

Programmatekst Onderzoeksprogramma ME/CVS

Oktober 2021



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 hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma ME/CVS kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail mecvs@zonmw.nl of telefoon 070 5150 382.

Datum: 12 oktober 2021

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

Samenvatting.....	4
1 Inleiding.....	5
1.1 Aanleiding	5
1.2 Opdracht	5
1.3 Totstandkoming en leeswijzer	5
2 Doel en opbouw van het programma	6
2.1 Missie, uitgangspunten, doelstellingen, resultaten	6
2.2 Doelgroep	7
2.2.1 Einddoelgroep.....	7
2.2.2 Criteriasets voor ME/CVS.....	7
2.2.3 Gebruik van criteriasets in het programma.....	9
2.2.4 Intermediaire doelgroepen.....	9
2.3 Patiëntparticipatie	9
2.4 Opbouw van het programma	10
2.4.1 Programmalijn Biomedisch onderzoek	11
2.4.2 Programmalijn Praktijkverbetering.....	11
3 Inhoud van het programma.....	12
3.1 Onderzoeksonderwerpen	12
3.2 Onderzoek infrastructuur	13
3.3 Biobank en patiëntenregistratie	13
3.4 Populatieonderzoek	14
3.5 Replicatieonderzoek	14
4 Programma ME/CVS in context.....	15
4.1 Internationale afstemming en samenwerking	15
4.2 Afstemming & samenwerking met binnenlandse partners	16
4.3 Afstemming en samenwerking binnen ZonMw	16
5 Kennisgebruik & implementatie	18
5.1 De kenniscyclus van ME/CVS-onderzoek	18
5.2 Uitgangspunten en doelstellingen	19
5.3 Open Science	19
6 Management en organisatie	20
6.1 Rol en taakomschrijving programmacommissie	20
6.2 Rol en taakomschrijving klankbordgroep.....	20
6.3 Procedure	21
6.3.1 Algemene procedure voor een subsidieaanvraag	21
6.3.2 Kwaliteitscriteria	22
6.3.3 Relevantiecriteria	22
6.3.4 Programma-specifieke criteria	23
6.4 Ad hoc procedure	24
7 Monitoring en evaluatie.....	25
7.1 Voortgang programma.....	25
7.2 Tussentijdse evaluatie	25
7.3 Eindevaluatie programma.....	25
8 Begroting.....	26

Bijlagen

A Opdrachtbrief	27
B Samenstelling programmacommissie & klankbordgroep	29

Samenvatting

Het programma ME/CVS stimuleert het (door)ontwikkelen, in gebruik nemen, borgen en benutten van kennis over ME/CVS. Het doel is het verbeteren van de gezondheid en maatschappelijke positie van ME/CVS patiënten. Het programma geeft hiermee uitvoering aan de onderzoeksagenda ME/CVS die in 2020 door ZonMw is opgesteld. In deze onderzoeksagenda is door belanghebbenden een lijst van onderzoeksonderwerpen opgesteld en de wens geuit een onderzoeksinfrastructuur voor ME/CVS op te bouwen in Nederland.

In het programma ME/CVS worden projecten op de onderwerpen uit de onderzoeksagenda ME/CVS gefinancierd binnen de programmalijnen 'Biomedisch onderzoek' en 'Praktijkverbetering'. Middels deze programmalijnen wil het programma 3 doelen bereiken:

1. Het genereren van biomedische kennis over het ontstaan van ME/CVS; de diagnose ME/CVS (en eventuele betekenisvolle subcategorieën) en de behandeling van ME/CVS;
2. Het stimuleren dat de ontwikkelde kennis gebruikt wordt in de praktijk;
3. Het ontwikkelen van een duurzame kennisinfrastructuur voor ME/CVS met als doel het verbeteren van de samenwerking tussen kennisinstituten, patiënten en praktijk.

Een belangrijk onderdeel van het programma zal zijn de opbouw van een Nederlandse ME/CVS biobank en patiëntenregistratie. Deze biobank en patiëntenregistratie worden gevoed door de individuele onderzoeken in het programma. Om patiënten te includeren in die onderzoeken moet gebruikt gemaakt worden van een criteria-set voor ME/CVS. Voor ME/CVS bestaan echter verschillende criteria-sets, die ME/CVS steeds net anders beschrijven. Een belangrijk punt van aandacht in de beoordeling van projecten in het programma zal daarom zijn welke criteria-set(s) de onderzoeken gebruiken, en waarom. Ook zal er binnen het programma veel aandacht uitgaan naar hoe de gegevens uit verschillende projecten eenduidig en uniform samen komen in de biobank en patiëntenregistratie. ZonMw ontwikkelt activiteiten om dit zogenaamde 'harmoniseren' van data en materialen te stimuleren.

Voor het welslagen van het programma is samenwerking essentieel. Het gaat hier om de samenwerking tussen de verschillende onderzoeksdisciplines die bij ME/CVS betrokken zijn, zoals de immunologie, microbiologie, neurologie, celbiologie, (epi-)genetica en cardiologie. Het gaat ook om internationale samenwerking, omdat in het buitenland onderzoeklijnen naar ME/CVS ontwikkeld zijn waarop Nederlands onderzoek moet aanhaken. Het gaat daarnaast om de samenwerking tussen verschillende beroepsgroepen: onderzoekers, behandelaren, beleidsmakers en het onderwijs. Zij moeten tezamen kennis in gebruik nemen die het onderzoeksprogramma produceert en ook de vervolgvragen voor nieuw onderzoek naar ME/CVS opstellen. Het gaat tot slot om de samenwerking met patiënten. Patiënten worden in het programma op verschillende manieren in staat gesteld om bij te dragen aan het programma en het onderzoek. Alleen door deze brede samenwerking kan het programma impact hebben; een daadwerkelijk verbeterde situatie voor ME/CVS-patiënten.

Het onderzoeksprogramma ME/CVS heeft een budget van 28,5 miljoen euro en een looptijd van 10 jaar. Het betreft dus een langlopend programma, in een nieuw onderzoeksveld dat volop in ontwikkeling is. Het is daarom belangrijk het programma wendbaar te houden. Om die reden worden projecten niet alleen op de gebruikelijke manier gevolgd, maar is er na 5 jaar een grote tussenevaluatie van het programma. Op basis van alle signalen die ZonMw bereiken biedt de tussenevaluatie zo kans het programma tijdig bij te sturen. Alle bijstellingen worden aan de opdrachtgever van het programma, het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, voorgelegd.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 29 oktober 2013 bood de Groep ME-Den Haag het burgerinitiatief 'Erken ME' aan in de Tweede Kamer. In de petitie drongen de 56.000 ondertekenaars aan op meer biomedisch onderzoek naar de oorzaken van de ziekte myalgische encefalomyelitis (ME). Zij constateerden dat ME niet adequaat gediagnosticeerd en behandeld werd, en dat ME ten onrechte werd aangemerkt als een psychosomatische aandoening. Naar aanleiding van de petitie is de Gezondheidsraad gevraagd om onderzoek te doen naar de stand van de wetenschap omtrent ME. Het rapport verscheen op 19 maart 2018.¹

In de wetenschappelijke praktijk wordt als naam voor de ziekte veelal de afkorting 'ME/CVS' gebruikt. Aangezien inzicht in de pathofysiologie van de ziekte ontbreekt adviseerde de Gezondheidsraad hierbij aan te sluiten. De Gezondheidsraad achtte het goed mogelijk dat onder deze noemer verschillende ziekten schuilgaan. De Gezondheidsraad adviseerde om te investeren in onderzoek naar ME/CVS door middel van een langjarig en substantieel onderzoeksprogramma. In lijn met dit advies heeft de minister voor Medische Zorg en Sport aan ZonMw gevraagd om een onderzoeksagenda ME/CVS te ontwikkelen, waarin toekomstige *biomedische* onderzoeksonderwerpen worden geformuleerd. Deze onderzoeksagenda is in december 2020 aangeboden aan de minister en diende als opstap voor het inrichten van een onderzoeksprogramma op dit gebied. Het voorliggende programmavoorstel is een uitwerking van de onderzoeksagenda ME/CVS tot een onderzoeksprogramma.

1.2 Opdracht

ZonMw heeft vanuit de directie Publieke Gezondheid van het ministerie van VWS op 25 mei 2021 het verzoek gekregen een voorstel voor een onderzoeksprogramma naar ME/CVS uit te werken (zie opdrachtbrief, bijlage A). Het betreft een biomedisch onderzoeksprogramma met een looptijd van 10 jaar. Het programma omvat fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinisch-wetenschappelijk onderzoek. De opdracht vraagt ook aandacht voor de verspreiding van (bestaande en nieuwe) kennis over ME/CVS, het tot stand brengen van samenwerking tussen wetenschappers, behandelaren en patiënten(vertegenwoordigers), communicatie over het programma en het bevorderen van draagvlak. Aan deze behoefte wordt voldaan in een aparte programmalijn voor Praktijkverbetering. Via het programma moet ZonMw zo bijdragen aan de opbouw en het onderhoud van een duurzame kennisinfrastructuur. Patiënten(vertegenwoordigers) leveren hierin een constructieve bijdrage.

1.3 Totstandkoming en leeswijzer

De ZonMw onderzoeksagenda ME/CVS is leidend geweest bij de vormgeving van het programmavoorstel. De terminologie van het programmavoorstel correspondeert zoveel mogelijk met de tekst van deze onderzoeksagenda. Om de onderzoeksagenda ME/CVS te vertalen naar een programmavoorstel heeft ZonMw intern en extern expertise ingewonnen, onder andere op het gebied van datamanagement en patiëntcohorten, internationalisering en patiëntparticipatie. Het programmavoorstel is ook voorgelegd aan een aantal experts binnen en buiten ZonMw, waaronder beoogd leden van de programmacommissie ME/CVS en beoogd leden van de klankbordgroep ME/CVS. Het voorliggende programmavoorstel is tot stand gekomen op basis van deze informatie.

In het programmavoorstel worden allereerst het doel (hoofdstuk 2) en de inhoud (hoofdstuk 3) van het programma ME/CVS uiteengezet. Vervolgens wordt het terrein waarop het programma opereert beschreven (hoofdstuk 4). Daarna wordt de organisatie van het programma beschreven in de hoofdstukken Kennisgebruik en implementatie (hoofdstuk 5), Management en organisatie (hoofdstuk 6), Monitoring en evaluatie (hoofdstuk 7) en Begroting (hoofdstuk 8).

¹ Gezondheidsraad; ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/07.

2 Doel en opbouw van het programma

2.1 Missie, uitgangspunten, doelstellingen, resultaten

Missie

De missie van het programma ME/CVS is het verbeteren van de gezondheid en maatschappelijke positie van ME/CVS-patiënten middels (door)ontwikkeling, borging en gebruik van wetenschappelijke kennis.

Uitgangspunten

Belangrijke uitgangspunten van het programma zijn:

- Het programma moet *biomedische* kennis in Nederland (verder) ontwikkelen, aansluitend op de kennisontwikkeling die internationaal al gaande is;
- Ervaringsdeskundigen en praktijkorganisaties beschikken over belangrijke ervaringskennis voor de ontwikkeling van nieuwe biomedische kennis over ME/CVS;
- Internationale, transdisciplinaire samenwerking is belangrijk voor het ontwikkelen van een kennisinfrastructuur voor onderzoek naar ME/CVS in Nederland;
- Kennis (inclusief onderliggende gegevens) moet toegankelijk zijn voor een breed publiek, dwz voor onderzoekers, patiënten, beleidsmakers en mensen uit de praktijk; nationaal én internationaal;
- Belanghebbenden moeten vanaf de start van het programma worden aangezet tot activiteiten die het in gebruik nemen van reeds bestaande of in het programma ontwikkelde kennis bevorderen.

Doelstellingen

De doelstellingen van het programma zijn:

- het genereren van biomedische kennis over het ontstaan van ME/CVS, de diagnose ME/CVS (en eventuele betekenisvolle subcategorieën) en de behandeling van ME/CVS;
- het stimuleren dat de ontwikkelde kennis gebruikt wordt in de praktijk;
- het ontwikkelen van een duurzame en dynamische ME/CVS kennisinfrastructuur met als doel het verbeteren van de samenwerking tussen kennisinstututen en praktijk.

Resultaten

Met het programma verwachten we onderstaande resultaten op te leveren:

- Biomedische kennis over het ontstaan van ME/CVS, de diagnose ME/CVS en de behandeling van ME/CVS. Deze kennis sluit aan op internationale ontwikkelingen en is in samenwerking met patiënten tot stand gekomen;
- Patiënten, onderzoekers, beleidsmakers, behandelaren, docenten in het middelbaar en hoger onderwijs en andere belanghebbenden in de praktijk hebben kennis genomen van de ontwikkelde kennis en deze waar mogelijk ingevoegd in hun dagelijkse werkwijzen;
- Er is een kennisinfrastructuur ontstaan omtrent ME/CVS, waarin onderzoekers transdisciplinair, duurzaam samenwerken over de landsgrenzen heen. Deze kennisinfrastructuur omvat ook beleid, onderwijs en de behandelpraktijk.

2.2 Doelgroep

2.2.1 Einddoelgroep

Zolang er niet méér kennis over de oorzaken van ME/ CVS voor handen is, is het lastig de doelgroep van het onderzoeksprogramma nauwkeurig af te bakenen. In de klinische praktijk bestaat geen zogenaamde 'gouden standaard' om de ME/ CVS-populatie mee te beschrijven. Bij iedere afbakening vallen onbedoeld patiënten onterecht binnen of buiten de populatie die je zou willen onderzoeken of behandelen. Ook kunnen gedurende het onderzoeksprogramma nieuwe inzichten in (de pathofysiologie van) ME/ CVS tot stand komen, met bijbehorende nieuwe definities van ME/ CVS. Een definitieve afbakening van de doelgroep van het hele programma op basis van nu bekende definities is op dit moment dus niet mogelijk. Wel kunnen de ruwe buitengrenzen worden aangegeven.

Al het onderzoek binnen het onderzoeksprogramma ME/ CVS heeft als hoofddoel de kwaliteit van leven en/of maatschappelijke positie van bestaande en toekomstige patiënten met ME/ CVS te verbeteren. ME/ CVS kent een complex klachtenpatroon, waarvan vermoeidheidsklachten slechts een onderdeel uitmaken. ME/ CVS wordt binnen het programma in al zijn complexiteit onderzocht. Het programma subsidieert dus geen onderzoek naar chronische vermoeidheid *an sich* of onderzoek dat gericht is op chronische vermoeidheid als gevolg van andere ziekten of aandoeningen dan ME/ CVS. Vormen van vermoeidheid die los staan van ME/ CVS kunnen binnen het onderzoeksprogramma alleen onderzocht worden in zoverre dit gebeurt in relatie tot ME/ CVS.

2.2.2 Criteriasets voor ME/ CVS

Voor de individuele onderzoeken binnen het programma kan het maken van een strakke afbakening van de onderzoekspopulatie juist heel belangrijk zijn. Het vergelijken van onderzoeksgroepen is alleen mogelijk met een goede beschrijving van die groepen. Op basis van symptoombeschrijvingen zijn de afgelopen jaren diverse sets van criteria opgesteld voor ME/ CVS die onderzoekers daarbij zouden kunnen gebruiken. Die criteria-sets dekken (gedeeltelijk) overlappende groepen patiënten, waarbij de ene set tot een beperktere ME/ CVS-populatie komt dan de andere (zie figuur 1). Veelgebruikte criteriasets zijn:

- De criteria voor CVS van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) uit 1994,²
- De Canadese Consensus Criteria (CCC) voor ME/ CVS uit 2003,³
- De Internationale Consensuscriteria (ICC) voor ME uit 2011,⁴
- De criteria voor ME/ CVS (SEID) van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) uit 2015.⁵

In de keuze voor het gebruik van de verschillende criteria-sets speelt met name de specificiteit een belangrijke rol. Zo adviseerde de Gezondheidsraad om de Oxford-criteria⁶ niet meer te gebruiken, omdat die een te brede en te heterogene groep definiëren. In de literatuur wordt 'post-exertional malaise' (PEM)⁷ als kenmerkend symptoom van ME/ CVS beschreven. PEM is in meer recente criteria-sets voor ME/ CVS, zoals de CCC, de ICC en de IOM, dan ook als voorwaarde gesteld. De CDC zelf gebruiken inmiddels ook de IOM-criteria uit 2015 en niet meer de CDC-criteria uit 1994 waarin PEM geen voorwaarde was. De IOM-criteria zijn echter ontwikkeld als praktisch instrument in de kliniek en dekken een wat bredere groep patiënten. De ICC bouwen voort op de CCC en komen tot de meest smalle definitie van de ME/ CVS-populatie. Hoewel de ICC in hoge mate specifiek zijn,

² Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al.; The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–9.

³ Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al.; Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003; 11: 7–115.

⁴ Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al.; Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327–38.

⁵ Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine; Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US) 2015.

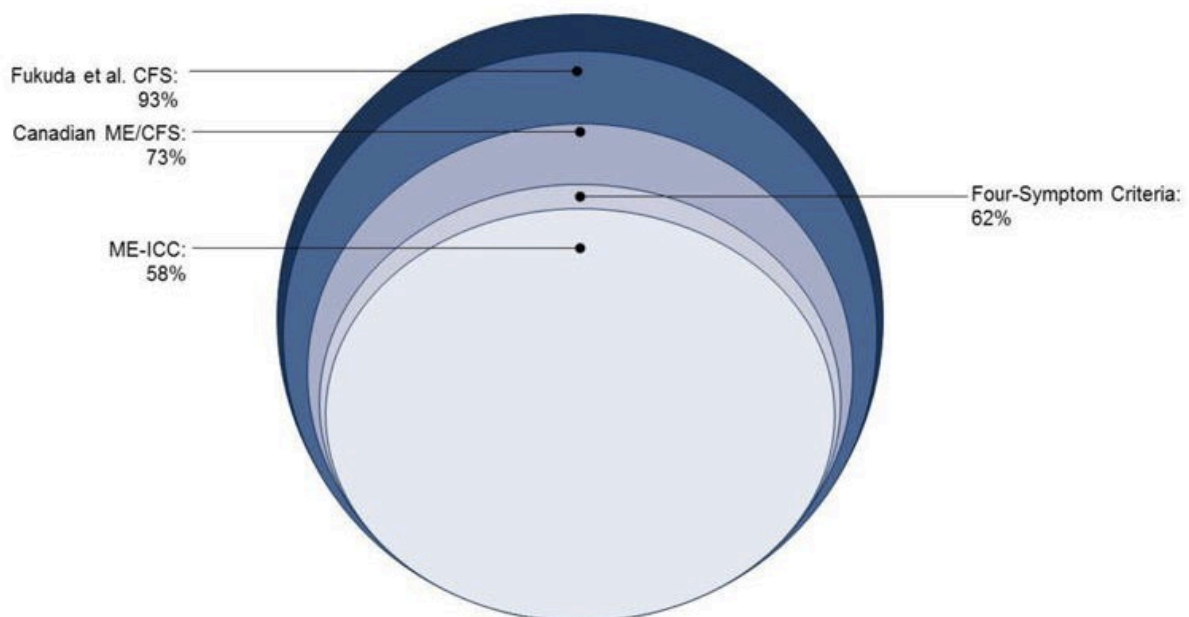
⁶ Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al; A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118–21.

⁷ Ook de definitie van PEM is bediscussieerd en varieert tussen criteriasets. In het advies van de Gezondheidsraad wordt PEM beschreven als een verergering van klachten na een lichamelijke of geestelijke inspanning die voorheen geen enkel probleem opleverde. De soort, ernst en duur van de verschijnselen van post-exertional malaise kan variëren en dat geldt ook voor het tijdsinterval dat verstrijkt tussen de inspanning en de verergering van de klachten. De verergering van de klachten staat niet in verhouding tot de grootte van de inspanning.

gebruiken zij een eigen, iets andere definitie van PEM, die net weer een iets andere groep patiënten lijkt te vangen dan andere definities.

Aansluiting bij de actuele stand van de wetenschap is ook een belangrijke overweging in de keuze voor een definitie van ME/CVS. Daarom moeten onderzoeksaanvragen binnen het biomedische onderzoeksprogramma ME/CVS goed aansluiting zoeken bij de (recente) wetenschappelijke literatuur en de definities van ME/CVS daarin.

De activiteiten die hebben plaatsgevonden binnen het traject van het tot stand komen van de onderzoeksagenda ME/CVS geven inzicht in het gebruik van criteria-sets voor ME/CVS in *lopend* onderzoek. Biomedische onderzoekers in het uitgezette vragenlijstonderzoek leken een voorkeur te hebben voor het gebruik van de Canadese Consensus Criteria (CCC). Sprekers op de programmadag, die vertelden over hun onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS, gaven aan in hun lopende onderzoek de Internationale Consensus Criteria (ICC) te gebruiken. Uit de werksessies bleek dat bijvoorbeeld de UK ME/CFS Biobank (UKMEB) gebruik maakt van zowel de CDC-1994-criteria, de CCC, als de IOM-criteria.



Individuals referred by medical specialists in CFS and ME/CFS

Figuur 1: Vergelijking van verschillende criteriasets voor ME/CVS naar aantallen patiënten.

De International Concensus Criteria voor ME (ME-ICC) uit 2011 vormen de meest recente en stringente beschrijving van ME/CVS; patiënten die voldoen aan deze set criteria kunnen op dit moment als kern van de ME/CVS-populatie worden gezien. Naast de ICC bestaan criteriasets voor ME/CVS met afnemende specificiteit die een grotere populatie dekken, zoals de Canadian Consensus Criteria ('Canadian', 2003) en de Four-Symptom Criteria (niet in de tekst beschreven). In de figuur ontbreken de IOM-criteria voor ME/CVS (SEID), maar ook deze dekken een grotere populatie dan de ICC. De buitengrens van de populatie wordt gevormd door patiënten die alleen aan de criteria van de Centers for Disease Control and Prevention uit 1994 ('Fukuda') voldoen. Deze figuur geeft een vergelijking van de aantallen ME/CVS-patiënten weer en dus maakt geen inhoudelijke vergelijking tussen het soort patiënten dat onder de verschillende criteriasets valt.

Bron: Jason LA, Kot B, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Jantke R, Williams Y, Furst J, Vernon SD; Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis: towards an empirical case definition. Health Psychology and Behavioral Medicine 2015; 3: 82-93.

2.2.3 Gebruik van criteriasets in het programma

Discussie over de sensitiviteit en specificiteit van verschillende criteria-sets voor ME/CVS maakt het dus moeilijk om voor een specifieke set te kiezen. Dat onderzoekers door de literatuur heen verschillende definities van ME/CVS gebruiken maakt het moeilijk onderzoeksresultaten te vergelijken en zo kennis over ME/CVS op te bouwen. Hoe moeten onderzoekers binnen het biomedische onderzoeksprogramma ME/CVS hun onderzoekspopulaties nu afbakenen?

In ieder geval is van belang dat onderzoekers zich bewust zijn van de voor- en nadelen van het gebruik van verschillende criteria-sets. De Gezondheidsraad doet geen concrete aanbeveling voor welke criteria-set gebruikt moet worden in onderzoek naar ontstaan en behandeling van ME/CVS. De stuurgroep van de onderzoeksagenda stelt dat in veel van dergelijk onderzoek de ICC nu een goed vertrekpunt zouden kunnen zijn. De Gezondheidsraad adviseert bij onderzoek naar een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS – en eventuele sub-diagnoses – alle kenmerken die figureren als diagnostische criteria in de verschillende definities van ME/CVS mee te nemen. De stuurgroep van de onderzoeksagenda ME/CVS onderschreef dit advies. Van belang is dat onderzoeksvoorstellen hun definitie van ME/CVS steeds expliciet maken en laten zien hoe deze zich verhoudt tot al bestaande definities, patiëntengroepen en hypothesen over de pathofysiologie van ME/CVS.

2.2.4 Intermediaire doelgroepen

Het programma heeft als einddoel het leven van ME/CVS-patiënten te verbeteren en richt zich in die zin op ME/CVS-patiënten. Om dit doel te bereiken richt het programma zich daarnaast op intermediaire doelgroepen, zoals onderzoekers, behandelaren, beleidsmakers en docenten in het middelbaar en hoger onderwijs. Al deze belanghebbenden van het onderzoeksprogramma zijn relevant voor de opbouw van een kennisinfrastructuur rond ME/CVS. Het programma richt zich daarom ook op hen en op het verbeteren van de samenwerking tussen hen. Het programma stimuleert en faciliteert onderzoekers in het (starten van) onderzoek naar ME/CVS. Behandelaren moeten hun eigen kennisvragen in kunnen brengen in het programma en uiteindelijk de kennis die ontwikkeld is in gebruik nemen. Alleen als ook de intermediaire doelgroepen van het programma effectief aangesproken worden in het programma zal de situatie van patiënten echt kunnen verbeteren.

2.3 Patiëntparticipatie

Patiëntparticipatie helpt onderzoek binnen de gezondheidszorg verder. Door samenwerking met patiënten en hun naasten sluit onderzoek beter aan op de praktijk. ZonMw stimuleert patiëntparticipatie daarom in al haar programma's en onderzoeken. In het opstellen van de onderzoeksagenda ME/CVS en de verdere aanloop naar het onderzoeksprogramma zijn patiënten een belangrijke bron van kennis over ME/CVS gebleken. Zij hebben ook een waardevol netwerk van contacten met (buitenlandse) onderzoekers ter beschikking gesteld aan het traject. ZonMw zet deze samenwerking in het onderzoeksprogramma voort.

Het onderzoeksprogramma stelt patiënten in staat op een aantal wijzen te participeren in en mee te denken over het onderzoeksprogramma ME/CVS:

1. Participatie op programma-niveau

Deelname aan de klankbordgroep van het onderzoeksprogramma en daaraan gekoppeld een roulerende deelname aan de programmacommissie ME/CVS. In hoofdstuk 6 worden de werkwijzen van klankbordgroep en programmacommissie nader beschreven. In het beoordelen van de onderzoeksvoorstellen kunnen patiënten(vertegenwoordigers) door ZonMw ondersteund worden.

2. Participatie op project-niveau

Begeleiding van gehonoreerde projecten door patiënten. Participatie van een patiënt(vertegenwoordiger) in het projectteam of de begeleidingscommissie van een projectaanvraag is een voorwaarde voor honorering. Deze voorwaarde wordt in de oproep teksten nader uitgewerkt.

3. Collectieve patiëntenparticipatie

ZonMw ontwikkelt momenteel een nieuwe vorm van patiëntenparticipatie, die mogelijk ingezet kan worden binnen het programma ME/CVS. Het gaat er hierbij om beter inzicht te verkrijgen in de wensen en belangen van patiënten door ervaringskennis collectief te verzamelen en te systematiseren. Collectieve, systematische ervaringskennis kan gebruikt worden binnen onderzoek, maar kan ook relevant zijn voor ZonMw zelf of voor andere belanghebbenden bij programma's. Zo kan ZonMw op basis van deze kennis programma's beter toespitsen op de behoeften van patiënten. De mogelijkheden voor collectieve patiëntenparticipatie in het onderzoeksprogramma ME/CVS moeten binnen de looptijd van het programma worden onderzocht. De verzameling en systematisering van collectieve ervaringskennis zou bijvoorbeeld ondergebracht kunnen worden in een ME/CVS kenniscentrum. Dit kenniscentrum wordt uitgevoerd in de programmalijn Praktijkverbetering (zie voor beschrijving paragraaf 2.4.2).

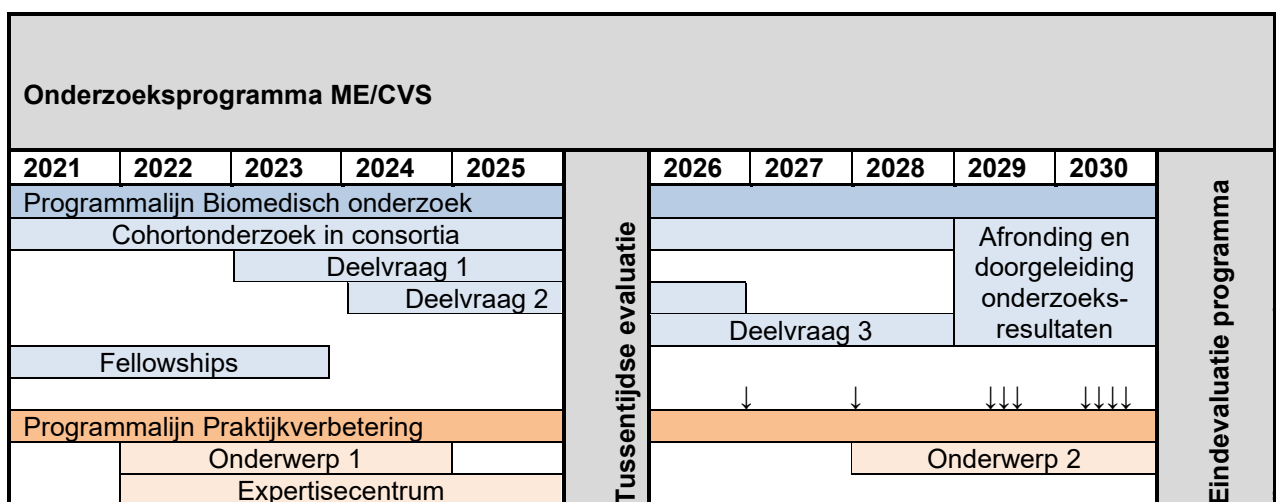
2.4 Opbouw van het programma

Om de doelstellingen van het programma te realiseren zijn 2 inhoudelijke programmalijnen geformuleerd: de programmalijn Biomedisch onderzoek en de programmalijn Praktijkverbetering (Figuur 2). Deze programmalijnen worden in paragraaf 2.4.1 en 2.4.2 toegelicht.

Qua budget ligt in het programma de grote nadruk op de programmalijn Biomedisch onderzoek. De fasering van de programmalijnen loopt ook niet gelijk en de nadruk op de programmalijn Praktijkverbetering kan op basis van de resultaten van de programmalijn Biomedisch Onderzoek gedurende het programma enigszins toenemen. Uitwisseling tussen beide programmalijnen wordt door ZonMw gestimuleerd en gefaciliteerd, o.a. door het organiseren van projectleidersbijeenkomsten.

Binnen Nederland vindt niet veel onderzoek naar ME/CVS plaats. Het onderzoeksprogramma ME/CVS wil daar verandering in aanbrengen door het opzetten van een onderzoekinfrastructuur voor ME/CVS. Het is daarbij noodzakelijk perspectief te bieden aan (jonge) onderzoekers, door de financiering van langlopende onderzoeksprojecten. Omdat het ME/CVS onderzoeksveld sterk in ontwikkeling is, is het echter ook belangrijk dat de mogelijkheid bestaat tussentijds bij te sturen. Na 5 jaar zal het programma daarom een tussentijdse interne evaluatie uitvoeren (zie ook paragraaf 7.2).

Figuur 2: Programmastructuur



2.4.1 Programmalijn Biomedisch onderzoek

De programmalijn Biomedisch onderzoek richt zich op het eerste en voornaamste deel van de programmaopdracht en bouwt voort op de aanbeveling van de Gezondheidsraad voor een ZonMw-onderzoeksprogramma. Het ontwikkelt biomedische kennis over het ontstaan, de aard, de diagnose en de behandeling van ME/CVS. Binnen deze programmalijn zullen in het begin van het programma een beperkt aantal grote consortiaaanvragen bekostigd worden, waarin ME/CVS vanuit een samenwerking tussen verschillende disciplines als multi-systeemziekte wordt onderzocht. De consortia formuleren vragen rond de onderwerpen voor fundamenteel, epidemiologisch en klinisch onderzoek die in het volgende hoofdstuk beschreven staan (paragraaf 3.1). Het is de bedoeling dat in de consortia naast verschillende academische centra ook niet-academische partners, zoals perifere behandelklinieken of patiëntenorganisaties, betrokken worden. De samenwerking met niet-academische partners kan de inclusie van patiënten binnen de verschillende onderzoeken bevorderen. ZonMw stimuleert de afstemming tussen de consortia over de inclusie van patiënten. Zo kunnen de consortia gezamenlijk werken aan de opbouw en karakterisering van een homogene Nederlandse ME/CVS biobank en patiëntenregistratie.

In subsidierondes in opvolgende jaren worden (vervolg-)vragen gesteld om ME/CVS nader te onderzoeken (deelvragen 1-3 in figuur 2). Deze subsidieoproepen worden in de loop van het programma en op basis van de nieuwste kennis rond ME/CVS door de programmacommissie vormgegeven. Deze deelvragen betreffen bv: monodisciplinair onderzoek, populatieonderzoek, replicatieonderzoek, het uitwerken van specifieke technieken, of vragen die voortvloeien uit de grote consortiaonderzoeken die al gestart zijn. De onderzoeken in deze subsidierondes worden gestimuleerd om aan te sluiten bij lopend onderzoek in het programma, om integratie van het Nederlandse onderzoeksveld te bevorderen.

De Gezondheidsraad stelt dat Nederland ten opzichte van het buitenland een inhaalslag te maken heeft op het gebied van ME/CVS onderzoek. Daarom is binnen de programmalijn Biomedisch onderzoek ruimte gemaakt om buitenlandse expertise in te winnen. Een belangrijk onderdeel hiervan is het toekennen van 'Fellowships' voor onderzoek, in samenwerking met het NWO Rubicon Programma. Via deze Fellowships leggen onderzoekers contact met buitenlandse instituten waar onderzoek naar ME/CVS perspectief lijkt te bieden en bovendien een relevante omvang heeft. Hierbij valt te denken aan ME/CVS onderzoekscentra in de Verenigde Staten, Canada, Australië, Zweden, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. De Fellowships kunnen onder meer worden ingezet voor het opdoen van onderzoeksmethodieken of het bevorderen van replicatieonderzoek.

Het ondernemen van activiteiten die doorgeleiding van deze kennis of het in gebruik nemen van deze kennis bevorderen is een integraal onderdeel van ieder van de projecten binnen de programmalijn Biomedisch Onderzoek.

2.4.2 Programmalijn Praktijkverbetering

De programmalijn Praktijkverbetering werkt aan het overige deel van de programmaopdracht: het verbeteren van de behandelpraktijk door het verspreiden en in gebruik nemen van (bestaande en nieuwe) kennis over de diagnose en behandeling van ME/CVS. De programmalijn Praktijkverbetering heeft een veel kleinere omvang dan de programmalijn Biomedisch onderzoek, maar hoopt op kortere termijn verbetering in het leven van ME/CVS-patiënten te kunnen geven dan met biomedisch onderzoek mogelijk is. De deelonderwerpen waar in de verschillende rondes van deze programmalijn aan wordt gewerkt (Onderwerp 1 en 2 in figuur 2) worden door de programmacommissie nader ingevuld.

Onderdeel van de programmalijn Praktijkverbetering is het ontwikkelen van een kenniscentrum ME/CVS. Dit kenniscentrum kan meerdere functies vervullen: onafhankelijk samenbrengen van kennis, advies richting onderzoek, beleid, patiënten en behandelaren, platform voor contact tussen belanghebbenden, de systematische opslag van ervaringskennis, het werven van patiënten voor onderzoek, etc. Een interessant voorbeeld voor een kenniscentrum voor ME/CVS is het in opdracht van VWS ingerichte expertise centrum 'Q-support'. Hierin zijn enkele, maar niet alle, van de bovengenoemde functies van een kenniscentrum ondergebracht voor de ziekte Q-koorts. De programmacommissie ME/CVS beslist welke doelen het ME/CVS kenniscentrum moet dienen en hoe een opdracht voor een kenniscentrum eruit zal zien.

3 Inhoud van het programma

3.1 Onderzoeksonderwerpen

De onderzoeksonderwerpen van het biomedische onderzoeksprogramma ME/CVS zijn geformuleerd in de ZonMw onderzoeksagenda ME/CVS⁸. Het onderzoeksprogramma ME/CVS is opgedeeld in een programmalijn Biomedisch Onderzoek en een programmalijn Praktijkverbetering.

De programmalijn **Biomedisch Onderzoek** biedt ruimte voor onderzoek naar de volgende onderwerpen:

Fundamenteel onderzoek

Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie (bijvoorbeeld na virale infecties en host-microbe interactie en het intestinale microbiom), immuun-metabolisme en neurologische afwijkingen.

- Beeldvormend onderzoek van de hersenen om verstoringen in de werking van de hersenen te onderzoeken.
- Onderzoek naar de cellulaire energiehuishouding gekoppeld aan celfunctie.

Epidemiologisch onderzoek

- Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS, zoals een (epi)genetische grondslag van ME/CVS en de invloed van omgevingsfactoren en onderzoek naar infectieuze oorzaken.
- Longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS en prognostische studies.
- Onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS, zodat er een betere diagnose gesteld kan worden en subgroepen en co-morbiditeiten kunnen worden vastgesteld.

Klinisch onderzoek

Als er meer inzicht is in de biomedische oorzaak of biologische mechanismen van ME/CVS kunnen meer gerichte en innovatieve therapieën ontwikkeld worden. Voor opbrengsten op de wat kortere termijn kan nu al gestart worden met:

- Het testen van (bestaande) behandelingen die belangrijke symptomen verlichten.
- Het testen van therapieën die bekend zijn voor andere aandoeningen, zoals bij ME/CVS veel voorkomende co-morbide aandoeningen.
- Het in kaart brengen en testen van ME/CVS-therapieën die gebruikt worden in het buitenland.
- Onderzoek gericht op een betere diagnosestelling, bijvoorbeeld fysiologische testen/ inspanningstesten, biomarkers, serologie, genomics.

De resultaten van de programmalijn Biomedisch onderzoek zullen waarschijnlijk pas op lange termijn beschikbaar zijn. Daarom heeft het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport in haar opdrachtbrief gevraagd binnen het onderzoeksprogramma ME/CVS het perspectief van patiënten ook op korte termijn te trachten te verbeteren. Dit gebeurt in de Programmalijn Praktijkverbetering.

De programmalijn **Praktijkverbetering** biedt ruimte voor projecten gericht op:

- Het in gebruik nemen van (nieuwe) biomedische kennis over ME/CVS in het Nederlands zorgsysteem; bijvoorbeeld bij Nederlandse zorgverleners, medische beoordelaars, richtlijnontwikkelaars en in het middelbaar en hoger onderwijs.
- Het verbeteren van de bejegening van ME/CVS-patiënten in kliniek en samenleving, aansluitend op bestaande ervaringsonderzoeken onder Nederlandse ME/CVS-patiënten (zie hiervoor de ZonMw onderzoeksagenda ME/CVS).
- Het opbouwen van kennis over het leven met ME/CVS en/of het toepassen van deze kennis in het leven van mensen met ME/CVS en hun naasten.

⁸ ZonMw; [Onderzoeksagenda ME/CVS](#). Den Haag: ZonMw, 2020.

3.2 Onderzoek infrastructuur

Het onderzoeksprogramma stimuleert de ontwikkeling van een Nederlandse onderzoeksinfrastructuur voor ME/CVS-onderzoek. Het biomedisch onderzoek in het programma moet elkaar onderling versterken en ook internationaal zijn vruchten afwerpen. De projecten in het programma moeten een onderlinge samenhang vertonen, waarbij fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinisch-wetenschappelijk onderzoek met elkaar verweven raken. Het doel is een netwerk op te bouwen waarin wetenschappers, zorgverleners en patiënten structureel samenwerken. Zo kan kruisbestuiving plaatsvinden en kunnen nieuwe invalshoeken worden aangedragen. Transdisciplinaire samenwerking bevordert de integratie van onderzoeksresultaten en theorievorming uit diverse, vaak onverwante disciplines. In het geval van ME/CVS is transdisciplinaire samenwerking daarom zeer gewenst en geldt als criterium voor de beoordeling van subsidieaanvragen.

Om de opbouw van een onderzoeksinfrastructuur te bevorderen is in het proces van de onderzoeksagenda actief gestuurd op de vorming van consortia voor onderzoek naar ME/CVS. ZonMw wil het programma een sterke start meegeven door eerst een beperkt aantal grote onderzoeksconsortia te financieren, waarin transdisciplinair wordt samengewerkt. ZonMw stimuleert onderzoeksvoorstellen die in een later stadium en/of los van de in de eerste fase gevormde onderzoeksconsortia worden ingediend, om zich bij bestaande onderzoeksconsortia aan te sluiten.

Eenmaal opgezette samenwerkingsverbanden moeten ook behouden blijven. Daarom biedt het programma mogelijkheden voor langlopende financiering en wordt sterk ingezet op een goede doorgeleiding van onderzoeksresultaten. Ook wil het programma perspectief bieden voor jong, veelbelovend talent, met het doel dat zij hun onderzoekscarrière op ME/CVS richten. Dit is in het proces van de onderzoeksagenda aangedragen als belangrijke voorwaarde voor het opbouwen van een bestendige onderzoeksinfrastructuur. Het aantrekken en behouden van jong talent is bij alle activiteiten binnen het programma daarom een punt van aandacht.

3.3 Biobank en patiëntenregistratie

Ook dataverzameling en de verzameling van biomateriaal zijn belangrijke aandachtspunten bij de uitvoering van het onderzoeksprogramma ME/CVS. Een uniforme werkwijze levert data op die 'FAIR' zijn. Een manier om die uniformiteit te bereiken en om bovendien coherentie in het onderzoeksprogramma aan te brengen is het opbouwen van een Nederlandse ME/CVS biobank en patiëntenregistratie. Deze wordt gevoed door de verschillende cohortonderzoeken in het onderzoeksprogramma. De populatie in de patiëntenregistratie moet epidemiologisch goed gekarakteriseerd zijn en waar relevant over een aantal jaren worden gevolgd. Voor het werven van patiënten voor onderzoek kan gebruik gemaakt worden van de netwerken van Nederlandse ME/CVS-patiëntenorganisaties of samenwerking gezocht worden met een van de Nederlandse zelfstandige behandelklinieken voor ME/CVS. De individuele onderzoekscohorten moeten groot genoeg zijn om statistisch significante conclusies te kunnen trekken over de vragen die in dat onderzoek gesteld worden, ook over eventuele subgroepen. Daarnaast moet de totale biobank en patiëntenregistratie een goede afspiegeling zijn van de beoogde doelgroep (jong, oud, mate van ziektelast, etc.). Ook is van belang dat er in het onderzoeksprogramma aandacht is voor de diversiteit van de Nederlandse populatie in brede zin. In principe moet de gehele ME/CVS populatie zonder exclusies gerepresenteerd zijn in de biobank en patiëntenregistratie: mannen, vrouwen, etnische groepen, of andere specifieke groepen moeten allen zijn ingesloten.

Bij het opbouwen van de biobank en de patiëntenregistratie zal veel aandacht uit moeten gaan naar de kwaliteit van de selectie van patiënten. Deze kwaliteit moet worden gewaarborgd door het volgen van een vastgelegd diagnostisch protocol en een beoordeling die wordt uitgevoerd door deskundige en ervaren klinici. Mogelijk moet men hiervoor aansluiting zoeken bij expertise in het buitenland.

Het werven van patiënten via verschillende onderzoeksprojecten zal leiden tot een heterogene populatie waarvan de verzamelde gegevens geïntegreerd moeten worden op basis van bekende criteria-sets voor ME/CVS (zie ook paragraaf 2.2.2). Biomaterialen en data (bloed, hersenscans, cardiovasculaire gegevens, vragenlijsten, enz.) moeten binnen alle onderzoeken in het programma zo veel mogelijk gestandaardiseerd worden afgenomen en opgeslagen. Expertise en standaarden voor de opslag van biomateriaal kan binnen Nederland gevonden worden bij de Health-RI Biobank Community. Ook kan het gebruik van standaarden voor klinisch-wetenschappelijk onderzoek behulpzaam zijn, zoals bijvoorbeeld de 'Common Data Elements' voor ME/CVS van het Amerikaanse

'National Institute of Neurological Disorders and Stroke'. Standaardisering van data faciliteert de aansluiting van onderzoeksresultaten bij ander binnen- en buitenlands onderzoek en wordt dan ook door ZonMw gestimuleerd. ZonMw ontwikkelt middels haar FAIR data beleid activiteiten om de standaardisering en het hergebruik van data in het programma te bevorderen (zie [ook FAIR data en datamanagement ZonMw](#)). Eén zo'n activiteit is de ontwikkeling van het nationale COVID-19 data portaal. Mogelijk sluit het programma ME/CVS vanwege inhoudelijke raakvlakken bij dit data-portaal aan. De mogelijkheden hiertoe worden in het programma verder uitgewerkt.

In de opbouw van het patiëntcohort zal speciale aandacht worden besteed aan de inclusie van twee groepen patiënten: jongeren en ernstig zieken. In de onderzoeksagenda ME/CVS is namelijk beschreven dat het onderzoeken van jongeren en adolescenten met ME/CVS speciale aandacht verdient, omdat ME/CVS zich bij deze groepen anders lijkt te ontwikkelen. Ook stelt de onderzoeksagenda ME/CVS dat nadruk moet liggen op het onderzoeken van ernstig zieke patiënten, aangezien deze tot nu toe in het algemeen niet zijn onderzocht. Het gaat hier om patiënten die aan huis gebonden of volledig bedlegerig zijn, en afhankelijk van zorg. De beperkingen van deze patiënten vereisen een specifieke aanpak en logistiek. Voor inclusie van deze groep moeten wellicht huisbezoeken worden afgelegd door onderzoeksverpleegkundigen die hier speciaal voor zijn opgeleid. De onderzoeksagenda ME/CVS beschrijft dat hiervoor veel expertise kan worden ingewonnen in het buitenland. Om de haalbaarheid van inclusie van jongeren en ernstig zieken te vergroten is van belang dat een op hen toegespitste aanpak samen met hen wordt opgezet.

3.4 Populatieonderzoek

Onderzoek naar de incidentie en prevalentie van ME/CVS binnen de Nederlandse populatie en onderzoek naar omgevingsfactoren in het ontstaan van ME/CVS kan op verschillende manieren, bijvoorbeeld door gebruik te maken van een bestaand populatiecohort. Hierbij is wel van belang dat binnen het te gebruiken populatiecohort ME/CVS op de juiste wijze gedefinieerd en onderzocht wordt. Dergelijk onderzoek is vanwege verschuivende definities van ME/CVS in een latere fase van het programma beter op zijn plek. Voor onderzoek binnen een bestaand populatiecohort moeten naar verwachting aanvullende, door ME/CVS-onderzoekers geselecteerde vragenlijsten en testen afgenomen worden.

3.5 Replicatieonderzoek

Tot dusver is er – zo blijkt uit het advies van de Gezondheidsraad – in het algemeen te weinig onderzoek van voldoende kwaliteit om goede uitspraken te kunnen doen over de oorzaken van ME/CVS. Bovendien worden in de wetenschap positieve onderzoeksresultaten vaker gepubliceerd dan negatieve. Dit leidt tot een vertekend beeld van de stand van onderzoek. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen adviseert daarom om meer negatieve onderzoeksresultaten te publiceren en vaker replicatieonderzoek uit te voeren.⁹

Ook de Gezondheidsraad adviseert voor ME/CVS om vaker replicatieonderzoek te doen. Daarom zal binnen het onderzoeksprogramma ME/CVS naast origineel onderzoek ook ruimte zijn voor replicatieonderzoek, onder andere voor medicamenteuze behandelingen. Replicatieonderzoek moet daarbij dezelfde definitie van ME/CVS hanteren als het te repliceren onderzoek en daarvoor waarschijnlijk gebruik maken van oudere definities van ME/CVS. Bij replicatieonderzoek kunnen echter ook oudere definities van ME/CVS gecombineerd worden met meer recente en specifieke definities, waardoor er nieuwe inzichten in ME/CVS kunnen ontstaan.

⁹ Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; Replication Studies – Improving reproducibility in the empirical sciences. Amsterdam: KNAW, 2018.

4 Programma ME/ CVS in context

In internationaal onderzoek worden veel biologische processen in verband gebracht met ME/ CVS, maar er bestaat volgens het rapport van de Gezondheidsraad geen definitieve conclusie over de etiologie van ME/ CVS. Het programma ME/ CVS moet bijdragen aan meer duidelijkheid op dit gebied. ME/ CVS wordt in het onderzoeksprogramma ME/ CVS onderzocht als multisysteem ziekte en het programma is zodoende geplaatst in een breed veld van ander onderzoek en andere initiatieven waarmee het raakvlakken vertoont. Het onderzoeksprogramma ME/ CVS volgt ontwikkelingen in dit brede veld en speelt in op mogelijke vormen van synergie. Afstemming en samenwerking met veldpartijen is noodzakelijk om een relevant en efficiënt onderzoeksprogramma te bieden. Hieronder beschrijven we deze samenwerking.

4.1 Internationale afstemming en samenwerking

Het advies van de Gezondheidsraad uit 2018 geeft aan dat Nederland ten opzichte van andere landen een inhaalslag moet maken met onderzoek naar ME/ CVS. Het is daarom van belang dat het programma goed aansluit bij **internationale** ontwikkelingen in onderzoek naar ME/ CVS. Wereldwijd komt onderzoek naar ME/ CVS ook steeds meer op de kaart. De Open Medicine Foundation is een privaat gefinancierde non-profit organisatie die wereldwijd \$30 miljoen heeft uitgezet voor wetenschappelijk onderzoek naar ME/ CVS. Bij de Amerikaanse National Institutes of Health zijn in 2017 3 'Collaborative Research Centers' gefinancierd (à \$35 miljoen in 5 jaar). In Australië, het Verenigd Koninkrijk en de Scandinavische landen zijn op nationaal niveau vergelijkbare ontwikkelingen gaande.

Ook op **Europees** niveau lijkt onderzoek naar ME/ CVS steeds meer gestimuleerd te worden. In Horizon 2020 zijn 2 ME/ CVS projecten gefinancierd: Help4ME (Horizon 2020/SME) en Euromene (Horizon Cost Action). Binnen het programma Horizon Europe wordt de komende jaren een Scoping Study uitgezet om te onderzoeken of en hoe Horizon Europe voor onderzoek naar bepaalde aandoeningen (zoals ME/ CVS) een betere concurrentiepositie moet realiseren.

Het programma ME/ CVS haakt aan op deze ontwikkelingen en wil uitwisseling met buitenlandse onderzoeksinstituten stimuleren. Aansluiting bij de **Europese onderzoeksnetwerken** European Network on ME/ CFS (EUROMENE) en de European ME Research Group (EMERG) lijken daarbij binnen Europa de eerst aangewezen routes. Ook samenwerkingen met **Europese biobanken**, zoals de UK ME/ CFS Biobank (UKMEB) of het ME/ CVS patiëntcohort aan het Universitätsmedizin Berlin / Charité Hospital liggen voor de hand.

Daarnaast stimuleert het programma meer directe internationale uitwisseling, onder andere via buitenlandse sprekers op projectleidersbijeenkomsten en middels andere door ZonMw georganiseerde activiteiten. Ook reserveert ZonMw binnen het programma een relatief groot budget voor activiteiten als congresbezoek, lang- en kortlopende onderzoeksstages en Fellowships. Binnen projecten kunnen fondsen voor deze activiteiten worden gereserveerd, maar er wordt binnen het programma ook een aparte subsidieronde voor het aanvragen van Fellowships ingericht. Overige vormen van internationalisering, zoals bijvoorbeeld cofinanciering met internationale financieringsroutes worden binnen de eerste twee jaar van het programma onderzocht en waar wenselijk nader uitgewerkt.

4.2 Afstemming & samenwerking met binnenlandse partners

Patiënten hebben vanuit hun positie als eindgebruiker van de onderzoeksresultaten een belangrijke en omvattende rol binnen het programma ME/CVS. Zij dragen bij aan de gegevensuitwisseling tussen onderzoekers en patiënten. Daarnaast adviseren patiënten(vertegenwoordigers) het programma over relevantie en de kwaliteit van en in de projecten in het programma ME/CVS. De wijze waarop patiëntparticipatie binnen het onderzoeksprogramma ME/CVS verder is uitgewerkt staat beschreven in paragraaf 2.3.

Het programma ME/CVS valt onder de directie Publieke Gezondheid van **VWS**. De aansluiting van het programma op het beleid wordt bewaakt in het regulier overleg met VWS en waar nodig vindt bijsturing plaats. VWS is daarnaast toehoorder in de programmacommissie ME/CVS.

Het Zorginstituut Nederland heeft de ontwikkeling van een richtlijn ME/CVS op de meerjarenagenda voor kwaliteitsinstrumenten van 2021 gezet. Vanuit de programmalijn Praktijkverbetering onderhoudt het ZonMw programmasecretariaat contact met het **Zorginstituut Nederland**.

ZonMw betreft **behandelaren** bij het onderzoeksprogramma. Relevante groepen worden actief benaderd. Dit is nodig voor het faciliteren van de werving van patiënten voor onderzoek en het tot stand brengen van een Nederlands ME/CVS patiëntcohort. Zo werken we aan een bestendige kennisinfrastructuur voor ME/CVS. Behandelaren hebben ook een belangrijke rol in het verspreiden van specifieke (onderzoeks)resultaten. Hiervoor doet ZonMw een beroep op de medische beroepsverenigingen van bijvoorbeeld huisartsen, neurologen, internisten, cardiologen en/of bedrijfsartsen om de impact van resultaten van het programma te versterken. Tot slot zijn behandelaren belangrijke gebruikers van de nieuwe kennis die het onderzoeksprogramma genereert.

Vanuit de opzet van een Nederlandse ME/CVS **biobank en patiëntenregistratie** heeft ZonMw contact met organisaties met expertise op deze gebieden. Ten eerste met Health RI: het Nederlandse initiatief voor de integratie van Nederlandse gezondheidsdata binnen één infrastructuur. Tot de Health RI partners behoren de ook initiatieven specifiek gericht op biobanken: BBMRI en Parelsnoer. Inhoudelijk is de Lyme biobank en patiëntenregistratie van het NLe (Nederlands Lyme expertisecentrum) relevant. De recent verschenen onderzoeksagenda Q-koorts¹⁰ geeft aan een nationale database met goed gedocumenteerde datasets van circa 500 CQK patiënten aan te willen leggen. Ook hier liggen voor het onderzoeksprogramma ME/CVS kansen voor samenwerking.

ZonMw onderhoudt contact met praktijkpartners in het **beleid en onderwijs**. Nieuwe kennis over ME/CVS kan bijvoorbeeld aanleiding geven bestaande (medische) curricula aan te passen. Of nieuwe kennis kan aanleiding zijn voor het aanpassen van beleid van verzekeraars of medische beoordelaars. ZonMw zal (onderzoeks)resultaten dan ook actief verspreiden richting deze partners. Het is ook mogelijk dat in de programmalijn Praktijkverbetering projecten die zich richten op onderwijs of medische beoordeling worden gefinancierd.

De verspreiding van resultaten van onderzoek heeft een belangrijke plek in de programmalijn Praktijkverbetering. Nieuwe ontwikkelingen zullen vragen om het aanhalen van banden met andere partners en belanghebbenden. ZonMw houdt deze ontwikkelingen in de gaten en speelt hier op in.

4.3 Afstemming en samenwerking binnen ZonMw

ZonMw kent een aantal programma-overstijgende thema's zoals diversiteit, eHealth & ICT in de zorg, innovatie in de zorg, participatie en positieve gezondheid. Het programma ME/CVS heeft op deze beleidsthema's regelmatig uitwisseling met andere programma's binnen ZonMw. Ook geeft het programma ME/CVS actief vorm aan haar plaats binnen de ZonMw kennisprogrammering, middels samenwerking en afbakening. Dit voorkomt overlap, versnelt doorgeleiding van kennis in de kennisketen en versterkt de impact van onderzoek in praktijk en beleid. Het programma ME/CVS trekt samen op met andere programma's in het contact met externe partijen en stemt de werkwijzen af. Vanwege inhoudelijke raakvlakken is de samenwerking met onderstaande programma's in het bijzonder relevant.

¹⁰ Q-support; Onderzoeksagenda Q-koorts en de langetermijneffecten: Q-koorts vermoeidheidssyndroom (QVS) en chronische Q-koorts (CQK). Q-support, 2021.

ZonMw werkt in het programma **COVID-19** aan mogelijkheden om nu en in de toekomst met onderzoek en kennis bij te dragen aan oplossingen voor de COVID-19-pandemie en de effecten daarvan op de samenleving. Sinds de start van de COVID-19-pandemie is er steeds meer aandacht voor restklachten na een COVID-19-infectie. Er bestaat een overlap tussen het (rest-)klachten patroon na een COVID-19 infectie (de zgn long-COVID) en ME/CVS. Of deze overlap berust op een biomedische grondslag is op dit moment niet duidelijk. Ter afbakening financiert het programma ME/CVS geen onderzoek naar 'long-COVID' an sich. Toch lijkt het raadzaam dat het programma ME/CVS aansluiting zoekt bij het COVID-19 programma. Bijvoorbeeld in de vorm van harmonisering van data en materialen en het stimuleren van kennisuitwisseling. Zo kunnen onderzoeksgegevens goed vergeleken worden en kan een eventuele overlap tussen beide ziekten goed worden onderzocht.

Binnen het programma **Infectieziektenbestrijding** vindt onderzoek naar de ziekte van Lyme plaats. Patiëntenorganisaties, onderzoekers, beleidsmakers, bedrijven en behandelaren hebben in 2016 een actieplan opgesteld voor de ziekte van Lyme. Het actieplan bevat onderzoeksonderwerpen en andere activiteiten op het gebied van basale kennis (onder andere over de *Borrelia*-infectie), diagnostiek, behandeling en preventie. Eén van de resultaten van het actieplan is een Nederlandse Lyme biobank en patiëntenregistratie. Aanverwant is het programma **Q-koorts**, dat inmiddels is afgerond. Het doel van het programma Q-koorts was op korte termijn een bijdrage te leveren aan het voorkomen en terugdringen van Q-koorts, aan het verbeteren van diagnostiek en het verbeteren van behandeling. Onderzoek naar de ziekte van Lyme en Q-koorts kennen een vergelijkbare maatschappelijke dynamiek als het onderzoek naar ME/CVS. Het programma ME/CVS zoekt daarom de samenwerking op met de programma's rondom de ziekte van Lyme en Q-koorts op onderwerpen als patiëntparticipatie, de (maatschappelijke) benutting van onderzoeksresultaten en gemeenschappelijke causale factoren.

In 2019 hebben de Samenwerkende Gezondheidsfondsen en ZonMw opdracht gegeven aan de Universiteit Maastricht voor het opstellen van een **Kennissynthese Chronische Vermoeidheid**. Deze kennissynthese vat wetenschappelijke kennis over vermoeidheid als ziekte-overstijgende klacht samen en wijst erop dat deze klacht weinig aandacht krijgt in wetenschappelijk onderzoek. In het licht van de vergrijzing van Nederland, waarbij steeds meer mensen naar verwachting één of meer chronische ziekten zullen hebben, zal onderzoek naar chronische vermoeidheid een plaats moeten krijgen binnen de ZonMw-programmering. Op termijn zal gekeken worden of samenwerking met dit mogelijke nieuwe programma vanuit het programma ME/CVS relevant is. Voorwaarde is dat het idiosyncratische karakter van vermoeidheid bij ME/CVS niet uit het oog wordt verloren.

Binnen ZonMw bestaat een aantal **praktijkprogramma's** gericht op het meedoen van mensen met een chronische ziekte of beperking aan de samenleving. Het belang van meedoen in de samenleving wordt in deze programma's ook doorvertaald naar de opzet van de programma's zelf. Hierbij worden nieuwe ZonMw werkwijzen ontwikkeld die ook mensen met een beperking in staat stellen mee te doen op bijvoorbeeld het niveau van de beoordeling van projectaanvragen. Voor de inrichting van patiëntparticipatie in het programma ME/CVS is geput uit de voorbeelden die deze programma's bieden en het programma ME/CVS zal ook in haar uitvoering hierin de samenwerking opzoeken.

Het programma ME/CVS heeft vanuit de verscheidenheid aan onderwerpen die in een ziektespecifiek programma aan de orde komen veel raakvlakken met programma's binnen ZonMw die ziekte-overstijgend ingericht zijn. Vanuit de programmalijn Biomedisch onderzoek kan gedacht worden aan programma's en onderzoeken binnen de programmaclusters **Fundamenteel onderzoek**, **Doelmatigheidsonderzoek** en **Translationeel onderzoek**. Vanuit de programmalijn Praktijkverbetering valt bijvoorbeeld te denken aan het programmacluster **Kwaliteit van Zorg**. Samenwerking met programma's in deze programmaclusters kan onder andere de vorm nemen van het uitwisselen van beleidsinstrumenten om doorgeleiding en het in gebruik nemen van onderzoek te stimuleren, het gebruik maken van elkaars netwerken en het ontwikkelen van vormen van cofinanciering.

5 Kennisgebruik & implementatie

5.1 De kenniscyclus van ME/CVS-onderzoek

Om een positieve verandering te bewerkstelligen voor de patiënt moet nieuwe kennis over ME/CVS ontwikkeld worden. Vervolgens is van belang dat deze nieuwe kennis ook in gebruik genomen wordt in praktijk, beleid, onderwijs en (vervolg)onderzoek. Zo ontstaat een kenniscyclus: van de ontwikkeling van (fundamentele) onderzoeksvragen, de uitvoer van onderzoek, de doorgeleiding van onderzoeksresultaten naar nieuwe, meer toegepaste onderzoeksvragen, tot het in gebruik nemen van de toegepaste onderzoeksresultaten in de praktijk en het formuleren van weer nieuwe onderzoeksvragen.

Een voorwaarde voor het in gebruik nemen van kennis is dat de kennis die ontwikkeld wordt in het programma aansluit bij de behoeften van belanghebbenden van het programma. Dit vraagt om goede samenwerking tussen alle belanghebbenden. De eerste stappen naar die brede samenwerking zijn gezet in het proces voorafgaand aan het onderzoeksprogramma: tijdens het opstellen van de onderzoeksagenda ME/CVS. In dit proces zijn zoveel mogelijk belanghebbenden van onderzoek naar ME/CVS betrokken bij het formuleren van relevante onderzoeksonderwerpen. Deze wijze van samenwerken wil ZonMw doorzetten in het ME/CVS onderzoeksprogramma, zodat er gebouwd kan worden aan een kennisinfrastructuur voor ME/CVS in Nederland. Hierin werken onderzoeksinstituten en medische centra breed samen met patiënten, onderwijs, beleid en praktijk.

Via de 2 programmaliijnen 'Biomedisch onderzoek' en 'Praktijkverbetering' grijpt het programma ME/CVS aan op alle stappen in de kenniscyclus en stimuleert daar het in gebruik nemen van kennis. Het in gebruik nemen van kennis kan in de verschillende stappen van de kenniscyclus verschillende vormen aannemen. Bij fundamenteel biomedisch onderzoek moet het in gebruik nemen van kennis vooral gezien worden als doorgeleiding naar nieuw (en eventueel meer toegepast en/of klinisch) onderzoek en vernieuwing van de onderzoekspraktijk. Hier bevindt zich het zwaartepunt van de activiteiten die binnen het ME/CVS programma het in gebruik nemen van kennis stimuleren. Er is hierbij speciale aandacht voor het stimuleren en doorgeleiden van onderzoeksresultaten die een groot (maatschappelijke) effect hebben.

Als het om meer toegepast onderzoek gaat, zullen resultaten van de onderzoeksprojecten in gebruik genomen moeten worden door relevante beroepsgroepen: partijen in de zorg, onderwijs en beleid, en patiënten. De programmalijn Praktijkverbetering financiert projecten die zich expliciet op het in gebruik nemen van (nieuwe alsook reeds gepubliceerde) kennis en daarmee verbetering van de (zorg)praktijk richten. Het op te zetten kenniscentrum ME/CVS is daar een belangrijk onderdeel van.

Het onderzoeksprogramma ME/CVS stimuleert aanvragers om vroegtijdig na te denken over implementatie: het doorgeleiden, verspreiden, in gebruik nemen, borgen en benutten van hun resultaten. Zo moeten alle consortia een Kennis Transfer Office van hun eigen instituut betrekken bij de opzet en uitvoer van hun onderzoek. Communicatie- en implementatiemedewerkers van ZonMw kunnen projectleiders verder met advies ondersteunen. Om het in gebruik nemen van kennis in alle stappen van de kenniscyclus te ondersteunen ontwikkelt ZonMw gedurende het programma ook zelf communicatie- en implementatieactiviteiten. Hiervoor zijn verschillende middelen beschikbaar, zoals de ZonMw website, de ZonMw nieuwsbrieven, projectleidersbijeenkomsten of andere bijeenkomsten en het beoogde kenniscentrum ME/CVS. In het eerste jaar van het programma werkt ZonMw deze activiteiten uit in een Communicatie- en Implementatieplan. Het op te stellen Communicatie- en Implementatieplan gaat uit van de hieronder beschreven uitgangspunten en doelstellingen.

5.2 Uitgangspunten en doelstellingen

Uitgangspunten voor communicatie- en implementatieactiviteiten binnen het programma zijn:

- Patiënten(vertegenwoordigers), praktijkorganisaties en andere belanghebbenden zijn betrokken in alle fasen van het programma en aantoonbaar betrokken bij elk project binnen het programma;
- Ontwikkelde gegevens en kennis moet toegankelijk zijn voor een breed publiek: voor experts én leken, nationaal én internationaal;
- Aanvragers en veldpartijen worden vroegtijdig aangezet tot activiteiten die het doorgeleiden, verspreiden, implementeren en borgen van ontwikkelde kennis bevorderen.

Doelen van de communicatie- en implementatieactiviteiten van het programma zijn:

- Optimale doorgeleiding, verspreiding, implementatie en borging van ontwikkelde kennis; zowel van inhoudelijke kennis over ME/CVS als van kennis over onderzoek en kennisgebruik (bijvoorbeeld wat betreft innovatieve onderzoeksopzetten);
- Bredere bekendheid van het onderzoeksprogramma ME/CVS bij belanghebbenden; dit stimuleert nieuw onderzoek en verbetert de praktijk;
- Versterkte samenwerking op het onderwerp ME/CVS tussen de belanghebbenden van het programma: tussen beleid, onderwijs, onderzoek en praktijk – nationaal én internationaal.

5.3 Open Science

Als het gaat over de impact van het programma ME/CVS verdient het onderwerp ‘Open Science’ speciale aandacht. Open Science is een beleidsspeerpunt van ZonMw en gaat om het toegankelijk maken van geproduceerde kennis voor wetenschap, economie en samenleving (zie [Open Science ZonMw](#)). Open Science kent een aantal facetten, zoals Open Access publiceren, FAIR datamanagement, anders erkennen en waarderen van talent en Citizen Science. Het programma ME/CVS vult het Open Science-beleid in de praktijk in.

Ten eerste is Open Access publiceren voor alle projecten in het programma verplicht. Ten tweede worden de principes van FAIR datamanagement in de samenstelling van het Nederlandse ME/CVS patiëntcohort en bij overige gefinancierde projecten toegepast. Mogelijk werkt het programma ME/CVS hier samen met het COVID-19 data portaal dat op dit moment wordt opgericht. Ook begeleidt ZonMw aanvragers actief bij het harmoniseren van data uit de verschillende ME/CVS onderzoeken, waarbij FAIR datamanagement een belangrijk aandachtspunt is. Ten derde is het ook binnen het programma ME/CVS van belang niet alleen te erkennen en waarderen op basis van bibliometrische informatie. ME/CVS is een onderzoeksveld in opbouw, waarin aanvragers die zich extra inzetten voor die opbouw, bijvoorbeeld door te investeren in onderwijs over ME/CVS, juist worden gewaardeerd. Deze waardering vertaalt zich in de voorwaarden van specifieke subsidierondes. Tot slot is het goed mogelijk dat de beperkingen van veel ME/CVS patiënten vragen om innovatieve onderzoeksopzetten. Zogenaamde ‘Citizen Science’ projecten stellen mensen met beperkingen, zoals bij ME/CVS, bijvoorbeeld in staat mee te werken aan alle fasen van onderzoek. Het programma stimuleert innovaties op het gebied van onderzoeksdesign. Deze innovaties moeten mensen die vanwege de beperkingen van hun chronische ziekte moeilijk bereikbaar zijn ook in staat stellen mee te doen aan onderzoek binnen het programma.

6 Management en organisatie

ZonMw werkt als intermediaire organisatie aan de verbetering van gezondheid en gezondheidszorg door het stimuleren en financieren van onderzoek, ontwikkeling en implementatie. Daarbij neemt ZonMw een onafhankelijke positie in tussen beleid, praktijk en onderzoek. In de programmatische werkwijze van ZonMw nemen programmacommissies een centrale rol in.

6.1 Rol en taakomschrijving programmacommissie

Voor het programma wordt een commissie ingesteld van 10 tot 14 leden, bestaande uit patiëntvertegenwoordigers, maatschappelijke leden (samengesteld uit vertegenwoordigers van een aantal relevante sectoren/organisaties), wetenschappelijke leden (afkomstig uit het onderzoeksveld) en een onafhankelijk voorzitter. Deze commissieleden oordelen zonder last of ruggenspraak. Benoeming van de leden geschiedt voor een periode van 5 jaar, op persoonlijke titel en op basis van specifieke deskundigheid. Na een periode van ongeveer 3 jaar zal een commissielid met valorisatiedeskundigheid aan de commissie worden toegevoegd.

Aan de vergaderingen van de programmacommissie neemt een waarnemer deel van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De programmacommissie adviseert het bestuur van ZonMw over de wetenschappelijke kwaliteit en de maatschappelijke relevantie van de subsidieaanvragen. De programmacommissie is tevens verantwoordelijk voor de inhoudelijke begeleiding van het programma en het volgen van de lopende projecten. Globaal ziet de opdracht voor de programmacommissie er als volgt uit:

1. het zorg dragen voor invulling van het programma voor de duur van het programma;
2. het zorg dragen voor de programmering, beoordeling en prioritering van projecten. Hierbij wordt een doelmatige en transparante beoordelingsprocedure gehanteerd. In deze procedure worden projectvoorstellen beoordeeld op hun wetenschappelijke kwaliteit, de relevantie voor de praktijk én de relevantie voor patiënten en hun naasten;
3. het leveren van een bijdrage aan de communicatie over en het gebruik van de project- en programmaresultaten en het creëren van voorwaarden voor de benutting van deze resultaten;
4. het bewaken van de voortgang van het programma en haar projecten;
5. het (doen) evalueren van het programma, zowel gedurende de looptijd als na afloop. Deze evaluatie heeft betrekking op de inhoud, de werkwijze en procedures en de resultaten van het programma, alsmede op het tijdplan en de financiën.

ZonMw hecht eraan dat haar besluitvorming objectief verloopt en dat de door haar uitgevoerde beoordelingsprocedures transparant en zorgvuldig zijn. Voorwaarde voor objectiviteit en transparantie is dat belangenverstremeling wordt voorkomen, zelfs de schijn daarvan. Daartoe hanteert ZonMw een gedragscode (zie: [Code Persoonlijke Belangen ZonMw](#)). Het is de verantwoordelijkheid van het ZonMw-bureau om de code op een goede manier toe te passen. Ter vermijding van elke vorm van belangenverstremeling heeft ZonMw de voorzitter en secretaris van de programmacommissie de bevoegdheid gegeven om in voorkomende gevallen commissieleden, die direct of indirect betrokken zouden kunnen zijn bij een aanvraag, stukken die tot een kennisvoorsprong zouden kunnen leiden niet toe te sturen.

6.2 Rol en taakomschrijving klankbordgroep

De taken van de programmacommissie worden ondersteund door een klankbordgroep bestaande uit patiëntvertegenwoordigers én de voorzitter van de programmacommissie. De klankbordgroep geeft advies over de programmastrategie en brengt een oordeel op zowel (wetenschappelijke) kwaliteit als relevantie van projectaanvragen over naar de programmacommissie. Het oordeel van de klankbordgroep is nevensgeschikt aan het oordeel van wetenschappelijk referenten in de subsidieprocedure en is daarmee niet vrijblijvend. De Programmacommissie moet zich in haar oordeel duidelijk tot het referentoordeel én het oordeel van de klankbordgroep verhouden.

Twee leden van de klankbordgroep hebben als lid zitting in de programmacommissie en brengen zo de inbreng van de gehele klankbordgroep over aan de programmacommissie. Voor klankbordgroepleden is deelname aan de programmacommissie een roulerende functie, gebonden aan voorliggende subsidie-oproepen. Doordat de voorzitter van de programmacommissie ook optreedt

als voorzitter van de klankbordgroep waarborgt hij/zij de continuïteit tussen wat besproken wordt in de klankbordgroep en in de programmacommissie.

6.3 Procedure

ZonMw hanteert zoveel mogelijk standaard procedures en criteria voor alle programma's. Een beschrijving daarvan wordt gegeven in de brochure 'Procedures ZonMw' (zie [Procedure ZonMw](#)). De volgende paragrafen beschrijven de algemene en programma-specifieke procedures en criteria. Deze criteria vormen een basis, waaraan in de uit te zetten subsidieoproepen specifieke criteria kunnen worden toegevoegd.

6.3.1 Algemene procedure voor een subsidieaanvraag

Een projectidee is een verkorte aanvraag die vooral op relevantie en globaal op kwaliteit wordt beoordeeld. Binnen ZonMw procedures kan gewerkt worden mét of zonder een projectideefase. Veelal zal binnen het onderzoeksprogramma ME/CVS wél gewerkt worden met een projectideefase, maar hier kan binnen specifieke oproepen van worden afgeweken.

De beoordeling van subsidieaanvragen verloopt in de volgende 12 stappen, waarvan stap 2 t/m 5 alleen wordt doorlopen in subsidierondes mét projectideefase:

- 1. Aankondiging subsidieoproep**
ZonMw kondigt de open ronde aan op de website, in Mediator (en eventueel in vakbladen) en roept belangstellenden op om een onderzoeksvoorstel aan te melden;
- 2. Indiening projectidee**
Aanvragers dienen een korte subsidieaanvraag in;
- 3. Oordeel projectidee**
Klankbordgroep en programmacommissie beoordelen m.n. relevantie van het projectidee voor het programma en doen een minimale toets op kwaliteit;
- 4. Uitnodiging of afwijzing projectidee**
Aanvragers ontvangen een advies om af te zien van het indienen, of uitnodiging voor het indienen van een uitgewerkt projectvoorstel, eventueel voorzien van aandachtspunten die door de programmacommissie geformuleerd zijn;
- 5. Aankondiging subsidieoproep op uitnodiging**
Subsidieronde wordt opnieuw opengesteld, voor aanvragers die een uitnodiging voor het indienen van een uitgewerkt voorstel hebben ontvangen in stap 4;
- 6. Indiening uitgewerkte aanvraag**
Aanvragers dienen een gedetailleerde subsidieaanvraag in;
- 7. Referentenoordeel**
ZonMw legt elk ingediend projectvoorstel voor aan minimaal twee externe, onafhankelijke referenten die de kwaliteit en relevantie beoordelen. In het programma ME/CVS zal het veelal buitenlandse referenten betreffen. Deze referenten worden geselecteerd op verschillende expertises;
- 8. Wederhoor**
De aanvragers krijgen de gelegenheid schriftelijk te reageren op de geanonimiseerde referentenoordelen;
- 9. Oordeel klankbordgroep**
Op basis van de referentenoordelen en het schriftelijke wederhoor van de projectaanvragers formuleert de klankbordgroep bij voorkeur één gezamenlijk advies over kwaliteit en relevantie van de projectaanvraag.
- 10. Oordeel programmacommissie**
Op grond van de geanonimiseerde referentenoordelen, de repliek van de aanvragers en het zwaarwegend advies van de klankbordgroep komt de programmacommissie tot een eindoordeel over de kwaliteit en relevantie van de aanvraag;

11. Prioritering

De programmacommissie stelt de prioriteit van de aanvraag vast op grond van het oordeel over de kwaliteit en de relevantie. De programmacommissie gebruikt hiervoor een prioriteringsmatrix;

12. Honorering of afwijzing

Op basis van de eindoordelen en de prioritering draagt de programmacommissie subsidieaanvragen voor honorering of afwijzing voor aan het bestuur van ZonMw. Aanvragers ontvangen van de directeur van ZonMw namens het bestuur een toezegging of gemotiveerde afwijzing.

6.3.2 Kwaliteitscriteria

De algemene criteria voor de kwaliteit van een projectaanvraag zijn:

1. Doelstelling en vraag- of taakstelling

Bij dit criterium gaat het om de subcriteria helderheid, reikwijdte en originaliteit. De doelstelling is helder en concreet geformuleerd en resulteert in een concrete en toetsbare vraagstelling. Verder is de reikwijdte van de vraag- of taakstelling van belang: wat is het belang van het onderwerp, is sprake van adequate theoretische onderbouwing, welke kennis en ervaring is (ook internationaal) al beschikbaar, wat gaat het project daaraan toevoegen? Tot slot is een subsidieaanvraag geen doublure van eerdere of lopende projecten.

2. Plan van aanpak

Het plan van aanpak is helder en adequaat voor de betreffende vraag- of taakstelling. Het beschrijft de gekozen methoden en analyses, inclusief de theoretische en/of empirische onderbouwing. Het geeft aan in hoeverre vergelijkbaar werk eerder of elders is of wordt uitgevoerd.

3. Projectgroep of persoon

Het kan hierbij gaan om de ervaring en productie van de groep in de afgelopen jaren (publicaties, rapporten, richtlijnen, protocollen, interventies maar ook verworven subsidies en participatie in (inter)nationale netwerken) en de impact van de producten.

4. Haalbaarheid

Voor elk type project geldt dat het aannemelijk moet zijn dat de aanvrager de beoogde vraag- of taakstelling met de beschikbare expertise, menskracht en faciliteiten in de geplande tijd beantwoordt of realiseert. In de projectbeschrijving is aandacht voor bevorderende en belemmerende factoren. De aanvrager zorgt – indien van toepassing – voor concrete betrokkenheid van partijen, doelgroepen en intermediaire doelgroepen.

6.3.3 Relevantiecriteria

De algemene criteria voor de relevantie van een project zijn:

1. Doelstellingen

De bijdrage van het project aan doelen binnen het programma: voldoet het project aan de omschrijving van het programma en de prioriteiten en aandachtspunten daarbinnen ([zie hoofdstuk 3](#))?

2. Innovatie

Is het project vernieuwend, respectievelijk levert het project nieuwe inzichten op?

3. Maatschappelijk/wetenschappelijk belang

Komt het project tegemoet aan maatschappelijke behoeften en voorziet het in wetenschappelijke lacunes?

4. Verhouding kosten/baten

Hoe is de balans tussen inspanning, input, inzet van middelen en (verwachte) uitkomsten en opbrengst?

5. Diversiteit

Vanuit haar algemene beleidsspeerpunten betreft ZonMw 'diversiteit' expliciet in de beoordeling van projectvoorstellen. Het gaat dan om diversiteit in sekse (verschillen naar geslacht), cultuur (culturele verschillen in preventie en zorg voor ingezetenen van verschillende herkomst) en leeftijd (extra aandacht voor jeugdigen en voor ouderen). De aanvrager geeft in de subsidieaanvraag voldoende aan hoe en waarom aan de genoemde aspecten geen aandacht wordt besteed, indien dit het geval is. Bij de kwaliteitsbeoordeling wordt bekeken of deze factoren op adequate wijze uitwerking krijgen in het projectplan.

7. Diermodellen

In het kader van de transitie naar dierproefvrij onderzoek moedigt ZonMw onderzoekers aan om alternatieven voor dierproeven te ontwikkelen en/of toe te passen. In het geval dat dierproeven voorgesteld worden in een projectaanvraag zal de programmacommissie daarom extra scherp toezien op de onderbouwing hiervan. Wat is de relatie tussen het gekozen diermodel en de onderzoeksvraag? Wat is de methodologische en statistische onderbouwing van de proeven?

8. Kennisbenutting

Aandacht voor kennisoverdracht en het in gebruik nemen van projectresultaten.

6.3.4 Programma-specifieke criteria

De programma-specifieke criteria voor het beoordelen van een project zijn:

1. Onderwerp

Al het onderzoek binnen het onderzoeksprogramma ME/CVS heeft als hoofddoel de gezondheid en/of maatschappelijke positie van patiënten met ME/CVS te verbeteren. Het programma subsidieert dus geen onderzoek naar chronische vermoeidheid *an sich* of onderzoek dat gericht is op chronische vermoeidheid als gevolg van andere ziekten of aandoeningen dan ME/CVS. Vormen van vermoeidheid die los staan van ME/CVS kunnen binnen het onderzoeksprogramma alleen onderzocht worden in zoverre dit gebeurt in relatie tot ME/CVS.

2. Doelgroep

In het geval van mensgebonden-onderzoek moeten alle aanvragen een onderbouwde beschrijving van hun onderzoekspopulatie geven, aansluitend op de literatuur die past bij de specifieke onderzoeksvraag. Deze beschrijving zal beoordeeld worden op of deze goed aansluit bij de onderzoeksvraag, maar ook op hoe deze zich verhoudt tot de voor- en nadelen van de verschillende criteriasets om ME/CVS te definiëren (zie paragraaf 2.2.2).

3. Internationalisering

Alle aanvragen moeten aansluiten op (internationale) wetenschappelijke literatuur. Internationale samenwerking wordt binnen beide programmalijnen van groot belang geacht en financieel ondersteund. Vormen van internationale samenwerking moeten binnen onderzoeksvoorstellen concreet worden beschreven.

4. Samenwerking

Samenwerking tussen de disciplines immunologie, microbiologie, neurologie, celbiologie, (epi-)genetica en cardiologie is bij honorering een pré, maar het is ook mogelijk samenwerkingsverbanden aan te gaan met andere biomedische disciplines of op andere onderwerpen.

5. Bestendigen onderzoeksveld

Nieuw onderzoek in een later stadium van het programma is bij voorkeur aanvullend op reeds uitgezet onderzoek in het programma. Zo worden onderzoekslijnen verstevigd en de opbouw van een onderzoeksinfrastructuur bestendig.

6. Specifieke doelgroepen

Enige nadruk ligt binnen het programma op onderzoek gericht op jongeren of ernstig zieke patiënten. Bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen die betrekking hebben op ernstig zieke (bijvoorbeeld bedlegerige) patiënten moet extra aandacht gegeven worden aan de belasting van patiënten als gevolg van het meedoen aan onderzoek. Aanvragen worden beoordeeld op of de verwachte opbrengsten van onderzoek in voldoende mate opwegen tegen eventueel blijvende, negatieve gezondheidseffecten die kunnen optreden door deelname aan het project.

7. Patiëntparticipatie

Aanvragers moeten patiëntparticipatie in de projecten op overtuigende wijze vormgeven en dit motiveren in de projectaanvraag. Deze toelichting wordt meegewogen in de beoordeling.

6.4 Ad hoc procedure

Gedurende de gehele programmaperiode is het mogelijk dat ZonMw een oproep doet of een gericht traject inzet voor het indienen van wetenschappelijk onderzoek dat antwoord geeft op een acute vraag. Projecten gericht op acute vragen kunnen via een versnelde procedure beoordeeld worden. Dit geeft de programmacommissie de mogelijkheid om in te spelen op nieuw ontstane wetenschappelijke onderzoeksvragen.

7 Monitoring en evaluatie

7.1 Voortgang programma

De projectleiders zijn, als coördinatoren van de projectteams, verantwoordelijk voor de voortgang en het welslagen van de projecten. Het ZonMw programmateam volgt de voortgang van gehonoreerde projecten aan de hand van voortgangsverslagen, werkbezoeken en eindverslagen. ZonMw heeft de taak om de programmacommissie tijdig en in elk geval jaarlijks over de voortgang van de projecten te informeren. De programmacommissie volgt op basis van deze informatie of het onderzoeksproject – uitgaande van het oorspronkelijke projectvoorstel – op schema ligt, en of het onderzoek eventueel moet worden bijgestuurd. Daarbij besteedt de commissie aandacht aan de wijze waarop en de mate waarin de onderzoekers de doorgeleiding en/of het in gebruik nemen van onderzoeksresultaten in de praktijk bevorderen. Het eindverslag van een project dient te worden goedgekeurd door de programmacommissie.

De programmacommissie houdt de opdrachtgever VWS op de hoogte van de voortgang van het programma door een jaarlijks voortgangsverslag. Daarin geeft zij namens ZonMw aan hoe de programma-activiteiten hebben bijgedragen aan de programmadoelen.

7.2 Tussentijdse evaluatie

Na 5 jaar voert het programma een tussentijdse evaluatie uit. In de tussentijdse evaluatie worden de behaalde resultaten, (internationale) ontwikkelingen, ervaringen in subsidierondes en andere signalen die ZonMw bereiken naast elkaar gelegd. Tezamen kunnen deze signalen aanleiding zijn de doelstellingen van het programma aan te passen.

Ook is van belang binnen het programma een overgang te maken van het uitzetten van onderzoek en de opbouw van een onderzoeksinfrastructuur naar het ophalen van resultaten, doorgeleiden van resultaten, en/of het in praktijk toepassen van resultaten. Dit vraagt wellicht om andere expertise binnen de programmacommissie. Daarom wordt na 5 jaar de samenstelling van de programmacommissie heroverwogen. Vanwege veranderende werkwijzen en doelstellingen van de tweede fase van het programma evalueert ZonMw na 5 jaar ook de personele begroting van het programma.

De tussentijdse evaluatie heeft effect op de doelstellingen van nieuw uit te zetten rondes, maar ook op projecten met een looptijd langer dan 5 jaar, welke binnen de eerste subsidieronde gehonoreerd zijn. Deze langlopende projecten toetst ZonMw na 5 jaar extra scherp op de voortgang. Ook bekijkt ZonMw of de te verwachten opbrengsten van de overige jaren van het project nog aansluiten bij de (bijgestuurde) doelstellingen van het programma. De financiering van de overige jaren van de langlopende projecten is afhankelijk van een positief oordeel van de programmacommissie. Concreet betekent dit dat de langlopende projecten binnen het programma in twee stappen gefinancierd worden.

Om mee te denken over bijsturing kan de programmacommissie desgewenst externe (buitenlandse) experts raadplegen. Ook andere belanghebbenden, zoals patiënten en behandelaren, worden bij bijsturing van het van het programma betrokken. ZonMw overlegt met de waarnemer van VWS over voorstellen voor eventuele bijsturing van het programma. In de jaarplannen van ZonMw worden bijsturingen van het programma ter goedkeuring aan VWS voorgelegd.

7.3 Eindevaluatie programma

In 2030 vindt de eindevaluatie van het programma plaats conform de ZonMw-procedures. De eindevaluatie betreft zowel een procesevaluatie als een effectevaluatie, op basis van de missie, uitgangspunten, doelstellingen en beoogde resultaten van het programma zoals beschreven in hoofdstuk 2. In de eindevaluatie worden programmaprioriteiten, werkwijze en procedures, resultaten, tijdplan en financiën meegenomen. De resultaten van de eindevaluatie worden weergegeven in een programmarapportage voor VWS.

8 Begroting

Het biomedische onderzoeksprogramma ME/CVS heeft een looptijd van 10 jaar, waarbinnen de programmalijnen Biomedisch onderzoek en Praktijkverbetering worden uitgevoerd. Het programma heeft een budget van € 28,5 miljoen. De uitvoeringskosten van het programma zullen groter zijn dan gebruikelijk bij ZonMw programma's, doordat er een Klankbordgroep aan het reguliere beoordelingsproces is toegevoegd. Er moeten dus tweemaal zoveel vergaderingen worden voorbereid en uitgevoerd door het ZonMw-bureau: namelijk in de Klankbordgroep én de Programmacommissie. Dit heeft ook effect op de personele begroting van het programma.

Het zwaartepunt van de uitgaven van het programma zal liggen in de eerste 5 jaar van het programma waarin de grote onderzoeksconsortia worden gefinancierd. De verdeling van het budget is te vinden in de begroting van het programma (figuur 3). Het programma wordt gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Figuur 3: Begroting biomedisch onderzoeksprogramma ME/CVS

1. Verplichtingen	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	Totaal
Programma												
Projecten* Consortium 1	-	5.000.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.000.000
Projecten* Consortium 2	-	5.000.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.000.000
Projecten* Consortium 3	-	-	-	5.000.000	-	-	-	-	-	-	-	5.000.000
Projecten* Mono-disciplinair	-	-	-	4.400.000	-	-	-	-	-	-	-	4.400.000
Projecten* Fellowships	-	650.000	500.000	-	-	-	-	-	-	-	-	1.150.000
Projecten* Praktijkverbetering	-	-	750.000	-	-	-	750.000	-	-	-	-	1.500.000
CIP	-	25.000	35.000	40.000	40.000	90.000	40.000	30.000	40.000	30.000	130.000	500.000
Algemene kosten												
Commissiekosten (reiskosten en vacatiegelden)	-	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	200.000
Algemene kosten	-	100.000	100.000	10.000	10.000	50.000	10.000	10.000	10.000	10.000	6.676	316.676
Programmakosten ZonMw	-	494.592	502.458	508.668	516.534	524.745	530.541	538.821	497.835	506.667	512.463	5.133.324
Voorbereidingskosten onderzoeksprogramma	300.000											300.000
Totale Verplichtingen	300.000	11.289.592	1.907.458	9.978.668	586.534	684.745	1.350.541	598.821	567.835	566.667	669.139	28.500.000
2. Liquiditeitsoverzicht												
Programma												
Projecten* Consortium 1	-	500.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	500.000	-	-	-	-	5.000.000
Projecten* Consortium 2	-	500.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	500.000	-	-	-	-	5.000.000
Projecten* Consortium 3	-	-	-	500.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	500.000	-	-	5.000.000
Projecten* Mono-disciplinair	-	-	-	1.500.000	1.500.000	-	1.400.000	-	-	-	-	4.400.000
Projecten* Fellowships	-	400.000	350.000	200.000	200.000	-	-	-	-	-	-	1.150.000
Projecten* Praktijkverbetering	-	-	-	250.000	250.000	250.000	-	250.000	250.000	250.000	-	1.500.000
CIP	-	25.000	35.000	40.000	40.000	90.000	40.000	30.000	40.000	30.000	130.000	500.000
Algemene kosten												
Commissiekosten (reiskosten en vacatiegelden)	-	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	200.000
Algemene kosten	-	100.000	100.000	10.000	10.000	50.000	10.000	10.000	10.000	10.000	6.676	316.676
Programmakosten ZonMw	-	494.592	502.458	508.668	516.534	524.745	530.541	538.821	497.835	506.667	512.463	5.133.324
Voorbereidingskosten onderzoeksprogramma	300.000											300.000
Totale Uitgaven	300.000	2.039.592	3.007.458	5.028.668	5.536.534	3.934.745	4.000.541	1.848.821	1.317.835	816.667	669.139	28.500.000
3. Bevoorschotting Opdrachtgever												
Beschikbaar volgens opdrachtbrief	-	28.500.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28.500.000
Gewenste bevoorschotting door opdrachtgever	300.000	2.039.592	3.007.458	5.028.668	5.536.534	3.934.745	4.000.541	1.848.821	1.317.835	816.667	669.139	28.500.000
Liquiditeitsprognose ZonMw (totaal tabel 2)	300.000	2.039.592	3.007.458	5.028.668	5.536.534	3.934.745	4.000.541	1.848.821	1.317.835	816.667	669.139	28.500.000
Verschil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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**
Openbare Jeugd- en
Gezondheidszorg

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

Inlichtingen bij
Tol, R. van (Renske)
Coördinerend
beleidsmedewerker

T
M 06 1104 7932
r.v.tol@minvws.nl

Kenmerk
2345436-1006969-PG

Uw brief

Bijlage(n)

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

Datum 25 mei 2021
Betreft Onderzoekprogramma ME/CVS

Geacht bestuur,

Op 23 december 2020 bood u een onderzoeksagenda voor ME/CVS aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan. Op 23 maart 2021 stuurde de Minister voor Medische Zorg en Sport deze naar de Tweede Kamer. Daarbij kondigde zij haar besluit aan om ZonMw opdracht te geven voor het uitvoeren van een onderzoekprogramma over ME/CVS. Het gaat om een programma met een looptijd van 10 jaar waarvoor in totaal € 28,5 miljoen beschikbaar is.

In de onderzoeksagenda beveelt u een biomedisch onderzoekprogramma aan langs vier lijnen: fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek, klinisch onderzoek en praktijk- en actieonderzoek. De biomedische insteek is in lijn met het advies dat de Gezondheidsraad op 19 maart 2018 uitbracht over ME/CVS, en weerspiegelt ook het gebrek aan kennis over het ontstaan, de diagnose, het verloop en de behandeling van ME/CVS. Tegelijkertijd is de realiteit dat de uitkomsten van dergelijk onderzoek waarschijnlijk pas op de langere termijn impact hebben op het perspectief van mensen met ME/CVS, terwijl de Gezondheidsraad verwacht dat er in Nederland 30.000 tot 40.000 mensen aan ME/CVS lijden. In dat licht is het van belang dat binnen het programma ook voldoende aandacht uitgaat naar de verspreiding van (bestaande en nieuwe) kennis over ME/CVS, het tot stand brengen van samenwerking tussen wetenschappers, behandelaars en patiënten (vertegenwoordigers), communicatie over het programma en het bevorderen van het draagvlak hiervoor.

Patiënten(vertegenwoordigers) zijn nauw betrokken geweest bij het opstellen van de onderzoeksagenda en uit hun reacties op het besluit tot het starten van een onderzoekprogramma blijkt dat hiervoor groot draagvlak is. Het is belangrijk dit draagvlak in de komende fase te behouden door te borgen dat de inbreng van patiënten(vertegenwoordigers) meegewogen wordt door de programma commissie. Tegelijkertijd is het van belang dat het onderzoekprogramma slagvaardig van start kan gaan om het animo hiervoor in het wetenschappelijke veld te bewaren. Ik verzoek u bij het samenstellen van de programma commissie te zoeken naar een organisatievorm waarbij de patiënten(vertegenwoordigers) gefaciliteerd worden om hun input te leveren en de programma commissie in staat is om de

wetenschappelijke kwaliteit en de voortgang van het programma te bewaken.

Ik verzoek u een voorstel uit te brengen voor de inrichting van het onderzoeksprogramma ME/CVS, waaronder een kostenraming voor de werkzaamheden van ZonMw en een globale aanzet op hoofdlijnen van hoe het programma wordt vormgegeven in de tijd. Daarbij vraag ik u in te gaan op de inspanningen die ZonMw onderneemt om duurzame samenwerkingsverbanden, informatie-uitwisseling, toepassing en borging van kennis op te bouwen en te onderhouden. Bij het voorstel wordt een begroting en liquiditeitsprognose opgenomen waarbij de eerdergenoemde € 28,5 miljoen het maximale indicatieve uitgaven- en verplichtingenplafond is. Dit bedrag is inclusief de programmakosten van ZonMw. Ik zie uw voorstel met belangstelling tegemoet.

**Directie Publieke
Gezondheid**
Openbare Jeugd- en
Gezondheidszorg

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

Kenmerk
2345436-1006969-PG

Hoogachtend,

de directeur Publieke Gezondheid



mw. drs. O.F. Scheidel

Bijlage B: Samenstelling programmacommissie & klankbordgroep

Programmacommissie

Dhr. dr. Ramon Arens
Mw. dr. Nettie H. Blankenstein
Dhr. prof. dr. Patrick M.M. Bossuyt
Dhr. prof. dr. Jan Willem Cohen Tervaert
Dhr. prof. dr. Hemmo A. Drexhage
Mw. dr. Marleen M. Eijkholt
Dhr. prof. dr. Nico Leenders
Mw. dr. Peggy Manders
Dhr. prof. dr. Ad A.M. Masclee
Dhr. prof. dr. Hans V. Westerhoff
Dhr. drs. Jan K. van Wijngaarden (voorzitter)

Vacature: deskundige op het gebied van virologie

Vacature op termijn: valorisatiedeskundige

Klankbordgroep

Dhr. drs. Lou A.M.M. Corsius
Dhr. mr. Arthur de Groot
Mw. drs. Ynske Jansen
Mw. drs. Saskia Lloyd-de Wit