.031.643	4.781.564	4.796.474	3.654.305	3.522.510	35.000.000
3. Bevoorschotting Opdrachtgever											
<i>Beschikbaar volgens opdrachtbrief</i>											
Gewenste bevoorschotting door opdrachtgever		300.000	3.700.000	4.500.000	4.400.000	5.000.000	4.700.000	4.750.000	3.600.000	4.050.000	35.000.000
Liquiditeitsprognose ZonMw (totaal tabel 2)	80.698	349.002	3.794.631	4.507.288	4.481.885	5.031.643	4.781.564	4.796.474	3.654.305	3.522.510	35.000.000
Verschil	-80.698	-49.002	-94.631	-7.288	-81.885	-31.643	-81.564	-46.474	-54.305	527.490	0

* Budget wordt nader verdeeld over de thema's van het programma

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl