

CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS
DE BELGIQUE

6 juillet 2012

PROPOSITION DE RÉSOLUTION

**relative à la médecine personnalisée
et aux défis pour notre système
de soins de santé**

RAPPORT

FAIT AU NOM DE LA COMMISSION
DE LA SANTÉ PUBLIQUE, DE L'ENVIRONNEMENT
ET DU RENOUVEAU DE LA SOCIÉTÉ
PAR
MME **Nathalie MUYLLE**

SOMMAIRE

Page

I. Exposé introductif par l'un des auteurs de la proposition de résolution	3
II. Discussion générale.....	3
III. Auditions.....	7
IV. Discussion des amendements	30
V. Votes.....	32

Documents précédents:

Doc 53 **0648/ (2010/2011):**

001: Proposition de résolution de Mme De Block et consorts.
002 et 003: Addenda.
004 et 005: Amendements.

Voir aussi:

007: Texte adopté par la commission.

BELGISCHE KAMER VAN
VOLKSVERTEGENWOORDIGERS

6 juli 2012

VOORSTEL VAN RESOLUTIE

**betreffende gepersonaliseerde
geneeskunde en de uitdagingen voor ons
gezondheidszorgsysteem**

VERSLAG

NAMENS DE COMMISSIE
VOOR DE VOLKSGEZONDHEID, HET LEEFMILIEU
EN DE MAATSCHAPPELIJKE HERNIEUWING
UITGEBRACHT DOOR
MEVROUW **Nathalie MUYLLE**

INHOUD

Blz.

I. Inleidende uiteenzetting door een van de indieners van het voorstel van resolutie.....	3
II. Algemene bespreking.....	3
III. Hoorzittingen	7
IV. Bespreking van de amendementen	30
V. Stemmingen	32

Voorgaande documenten:

Doc 53 **0648/ (2010/2011):**

001: Voorstel van resolutie van mevrouw De Block c.s.
002 en 003: Addenda.
004 en 005: Amendementen.

Zie ook:

007: Tekst aangenomen door de commissie.

4506

**Composition de la commission à la date de dépôt du rapport/
Samenstelling van de commissie op de datum van indiening van het verslag**
Président/Voorzitter: Hans Bonte

A. — Titulaires / Vaste leden:

N-VA	Manu Beuselinck, Nadia Sminate, Reiniilde Van Moer, Flor Van Noppen
PS	Colette Burgeon, Marie-Claire Lambert, Yvan Mayeur, Franco Seminara
MR	Daniel Bacquelaine, Valérie Warzée-Caverenne
CD&V	Nathalie Muylle, Inge Vervotte
sp.a	Hans Bonte
Ecolo-Groen	Thérèse Snoy et d'Oppuers
Open Vld	Ine Somers
VB	Rita De Bont
cdH	Marie-Martine Schyns

B. — Suppléants / Plaatsvervangers:

Peter Dedecker, Els Demol, Sarah Smeyers, Bert Wollants, Veerle Wouters
Valérie Déom, Jean-Marc Delizée, Laurent Devin, Julie Fernandez
Fernandez, Christiane Vienne
Valérie De Bue, Luc Gustin, Kattrin Jadin
Roel Deseyn, Carl Devlies, Nahima Lanjri
Maya Detiège, Myriam Vanlerberghe
Kristof Calvo, Muriel Gerken
Lieve Wierinck, Frank Wilrycx
Guy D'haeseleer, Annick Ponthier
Georges Dallemagne, Catherine Fonck

N-VA	:	<i>Nieuw-Vlaamse Alliantie</i>	
PS	:	<i>Parti Socialiste</i>	
MR	:	<i>Mouvement Réformateur</i>	
CD&V	:	<i>Christen-Democratisch en Vlaams</i>	
sp.a	:	<i>socialistische partij anders</i>	
Ecolo-Groen	:	<i>Ecologistes Confédérés pour l'organisation de luttes originales – Groen</i>	
Open Vld	:	<i>Open Vlaamse liberalen en democraten</i>	
VB	:	<i>Vlaams Belang</i>	
cdH	:	<i>centre démocrate Humaniste</i>	
FDF	:	<i>Fédéralistes Démocrates Francophones</i>	
LDD	:	<i>Lijst Dedecker</i>	
MLD	:	<i>Mouvement pour la Liberté et la Démocratie</i>	

<i>Abréviations dans la numérotation des publications:</i>		<i>Afkortingen bij de nummering van de publicaties:</i>	
DOC 53 0000/000:	<i>Document parlementaire de la 53^e législature, suivi du n° de base et du n° consécutif</i>	DOC 53 0000/000:	<i>Parlementair document van de 53^e zittingsperiode + basisnummer en volgnummer</i>
QRVA:	<i>Questions et Réponses écrites</i>	QRVA:	<i>Schriftelijke Vragen en Antwoorden</i>
CRIV:	<i>Version Provisoire du Compte Rendu intégral (couverture verte)</i>	CRIV:	<i>Voorlopige versie van het Integraal Verslag (groene kaft)</i>
CRABV:	<i>Compte Rendu Analytique (couverture bleue)</i>	CRABV:	<i>Beknopt Verslag (blauwe kaft)</i>
CRIV:	<i>Compte Rendu Intégral, avec, à gauche, le compte rendu intégral et, à droite, le compte rendu analytique traduit des interventions (avec les annexes) (PLEN: couverture blanche; COM: couverture saumon)</i>	CRIV:	<i>Integraal Verslag, met links het definitieve integraal verslag en rechts het vertaald beknopt verslag van de toespraken (met de bijlagen) (PLEN: witte kaft; COM: zalmkleurige kaft)</i>
PLEN:	<i>Séance plénière</i>	PLEN:	<i>Plenum</i>
COM:	<i>Réunion de commission</i>	COM:	<i>Commissievergadering</i>
MOT:	<i>Motions déposées en conclusion d'interpellations (papier beige)</i>	MOT:	<i>Moties tot besluit van interpellaties (beigekleurig papier)</i>

<i>Publications officielles éditées par la Chambre des représentants</i>	<i>Officiële publicaties, uitgegeven door de Kamer van volksvertegenwoordigers</i>
<i>Commandes:</i> <i>Place de la Nation 2</i> <i>1008 Bruxelles</i> <i>Tél. : 02/ 549 81 60</i> <i>Fax : 02/549 82 74</i> <i>www.lachambre.be</i> <i>e-mail : publications@lachambre.be</i>	<i>Bestellingen:</i> <i>Natieplein 2</i> <i>1008 Brussel</i> <i>Tel. : 02/ 549 81 60</i> <i>Fax : 02/549 82 74</i> <i>www.dekamer.be</i> <i>e-mail : publicaties@dekamer.be</i>

MESDAMES, MESSIEURS,

Votre commission a consacré ses réunions des 9 et 23 novembre 2011, 27 mars et 27 juin 2012 à la discussion de cette proposition de résolution.

I. — EXPOSÉ INTRODUCTIF PAR L'UN DES AUTEURS DE LA PROPOSITION DE RÉSOLUTION

Mme Ine Somers (Open Vld) expose, au moyen des développements de la proposition de résolution (DOC 53 0648/001, p. 3 et s.), ses principales lignes de force.

II. — DISCUSSION GÉNÉRALE

Mme Maya Detiège (sp.a) souscrit à la proposition de résolution, qu'elle a d'ailleurs cosignée, car elle intègre une dimension de contrôle des coûts des soins de santé. Ce texte permettra d'initier avec l'industrie un dialogue permettant le contrôle des coûts dans des domaines où les soins de santé sont onéreux, par exemple dans la lutte contre les différentes formes de cancer.

Un équilibre est atteint lorsqu'à la dimension des coûts est associée l'idée de qualité des soins de santé. L'industrie pharmaceutique doit avoir les moyens de continuer à procéder à la recherche et au développement. La proposition de résolution atteint cet équilibre dès lors qu'elle tend à optimiser les budgets par une médecine plus personnalisée.

Mme Thérèse Snoy et d'Oppuers (Ecolo-Groen) se montre plus sceptique par rapport à la proposition de résolution. Ce texte, loin d'être anodin, initie des questionnements fondamentaux sur l'avenir des soins de santé. Ainsi, elle aborde des sujets sensibles comme l'appropriation des données génétiques, les biobanques, l'accessibilité des soins de santé, l'acquisition et l'utilisation des matériels corporels humains. Par ailleurs, une médecine réellement personnalisée est bien plus onéreuse pour le budget des soins de santé.

Pour l'oratrice, l'avenir des soins de santé passe par une meilleure prévention. De multiples affections pourraient être évitées par une exposition moindre aux risques. Ceci implique une meilleure protection du consommateur, un environnement plus sain, un ensemble de mesures afin de rendre la population plus résistante et une réduction de la pauvreté.

DAMES EN HEREN,

Uw commissie heeft dit voorstel van resolutie besproken tijdens haar vergaderingen van 9 en 23 november 2011, 27 maart en 27 juni 2012.

I. — INLEIDENDE UITEENZETTING DOOR EEN VAN DE INDIENERS VAN HET VOORSTEL VAN RESOLUTIE

Mevrouw Ine Somers (Open Vld) zet de krachtlijnen uiteen van het voorstel van resolutie, aan de hand van de toelichting (DOC 53 0648/001, blz. 3 en volgende).

II. — ALGEMENE BESPREKING

Mevrouw Maya Detiège (sp.a) onderschrijft dit voorstel van resolutie, dat zij trouwens mede heeft ondertekend, omdat het ook betrekking heeft op toezicht op de kosten van de gezondheidszorg. Deze tekst maakt het mogelijk met de industrie een dialoog aan te gaan, met de bedoeling de uitgaven voor de gezondheidszorg in de hand te houden in sectoren met heel hoge kosten (bijvoorbeeld oncologie, waar diverse kankers worden behandeld).

Als het kostenaspect kan samengaan met kwaliteitsvolle gezondheidszorg, komen de zaken in balans. De farmaceutische industrie moet de draagkracht hebben om met onderzoek en ontwikkeling te blijven doorgaan. Dat evenwicht wordt in het voorstel van resolutie aangereikt, omdat het ertoe strekt de budgetten voor meer gepersonaliseerde geneeskunde te optimaliseren.

Mevrouw Thérèse Snoy et d'Oppuers (Ecolo-Groen) is sceptischer ten aanzien van het voorstel van resolutie. Die tekst, die zeker niet onbeduidend is, doet immers fundamentele vragen rijzen over de toekomst van de gezondheidszorg. Zo worden gevoelige aangelegenheden aangesneden: toeëigening van genetische gegevens, "biobanken", toegang tot de gezondheidszorg en tot slot verwerving en gebruik van menselijk lichaamsmateriaal. Voorts valt echt gepersonaliseerde geneeskunde veel duurder uit voor het budget gezondheidszorg.

Voor de spreker staat of valt de toekomst van de gezondheidszorg met betere preventie. Heel wat aandoeningen zouden kunnen worden voorkomen door de risicoblootstelling te beperken. Dat kan alleen via een betere bescherming van de consument, een gezondere leefomgeving, een reeks maatregelen die de weerstand tegen aandoeningen bij de burgers vergroten, alsook een betere bestrijding van de armoede.

Pour autant, l'intervenante ne se dit pas opposée à une médecine pointue et différenciée. Si celle-ci permet d'éviter des effets secondaires, elle est pertinente. Ce type de médecine est indissociable de questions éthiques prégnantes. Il risque d'être à l'origine d'une aggravation du phénomène actuel de multiplication des tests génétiques dans tous les domaines de la vie sociale.

M. Damien Thiéry (FDF) constate que la proposition de résolution, fouillée et bien construite, est le fruit d'une concertation avec le secteur. Cependant, il ne peut y souscrire sans réserve.

La médecine personnalisée fait écho à la spécificité des affections et des pathologies. Comme chacun répond différemment à celles-ci et aux spécialités pharmaceutiques, il est intéressant et utile d'offrir une réponse médicale spécifique. Les spécialités les plus couramment vendues sont cependant au cœur du profit de l'industrie pharmaceutique. Si l'on devait faire l'économie de ces spécialités, l'industrie devrait alors demander un prix bien plus élevé pour les médicaments, de nature à garantir la rentabilité.

Un équilibre doit donc être atteint entre la recherche, pointue et spécialisée, et les impératifs liés à la commercialisation. On constate dans le secteur des médicaments une atténuation de la limite entre les médicaments génériques et les spécialités originales tombées hors brevet. Ces deux catégories sont désormais regroupées sous la notion de médicaments bon marché. Les médicaments amortis, encore commercialisés, génèrent toutefois des bénéfices que l'industrie pharmaceutique réinjecte dans la recherche et le développement.

Si, de manière générale, la proposition de résolution convient à *Mme Colette Burgeon (PS)*, l'intervenante tient aussi à veiller à ce que les évolutions scientifiques aboutissent à de réels avantages pour les patients. À cet égard, en tant que non-spécialiste de la recherche génétique, de la pharmacogénomique et de la séquence génomique individuelle, l'oratrice demande une clarification de ces termes par la voie d'une définition, pour que cette proposition de résolution gagne en didactique.

Plus précisément sur le texte, l'oratrice formule les observations suivantes:

— Concernant le point 3, il est proposé de conférer aux centres belges de génétique humaine une mission de surveillance de la qualité des tests génétiques.

De spreekster is echter niet gekant tegen geavanceerde en gedifferentieerde geneeskunde. Dergelijke geneeskunde bewijst zijn nut wanneer bijwerkingen worden tegengegaan, maar is ook onlosmakelijk verbonden met prangende ethische vraagstukken en dreigt te zorgen voor een verdere toename van de vele genetische onderzoeken die nu al op alle gebieden van het maatschappelijk leven worden uitgevoerd.

De heer Damien Thiéry (FDF) stelt vast dat het doorwrochte en terdege opgebouwde voorstel van resolutie het resultaat is van overleg met de sector. Nochtans kan hij er niet zonder meer mee akkoord gaan.

Gepersonaliseerde geneeskunde spitst zich toe op de specifieke kenmerken van aandoeningen en ziekten. Aangezien elkeen anders reageert op aandoeningen en ziekten en op farmaceutische specialiteiten, is het interessant en nuttig om te voorzien in een specifiek antwoord vanuit de geneeskunde. De farmaceutische specialiteiten die het meest over de toonbank gaan, genereren echter ook het grootste deel van de winsten van de farmaceutische industrie. Ingeval in die specialiteiten zou worden gesnoeid, zou de farmasector de prijs van de geneesmiddelen fors moeten verhogen om de rendabiliteit veilig te stellen.

Er moet dus een evenwicht worden gevonden tussen geavanceerd en gespecialiseerd onderzoek enerzijds, de bedrijfseconomische noodwendigheden anderzijds. De grenzen tussen de generieke geneesmiddelen en de oorspronkelijke specialiteiten buiten octrooi in de geneesmiddelensector blijken te vervagen - beide categorieën worden voortaan ondergebracht bij de "goedkope geneesmiddelen". De geneesmiddelen die financieel zijn afgeschreven maar wel nog worden verkocht, leveren echter winst op, die de farmaceutische nijverheid opnieuw investeert in onderzoek en ontwikkeling.

Mevrouw Colette Burgeon (PS) is het eens met de krachtlijnen van het voorstel van resolutie, maar vraagt nadrukkelijk er ook op toe te zien dat bijvoorbeeld de wetenschappelijke ontwikkelingen ook reële voordelen voor de patiënten meebrengen. De spreekster is geen specialiste inzake genetisch onderzoek, farmacogenomica en individuele genoomsequentie. Zij vraagt derhalve dat die begrippen zouden worden verduidelijkt met in de tekst opgenomen definities, om dit voorstel van resolutie bevattelijker te maken.

Mevrouw Burgeon gaat vervolgens in op de tekst van het voorstel van resolutie.

— In punt 3 wordt voorgesteld dat de Belgische centra voor menselijke erfelijkheid de taak zouden krijgen om over de kwaliteit van de genetische tests te waken,

Comment faut-il lire alors le point 4, 2°, qui vise la réglementation de la valeur clinique, de la qualité et de l'évaluation des tests génomiques? Sur cet aspect du contrôle, le Conseil supérieur de la santé recommande que soit instaurée une commission dotée de ces compétences; c'est cependant au niveau européen que cette réflexion doit avoir lieu.

— Concernant le point 4, 3°, l'intervenante propose de supprimer la référence au groupe de travail national belge. Celui-ci n'est en effet pas le seul à mériter d'être mentionné.

— Comme le préconise le point 7, b, il convient de montrer prudence en la matière car la liaison entre le génotype et la réponse n'est pas toujours si évidente. Il est probable qu'un traitement soit utile malgré un génotype défavorable.

— Le point 8 de la proposition pose la question de la confidentialité et la sécurité des données. Ce point est qualifié d'essentiel.

— Au point 9, l'utilisation de ces techniques n'est-elle pas trop complexe pour la première ligne?

— Quelle est la portée exacte du point 15?

M. Manu Beuselinck (N-VA) confirme que la médecine personnalisée concerne l'avenir des soins de santé et qu'à ce titre, elle se révèle aussi délicate que passionnante. Alors que les développements de la proposition de résolution réservaient une large place à l'aspect éthique de la question, l'exposé introductif ne s'y est pas arrêté. Pourtant, cet aspect est l'enjeu essentiel, qui porte sur les effets indésirables, la protection de la vie privée, le coût des médicaments pour les soins de santé, etc.

Les médicaments et les prestations de soins de santé coûtent de plus en plus cher, notamment parce que le statut orphelin est de plus en plus demandé. La médecine personnalisée risque d'amplifier le phénomène.

Mme Nathalie Muylle (CD&V) observe que la proposition de résolution est le résultat d'auditions et de travaux menés sur ce sujet au cours de la précédente législature au sein du Comité d'avis des questions scientifiques et technologiques. Selon elle, à l'époque, un consensus s'était dégagé.

mais comment se rapporte-t-il au point 4, 2°, dans lequel on demande de réguler les tests génomiques? In verband met die controletaak beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan dat een specifieke commissie met die bevoegdheden zou worden bekleed; de beraadslaging hierover moet echter op Europees niveau worden gevoerd.

— Wat punt 4, 3°, betreft, stelt de spreker voor de verwijzing naar de Belgische National Task Force weg te laten. Dat is immers niet de enige instantie die in dit verband in aanmerking komt.

— Zoals aangegeven in punt 7, b, is terzake behoedzaamheid geboden, aangezien de koppeling tussen het genotype en de voorgestelde therapie niet altijd echt vanzelfsprekend is. Een behandeling kan nuttig zijn, ondanks een ongunstig genotype.

— Punt 8 van het voorstel handelt over de vertrouwelijkheid en de bescherming van de gegevens. Dat aspect is essentieel.

— Wat punt 9 betreft, is het gebruik van die technieken misschien te ingewikkeld voor het eerstelijnsniveau.

— Wat is de precieze reikwijdte van punt 15?

De heer Manu Beuselinck (N-VA) is het ermee eens dat gepersonaliseerde geneeskunde de toekomst uitmaakt van de gezondheidszorg, en net daarom is het een delicaat en boeiend thema. In de toelichting bij het voorstel van resolutie wordt ruimschoots aandacht geschonken aan de ethische aspecten van dit vraagstuk, maar in de inleidende uiteenzetting wordt er niet bij stilgestaan. Dat aspect is nochtans essentieel, want het gaat over de ongewenste nevenwerkingen, de bescherming van de persoonlijke levenssfeer, de kostprijs van de geneesmiddelen voor de gezondheidszorg enzovoort.

De geneesmiddelen en de medische zorg kosten almaar meer, onder meer omdat het statuut van weespatiënt steeds vaker aangevraagd wordt. De gepersonaliseerde geneeskunde dreigt dat fenomeen te versterken.

Mevrouw Nathalie Muylle (CD&V) wijst erop dat het voorstel van resolutie het resultaat is van de hoorzittingen en de werkzaamheden die daaromtrent tijdens de vorige zittingsperiode binnen het Adviescomité voor wetenschappelijke en technologische vraagstukken hebben plaatsgevonden. Volgens haar werd daarover destijds een consensus bereikt.

La commission prend connaissance de l'ensemble de la documentation distribuée sur ce sujet au cours de la précédente législature au sein du Comité d'avis des questions scientifiques et technologiques.

Mme Maya Detiège (sp.a) conteste que la médecine personnalisée soit synonyme de médecine à deux ou plusieurs vitesses. Il existe ainsi plusieurs catégories de prothèses et donc des prix différents. La médecine personnalisée ne vise pas à permettre à tous les patients de bénéficier de prothèses de luxe. La proposition vise uniquement à accélérer la recherche dans les domaines où les soins sont actuellement insuffisants.

L'intervenante ne voudrait pas intégrer la question des médicaments génériques dans la proposition de résolution. Le signal doit être donné que des soins de santé personnalisés sont nécessaires. L'intervenante cite l'exemple du pharmacien qui ne dispose d'aucune solution face au patient qui produit une prescription mentionnant un médicament retiré du marché. Cet exemple est évité par des soins plus personnalisés.

M. Damien Thiéry (FDF) conteste la pertinence de ce dernier exemple: si un médicament est retiré du marché, son producteur doit proposer une spécialité pharmaceutique alternative combattant la même affection.

Mme Catherine Fonck (cdH) indique que la médecine personnalisée, tout comme certains aspects de pointe comme la pharmacogénétique, méritent la proactivité. Pour autant, le texte de la proposition de résolution devrait encore être retravaillé. Des institutions comme le Centre fédéral d'expertise des soins de santé ou le Conseil supérieur de la santé devraient être associées à la réflexion.

La réglementation en matière de centres de génétique est pour l'instant insuffisante. L'INAMI a pris la décision de plafonner pour 2012 les remboursements en matière génétique. Pour l'oratrice, la proposition de résolution va à l'encontre de cette décision. Elle engendre d'ailleurs des coûts pour l'assurance soins de santé, ce qui génère des craintes pour le budget global de l'INAMI.

Par ailleurs, la proposition de résolution contient des enjeux éthiques. Elle amène à s'interroger sur l'égalité entre les patients. Certaines assurances privées sont déjà sous l'empire de la loi actuelle en situation de méconnaissance de la loi, procédant à des tests et à des exclusions de patients atteints d'un cancer ou de la maladie de Huntington. Des difficultés majeures sont

De commissie neemt kennis van alle documenten die tijdens de vorige zittingsperiode over dat onderwerp werd uitgedeeld binnen het Adviescomité voor wetenschappelijke en technologische vraagstukken.

Mevrouw Maya Detiège (sp.a) betwist dat gepersonaliseerde geneeskunde gelijkstaat met geneeskunde met twee of meer snelheden; zo zijn er verschillende categorieën van prothesen en dus ook verschillende prijzen. Gepersonaliseerde geneeskunde heeft niet tot doel ervoor te zorgen dat alle patiënten zich luxeprothesen kunnen veroorloven. Het voorstel wil alleen maar het onderzoek stimuleren in de domeinen waarin de zorg thans tekortschiet.

De sprekerster is er niet voor gewonnen het vraagstuk van de generieke geneesmiddelen in het voorstel van resolutie op te nemen. Men moet het signaal geven dat gepersonaliseerde gezondheidszorg nodig is. De sprekerster geeft het voorbeeld van een apotheker die geen enkel geneesmiddel kan aanreiken aan een patiënt die een voorschrift voorlegt waarop een uit de handel genomen geneesmiddel is vermeld. Een meer gepersonaliseerde zorg kan dat voorkomen.

De heer Damien Thiéry (FDF) betwist de relevantie van dat voorbeeld: als een geneesmiddel uit de handel wordt genomen, moet de producent ervan een alternatieve farmaceutische specialiteit voorstellen, die dezelfde aandoening bestrijdt.

Mevrouw Catherine Fonck (cdH) geeft aan dat de gepersonaliseerde geneeskunde, net als bepaalde speerpuntaspecten zoals de farmacogenetica, proactiviteit verdient. De tekst van het voorstel van resolutie zou om die reden nog moeten worden herwerkt. Instellingen als het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg of de Hoge Gezondheidsraad zouden bij de reflectie moeten worden betrokken.

De reglementering in verband met de centra voor menselijke erfelijkheid is thans ontoereikend. Het RIZIV heeft voor 2012 beslist voor de terugbetalingen inzake genetica bovengrenzen te hanteren. De sprekerster vindt dat het voorstel van resolutie indruist tegen die beslissing. Het brengt trouwens kosten met zich voor de zorgverzekering, en dat zorgt dan weer voor ongerustheid over de algemene RIZIV-begroting.

Voorts doet het voorstel van resolutie ook ethische vragen rijzen. Met die tekst wordt het immers onduidelijk hoe het staat met de gelijkheid tussen de patiënten. Sommige privéverzekeringen gaan onder de gelding van de vigerende wet nu al in de fout: ze voeren tests uit en sluiten mensen uit op grond van het feit dat het om kankerpatiënten gaat, of omdat ze aan de ziekte van

rencontrées pour faire respecter la confidentialité par les centres de génétique.

Enfin, une vision trop théorique amène à considérer qu'un risque génétique implique nécessairement une susceptibilité dangereuse à une affection déterminée. Cette vision n'est pas conforme à la réalité. Une part non négligeable des personnes soumises à un tel risque ne développera jamais l'affection. D'autres personnes, pour lesquelles le risque n'est pas décelé par la génétique, la développeront. La prudence face à la génétique n'est pas assez présente à l'heure actuelle.

Mme Maya Detiège (sp.a) cite encore l'exemple de l'herceptine, anticorps monoclonal expérimenté contre le cancer du sein. Cet anticorps est utile dans le cas d'une erreur génétique consistant en un gène HER-2/neu en surnombre. Une médecine personnalisée permettrait plus facilement l'identification de ce risque génétique et éviterait la procédure habituelle des phases cliniques, onéreuse tant pour le patient que pour l'industrie. L'intervenante renvoie aussi aux stratégies de stratification, qui visent à tenir compte de la valeur pronostique de biomarqueurs.

III. — AUDITIONS

A. Exposés introductifs

1. Exposé introductif de M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven)

Biologie moléculaire et génétique

Le projet du génome humain est achevé. Toutes les informations relatives à la succession des trois milliards de caractères de l'ADN humain sont disponibles sur Internet.

Ce projet a ouvert beaucoup de nouvelles portes dans la compréhension de la structure de l'ADN humain. Pouvoir disposer librement de toutes ces informations a également entraîné une toute nouvelle conception de la recherche relative à la fonction de l'ADN. Aujourd'hui, des pans entiers d'ADN peuvent être rapidement examinés afin de décrypter leur rôle dans les maladies fréquentes. Tout le génome peut être passé en revue afin d'identifier les éléments coresponsables de maladies complexes telles que les maladies cardio-vasculaires, les dépressions, les rhumatismes et de nombreuses autres maladies. Certaines différences individuelles dans la composition des génomes peuvent être mises en lumière. On peut comparer le génome de plusieurs

Huntington lïden. Er rijzen aanzienlijke moeilijkheden om de centra voor menselijke erfelijkheid de vertrouwelijkheid in acht te doen nemen.

Tot slot leidt een te theoretische visie tot de stelling dat een genetisch risico noodzakelijkerwijs een hoge kans op een bepaalde aandoening impliceert. Die visie is fout: heel veel mensen die aan dat genetisch risico zijn blootgesteld, zullen nooit aan die aandoening lijden, terwijl anderen, voor wie het risico niet door de genetica werd opgespoord, die aandoening later wél zullen oplopen. Thans is men ten aanzien van de genetica niet voorzichtig genoeg.

Mevrouw Maya Detiège (sp.a) geeft nog het voorbeeld van Herceptine, een monoklonaal antilichaam waarmee werd geëxperimenteerd tegen borstkanker. Dat antilichaam is nuttig in geval van een genetische fout bestaande uit een overtollig HER-2/neu-gen. Met gepersonaliseerde geneeskunde kan dat genetisch risico makkelijker worden geïdentificeerd en voorkomt men de gebruikelijke procedure van de klinische fasen, die zowel voor de patiënt als voor de industrie duur uitvallen. De sprekerster verwijst ook naar de stratificatiestrategieën, die beogen rekening te houden met de prognostische waarde van biomerkers.

III. — HOORZITTINGEN

A. Inleidende uiteenzettingen

1. Inleidende uiteenzetting van de heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven)

De moleculaire biologie en de genetica

Het menselijk genoom-project is beëindigd. Op het internet is de ganse informatie beschikbaar over de opeenvolging van de 3 miljard bouwstenen van het menselijke DNA.

Dit project heeft heel wat nieuwe inzichten in de structuur van het menselijk DNA gegenereerd. Het vrij kunnen beschikken over al deze informatie is ook verantwoordelijk voor een volledig nieuwe aanpak in het onderzoek van de functie van het DNA. Grote stukken DNA kunnen nu vlot worden onderzocht om hun rol in frequente ziekten te ontrafelen. Het ganse genoom kan worden afgetast om regio's te identificeren die mede verantwoordelijk zijn voor complexe ziekten zoals harten vaatziekten, depressies, reuma en vele anderen. Individuele verschillen in de samenstelling van genomen kunnen in het licht gesteld worden; het genoom van verschillende bevolkingsgroepen kan worden vergeleken; verschillen tussen mens en dier, tussen dieren onderling

catégories de population. Les différences entre l'homme et l'animal ainsi qu'entre les animaux entre eux deviennent claires. De nouvelles espèces d'animaux, d'insectes et de plantes sont découvertes et identifiées. Des organismes génétiquement modifiés sont produits. Et la composition d'un génome minimal qui permet encore la vie est décrypté dans des bactéries.

Cependant, l'identité de tous nos gènes n'est pas encore connue, ni la fonction de tous les segments d'ADN. Le coût de l'analyse complète de l'ADN d'une personne a toutefois diminué ces dernières années. Dans quelques mois, on pourra faire analyser tout son ADN pour moins de 1 000 euros, et des séquenceurs portables d'ADN seront commercialisés pour moins de 900 euros. Grâce au projet génomique, on a en outre compris que l'ADN ne transporte pas seulement des informations visant à fabriquer des protéides. Cette partie de l'ADN (que l'on appelle généralement les gènes) ne représente d'ailleurs que de 2 à 3 % de l'ensemble. À côté de cela, la majeure partie de l'ADN est débitée en petites molécules d'ARN, qui jouent un rôle important dans le réglage fin de l'utilisation de nos gènes. L'identité de ces milliers d'ARN est progressivement décryptée mais il faudra encore du temps avant que la science ne comprenne comment tout cela fonctionne.

Le rôle de l'environnement

Une nouvelle orientation de la génétique se consacre à l'examen des facteurs épigénétiques. Dans les différents tissus et organes, ce ne sont pas partout les mêmes protéines qui sont fabriquées, même si l'ADN présent est identique partout; il existe donc des mécanismes empêchant l'utilisation de certains gènes. Dans l'ADN qu'une personne reçoit de son père, certains gènes sont marqués, de sorte qu'ils ne pourront pas fonctionner. Il en va de même pour l'ADN de la mère, mais avec d'autres gènes que le père. Une personne reçoit donc de chaque parent de l'ADN ayant une empreinte spécifique au sexe. Mais ce n'est pas tout. Pendant la vie intra-utérine, mais également après la naissance, des facteurs environnementaux influenceront la fonction de nombreux gènes. De petites modifications chimiques de l'ADN et des protéines qui l'entourent ne modifient pas la composition de l'ADN lui-même, mais font en sorte que certains gènes coopèrent mieux et d'autres moins bien ou sont éliminés. Une personne est donc bien le produit de facteurs génétiques et environnementaux. Durant les prochaines années, il s'agira de déchiffrer tout cet engrenage de gènes, d'ARN et de facteurs épigénétiques. Ce n'est qu'ensuite que la science pourra comprendre correctement comment les cellules fonctionnent; comment un ovule fécondé devient, sans trop de problèmes, un nouveau-né n'ayant pas trop de défauts; comment exactement une personne vieillit et

worden duidelijk; nieuwe dier-, insecten- en plantensoorten worden ontdekt en in kaart gebracht; genetisch gemodificeerde organismen worden geproduceerd; de samenstelling van een minimaal genoom dat nog leven toelaat wordt ontrafeld bij bacteriën.

De identiteit van al onze genen is echter nog niet bekend, laat staan de functie van alle DNA segmenten. De kosten om het DNA van een persoon volledig te bepalen is wel afgenomen in de laatste jaren. Binnen enkele maanden kan men zijn DNA voor minder dan 1 000 euro volledig laten analyseren en er komen draagbare DNA-sequencers op de markt voor minder dan 900 euro. Dankzij het genoom project is men bovendien bewust geworden van het feit dat het DNA niet enkel informatie draagt om eiwitten aan te maken. Dit gedeelte van het DNA (wat men klassiek de genen noemt) is trouwens maar een 2 à 3 % van het geheel. Daarnaast wordt het overgrote deel van het DNA afgeschreven in kleine RNA moleculen die een belangrijke rol spelen in het fijn regelen van hoe we onze genen gebruiken. De identiteit van deze duizenden RNA's wordt stilaan ontrafeld, maar het zal nog wel een tijdje duren vooraleer de wetenschap begrijpt hoe het nu allemaal in zijn werk gaat.

De rol van de omgeving

Er is een nieuwe richting in de genetica ontstaan die zich toelegt op het onderzoek van epigenetische factoren. In de verschillende weefsels en organen worden niet overal dezelfde eiwitten aangemaakt, al zit er overal hetzelfde DNA in; er bestaan dus mechanismen die het gebruik van bepaalde genen beletten. In het DNA dat een persoon van zijn vader krijgt zijn sommige genen gemerkt waardoor ze niet zullen kunnen in werking treden. Moeder doet dat ook met haar DNA, maar voor andere genen dan vader. Een persoon krijgt dus DNA van elke ouder met een geslachtsspecifieke "imprint". Daar houdt het echter niet op. Tijdens het leven in de baarmoeder, maar ook na de geboorte, zullen omgevingsfactoren de functie van heel wat genen beïnvloeden. Kleine chemische wijzigingen van het DNA en van de eiwitten die het verpakken, wijzigen de samenstelling van het DNA zelf niet, maar zorgen er voor dat bepaalde genen beter en andere minder goed samenwerken of uitgeschakeld worden. Een persoon is dus wel degelijk het product van genetische en omgevingsfactoren. In de komende jaren zal het er op aankomen om dat ganse raderwerk van genen, RNA's en epigenetische factoren te ontrafelen. Dan pas zal de wetenschap een correct inzicht krijgen in hoe de cellen functioneren; hoe een bevruchte eicel zonder al te veel problemen een pasgeborene wordt, zonder al te veel defecten; hoe een persoon precies verouderd en of er ooit een kans komt om dit proces te

si on aura un jour la possibilité d'arrêter ce processus ou de l'adapter. Les caractéristiques normales (apparence physique, comportement et caractère, etc.) sont également le résultat de ces interactions entre l'inné et l'acquis (*nature-nurture*).

Des maladies fréquentes — maladies cardiovasculaires, cancers, dépressions, Alzheimer, etc. — résultent également de ces interactions. Il est déjà clair que l'on ne trouvera pas d'explication complète du risque accru que présentent certaines personnes de contracter ces maladies dans des défauts génétiques ou dans des variations dans la composition de gènes. On ne sait toutefois pas encore comment et par quels facteurs environnementaux les signaux épigénétiques normaux sont modifiés. Les connaissances augmentent donc extrêmement rapidement, mais la complexité des études s'en trouve manifestement aussi accrue.

Effets transgénérationnels des facteurs environnementaux et de l'épigénétique

Il apparaît que les filles des femmes à qui l'hormone féminine (diéthylstilboestrol ou DES) a été administrée afin de prévenir une fausse couche présentent un risque accru de cancer du col de l'utérus ou de problèmes durant la grossesse. On dispose aujourd'hui de nombreux exemples d'effets de facteurs externes qui se manifestent une ou plusieurs générations plus tard, comme s'ils étaient devenus héréditaires.

Un poids trop faible à la naissance prédispose le nouveau-né à une pression artérielle trop élevée, à des maladies cardiovasculaires et au diabète de type 2. Les grand-mères ayant fumé durant leur grossesse ont accru le risque que leurs petits-enfants souffrent d'asthme.

Biologie synthétique et nouvelles thérapies

Le biotechnologie a créé de nouvelles possibilités, et une nouvelle catégorie d'ingénieurs a vu le jour, celle des architectes de systèmes biologiques. L'objectif est d'également fabriquer de l'ADN et des protéides de façon totalement synthétique afin d'ainsi pouvoir fabriquer des gènes et des produits génétiques tout fait nouveaux. Un premier produit de cette nature concernerait un médicament qui, à l'heure actuelle, doit encore être extrait de plantes pour le traitement de la malaria, ce mode de préparation étant toutefois extrêmement coûteux. On espère pouvoir réduire considérablement son coût de production en extrayant les gènes responsables de la plante, et en élaborant une méthode qui permette de les faire interagir efficacement.

stoppen of bij te sturen. Ook de normale kenmerken (fysisch voorkomen, gedrag en karakter, enz.) zijn het resultaat van deze *Nature-Nurture* interacties.

Frequente ziekten — hart en vaatziekten, kankers, depressies, Alzheimer, enz. — zijn ook het resultaat van deze interacties. Nu al is duidelijk dat men op basis van gendefecten of variaties in de samenstelling van genen geen volledige verklaring zal vinden voor het verhoogde risico dat sommige personen voor deze ziekten hebben. Hoe de normale epigenetische signalen worden gewijzigd, door welke omgevingsfactoren, is echter nog niet geweten. Kennis neemt dus enorm snel toe, maar hierdoor neemt de complexiteit van de onderzoeken blijkbaar ook toe.

Transgenerationale effecten van omgevingsfactoren en van epigenetica

Dochters van vrouwen die het vrouwelijk hormoon (DES of Diethylstilboestrol) kregen toegediend om een miskraam te voorkomen, blijken een verhoogd risico op baarmoederhalskanker of problemen tijdens de zwangerschap te krijgen. Inmiddels zijn er tal van voorbeelden van effecten van uitwendige factoren die één of meerdere generaties later nog tot uiting komen, alsof ze erfelijk zijn geworden.

Een te laag geboortegewicht voorbeschikt de persoon tot hoge bloeddruk, hart en vaatziekten en type 2 suikerziekte. Grootmoeders die rookten tijdens hun zwangerschap verhoogden het risico van hun kleinkinderen op astma.

Synthetische biologie en nieuwe therapieën

De biotechnologie heeft nieuwe mogelijkheden gecreëerd en er is een nieuwe soort ingenieurs ontstaan, de bouwers van biologische systemen. De bedoeling is ook DNA en eiwitten volledig synthetisch aan te maken om op die wijze totaal nieuwe genen en genproducten te kunnen fabriceren. Een eerste dergelijk product zou een geneesmiddel zijn, dat tot nog toe uit planten moet gehaald worden, voor de behandeling van malaria. Deze vorm van bereiding is echter zeer kostelijk. Door de verantwoordelijke genen uit de plant te halen en een manier te vinden om hen efficiënt te laten samenwerken, hoopt men de productiekosten aanzienlijk te kunnen drukken.

D'autres souhaitent quant à eux réduire le nombre des gènes présents dans les bactéries afin que seuls subsistent les gènes essentiels à leur survie. Ces mini-bactéries constitueraient alors un système idéal dans lequel seraient introduits des gènes synthétiques qui détruiraient les substances toxiques et pourraient réparer les gènes, produire de l'hydrogène sous la forme de nouvelle source d'énergie, etc. Toute une série d'éléments génétiques sont préparés en vue de leur mise en vente afin que les utilisateurs puissent fabriquer leurs propres constructions en laboratoire. Certaines de ces "briques biologiques" sont déjà disponibles, par exemple sous la forme de bandes de bactéries sensibles à la lumière qui permettent, à terme, de fixer des images comme sur un négatif photographique. Cependant, on ne dispose pas encore de nombreuses applications réussies.

Les "pièces de rechange" personnalisées ne sont pas encore disponibles mais on y travaille ardemment. Plusieurs pistes sont suivies dans le but de fabriquer les tissus ou les organes adéquats, à l'intérieur ou à l'extérieur du corps, aussi bien à l'aide de cellules propres à l'intéressé qu'à l'aide de cellules souches adultes ou embryonnaires, associées ou non à des substrats artificiels ou biodégradables. On décrit aussi l'utilisation de bioréacteurs dans le but de pouvoir produire la masse de cellules nécessaire à ces travaux de réparation. On ne sait pas encore exactement, à l'heure actuelle, ce qui sera utilisé lors du traitement.

Manipulation génétique

La thérapie génique, dont on prédisait, il y a une quinzaine d'années, qu'elle permettrait bientôt de guérir toute une série de maladies, y compris des maladies héréditaires, bénéficie d'un regain d'intérêt et remporte des victoires. Aujourd'hui, les cellules souches suscitent le même enthousiasme, et cette solution est présentée comme la solution de remplacement ultime de la thérapie génique. Il convient de connaître aussi bien l'impact immédiat que l'impact à long terme, dès lors que les modifications affectant l'ADN des cellules reproductrices peuvent également influencer les générations ultérieures.

Ces dernières années, toute l'industrie des médicaments s'est tournée de plus en plus vers les médicaments dont les effets sont connus, fût-ce, le plus souvent, pour le traitement des maladies rares (traitement de certaines leucémies, de certains cancers du sein, et d'une série de maladies héréditaires) à l'aide de la protéine que les patients ne fabriquent pas. De nombreuses recherches sont également consacrées au rôle de toute une série de variantes dans la composition de notre ADN et à la manière dont nos cellules réagissent

Anderen willen dan weer het aantal genen in bacteriën zodanig reduceren dat enkel die genen die essentieel zijn voor hun overleving overblijven. Deze mini-bacteriën zouden dan een ideaal systeem zijn om synthetische genen in te brengen die toxische stoffen afbreken, die genen kunnen herstellen, waterstof kunnen produceren als nieuwe energiebron, enz. Er worden een ganse reeks genetische onderdelen klaargemaakt voor verkoop, zodat men in de laboratoria zelf zijn eigen constructies kan gaan aanmaken. Sommige van deze "biobouwstenen" zijn al beschikbaar, zoals bijvoorbeeld strips van bacteriën die lichtgevoelig zijn, waardoor de mogelijkheid ontstaat om daar op termijn beelden op vast te leggen zoals op een fotografisch negatief. Veel geslaagde toepassingen zijn er echter nog niet.

Gepersonaliseerde reserveonderdelen zijn nog niet beschikbaar maar er wordt hard aan gewerkt. Verschillende benaderingen worden gevolgd om zowel met eigen cellen als met volwassen of embryonale stamcellen, al dan niet in combinatie met artificiële of bioafbreekbare substraten, de juiste weefsels of organen in of buiten het lichaam aan te maken. Ook het inschakelen van bioreactoren om de massa cellen te kunnen produceren, die nodig zullen zijn voor deze herstelwerken wordt beschreven. Voorlopig is nog onduidelijk wat er ooit zal kunnen gebruikt worden bij een behandeling.

Genetische manipulatie

Gentherapie, waarvan een vijftiental jaren geleden voorspeld werd dat ze binnen korte termijn een hele reeks ziekten zou kunnen genezen, inclusief erfelijke ziekten, is terug in de belangstelling en boekt successen. Inmiddels hebben de stamcellen dezelfde hype gecreëerd en wordt deze benadering als de ultieme vervanging van de gentherapie voorgesteld. Niet enkel de onmiddellijke impact moet gekend zijn, maar ook de impact op lange termijn, vermits wijzigingen in het DNA van geslachtscellen ook de volgende generaties kunnen beïnvloeden.

De hele geneesmiddelenindustrie is de laatste jaren ook meer en meer opgeschoven naar geneesmiddelen met gekend werkingsmechanisme, zij het meestal voor zeldzame ziekten: behandeling van bepaalde leukemieën, van sommige borstkankers en van een reeks erfelijke ziekten met het eiwit dat bij die personen niet wordt aangemaakt. Er wordt ook veel onderzoek gedaan naar de rol van een hele reeks varianten in de samenstelling van ons DNA en de wijze waarop onze cellen reageren op geneesmiddelen (de farmacogenetica). Nare

aux médicaments (pharmacogénétique). On évite ainsi les effets secondaires nuisibles et mortels de la prise de certains médicaments. On n'utilise plus que le médicament le plus efficace et le plus sûr pour chaque maladie. Tout cela reste aussi à démontrer avant de pouvoir être appliqué en pratique, bien que les résultats préliminaires soient encourageants.

La tendance à passer de l'approche empirique à la recherche ciblée de la solution de problèmes médicaux est manifeste. C'est pourquoi il convient de ne pas manipuler aveuglément l'ADN sans connaître précisément la portée de l'intervention.

Services ciblés sur le consommateur (Direct To Consumer, DTC)

À l'heure actuelle, les services proposés en matière de génétique servent surtout à diagnostiquer les maladies héréditaires ou la prédisposition héréditaire à développer certaines maladies telles que la mucoviscidose, les formes héréditaires de cancer du sein et/ou des ovaires, les formes héréditaires du cancer du colon, etc. Le nombre de demandes d'aide va fortement augmenter. Les moyens seront insuffisants pour répondre à la demande attendue. Des dizaines de sites web ont déjà été créés pour proposer contre paiement certains services qui permettent au patient de faire tester son profil de risque à l'égard de certaines maladies strictement héréditaires ou fréquentes. À l'heure actuelle, ces tests fournissent des informations insuffisantes à propos des risques importants et pertinents.

Une commission *ad hoc* du Conseil supérieur de la santé prépare un avis sur la manière dont la Belgique pourrait encadrer ce type de services.

Conclusion

Il ne fait aucun doute que les progrès réalisés dans la compréhension du fonctionnement du génome humain sont spectaculaires. D'autre part, ceux-ci ont renforcé la conviction que les variantes individuelles dans la composition de l'ADN et l'influence exercée sur celui-ci par l'environnement sont beaucoup plus importantes qu'on ne le croyait initialement. Les caractéristiques et les maladies résultent dès lors d'interactions très complexes entre plusieurs séries de gènes et de facteurs environnementaux. Cependant, de nombreuses lacunes subsistent dans la connaissance de cette matière. L'application de ces connaissances en médecine devra dès lors être progressive et s'appuyer sur des preuves démontrant leur utilité clinique.

nevenwerkingen en dodelijke gevolgen van het innemen van een bepaald geneesmiddel worden vermeden. Enkel nog het meest doeltreffende en veilige geneesmiddel voor elke zieke wordt gebruikt. Ook dit moet nog allemaal bewezen worden voor het in de praktijk kan toegepast worden, al zijn de preliminaire resultaten hoopgevend.

De trend van empirie naar de gerichte zoektocht voor de oplossing van medische problemen is duidelijk. Daarom is het nodig om niet blind aan het DNA te gaan sleutelen zonder de draagwijdte van de ingreep precies te kennen.

Direct To Consumer (DTC) diensten

Op dit ogenblik ligt het accent bij het genetisch dienstbetoon vooral op de diagnose van erfelijke defecten of van een erfelijke voorgeschiedte voor het ontwikkelen van bepaalde ziekten, zoals bijvoorbeeld mucoviscidose, familiale vormen van borst en/of eierstokkanker, van familiale darmkankers, enz. Het aantal vragen om hulp zal sterk toenemen. De middelen zullen ontoereikend zijn om aan de verwachte vraag het hoofd te bieden. Er duiken al tientallen websites op die diensten tegen betaling aanbieden, waarbij men zich kan laten testen op zijn risico voor sommige strikt erfelijke of frequente ziekten. Deze tests bieden op dit ogenblik onvoldoende informatie over belangrijke en relevante risico's.

In de Hoge Gezondheidsraad wordt door een *ad hoc*-commissie een advies voorbereid over hoe België met dergelijke dienstverlening zou kunnen omgaan.

Besluit

Het leidt geen twijfel dat de vooruitgang in het begripen van hoe het menselijk genoom functioneert indrukwekkend is. Anderzijds is hierdoor de overtuiging gegroeid dat de individuele variaties in de samenstelling van de DNA en de invloeden hierop van de omgeving nog veel groter zijn dan initieel kon verwacht worden. Kenmerken en ziekten zijn dus het resultaat van zeer complexe interacties tussen ganse reeksen genen en omgevingsfactoren. Er zijn echter nog heel wat lacunes in die kennis. De toepassing van deze kennis in de geneeskunde zal dus progressief en op basis van bewezen klinisch nut moeten geschieden.

Il conviendra de disposer, pour cela, non seulement d'une expertise multidisciplinaire suffisante (personnel), mais aussi de l'infrastructure et de l'appareillage nécessaires. En outre, à la lumière du "*projet de directive visant à faciliter l'accès à des soins de santé transfrontaliers sûrs et de qualité et à promouvoir la coopération en matière de soins de santé entre les États membres*"¹, il conviendrait de créer, outre un cadre juridique national, une instance européenne de surveillance de la qualité des services et de l'application des critères de validité analytique, de validité clinique, d'utilité clinique et des critères concernant les aspects éthiques et sociaux (*Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical and social aspects*, ACCE) aux tests introduits en pratique. Il conviendra naturellement aussi de tenir compte des capacités financières de la société car la combinaison des médicaments orphelins, de la thérapie génique et cellulaire, de l'imagerie médicale et de traitements sophistiqués exercera d'importantes pressions sur les budgets disponibles, certainement dans la phase initiale.

Les associations de patients doivent également pouvoir être associées aux décisions qui devront être prises et aux choix qui devront être opérés sur la nature du service, les priorités, etc.

Les connaissances appropriées, l'application ciblée et réfléchie de ces connaissances et un encadrement de qualité pour en faire bénéficier la population de manière optimale sont les conditions fondamentales pour que la médecine puisse, à l'avenir, apporter de manière correcte la contribution de l'on est en droit d'attendre de sa part. Cela requiert de l'expertise, mais également une vision et des investissements qui ne pourront être rentables qu'à long terme. Cette vision existe-t-elle en Belgique et est-on prêt à faire les investissements nécessaires?

2. Exposé introductif de M. Gert Matthijs, au nom du Conseil supérieur de la Génétique humaine

Grâce aux progrès techniques très rapides de ces dernières années, il est maintenant possible de déterminer la séquence ADN complète d'un génome humain individuel. Cette possibilité a non seulement un impact énorme sur la recherche scientifique et le diagnostic génétique, mais elle confronte également la société à de nouveaux défis. Les cadres normatifs actuels sont mis sous pression.

¹ Voir http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/fr/lisa/119514.pdf.

Hiervoor heeft men niet enkel voldoende multidisciplinaire expertise (personeel) nodig, maar ook de noodzakelijke infrastructuur en apparatuur. In het licht van de "*draft directive aimed at facilitating access to safe and high-quality cross-border healthcare and promoting cooperation on healthcare between member states*"¹, zou er bovendien, naast een nationaal juridisch kader, ook best een Europese instantie worden gecreëerd voor het bewaken van de kwaliteit van de dienstverlening en de toepassing van de ACCE (*Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical and social aspects*) criteria op tests die in de praktijk worden ingevoerd. Men zal uiteraard ook rekening moeten houden met de financiële draagkracht van de maatschappij, want de combinatie van weesgeneesmiddelen, gen en celtherapie, medische beeldvorming en gesofisticeerde behandelingen zullen zeker initieel grote druk zetten op de beschikbare budgetten.

Ook de patiëntenorganisaties moeten kunnen betrokken worden in de beslissingen en keuzes die zullen moeten gemaakt worden over de aard van de dienstverlening, de prioriteiten, enz.

De juiste kennis, de gerichte en doordachte toepassing van die kennis en een kwaliteitsvolle omkadering om de bevolking hier optimaal van te laten genieten zijn de fundamentele voorwaarden om de geneeskunde in de toekomst de bijdrage, die van haar kan verwacht worden, correct te laten leveren. Dit vereist expertise, maar ook visie en investeringen die maar op termijn kunnen renderen. Is die visie voorhanden in België en is men bereid om ook de nodige investeringen te doen?

2. Inleidende uiteenzetting van de heer Gert Matthijs, namens de Hoge Raad voor de Antropogenetica

Door de zeer snelle technische vooruitgang van de voorbije jaren is het mogelijk geworden om van een individueel menselijk genoom de volledige DNA-sequens te bepalen. Dit heeft niet enkel een enorm impact op wetenschappelijk onderzoek en genetische diagnostiek, maar stelt ook de maatschappij voor nieuwe uitdagingen. De huidige normatieve kaders worden onder druk gezet.

¹ Zie http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lisa/119514.pdf.

Metaforum a rassemblé un groupe de chercheurs et de médecins de la KU Leuven en vue de proposer un cadre pour traiter le flux d'informations génétiques de manière responsable².

En 2000, le génome humain a été entièrement cartographié pour la première fois. Cet exploit a nécessité 15 ans de travail et des montants astronomiques consacrés à la recherche. Ce premier génome était une composition de fragments de différents individus dont l'ADN avait été utilisé pour constituer un génome de référence comprenant 3 milliards de paires de base. La disponibilité de cette référence et le fait que toutes les données ADN ont été rendues accessibles librement par le biais d'une banque de données internationale ont lancé la révolution génétique: on a trouvé quotidiennement de nouveaux défauts génétiques et on les a associés à des maladies héréditaires, et on a commencé à rechercher largement, au niveau des génomes, les facteurs génétiques qui jouent un rôle dans les affections multifactorielles les plus fréquentes. En dix ans, la génétique et la connaissance du génome se sont considérablement développées. Durant les deux dernières années, tout s'est encore accéléré en raison d'une avancée dans les techniques permettant de déterminer la séquence ADN. Les machines les plus récentes permettent de séquencer entièrement le génome d'un individu en quelques jours à quelques semaines. En même temps, le coût diminue très rapidement: aujourd'hui, un génome coûte moins de 10 000 euros. Un séquençage du code génétique de tous les gènes — ce qui correspond à moins de 5 % de la séquence totale du génome et est utile du point de vue du diagnostic génétique — coûte à peine plus de 1 000 euros.

Ces nouvelles possibilités suscitent un enthousiasme immodéré dans le monde génétique et médical et chez le consommateur intéressé. Sur le terrain et lors des discussions du groupe de travail, des questions ont été posées concernant la place, l'utilité et l'avenir de l'analyse totale du génome. Dans son exposé, l'orateur émettra une série d'observations critiques, établira une liste de points auxquels il convient d'accorder de l'attention et formulera plusieurs recommandations.

Le coût raisonnable de la "lecture" de la séquence rend la technologie accessible. Spontanément, il est suggéré que, bientôt, on pourrait cartographier le génome de chaque personne. Directement à la naissance, pourquoi pas? Ce n'est pas encore possible actuellement, pour différentes raisons. La première est le manque de connaissances. Lire n'est pas comprendre: l'analyse d'un génome est complexe et nous

² Voir aussi <http://www.kuleuven.be/metaforum>.

Metaforum heeft een groep van onderzoekers en artsen van de KU Leuven verzameld om een kader voor te stellen om met de toevloed aan genetische informatie op een verantwoorde manier om te gaan².

In 2000 werd het menselijk genoom voor het eerst volledig in kaart gebracht. Dit was een huzarenstuk dat 15 jaar tijd en een astronomisch bedrag aan onderzoeksgeld had gekost. Dit eerste genoom was een compositie van fragmenten van verschillende individuen wiens DNA gebruikt werd voor het samenstellen van een referentiegenoom van 3 miljard basenparen. De beschikbaarheid van deze referentie en het feit dat alle DNA-gegevens vrij beschikbaar werden gemaakt via een internationale databank heeft de genomische revolutie ingeluid: er werden dagelijks nieuwe gendefecten gevonden en geassocieerd met erfelijke ziekten, en er werd een begin gemaakt met een genoomwijde zoektocht naar genetische factoren die een rol spelen bij de meer frequente, multifactoriële aandoeningen. In tien jaar tijd hebben de genetica en de kennis van het genoom een hoge vlucht genomen. In de voorbije twee jaar is alles in een extra stroomversnelling terechtgekomen door een vooruitgang in de technieken voor de sequentiebepaling van DNA. Met de nieuwste machines wordt het genoom van een individu in enkele dagen tot weken volledig gesequencet. Tegelijk daalt de kostprijs supersnel: vandaag kost een genoom minder dan 10 000 euro. Een sequentiebepaling van de genetische code van alle genen — wat neerkomt op minder dan 5 % van de totale genoomsequentie, en wat handig is vanuit het oogpunt van de genetische diagnostiek — kost nauwelijks meer dan 1 000 euro.

De genetische en medische wereld en de geïnteresseerde consument zijn overmatig enthousiast over deze nieuwe mogelijkheden. Vanuit de praktijk en tijdens de discussies van de werkgroep zijn vragen gesteld bij de plaats, het nut en de toekomst van de totale genoomanalyse. De uiteenzetting van de spreker zal een aantal kritische bedenkingen bevatten, een lijst van aandachtspunten maken en een aantal aanbevelingen formuleren.

De redelijke kostprijs voor het "lezen" van de sequentie maakt de technologie toegankelijk. Spontaan wordt gesuggereerd dat men binnenkort ieders genoom in kaart zou kunnen brengen. Meteen bij de geboorte, waarom niet? Dit kan vandaag nog niet, om verschillende redenen. De eerste is het gebrek aan kennis. Lezen is niet hetzelfde als begrijpen: de analyse van een genoom is complex en van een groot gedeelte van

² Zie ook <http://www.kuleuven.be/metaforum>.

ne connaissons pas encore la fonction ni l'importance d'une grande partie de la variation génétique. Les autres raisons sont de nature éthique, économique et sociale.

C'est pourquoi la technologie est surtout utilisée pour la recherche scientifique. Mais le pas vers une utilisation clinique de l'analyse totale du génome est maintenant franchi.

Le groupe de travail a réparti les différents thèmes selon les domaines d'application que sont la clinique, la recherche et la société, mais est très rapidement parvenu à la conclusion qu'une série d'aspects peuvent être classés dans les trois domaines à la fois. Ils sont énumérés ci-dessous.

Les appareils fournissent des données brutes. Ces données permettent d'inférer des variantes génétiques, et ce n'est qu'ensuite que vient l'interprétation. Il y a donc une grande différence entre les données brutes et les données analysées. Le contexte clinique et familial d'un patient ou d'un individu est indispensable pour cette interprétation, et les résultats ne sont souvent pas univoques. Les connaissances et les algorithmes doivent donc encore être améliorés avant que l'analyse totale du génome devienne une pratique quotidienne.

Les données brutes et analysées doivent également être distinguées du point de vue du respect de la vie privée. Le résultat de l'interprétation est plus ouvert, donc plus facile à lire par les profanes, et doit dès lors faire partie du dossier médical. Les données brutes sont moins accessibles mais contiennent potentiellement plus d'informations. Elles doivent également être conservées avec grand soin, mais pas nécessairement dans le dossier médical. Le droit d'accès du patient peut dès lors être différent. Du point de vue strict du droit au respect de la vie privée, on n'opère toutefois pas la distinction entre les deux types d'information.

L'une des conséquences frappantes de l'analyse totale du génome réside dans l'estompement de la distinction entre le test diagnostic et le dépistage. Lors d'un test portant sur tout le génome mais réalisé dans le cadre d'une demande clinique, seule une petite partie des résultats concerneront le problème de santé spécifique envisagé. La plus grande partie des informations est fournie en surplus, si bien que cet examen s'assimile à un dépistage. Cela met en péril la notion courante de consentement éclairé (*informed consent*). Cependant, cela ne doit pas justifier de ne pas franchir cette étape, au contraire. Les médecins et les patients doivent débattre des types d'examen et d'informations concernés afin que le patient puisse prendre une décision éclairée.

de la génétique. Nous connaissons la fonction et l'importance de la variation génétique. Les autres raisons sont de nature éthique, économique et sociale.

Daarom wordt de technologie vooral voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Maar de stap naar het klinisch gebruik van een totale genoomanalyse wordt nu gezet.

De werkgroep heeft de verschillende thema's opgesplitst over kliniek, onderzoek en maatschappij, maar is heel snel tot de conclusie gekomen dat een aantal aspecten in deze drie toepassingsgebieden terugkomen. Ze worden hier op een rij gezet.

De toestellen leveren ruwe data af. Uit die gegevens worden genetische varianten gedistilleerd, en nadien pas volgt de interpretatie. Er is dus een breed verschil tussen de ruwe en de geanalyseerde gegevens. De klinische en familiale context van een patiënt of individu is onmisbaar voor deze interpretatie, en de resultaten zijn vaak niet eenduidig. De kennis en de algoritmes moeten dus nog verbeteren voor de totale genoomanalyse dagelijkse praktijk wordt.

De ruwe versus geanalyseerde gegevens dienen ook onderscheiden te worden vanuit het oogpunt van privacy. Het resultaat van de interpretatie is meer open, dus gemakkelijker te lezen door leken, en moet dus deel uitmaken van het medisch dossier. De ruwe data zijn minder toegankelijk maar bevatten potentieel meer informatie. Ze moeten eveneens met grote zorg opgeslagen worden, maar niet noodzakelijk in het medisch dossier. Het recht van toegang vanwege de patiënt kan hierdoor dus verschillen. Puur privacyrechtelijk maakt men echter geen onderscheid tussen beide soorten informatie.

Een van de opvallende gevolgen van een totale genoomanalyse is dat het onderscheid tussen een diagnostische test en een screening vervaagt. Bij een test die het hele genoom beslaat maar die uitgevoerd wordt in het kader van een klinische vraag, zal slechts een klein deel van de resultaten betrekking hebben op dat specifieke gezondheidsprobleem. Het grootste deel van de informatie wordt als extra meegeleverd, waardoor men in een situatie van screening terechtkomt. Dit zet druk op het gangbare concept van geïnformeerde toestemming (*informed consent*). Dit is echter geen reden om deze stap achterwege te laten, integendeel. Artsen en patiënten moeten bespreken over welk soort test en welke informatie het gaat, zodat de patiënt tot een geïnformeerde beslissing kan komen.

En effet, le surplus d'informations génétiques peut être lourd dès lors qu'il fait naître des inquiétudes susceptibles d'induire à leur tour un recours inutile à des soins de santé. Il convient de l'éviter. Plus l'examen est étendu et plus le risque est grand de trouver, par hasard, des informations non recherchées. Il s'agit de résultats "non recherchés" ou "aléatoires". En effet, la séquence génomique du patient peut contenir des informations pertinentes sur le plan clinique, indépendamment du contexte médical direct ou de la demande (informations concernant par exemple la prédisposition à des syndromes cancéreux héréditaires ou à des affections neurologiques dégénératives).

La meilleure solution est que le médecin évoque au préalable la possibilité de résultats non recherchés.

Le chercheur peut également être confronté à des résultats non recherchés, et à la question de savoir si ceux-ci doivent être communiqués ou non au participant de l'étude. Cette question délicate requiert des conventions et des directives spécifiques.

Une solution pratique de gestion du surplus d'informations génétiques et des résultats non recherchés consiste à prévoir des "filtres", aussi bien de recherche que de diagnostic. Les filtres servent à classer les différents types de variantes. Ils permettraient de classer les résultats recherchés et non recherchés de façon distincte. Cette méthode permet aussi de masquer les milliers de variantes génétiques détectées au cours d'une analyse totale du génome pour chaque patient, variantes dont la signification n'est pas encore connue. Qui créera ces filtres? Il s'agit d'une responsabilité partagée pour les chercheurs, les médecins et les pouvoirs publics.

Il convient également de réfléchir à la manière dont l'analyse totale du génome peut être intégrée de manière optimale dans les soins de santé. Une proposition est de confier aux médecins généralistes un rôle important dans le "tri" des patients et des demandes de diagnostic génétique. Ils doivent recevoir une formation appropriée à cet effet. Les centres de génétique joueront également un rôle important dans ce processus de tri. En effet, tout le monde n'a pas besoin d'une analyse totale du génome, et il n'y aura pas non plus assez de généticiens pour répondre à la demande de tous les patients.

De plus en plus de génomes sont séquencés pour la recherche scientifique. Les résultats pour la recherche individuelle sont importants, mais ce serait encore plus intéressant si les génomes de tous les patients ou de tous les participants à des études pouvaient être utilisés dans le monde entier pour des études comparatives.

De l'overvloed aan genetische informatie kan immers belastend zijn, omdat ongerustheid ontstaat, wat op zijn beurt kan leiden tot eenodeloos beroep doen op de gezondheidszorg. Dit moet vermeden worden. Hoe breder de test, hoe groter de kans dat er toevallig informatie wordt gevonden die men niet zocht: de zogenaamde niet-gezochte of toevallige bevindingen. De genomische sequentie van een patiënt kan inderdaad klinisch relevante informatie bevatten, los van de directe medische context of vraag (zoals aanleg voor erfelijke kankersyndromen of voor neurodegeneratieve aandoeningen).

De beste oplossing is dat de arts de mogelijkheid van niet-gezochte bevindingen vooraf ter sprake brengt.

De onderzoeker kan ook geconfronteerd worden met niet-gezochte bevindingen, en met de vraag of deze al of niet aan de deelnemer aan de studie gerapporteerd moeten worden. Dit is delicaat, en vergt specifieke afspraken en richtlijnen.

Een praktische oplossing voor het omgaan met de overvloed aan genetische gegevens en met niet-gezochte bevindingen is het invoeren van "filters", zowel voor onderzoek als voor diagnostiek. De filters hebben tot doel de verschillende soorten varianten te classificeren. Zo zouden de gezochte versus de niet-gezochte bevindingen apart kunnen geklasseerd worden. Dit is ook een manier om de duizenden genetische varianten die men tijdens een totale genoomanalyse detecteert bij elke patiënt en waarvan de betekenis nog niet gekend is, te maskeren. Wie zal deze filters opstellen? Hier ligt een gedeelde verantwoordelijkheid voor onderzoekers, artsen en overheid.

Er moet ook worden nagedacht over hoe de totale genoomanalyse op een optimale manier in de gezondheidszorg wordt geïntegreerd. Een voorstel is om de huisartsen een belangrijke rol te geven bij de "triage" van patiënten en aanvragen voor genomische diagnostiek. Ze moeten daarvoor de gepaste opleiding krijgen. De genetische centra zullen eveneens een belangrijke rol spelen in dit triageproces. Immers, niet iedereen heeft een totale genoomanalyse nodig, en er zullen ook niet genoeg genetici zijn om alle patiënten te woord te staan.

Er worden meer en meer genomen voor wetenschappelijk onderzoek gesequencet. De resultaten voor het individuele onderzoek zijn belangrijk, maar het wordt nog interessanter als de genomen van alle patiënten of deelnemers aan studies wereldwijd benut zouden kunnen worden voor vergelijkend onderzoek. Omgekeerd

Inversement, les informations globales sur l'apparition et la fréquence des variantes génétiques sont essentielles pour l'analyse du génome d'un individu. Il faut donc qu'il y ait une ouverture en ce qui concerne l'accès aux données et aux banques de données. Pour assurer la compatibilité entre la liberté du chercheur et la sensibilité des données génétiques, il est préférable de mettre sur pied des banques de données sécurisées: disponibles, mais pas de manière illimitée.

Pour le moment, le consommateur peut commander par internet une série de tests génétiques, les "*direct-to-consumer tests*". Il s'agit surtout de tests *lifestyle*. L'orateur s'interroge sur la valeur prédictive lacunaire des résultats et leur validité clinique. À terme, celle-ci peut s'améliorer, de nouveau en relation avec les connaissances dans ce domaine. Par ailleurs, toute réglementation concernant le *direct-to-consumer testing* est quasi inexistante à l'heure actuelle, et c'est surtout l'absence de supervision médicale lors de la demande de test et de la communication du résultat qui pose problème. Il serait bon que les autorités nationales ou européennes engagent leur responsabilité en la matière. En effet, plusieurs entreprises se préparent à proposer également des analyses complètes de génomes par cette voie.

Le consommateur qui fera séquencer son génome par internet doit s'attendre à obtenir un résultat complet: des avis sur son mode de vie, mais également toutes les données sur les mutations pouvant influencer sa santé (future) et sur les maladies rares et héréditaires dont il est porteur et qui pourraient être importantes pour ses enfants.

Le groupe de travail signale également que tous les éléments du débat ne sont pas entièrement neufs. Il existe déjà des instructions pour les tests génétiques chez les mineurs, et il est préférable de les conserver pour la recherche génomique. Le droit de l'enfant de ne pas savoir doit être respecté et mis en balance avec l'avantage thérapeutique d'une intervention précoce. Il est également préférable d'examiner l'instauration éventuelle d'un screening génomique néonatal en fonction des normes existantes. Il faut également prendre en compte les structures et les règles existantes concernant le dépistage dans la population.

Du point de vue des assurances, il n'y aura des conséquences qu'à partir du moment où la valeur prospective des informations génomiques sera suffisante pour que l'assureur puisse distinguer des clients "plus chers" ou "meilleur marché". Sur le marché privé, cela pourrait entraîner une inégalité de traitement, mais ce n'est pas évident pour l'instant. Il convient toutefois d'accorder de l'attention à la possibilité d'une sélection

is de globale information over het voorkomen en de frequentie van de genetische varianten essentieel voor de analyse van het genoom van één individu. Er moet dus openheid zijn voor wat betreft toegang tot gegevens en databanken. Om de vrijheid van de onderzoeker met de gevoeligheid van de genomische gegevens verenigbaar te maken, worden best beveiligde databanken aangelegd: beschikbaar maar niet ongelimiteerd.

Momenteel kan de consument een aantal genetische tests via het internet bestellen, de zogenaamde *direct-to-consumer tests*. Het gaat vooral om *lifestyle tests*. De spreker stelt vragen bij de gebrekkige voorspellende waarde van de resultaten en bij hun klinische validiteit. Op termijn kan die beter worden, opnieuw in relatie tot de kennis in het domein. Er is op dit moment ook nauwelijks regelgeving voor *direct-to-consumer testing* en vooral het gebrek aan medische supervisie van de testaanvraag en bij het meedelen van het resultaat is een probleem. Het zou goed zijn als de nationale of Europese overheid hier mee verantwoordelijkheid neemt. Immers, een aantal bedrijven maakt zich klaar om ook volledige genoomanalyses via deze weg aan te bieden.

De consument die zijn genoom via internet zal laten sequencen, moet zich verwachten aan het hele pakket: adviezen over levensstijl, maar tegelijk alle gegevens over mutaties die zijn (toekomstige) gezondheid kunnen beïnvloeden en over dragerschap voor zeldzame, erfelijke ziekten die belangrijk kunnen zijn voor zijn kinderen.

De werkgroep geeft ook aan dat niet alles in het debat geheel nieuw is. Er zijn al instructies voor genetische tests bij minderjarigen, en die worden best aangehouden bij genomisch onderzoek. De rechten van het kind om niet te weten moeten worden gerespecteerd en afgewogen tegen het therapeutisch voordeel van een vroege ingreep. De eventuele invoering van een neonatale genomische screening wordt best ook volgens bestaande normen getoetst. Daarnaast zijn er de al bestaande structuren en regels voor bevolkingsonderzoek.

Vanuit het oogpunt van de verzekering zullen er pas gevolgen zijn als de voorspellende kracht van de genoominformatie voldoende is opdat de verzekeraar "duurdere" of "goedkopere" klanten kan onderscheiden. In de private markt zou dit aanleiding kunnen geven tot een ongelijke behandeling, voorlopig is daar geen evidentie voor. Er moet wel aandacht besteed worden aan de mogelijkheid van averechtse selectie, namelijk

à l'envers, à savoir l'*opting out* des personnes pensant avoir hérité d'un "bon génome". Par analogie, dans l'assurance maladie obligatoire, la volonté de solidarité pourrait être mise sous pression.

Les perspectives sont prometteuses. Pour les cliniques, une analyse totale du génome offre la possibilité de poser un diagnostic définitif pour tous les patients souffrant d'une maladie génétique. En même temps, cette analyse permet d'évaluer correctement les risques d'hérédité. Un diagnostic correct et précis peut en outre permettre de faire un meilleur pronostic et d'optimiser la thérapie en l'adaptant au patient. Une étape importante est ainsi franchie dans la direction d'une médecine personnalisée. Pour la recherche également, l'analyse totale du génome offre des possibilités inconnues, notamment parce que d'énormes bases de données sont mises à la disposition de la recherche comparée.

Il est donc certainement utile de continuer sur cette voie. Il existe de grands défis en ce qui concerne la concertation interdisciplinaire, la clarification éthique et juridique et le développement de procédures concrètes. Il y a cependant lieu de s'inquiéter du fait que les percées scientifiques, également en génétique, sont trop souvent présentées comme des solutions globales. L'orateur ne souhaite que cela se produise à nouveau avec l'analyse génomique. Mais empêcher la révolution génétique n'est pas non plus une solution.

3. Exposé introductif de Mme Greet Musch, au nom de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Cet exposé précise quelles sont les conséquences de la médecine personnalisée pour les différents acteurs des soins de santé, en partant de la perspective des autorités publiques. Pour ces acteurs, l'implémentation de cette médecine constitue un défi, même si un travail préparatoire important a déjà eu lieu.

Situation

Comme le Président actuel des États-Unis l'indiquait déjà en 2007, la médecine personnalisée est l'application de la génomique et des données moléculaires en vue de mieux cibler la délivrance des soins de santé, de faciliter la découverte et la réalisation de tests cliniques de nouveaux produits et de déterminer quelles sont les prédispositions d'une personne à une maladie ou à une condition particulière.

opting out van wie meent een "goed genoom" te hebben geërfd. Analooq zou in de verplichte ziekteverzekering de bereidheid tot solidariteit onder druk kunnen komen te staan.

De vooruitzichten zijn veelbelovend. Voor de kliniek biedt een totale genoomanalyse de mogelijkheid om bij alle patiënten met een genetische aandoening een definitieve diagnose te stellen. Tegelijk worden hierdoor de erfelijkheidrisico's correct ingeschat. Een correcte en precieze diagnose kan bovendien beter inzicht geven in de prognose en toelaten om patiëntgericht de therapie te optimaliseren. Daarmee wordt een belangrijke stap in de richting van gepersonaliseerde geneeskunde gezet. Ook voor het onderzoek biedt de totale genoomanalyse ongekende mogelijkheden, onder andere doordat enorme datasets beschikbaar worden gesteld voor vergelijkend onderzoek.

Het is dus zeker nuttig om de ingeslagen weg in te gaan. Grote uitdagingen bestaan met betrekking tot interdisciplinair overleg, ethische en juridische uitklaring en ontwikkeling van concrete procedures. Een belangrijke reden voor enige bezorgdheid is dat wetenschappelijke doorbraken, ook in de genetica, te vaak als allesomvattende oplossingen voorgesteld. De spreker wil niet dat dit met de genoomanalyse opnieuw gebeurt. Maar de genomische revolutie tegenhouden, is evenmin een optie.

3. Inleidende uiteenzetting door mevrouw Greet Musch, namens het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

In deze uiteenzetting wordt ingegaan op de gevolgen van de gepersonaliseerde geneeskunde voor de verschillende spelers in de sector van de gezondheidszorg, waarbij meer specifiek het standpunt van de overheid wordt belicht. Voor de overheid vormt de implementatie van die vorm van geneeskunde een heuse uitdaging, hoewel het pad ernaartoe al voor een groot deel is geëffend.

Stand van zaken

Zoals de huidige president van de Verenigde Staten al in 2007 aangaf, bestaat de gepersonaliseerde geneeskunde erin dat men gebruik maakt van de genomica en de moleculaire gegevens om gericht zorg te kunnen verlenen, makkelijker nieuwe producten te ontdekken en klinisch te testen, alsook te kunnen nagaan of iemand voorbestemd is een welbepaalde ziekte te krijgen of met specifieke gezondheidsaspecten te maken te krijgen.

La définition d'une médecine personnalisée nécessite la collaboration de tous les acteurs concernés: le patient; l'industrie pharmaceutique, qui fait face à certains obstacles à la mise sur le marché de médicaments innovants pour les maladies orphelines; le monde académique et les centres de recherche; l'autorité publique qui trace un cadre éthique, qui définit les modalités de détermination d'un diagnostic et les règles de remboursement par l'assurance soins de santé et qui procède à des études d'évaluation des technologies médicales et des médicaments (*Health Technology Assessment*, HTA); les autorités de contrôle, au niveau belge et européen; et, enfin, les prestataires de soins.

Défis

Les plus grands défis pour l'industrie dans le développement de techniques médicales et de solutions pharmaceutiques ont fait l'objet d'une étude par la Commission européenne en 2011, dans le cadre de l'initiative publique-privée "*The Innovative Medicines Initiative*" (IMI). Celle-ci dirigée par le Dr. Prof. Michel Goldman, vise à accélérer l'intégration des techniques et des médicaments innovants, tout en ciblant mieux les réponses médicales aux besoins particuliers des patients. Elle s'est par exemple déjà penchée sur la problématique des biomarqueurs et sur la réduction de la charge pour l'industrie des cadres réglementaires de procédure de mise sur le marché et de reconnaissance des techniques et des médicaments. En 2011, elle a libéré des moyens pour des études, entre autres, en matière de pharmacogénomique, de maladies rares et de thérapies stratifiées.

Les défis pour la recherche sont d'un autre ordre. Ainsi, il faudra chercher à reclassifier les maladies en fonction des connaissances nouvelles sur la biologie humaine, par le biais d'une stratification des profils moléculaires. Cette nouvelle classification est importante également dans la fonction diagnostique. La recherche devra aussi porter sur les biomarqueurs en vue d'en améliorer le taux de qualification et de validation. En outre, il existe un besoin de standardisation. Enfin, des compétences spécifiques en matière de technologies de l'information et de la communication seront indispensables en vue d'intégrer des outils informatiques d'analyse et de traitement des "*omics*"³.

Il existe également des défis dans l'implémentation de la médecine personnalisée. Pour les acteurs des soins de santé, un suivi et une formation à ces

³ Par référence à tous les domaines de la science qui, en Anglais, se terminent par ce suffixe: *genomics*, *transcriptomics*, *proteomics*, *metabolomics*, etc.

Om concreet invulling te geven aan het begrip "gepersonaliseerde geneeskunde", is de medewerking van alle betrokkenen vereist: de patiënten, de farmaceutische industrie (die een aantal belemmeringen ondervindt om voor de zeldzame aandoeningen innoverende geneesmiddelen op de markt te brengen), de academische wereld en de onderzoekscentra, de overheid (die tot taak heeft een ethisch raamwerk uit te werken, de nadere regels in verband met de diagnosestelling en de terugbetaling via de ziekteverzekering uit te vaardigen, alsook onderzoek te voeren naar de efficiëntie van de medische technologieën en de geneesmiddelen — *Health Technology Assessment* (HTA)), de Belgische en Europese toezichtsinstanties en, tot slot, de zorgverleners.

Uitdagingen

In 2011 heeft de Europese Commissie, in het raam van het publiek-private project IMI (*The Innovative Medicines Initiative*), onderzoek gevoerd naar de grootste uitdagingen voor de industrie bij de ontwikkeling van medische technieken en farmaceutische oplossingen. Dit door professor Michel Goldman geleide project heeft tot doel de integratie van innoverende technieken en geneesmiddelen te bespoedigen en tegelijk te zorgen voor patiëntgerichte medische oplossingen. Zo werd reeds specifiek ingezoomd op het vraagstuk van de biomerkers en de verlichting van de procedure die de industrie moet volgen om technieken en geneesmiddelen op de markt te brengen en te doen erkennen. In 2011 werden aldus middelen vrijgemaakt om onderzoek te voeren naar, onder andere, farmagenomica, zeldzame ziekten en gelaagde therapieën.

Inzake onderzoek zijn de uitdagingen van een andere aard. Zo moet worden nagedacht over een nieuwe classificatie van de ziektes, afhankelijk van de nieuwe kennis op het stuk van de menselijke biologie en via een stratificatie van de moleculaire profielen. Die nieuwe classificatie is ook van belang voor de diagnosestelling. Voorts moet onderzoek worden gevoerd naar de biomerkers, teneinde tot een betere kwalificatie- en valideringsratio te komen. Bovendien is er nood aan standaardisering. Tot slot is het onontbeerlijk te beschikken over specifieke ICT-competenties met het oog op de integratie van de informatica-tools om de zogenaamde *omics*³ te analyseren en te verwerken.

Daarnaast rijzen er ook uitdagingen bij de toepassing van de gepersonaliseerde geneeskunde. Ten behoeve van de mensen die actief zijn in de gezondheidszorg,

³ Met *omics* wordt verwezen naar alle domeinen van de wetenschap die in het Engels eindigen met dat suffix: *genomics*, *transcriptomics*, *proteomics*, *metabolomics* enzovoort.

traitements et médicaments innovants seront nécessaires. Les patients, les prestataires de soins et les autorités chargées du remboursement devront être associés au plus tôt au processus.

Cadre réglementaire

S'il existe déjà un cadre réglementaire bien conçu, chacun est cependant conscient que des mesures doivent être prises pour accélérer l'accès aux traitements et médicaments innovants pour les patients.

Au niveau européen, une révision est en cours de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. La Belgique se montre très active dans le processus de révision de cette directive. 9 % de l'ensemble des études cliniques en Europe ont lieu en Belgique.

La Commission européenne a également entamé une réflexion sur une révision des trois directives européennes relatives aux dispositifs médicaux:

1° la directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs;

2° la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux;

3° la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

L'objectif consiste à simplifier et à mieux articuler les différentes procédures.

L'Autorité européenne des médicaments (EMA) constitue un autre échelon réglementaire, avec lequel l'AFMPS collabore étroitement. L'EMA a défini une série de priorités pour les prochaines années: thérapies non encore disponibles alors qu'il existe un besoin médical, connexion claire entre diagnostic et réglementation médicale, validation de biomarqueurs, optimisation et accélération de l'accès aux médicaments innovants, recherche active des causes de l'échec d'études scientifiques en la matière, balance des coûts et des

moet worden gezorgd voor een opleiding en een monitoring in verband met die behandelingen en geneesmiddelen. De patiënten, de zorgverleners en de met de terugbetaling belaste instanties moeten zo spoedig mogelijk bij dat proces worden betrokken.

Regelgevend raamwerk

Hoewel er al een goed uitgebouwd regelgevend raamwerk bestaat, is iedereen zich ervan bewust dat maatregelen nodig zijn om de innoverende behandelingen en geneesmiddelen sneller toegankelijk te maken voor de patiënt.

Op Europees vlak wordt gewerkt aan een herziening van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. België speelt in die herzieningsprocedure een zeer actieve rol. Het moet dan ook gezegd dat 9 % van het klinisch onderzoek in Europa in België plaatsvindt.

Tevens denkt de Europese Commissie na over een herziening van de drie Europese Richtlijnen over de medische hulpmiddelen:

1° Richtlijn 90/385/EEG van de Raad van 20 juni 1990 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake actieve implanteerbare medische hulpmiddelen;

2° Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen;

3° Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor *invitro*diagnostiek.

Bedoeling van dat alles is te komen tot eenvoudigere en onderling beter op elkaar afgestemde procedures.

De Europese Geneesmiddelenautoriteit (EMA) is een andere schakel in de regelgeving. Het FAGG werkt nauw samen met de EMA. Die Europese instantie heeft voor de komende jaren een aantal prioriteiten vastgelegd: nog niet-beschikbare therapieën afschaffen daar medisch al nood aan is, een duidelijk verband tussen diagnose en medische regelgeving, validatie van biomerkers, betere en snellere toegang tot de innovatieve geneesmiddelen, actieve zoektocht naar de oorzaken van het falen van desbetreffend wetenschappelijk onderzoek, balans

bénéfices, révision de l'agrément conditionné pour les médicaments prometteurs et non encore formellement agréés, etc.

Les phases classiques de développement (I, II, III et IV) sont devenues obsolètes et doivent être revues. Il convient de retenir un modèle permettant une évolution constante sur la base d'une analyse renouvelée des risques et des bénéfices pour les patients et sur la base des profils génomiques des différents patients successivement traités. Plutôt que de développer des médicaments pour le plus grand nombre (des "*blockbusters*"), il s'agira de développer des médicaments adaptés à des situations particulières. Les plans de développement et les études scientifiques vont devoir s'adapter à ce nouveau modèle.

L'aspect éthique appelle également une évolution. Ainsi, il conviendra de redéfinir les règles en matière de consentement éclairé.

Adapter le cadre réglementaire en matière de prévention se heurtera dans une certaine mesure au fait qu'il est difficile d'avoir un comportement proactif dans l'expérimentation de traitements et de médicaments innovants avant qu'une affection ne se déclenche. Rien ne garantit en effet qu'une médecine préventive personnalisée, menée au cours de plusieurs années et nécessitant des moyens importants, aura les effets escomptés.

Position des agences des médicaments par rapport à la médecine personnalisée

Les agences des médicaments, au niveau des États membres et de l'Union européenne, constituent les organes scientifiques de contrôle qui donnent à un traitement ou à un médicament déterminé l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'être utilisé à certains escients.

Il n'en va pas autrement en matière de médecine personnalisée. Ces agences disposent des moyens pour ce faire, car elles procèdent à une analyse constante des coûts et des bénéfices pour les patients. Ces agences doivent confronter l'intérêt du patient à obtenir rapidement une innovation à l'intérêt de la santé publique, qui nécessite le respect de la sécurité sanitaire.

Les autorités de régulation ont déjà une certaine expérience de thérapies ciblées et se sont lancées dans la rédaction de documents permettant à l'industrie

tussen kosten en baten, herziening van de erkenning onder voorwaarden van veelbelovende geneesmiddelen die nog niet formeel zijn goedgekeurd enzovoort.

De traditionele ontwikkelingsfasen (I, II, III en IV) zijn achterhaald en moeten worden bijgestuurd. Het is aangewezen te werken met een model dat voortdurend kan evolueren op basis van herhaalde analyses van de voor- en nadelen voor de patiënten en uitgaande van de genomische profielen van de verschillende patiënten die achtereenvolgens werden behandeld. In plaats van geneesmiddelen te ontwikkelen voor het grootste aantal patiënten (*blockbusters*), is het veeleer de bedoeling aan specifieke omstandigheden aangepaste geneesmiddelen te ontwikkelen. Ontwikkelingsplannen en wetenschappelijk onderzoek zullen aan dit nieuwe model moeten worden aangepast.

Ook het ethische aspect ligt gaandeweg anders; zo dienen bijvoorbeeld de voorschriften in verband met geïnformeerde toestemming te worden herijkt.

Een verandering van het regelgevend kader inzake preventie zal enigszins botsen met de realiteit, want bij het experimenteren met innovatieve behandelingen en geneesmiddelen vóór een ziekte uitbreekt, ligt een proactieve aanpak moeilijk. Het is immers geenszins zeker dat een gepersonaliseerde preventieve geneeskunde, die meerdere jaren in beslag neemt en veel middelen vergt, het gewenste effect zal hebben.

Standpunt van de geneesmiddelenagentschappen over gepersonaliseerde geneeskunde

De geneesmiddelenagentschappen van de EU-lidstaten en van de Europese Unie zelf zijn wetenschappelijke controle-instanties die een bepaalde behandeling of een bepaald geneesmiddel analyseren. Vervolgens beslissen ze of dat geneesmiddel op de markt mag worden gebracht, c.q. die behandeling met bepaalde doelen mag worden gebruikt.

Hetzelfde geldt op het gebied van de gepersonaliseerde geneeskunde. Die agentschappen beschikken daartoe over de nodige middelen, want ze analyseren constant de kosten en baten voor de patiënt. Ze moeten het belang van de patiënt om snel te kunnen beschikken over een innovatief geneesmiddel of een innovatieve behandeling afwegen tegen het belang van de volksgezondheid, waarbij de inachtneming van de sanitaire veiligheid moet vooropstaan.

De regulerende instanties hebben al enige ervaring met gerichte therapieën. Ze hebben documenten opgesteld om de industrie in staat te stellen om te gaan

d'appréhender les modalités de gestion de ces thérapies. Les autorités précitées procurent également des avis au cas par cas.

La problématique d'une combinaison entre le médicament et le diagnostic personnalisés est l'une des plus importantes en cette matière. L'articulation entre les deux nécessite l'attention du législateur européen et du législateur national. Les deux doivent être combinés dès le développement et non point seulement au stade de l'agrément. Les autorités de régulation sont associées à plusieurs niveaux: l'information des producteurs, le développement, l'évaluation et le maintien de la sécurité des médicaments.

Sur les recommandations

Les recommandations n^{os} 5, 7 et 9 portent sur le développement de la médecine personnalisée. L'AFMPS peut y être associée d'autant plus facilement qu'elle participe aux travaux de l'EMA. Elle peut également être associée aux études cliniques.

Les recommandations n^{os} 8, 12 et 13 concernent l'aspect éthique. L'AFMPS souligne qu'elle travaille déjà aujourd'hui en concertation avec les commissions d'éthique dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Par le biais des études cliniques, l'aspect éthique rentre de toute manière en ligne de compte: le comité d'éthique visé à l'article 11 de la loi du 7 mai 2004 précitée peut déjà constituer la plate-forme recommandée.

La recommandation n^o 14 concerne les lacunes en matière de recherche. Cette demande doit être mise en relation avec les études que la Direction Générale de la Recherche de la Commission européenne mène déjà avec les industries et le monde académique, et avec l'initiative IMI.

La recommandation n^o 15 vise à conserver la recherche en Belgique. L'AFMPS suggère qu'il soit tenu compte des recherches déjà menées jusqu'à présent sur la question. Une mesure comme la réactivation de la "bioplate-forme", annoncée par la vice-première ministre et ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, chargée de Beliris et des Institutions culturelles fédérales, constitue une première bonne étape.

Une recommandation complémentaire pourrait consister à se doter d'un plan de communication vers le public et les prestataires de soins, afin d'intensifier le soutien sociétal. En rapport avec ce dernier point,

met de nadere voorwaarden van die therapieën. Voorts geven die instanties ook advies op individuele basis.

Het vraagstuk van het samengaan van gepersonaliseerde geneesmiddelen en diagnoses is in dit verband een van de belangrijkste aspecten. De Europese wetgever en de nationale wetgever moeten echt aandacht schenken aan het samengaan van beide aspecten, die overigens moeten worden gecombineerd van bij de ontwikkelingsfase, en niet louter in de goedkeuringsfase. De regulerende instanties worden op diverse niveaus bij de zaak betrokken: informatie voor de producenten, ontwikkeling, evaluatie en handhaving van de veiligheid van de geneesmiddelen.

De aanbevelingen

De aanbevelingen nrs. 5, 7 en 9 gaan over de ontwikkeling van de gepersonaliseerde geneeskunde. Het FAGG kan probleemloos bij die ontwikkeling worden betrokken, zeker omdat die instantie aan de werkzaamheden van de EMA deelneemt. Het FAGG kan ook worden betrokken bij klinisch onderzoek.

De aanbevelingen nrs. 8, 12 en 13 behelzen het ethisch aspect. Het FAGG onderstreept dat het nu al werkt in overleg met de ethische comités, in het raam van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Via het klinisch onderzoek komt het ethisch aspect in elk geval aan bod. De in artikel 11 van voormelde wet van 7 mei 2004 bedoelde ethische commissie kan al optreden als het aanbevolen platform.

Aanbeveling nr. 14 heeft betrekking op de lacunes inzake onderzoek. In casu moet worden gewezen op het onderzoek dat het DG Onderzoek van de Europese Commissie al voert in samenwerking met de industrie en de universiteiten, en op het IMI-initiatief.

Aanbeveling nr. 15 is bedoeld om het onderzoek in België te houden. Het FAGG stelt voor dat rekening wordt gehouden met het onderzoek dat dienaangaande al werd gevoerd. Een eerste stap in die richting is de reactivering van het "bioplatform", een maatregel die werd aangekondigd door de vice-eersteminister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, belast met Beliris en de Federale Culturele Instellingen.

Een extra aanbeveling zou zijn om werk te maken van een op het publiek en de zorgverleners gericht communicatieplan, om de maatschappelijke ondersteuning te verbeteren. Aangaande dit laatste aspect kan België

la Belgique pourrait utilement se laisser inspirer par le Royaume-Uni, qui a développé un *consortium* dont le but est d'intensifier tous les projets en la matière.

B. Échange de vues avec les membres

1. Aspects éthiques

a) Génétique et discrimination

Mme Colette Burgeon (PS) craint que la médecine personnalisée n'ouvre la voie au classement des personnes selon un statut génétique et biologique: un tel classement ne risque-t-il pas d'engendrer des discriminations sociales ou individuelles?

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) ne voudrait pas qu'on surestime le risque de discrimination sur la base du profil de risques: toute personne est différente des autres. La différence de traitement se note dans l'emploi impropre des informations. Toute personne présente génétiquement un risque accru de développer une ou plusieurs maladies.

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) essaie toujours dans son travail quotidien de tenir compte des aspects éthiques liés aux risques de stratifications des populations en raison des données génétiques. Les membres du comité d'éthique sont consultés par le biais, notamment, de listes de maladies ou de données sensibles. Des filtres pourraient s'avérer judicieux. Certains résultats ne doivent pas nécessairement être communiqués aux patients. Il appartient au pouvoir politique de prendre la décision d'instaurer effectivement de tels filtres.

Mme Greet Musch (AFMPS) estime qu'un rôle déterminant doit être réservé au comité d'éthique. Il lui revient, au cas par cas, d'évaluer ce qui peut être accepté. On pourrait aussi utilement impliquer dans ces discussions le Comité consultatif de bioéthique et la Commission de la protection de la vie privée.

b) Distinction entre recherche scientifique et applications thérapeutiques

Mme Rita De Bont (VB) constate que des progrès ont eu lieu dans le domaine de la médecine personnalisée en Belgique, ce qui est une bonne chose compte tenu de sa population et de sa situation dans le monde. Ces progrès doivent être poursuivis, tout en tenant compte de l'aspect éthique. L'intervenante distingue ici deux niveaux différents:

zich echt spiegelen aan het Verenigd Koninkrijk, dat een "consortium" heeft uitgebouwd om alle projecten terzake te intensiveren.

B. Gedachtewisseling met de leden

1. Ethische aspecten

a) Genetica en ongelijke behandeling

Mevrouw Colette Burgeon (PS) vreest dat gepersonaliseerde geneeskunde leidt tot indeling van mensen op basis van hun genetische en biologische status. Bestaat er geen gevaar dat een dergelijke indeling uitmondt in sociale discriminatie, of ongelijke behandeling naar gelang van de patiënt in kwestie?

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) denkt niet dat er een overdreven risico bestaat op ongelijke behandeling op basis van risicoprofiel, want iedereen is anders. Het verschil in behandeling zit veeleer in oneigenlijk gebruik van de informatie. Elkeen heeft genetisch een verhoogd risico op het ontwikkelen van een of meer ziekten.

De heer Gert Matthijs (Hoge Raad voor de Antropogenetica) probeert in zijn dagelijks werk altijd rekening te houden met de ethische aspecten van het door genetische gegevens gegenereerde risico op populatiestratificatie. De leden van de ethische commissie worden geraadpleegd, met name via lijsten van ziekten of gevoelige gegevens. Het ware aangewezen met "filters" te werken. Sommige resultaten hoeven niet echt aan de patiënten te worden verstrekt. Het komt de politieke overheid toe te beslissen of dergelijke filters er al dan niet komen.

Mevrouw Greet Musch (FAGG) is van oordeel dat een bepalende rol moet zijn weggelegd voor de ethische commissie, die dan geval per geval moet oordelen wat kan worden aanvaard. Het ware misschien ook aangewezen het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek alsmede de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer bij deze discussies te betrekken.

b) Onderscheid tussen wetenschappelijk onderzoek en therapeutische toepassingen

Mevrouw Rita De Bont (VB) merkt op dat er in België vooruitgang is opgetekend op het stuk van de gepersonaliseerde geneeskunde; dat is positief, gelet op onze bevolking en onze situatie in de wereld. Die vooruitgang mag niet stilvallen, maar met inachtneming van de ethische aspecten. De spreekster onderscheidt dienaangaande twee verschillende niveaus.

1. Le niveau de la *recherche scientifique* au sens strict, pour laquelle l'intervenante est d'avis que les limites doivent être réduites aux règles fondamentales (à savoir le respect de la dignité humaine et le bien-être animal). Au regard de la pratique des personnes auditionnées, quels sont les obstacles qu'ils souhaitent voir effacer?

2. Le niveau des *applications thérapeutiques*, où la justification éthique doit rentrer en ligne de compte (avec les comités d'éthique et les autorités publiques), tout comme les aspects sociaux et économiques. Sur ce dernier point, les personnes auditionnées souhaitent-elles que ce soient les autorités publiques ou l'industrie qui participent à l'effort financier?

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) confirme que la communauté scientifique internationale souhaite que les données génétiques soient, autant que possible, accessibles pour la recherche. Le séquençage génomique fournit une source d'informations essentielle, que les chercheurs s'échangent.

Si l'on rend un génome disponible sur internet, il y a un risque qu'une personne malintentionnée retrouve les coordonnées de son titulaire: le génome est identifiable et personnel. Les technologies de l'information et de la communication sont en mesure de conserver un génome en sécurité. Une initiative européenne vise d'ailleurs à promouvoir l'accès à ces données sur la base d'une plate-forme d'échange à destination des professionnels de la recherche. La difficulté consistera plus à trouver des capacités de stockage de ces nombreuses données. Il n'est pas question de les enregistrer dans un outil de recherche de données sur internet, même si certains acteurs de ce secteur en sont demandeurs. La Belgique devra donc trouver des moyens financiers pour le stockage, qui coûte aux alentours de 100 euros par an par patient.

Le séquençage génomique de toute la population est financièrement impossible. Outre le coût prérapporté du stockage des données, il faut en outre compter le coût du séquençage proprement dit, soit aux alentours de 1 000 euros par patient. La génétique en son ensemble est financée à concurrence de 40 millions par an par l'assurance soins de santé, ceci est insuffisant pour offrir un diagnostic génomique à toute la population. Par contre, il faut tout mettre en œuvre pour éviter que la génomique ne soit accaparée par des acteurs de pays tiers. La Chine investit par exemple dans des centres de séquençage à grande échelle. Dans les deux prochaines années, ce pays projette de séquencer un million de personnes. Les centres de génomique belges doivent être soutenus.

1. Het wetenschappelijk onderzoek in de strikte zin. De spreker vindt dat de krijtlijnen beperkt moeten blijven tot de fundamentele regels, dus de inachtneming van de menselijke waardigheid en het dierenwelzijn. Welke hinderpalen willen de gehoorde personen weg-gewerkt zien, uitgaande van hun ervaringen in het veld?

2. De therapeutische toepassingen, waarbij men niet alleen oog moet hebben voor de ethische verantwoording (in samenwerking met de ethische comités en de overheid) maar ook voor de sociale en economische aspecten. Wat dit laatste aspect betreft, vraagt het lid de gehoorde personen wie volgens hen een financiële inspanning moet leveren: de overheid dan wel de industrie?

De heer Gert Matthijs (Hoge Raad voor de Antropogenetica) bevestigt dat de internationale wetenschappelijke wereld hoopt dat de genetische gegevens zoveel mogelijk beschikbaar zouden zijn voor onderzoek. Genome sequencing is een belangrijke bron van informatie, die de onderzoekers onderling uitwisselen.

Als een genoom beschikbaar wordt gesteld op het internet, is er een risico dat een malafide persoon de coördinaten van de eigenaar ervan achterhaalt, want dat genoom is identificeerbaar en persoonlijk. Met de informatie- en communicatietechnologieën kan een genoom veilig worden bewaard. Een Europees initiatief strekt er overigens toe de toegang tot die gegevens te bevorderen, via een uitwisselingsplatform ten behoeve van wie beroepshalve aan onderzoek doet. De uitdaging bestaat er veeleer in opslagcapaciteit te vinden voor die enorme hoeveelheden gegevens. Het is uitgesloten die data te registreren op een gegevenszoekmotor op het internet, hoewel sommige spelers uit de sector daar vragende partij voor zijn. België zal derhalve financiële middelen moeten vinden voor de opslag van gegevens, met een prijskaartje van ongeveer 100 euro per jaar per patiënt.

Het is financieel niet haalbaar voor de hele bevolking genomic sequencing uit te voeren. Naast de kosten van de voormelde gegevensopslag is er immers ook de kostprijs van de sequencing zelf, die ongeveer 1 000 euro per patiënt kost. Voor de financiering van genetica als geheel betaalt de ziekteverzekering 40 miljoen euro per jaar. Dit is te weinig om genomische diagnostiek aan de hele bevolking aan te bieden. Er moet wel over worden gewaakt dat spelers uit derde landen het genoomonderzoek niet helemaal in handen krijgen — zo investeert China in centra voor grootschalige *sequencing*, en is dat land van plan de komende een jaar het genoom van een miljoen mensen te sequencen. De Belgische centra voor genoomonderzoek moeten dus worden ondersteund.

Pour optimiser l'allocation des moyens financiers, il faut maintenir deux volets dans la médecine personnalisée, à savoir les traitements et le diagnostic. Ce dernier aspect manque dans la proposition de résolution, selon l'orateur. Un diagnostic plus personnalisé n'est pas seulement important dans la détection des maladies rares chez les jeunes enfants, mais aussi dans la définition de la catégorie de maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées.

Mme Greet Musch (AFMPS) souligne aussi, dans les études cliniques classiques, le besoin d'une méthodologie standardisée dans l'octroi par le patient d'un consentement éclairé, aux niveaux de la Belgique et de l'Union européenne. Un travail en ce sens a été entamé au niveau belge.

La question du financement de la recherche nécessite un débat sociétal. La recherche académique est sponsorisée pour partie par des bourses publiques, pour partie par l'industrie. Les recherches sur les biomarqueurs sponsorisées par l'industrie sont reliées aux besoins de celle-ci. L'initiative IMI constitue un partenariat public-privé, financé à 50 % par la Commission européenne. En règle, c'est cependant l'industrie qui investit le plus.

En ce qui concerne le financement des prestations de soins, la médecine personnalisée vise à donner la possibilité d'accéder plus rapidement à des méthodes ou à des médicaments innovants moyennant le contrôle de la sécurité sanitaire. Un remboursement conditionné de ces soins pourrait être envisagé. Ce débat est en cours. Un équilibre doit être recherché entre la solidarité et l'innovation. L'industrie se plaint déjà que ses "blockbusters" ne rapportent plus assez et qu'elle a besoin d'un retour sur investissement plus rapide. Des priorités devront cependant être définies.

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) plaide pour un changement de mentalités. Jusqu'à présent, la politique des médicaments part d'une initiative de l'industrie, qui propose un traitement ou un médicament à l'autorité publique, et celle-ci décide ou non de le rembourser. Ce modèle, qui a causé la disparition de multiples sociétés *start-up*, est dépassé. Il n'est plus judicieux de demander encore à des sociétés productrices de médicaments utiles et bon marché de démontrer que la substance est plus utile qu'une autre existant déjà sur le marché. Les exigences légales freinent l'innovation.

Om de toewijzing van financiële middelen te optimaliseren, moet de gepersonaliseerde geneeskunde twee componenten blijven behouden: behandeling en diagnose. De spreker vindt inzake diagnose niets terug in het voorstel van resolutie. Een meer gepersonaliseerde diagnose is niet alleen van belang bij het opsporen van zeldzame ziekten bij jonge kinderen, maar ook bij het bepalen van de categorie van de ziekte van Alzheimer bij ouderen.

Mevrouw Greet Musch (FAGG) onderstreept dat in het traditioneel klinisch onderzoek moet worden gewerkt met een gestandaardiseerde methodiek (op Belgisch niveau en op EU-niveau) wanneer de patiënt zijn geïnformeerde toestemming geeft. Op Belgisch niveau is men al van start gegaan met een dergelijke aanpak.

De financiering van het onderzoek vergt een maatschappelijk debat. Het academisch onderzoek wordt deels gesponsord door overheidsbeurzen, deels door de industrie. Dat het onderzoek naar de biomerkers door de industrie wordt gesponsord, heeft te maken met de specifieke behoefte daaraan bij de industrie. Het IMI-project is een privaat-publiek partnerschap dat voor 50 % door de Europese Commissie wordt gefinancierd. Doorgaans investeert de industrie echter het meest in onderzoek.

Wat de financiering van de zorgprestaties betreft, streeft de gepersonaliseerde geneeskunde ernaar de patiënten sneller toegang te bieden tot innoverende methodes of geneesmiddelen, waarbij ook wordt toegezien op de sanitaire veiligheid. Er kan worden gedacht aan een terugbetaling onder voorwaarden van die zorgprestaties. Het debat daarover loopt momenteel. Er moet worden gezocht naar een balans tussen solidariteit en innovatie. De industrie klaagt nu al dat haar *blockbusters* onvoldoende geld in het laatje brengen en dat zij nood heeft aan een snellere *return on investment*. Toch is het zaak prioriteiten te stellen.

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) pleit voor een mentaliteitswijziging. Tot op vandaag gaat het initiatief voor het geneesmiddelenbeleid uit van de industrie, die een behandeling of een geneesmiddel voorlegt aan de overheid, die vervolgens beslist of zij al dan niet in een terugbetaling voorziet. Dat model heeft heel wat beginnende ondernemingen in de kiem gesmoord en is nu achterhaald. Het is niet langer raadzaam dat producenten van nuttige en goedkope geneesmiddelen wordt gevraagd aan te tonen dat de in hun geneesmiddel verwerkte werkzame stof nuttiger is dan een andere op de markt beschikbare stof. Die wettelijke vereisten werken innovatiebelemmerend.

Les partenariats public-privé nécessitent plus d'investissements de la part de l'État. Ainsi seulement l'autorité publique pourra poursuivre réellement son objectif de rendre accessibles pour les patients des thérapies innovantes dans les maladies rares.

Mme Rita De Bont (VB) informe que le gouvernement flamand s'intéresse de très près à cette problématique. A-t-il déjà été pris contact avec celui-ci pour la question du stockage des données génomiques? Convient-il au contraire de maintenir ce stockage au niveau fédéral? L'accord de gouvernement annonce le transfert aux entités fédérées de nouveaux pans de compétence en matière de recherche scientifique.

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) constate qu'il existe une frontière ténue entre la recherche scientifique et l'aspect diagnostique dans ce domaine. La question de savoir à quel niveau de pouvoir il faut s'adresser n'a pas encore été creusée. L'important est que le stockage des données génétiques ait lieu dans les centres de génétique et les hôpitaux existants.

2. Aspects techniques

a) Qualité des tests

Si *Mme Colette Burgeon (PS)* reconnaît que des progrès sont enregistrés dans la prévention et dans les soins grâce à la médecine personnalisée, elle estime cependant que les aspects éthiques ne peuvent être ignorés. Qui doit vérifier la qualité des essais de pharmacogénétique, le niveau de compétence des laboratoires chargés d'examiner les échantillons et la protection des données?

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) note que la détermination des responsabilités constitue un enjeu majeur. Les laboratoires ne sont pas encore agréés sur la base de normes de qualité internationales obligatoires. Ni au niveau belge, ni au niveau européen il n'existe d'agence dont la compétence serait d'indiquer quels tests, qui sont prêts à rentrer sur le marché, seraient appropriés. Ces tests ne sont validés qu'au niveau clinique et donc scientifique. Il serait judicieux de créer une instance de validation au niveau européen. Au stade actuel, l'EMA n'est compétente que pour rendre un test obligatoire et pour donner un avis sur la nature dudit test; ce n'est pas cette agence qui le valide. Au niveau belge, on peut également penser aux études d'évaluation des technologies médicales et des médicaments (*Health Technology Assessments*).

De publieke-private partnerschappen vergen grotere overheidsinvesteringen. Alleen op die manier kan de overheid écht haar doelstelling verwezenlijken die erin bestaat innoverende therapieën toegankelijk te maken voor de patiënten met zeldzame ziekten.

Mevrouw Rita De Bont (VB) stipt aan dat de Vlaamse regering dit vraagstuk aandachtig bestudeert. Werd aangaande de bewaring van genoomgegevens al contact opgenomen met die regering of is het daarentegen aangewezen die bewaring federaal te blijven regelen? Het regeerakkoord stelt de overheveling in uitzicht van bijkomende onderdelen van het wetenschapsbeleid naar de deelstaten.

Volgens de heer *Gert Matthys (Hoge Raad voor de Antropogenetica)* is de scheidslijn tussen wetenschappelijk onderzoek en diagnostiek soms heel dun. Er is nog niet nagedacht over de vraag tot welk bevoegdheidsniveau men zich het beste wendt. Het belangrijkste is evenwel dat die bewaring van de genetische gegevens kan gebeuren in de bestaande centra voor genetica en ziekenhuizen.

2. Technische aspecten

a) Kwaliteit van de tests

Mevrouw Colette Burgeon (PS) erkent weliswaar dat dankzij de gepersonaliseerde geneeskunde vooruitgang werd geboekt op het stuk van preventie en zorgverlening, maar zij vindt tegelijk dat niet mag worden voorbijgegaan aan de ethische aspecten. Wie dient toe te zien op de kwaliteit van de farmacogenetische tests, het competentieniveau na te gaan van de labs die de stalen te onderzoeken krijgen en te waken over de bescherming van de gegevens?

Voor de heer *Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven)* is de bepaling van de verantwoordelijkheden terzake een kernaspect. De labs zijn nog niet erkend op grond van dwingende internationale kwaliteitsnormen. Noch in België, noch op Europees niveau bestaan er agentschappen met de bevoegdheid om te bepalen of een test die op het punt staat op de markt te worden gebracht, al dan niet adequaat is. Die tests worden enkel klinisch — dus wetenschappelijk — gevalideerd. Het ware raadszaam op Europees niveau een dergelijk agentschap op te richten. Momenteel is de EMA slechts bevoegd om een test verplicht te maken en een advies uit te brengen over de aard ervan, maar die test valideren doet ze niet. Op Belgisch niveau zou ook kunnen worden gedacht aan de evaluatieonderzoeken aangaande de medische technologieën en de geneesmiddelen (*Health Technology Assessments*).

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) évoque une proposition de loi qui viserait bientôt à réglementer la qualité des tests génétiques et qui rentrerait en vigueur au plus tard le 1^{er} janvier 2014. Si cette proposition était effectivement discutée et adoptée, la Belgique serait le premier pays qui imposerait une accréditation pour les laboratoires en ce qui concerne les diagnostics génétiques.

b) Liaison entre génotype et réponse

Mme Colette Burgeon (PS) demande si la liaison entre le génotype et la réponse revêt un caractère automatique. Un traitement est-il exclu en cas de génotype défavorable?

Mme Greet Musch (AFMPS) remarque qu'il appartient à l'industrie avec les autorités publiques de veiller à ce que des biomarqueurs corrects soient appliqués. Les autorités doivent contrôler le plan de développement des médicaments et la population-cible. On peut faire confiance aux autorités belges et internationales, qui travaillent ensemble afin de valider dès le début un processus scientifique de développement d'un médicament innovant et de contrôler la validité d'un plan de développement clinique. La définition des groupes-cibles s'opère en concertation avec les comités d'éthique.

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) rappelle l'exemple de la mucoviscidose, où un médicament ne sera réellement efficace que pour 5 % des cas. Les 95 % restants n'ont pas d'accès à la médication plus efficace. La différence de traitement est inhérente à la nature des affections traitées. Pour éviter de réelles discriminations, il faut garantir l'accès au meilleur traitement parmi ceux qui sont disponibles, après un diagnostic correct et moyennant le meilleur suivi possible.

Mme Reinilde Van Moer (N-VA) note que le remboursement d'une spécialité pharmaceutique ne peut se concevoir que dans les limites de la définition d'un groupe-cible, donc ici sur la base d'un génotype. Si une personne ne relève pas de ce groupe-cible, mais que cette spécialité pharmaceutique constitue la dernière solution utile, ne s'indique-t-il pas de procéder au remboursement?

La plus-value de la médecine personnalisée réside dans le fait que le médicament est utilisé chez le patient susceptible de réagir avec le meilleur résultat et le moins d'effets secondaires. Tout dépend d'une appréciation médicale de l'identification du groupe-cible. Si une

De heer Gert Matthys (Hoge Raad voor de Antropogenetica) verwijst naar een wetsvoorstel dat ertoe strekt het in de nabije toekomst mogelijk te maken de genetische tests aan kwaliteitsregels te onderwerpen; het zou uiterlijk op 1 januari 2014 in werking treden. Zo dat wetsvoorstel daadwerkelijk wordt besproken en aangenomen, dan zou België het eerste land zijn dat een accreditatie zou opleggen aan labs die genetische diagnoses willen stellen.

b) Link tussen genotype en reactie

Mevrouw Colette Burgeon (PS) vraagt of de link tussen het genotype en de reactie erop automatisch is. Is behandeling uitgesloten, zo het genotype ongunstig is?

Volgens *mevrouw Greet Musch (FAGG)* is het de taak van de industrie om er, samen met de overheid, op toe te zien dat biomerkers correct worden toegepast. De overheid moet het ontwikkelingsplan met betrekking tot de geneesmiddelen en de doelgroep controleren. Men kan vertrouwen hebben in de verschillende Belgische en internationale instanties, die samenwerken om van bij aanvang een wetenschappelijk proces tot ontwikkeling van een innoverend geneesmiddel te valideren, alsook om de werkzaamheid van een klinisch ontwikkelingsplan te controleren. De omschrijving van de doelgroepen gebeurt in overleg met de ethische comités.

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) herinnert aan het voorbeeld van mucoviscidose, waar een geneesmiddel maar in 5 % van de gevallen echt doeltreffend is. De overblijvende 95 % heeft geen toegang tot het doeltreffender geneesmiddel. Het verschil in behandeling is inherent aan de aard van de behandelde aandoeningen. Om echte ongelijke behandeling te voorkomen, moet men de toegang tot de best mogelijk beschikbare behandeling waarborgen, na een correcte diagnose en door middel van de best mogelijke opvolging.

Mevrouw Reinilde Van Moer (N-VA) merkt op dat de terugbetaling van een farmaceutische specialiteit maar denkbaar is binnen de grenzen van de vaststelling van een doelgroep, hier dus aan de hand van een genotype. Als iemand buiten die doelgroep valt maar de betrokken farmaceutische specialiteit de laatste nuttige oplossing vormt, is het dan niet aangewezen tot terugbetaling over te gaan?

De meerwaarde van gepersonaliseerde geneeskunde ligt in het feit dat het geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten waarvan men vermoedt dat zij reageren met het beste resultaat en de minste bijwerkingen. Alles hangt af van een medische beoordeling van de

personne n'est pas intégrée à ce groupe-cible, qui est responsable pour le dommage consistant en l'absence de soins: le médecin, le producteur du médicament ou le concepteur du test scientifique définissant le groupe-cible?

Si la médecine personnalisée est généralisée, le pourcentage de personnes connaissant leur profil génétique va-t-il augmenter, et dans quelle mesure? Si ces personnes disposent de leur profil génétique, elles connaîtront aussi les risques qui y sont liés. Qui sera responsable de l'information concernant ces risques?

Mme Greet Musch (AFMPS) note que les études actuelles comprennent des critères d'inclusion stricts, en ce qui concerne les maladies pour lesquelles il n'existe pas de réelle alternative. Les personnes qui répondent à ces critères peuvent rentrer dans une étude clinique sans difficulté.

D'autres personnes, qui ne répondent pas à tous les critères, ne disposent pas toujours d'une alternative. L'autorité publique suggère souvent à l'auteur du test d'accepter ces personnes, nonobstant le fait que tous les critères ne soient pas respectés. Ceci signifie que l'industrie met gratuitement un médicament à disposition du patient. Une solution pareille doit être réservée aux cas les plus graves. L'autorité publique de contrôle reste dépositaire de l'obligation de définir au mieux les groupes-cibles d'un test clinique. Une définition précise permet d'accélérer la solution d'un problème médical et réduit le risque d'échec d'une thérapie innovante.

La définition des responsabilités dans ce domaine n'est guère plus évidente. L'autorité publique est garante du fait que le médicament est la réponse thérapeutique sûre à une indication déterminée. La décision de l'autorité est fondée sur une argumentation scientifique bien construite et sur une comparaison des coûts et des bénéfices.

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) estime que le grand avantage du système actuel consiste en ce qu'il ne donne pas de faux espoir à des personnes chez qui le médicament ne marche pas et en ce qu'il n'engendre pas de frais inutiles pour le budget des soins de santé. S'il n'existe pas de preuve scientifique qu'un médicament est utile, il n'est pas indiqué de le procurer.

Les tests génétiques n'offrent jamais de certitude absolue. Les connaissances en matière génétique évoluent tous les jours. Un chercheur ou un médecin qui procure toutes les informations disponibles selon l'état

identification van de doelgroep. Als iemand niet tot die doelgroep wordt gerekend, wie is dan verantwoordelijk voor de schade als gevolg van het ontbreken van zorg: de arts, de producent van het geneesmiddel of de ontwerper van de wetenschappelijke test waarmee de doelgroep wordt bepaald?

Als gepersonaliseerde geneeskunde wordt veralgemeend, zal het percentage van mensen dat hun genetisch profiel kent, dan verhogen, en in welke mate? Als die mensen over hun genetisch profiel beschikken, zullen ze ook de eraan verbonden risico's kennen. Wie zal verantwoordelijk zijn voor de informatie in verband met die risico's?

Mevrouw Greet Musch (FAGG) merkt op dat voor de ziekten waarvoor er geen echt alternatief is, de huidige studies strikte inclusiecriteria omvatten. De mensen die aan die criteria voldoen, kunnen zonder problemen tot een klinische studie toetreden.

Andere mensen, die niet aan alle criteria voldoen, beschikken niet altijd over een alternatief. De overheid suggereert de ontwerper van de test vaak die mensen te aanvaarden, niettegenstaande niet alle criteria zijn nageleefd. Dat betekent dat de industrie de patiënt gratis een geneesmiddel ter beschikking stelt. Een dergelijke oplossing moet beperkt blijven tot de meest ernstige gevallen. De controlerende overheidsinstantie blijft verplicht de doelgroepen van een klinische test zo goed mogelijk te bepalen. Een precieze bepaling maakt het mogelijk de oplossing van een medisch probleem te versnellen en vermindert het risico op mislukking van een innoverende therapie.

Verantwoordelijkheden op dat gebied vaststellen is evenmin voor de hand liggend. De overheid waarborgt dat het geneesmiddel het veilige therapeutische antwoord is voor een specifieke indicatie. De beslissing van de overheid is gebaseerd op een goed onderbouwde wetenschappelijke argumentering en op een vergelijking van de kosten en baten.

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) wijst op het volgens hem grote voordeel van de huidige regeling: het geeft geen valse hoop aan mensen bij wie het middel niet werkt en het brengt geen onnodige kosten voor het gezondheidszorgbudget met zich. Als er geen wetenschappelijk bewijs is dat een geneesmiddel nuttig is, dan is het niet raadzaam het te verstrekken.

Genetische tests bieden nooit absolute zekerheid. De kennis inzake genetica evolueert voortdurend. Een onderzoeker of arts die alle informatie verschaft die op grond van de stand van de wetenschap beschikbaar is

de la science au moment où il les donne ne peut voir sa responsabilité engagée. On ne peut pas non plus faire grief à un médecin non spécialisé en génomique de ne pas être au fait de toutes les évolutions de pointe dans ce domaine. Les spécialistes en génomique doivent sensibiliser leurs confrères et ceux-ci doivent être ouverts à ces évolutions.

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) ajoute qu'il convient d'opérer une distinction entre les effets secondaires et les possibilités thérapeutiques. Il existe des moyens, que l'INAMI doit mettre en œuvre, pour réduire le risque d'effets secondaires.

c) Phases de développement

Mme Ine Somers (Open Vld) demande si la réforme des phases de développement des médicaments nécessite une initiative législative. Deux trajets de développement distincts doivent-ils être prévus?

Mme Greet Musch (AFMPS) ne pense pas qu'une initiative législative soit nécessaire, d'autant plus que cette réforme a déjà été initiée au niveau de l'AFMPS sans modification des normes. Dans le développement d'un médicament, une phase exploratoire est d'abord ouverte, qui regroupe au sein d'un même protocole une première série des phases classiques. Cette phase exploratoire passe constamment de l'adaptation à l'essai en passant par la conceptualisation (*adaptive trial design*), pour aboutir *in fine* à une preuve de concept (*proof of concept*). Une phase ultérieure est alors la confirmation des résultats, appliquée à une plus grande part de la population.

Au niveau européen, l'idée germe qu'il faut des phases itératives de développement. À titre personnel, l'oratrice partage cette idée, qui reprend le modèle de la *Food & Drug Administration* aux États-Unis tout en l'aménageant afin de conserver une certaine flexibilité. Cette nouvelle articulation des phases de développement doit garantir la sécurité sanitaire, car une alerte de santé peut mettre à mal la crédibilité de l'ensemble d'un processus.

d) Médication et mutation génique

Mme Lieve Wierinck (Open Vld) constate qu'un séquençage génomique peut mettre en évidence un problème qui nécessite une médication pour la vie entière d'une personne. La science est-elle déjà en mesure d'offrir une solution par la voie de la mutation du gène problématique? Si tel n'est pas le cas, la science n'offre-t-elle que des solutions pour les symptômes?

op het ogenblik dat hij die geeft, kan niet aansprakelijk worden gesteld. Men kan een arts die niet in genetica is gespecialiseerd, ook niet verwijten niet van alle ontwikkelingen op dat gebied op de hoogte te zijn. De specialisten in de genetica moeten hun collega's wijzen op dat vakgebied, en die collega's moeten op hun beurt voor die ontwikkelingen openstaan.

De heer Gert Matthijs (Hoge Raad voor de Antropogenetica) voegt eraan toe dat men een onderscheid moet maken tussen bijwerkingen en therapeutische mogelijkheden. Er zijn middelen die het RIZIV moet aanwenden om het risico op bijwerkingen te verminderen.

c) Ontwikkelingsfasen

Mevrouw Ine Somers (Open Vld) vraagt of voor de hervorming van de ontwikkelingsfasen van de geneesmiddelen een wetgevend initiatief nodig is. Moet men zorgen voor twee verschillende ontwikkelingstrajecten?

Mevrouw Greet Musch (FAGG) denkt niet dat een wetgevend initiatief nodig is, vooral omdat het FAGG die hervorming al zonder normwijziging van start heeft doen gaan. Bij de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt eerst een verkennende fase geopend, die binnen een zelfde protocol een eerste reeks klassieke fasen groepeerst. Die verkennende fase gaat gedurig van aanpassingen naar nieuwe tests, via conceptualisering (*adaptive trial design*), tot uiteindelijk een proeve van concept (*proof of concept*) wordt uitgewerkt. Een latere fase is dan de bevestiging van de resultaten, toegepast op een groter deel van de bevolking.

Op Europees vlak rijpt het idee dat er herhaalde ontwikkelingsfasen nodig zijn. De spreekster is persoonlijk voorstander van die idee, die het model van de *Food & Drug Administration* in de VS overneemt, evenwel niet zonder enige aanpassing om een zekere flexibiliteit te behouden. Die nieuwe geleiding van de ontwikkelingsfasen moet de veiligheid op het vlak van de volksgezondheid waarborgen, want een gezondheidsalarm kan de geloofwaardigheid van een heel proces ondermijnen.

d) Medicatie en genmutatie

Mevrouw Lieve Wierinck (Open Vld) stelt vast dat genome sequencing een probleem aan het licht kan brengen waarvoor gedurende iemands hele levensduur medicatie vereist is. Is de wetenschap al in staat een oplossing te bieden door mutatie van het problematische gen? Als zulks niet het geval is, biedt de wetenschap dan alleen maar oplossingen voor symptomen?

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) répond que la plupart des maladies concernées par la génomique sont multigéniques: elles dépendent de gènes multiples. Ces gènes interagissent également avec l'environnement. La thérapie génique est pour l'instant occupée à tester la suppression d'un gène unique responsable de la maladie concernée.

À terme, certains plaident pour une détermination systématique des risques liés aux potentiels géniques et pour un traitement préventif obligatoire. Si cette situation n'est pas encore possible scientifiquement, il appartient toutefois au pouvoir politique de se préparer à de tels enjeux. Va-t-on forcer chacun à modifier ses gènes, sous peine de refuser par après le remboursement des soins de santé si la décision n'est pas prise de suivre ce traitement génomique préventif?

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) fait remarquer que la thérapie génique a enregistré nettement moins de succès qu'escompté ces quinze dernières années. Elle reste limitée à un nombre réduit de maladies monogéniques. Les maladies les plus fréquentes (Alzheimer, maladies cardio-vasculaires, etc.) sont multigéniques. Ces dernières nécessitent plus des actions de prévention, car elles sont liées à des modes de vie. L'échec relatif de certaines campagnes de prévention met également en lumière le fait qu'il n'existe pas de relation nécessaire entre un message de santé (y compris la prescription d'une spécialité pharmaceutique) et sa mise en œuvre par le destinataire.

Au niveau international prévaut encore toujours un moratoire sur la recherche sur les thérapies géniques visant la génération suivante, par le biais, par exemple, des ovules ou des spermatozoïdes.

3. Syndrome du QT long

Mme Rita De Bont (VB) fait remarquer que le syndrome du QT long est rentré dans l'actualité ces dernières semaines, avec plusieurs cas de décès inopinés de sportifs en plein effort. Est-il recommandé de contrôler l'existence ou le risque d'existence de ce syndrome, détectable par des tests génétiques, chez tous les jeunes sportifs? Convient-il sinon d'investir dans l'éducation et le suivi?

M. Gert Matthijs (Conseil supérieur de la génétique humaine) renvoie aux réponses données dans la presse par les cardiologues à ces questions. Selon ces professionnels des soins de santé, la détection de ce syndrome chez tous les jeunes sportifs coûterait trop

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) antwoordt dat het grootste deel van de ziekten waarmee de genomica zich bezighoudt, multigeen zijn: zij worden veroorzaakt door verscheidene genen. Bij die genen is er ook een wisselwerking met de omgeving. Gentherapie spitst zich thans toe op het testen van de uitschakeling van één enkel gen dat verantwoordelijk is voor een ziekte.

Op lange termijn pleiten sommigen voor een systematische identificatie van de risico's in verband met het genpotentieel en voor verplichte preventieve behandeling. Die toestand is wetenschappelijk nog niet mogelijk, maar de politieke overheid moet zich niettemin op dergelijke uitdagingen voorbereiden. Gaat men iedereen dwingen genen te veranderen, op straffe dat later de terugbetaling van de gezondheidszorg wordt geweigerd als de betrokkene beslist die preventieve genoombehandeling niet te volgen?

De heer Gert Matthijs (Hoge Raad voor de Antropogenetica) merkt op dat gentherapie de jongste vijftien jaar veel minder successen heeft gehad dan verwacht. Zij blijft beperkt tot een klein aantal monogene ziekten. De meest voorkomende ziekten (Alzheimer, hart- en vaatziekten enzovoort) zijn multigeen. Die laatste vergen meer preventieve maatregelen, want zij zijn gerelateerd aan de levenswijze. De relatieve mislukking van sommige preventiecampagnes wijst er ook op dat er geen noodzakelijk verband is tussen een gezondheidsbericht (inclusief het voorschrijven van een farmaceutische specialiteit) en de uitvoering ervan door de ontvanger.

Op internationaal niveau heerst er nog steeds een moratorium op onderzoek naar gentherapie gericht op de volgende generatie, door middel van bijvoorbeeld eicellen of sperma.

3. Lange-QT-syndroom

Mevrouw Rita De Bont (VB) merkt op dat het lange-QT-syndroom de afgelopen weken opnieuw in het nieuws is gekomen, met verschillende gevallen van plots overlijden bij sporters in volle inspanning. Is het aan te raden bij alle jonge sportbeoefenaars het bestaan of het risico op het bestaan van dit syndroom na te gaan, door middel van bijvoorbeeld genetische tests? Moet men in het andere geval niet investeren in voorlichting en opvolging?

De heer Gert Matthijs (Hoge Raad voor de Antropogenetica) verwijst naar de antwoorden in de pers van de cardiologen op die vragen. Volgens die professionals van de gezondheidszorg zou de opsporing van dat syndroom bij alle jonge sportbeoefenaars te veel

cher. Le centre de génétique de la KU Leuven enregistre par an une cinquantaine de cas pour ce syndrome. Par contre, si un jour la décision était prise de procéder à un séquençage génomique néonatal systématique, il faudrait alors procéder à cette détection. D'autre part, si un risque spécifique existe en raison d'une prédisposition familiale, un dépistage s'impose aussi.

M. Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) ajoute comme mesure concrète pertinente l'accès à un défibrillateur automatique externe⁴ dans tous les clubs de sport.

IV. — DISCUSSION DES AMENDEMENTS

M. Franco Seminara (PS) souligne que les auditions ont montré que le texte de la résolution devait être adapté sur deux points.

Il présente dès lors un *amendement n° 1* (DOC 53 0648/004) qui tend à supprimer, au point 4, 3°, la référence au groupe de travail national belge. L'expertise en la matière est en effet très largement partagée et il est donc inopportun de faire référence au seul groupe de travail national belge.

M. Seminara et consorts présentent un *amendement n° 2* (DOC 53 0648/004) qui tend à insérer un nouveau point. Il est apparu, au cours des auditions, que la question de la médecine personnalisée revêt une dimension éthique majeure. Il s'indique dès lors de poursuivre la réflexion sur le concept de "consentement éclairé".

M. Manu Beuselinck (N-VA) indique à son tour que son groupe a présenté une série d'amendements tendant à améliorer le texte.

M. Beuselinck et consorts présentent un *amendement n° 3* (DOC 53 0648/005) qui tend à insérer dans le point 1 une référence expresse à la réglementation européenne. Tous les produits utilisés en médecine font l'objet d'une réglementation au niveau européen visant à en garantir la qualité et la sécurité. Il existe ainsi des directives relatives aux médicaments, aux dispositifs médicaux et aux thérapies innovantes. Il est dès lors inopportun que notre pays lance une action unilatérale en la matière.

De même, l'*amendement n° 4* de *M. Beuselinck et consorts* (DOC 53 0648/005) tend à insérer dans le point 2 de la résolution la référence aux initiatives qui ont déjà été prises au niveau européen. Ici aussi, il serait

⁴ Voy. aussi la loi du 12 juin 2006 concernant l'utilisation des défibrillateurs automatiques externes.

kosten. Het Centrum Menselijke Erfelijkheid van de KU Leuven registreert voor dit syndroom per jaar zo'n vijftig gevallen. Mocht daarentegen ooit de beslissing worden genomen om over te gaan tot stelselmatig neonatale genoomsequencing, dan zou men die opsporing moeten uitvoeren. Als er voorts een specifiek risico bestaat als gevolg van familiale aanleg, dan is screening ook vereist.

De heer Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven) vermeldt als andere concrete relevante maatregel de toegang tot een externe automatische defibrillator⁴ in alle sportclubs.

IV. — BESPREKING VAN DE AMENDEMENTEN

De heer Franco Seminara (PS) wijst erop dat gebleken is na de hoorzittingen dat de tekst van de resolutie op twee punten moet worden aangepast.

Hij dient bijgevolg *amendement nr 1* in (DOC 53 0648/004) dat ertoe strekt in punt 4, 3°, de verwijzing naar de Belgische National Task Force weg te laten. De expertise in deze materie is immers zeer ruim en het is dan ook niet wenselijk om enkel naar de Belgische nationale werkgroep te verwijzen.

Het *amendement nr 2* van *de heer Seminara c.s.* (DOC 53 0648/004) strekt ertoe om een nieuw punt in te voegen. Tijdens de hoorzittingen bleek dat het vraagstuk over de gepersonaliseerde geneeskunde een sterk ethische dimensie omvat. Het is dan ook aangewezen om verder na te denken over het begrip "geïnformeerde toestemming".

Ook de heer Manu Beuselinck (N-VA) geeft aan dat zijn fractie een aantal amendementen heeft ingediend met het oog op het verbeteren van de tekst.

Het *amendement nr. 3* van *de heer Beuselinck c.s.* (DOC 53 0648/005) strekt ertoe om in het eerste punt een uitdrukkelijke verwijzing naar de Europese regelgeving in te voegen. Vooraleer geneeskundige producten op de markt te brengen bestaat er Europese regelgeving die erop gericht is de kwaliteit en de veiligheid van deze producten te garanderen. Er zijn nu richtlijnen met betrekking tot geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en innovatieve therapieën. Het is dus oordeelkundiger om geen eenzijdige Belgische actie te ondernemen.

Ook het amendement nr. 4 van *de heer Beuselinck c.s.* (DOC 53 0648/005) strekt ertoe om in het tweede punt de referentie naar de initiatieven die reeds op Europees niveau zijn genomen in de resolutie op te

⁴ Zie ook de wet van 12 juni 2006 die het bedienen van automatische "externe" defibrillatoren toelaat.

opportun que le gouvernement belge collabore activement à l'élaboration de programmes européens en la matière.

L'amendement n° 5 de M. Beuselinck et consorts (DOC 53 0648/005) tend à compléter le point 4, 2°, en vue d'inciter le gouvernement à insister sur la nécessité de veiller à l'élaboration d'une réglementation européenne réglementant la valeur clinique, la qualité et l'évaluation des tests génomiques.

L'amendement n° 6 de M. Beuselinck et consorts (DOC 53 0648/005) tend à supprimer le point 6 de la résolution. En effet, il n'appartient pas aux autorités d'orienter la recherche scientifique. Il leur appartient seulement de créer un environnement qui soutienne et facilite la recherche scientifique.

L'amendement n° 7 de M. Beuselinck et consorts (DOC 53 0648/005) tend à supprimer, dans le point 7, la référence à certains aspects. Il s'impose en effet de développer une vision en tenant compte des défis actuels. Mais il est ressorti des auditions qu'il règne encore beaucoup d'incertitude concernant une application clinique généralisée de la médecine personnalisée et la pertinence clinique des résultats de la recherche génétique. C'est la raison pour laquelle il importe que tous les aspects continuent à être étudiés. Les deux premières phrases du point 7 seraient maintenues, mais le reste de ce point devrait être supprimé.

L'amendement n° 8 de M. Beuselinck et consorts (DOC 53 0648/005) tend à supprimer le point 9. L'idée de soumettre les médicaments génériques à des tests pharmacogénétiques avant leur commercialisation, comme c'est le cas pour les médicaments sous brevet, va à l'encontre du principe de bio-équivalence, ce qui constituerait en outre un précédent, mais cela générerait également des frais supplémentaires, qui se traduiraient soit par une augmentation du prix des génériques, soit par le retrait de certains médicaments. Dans les deux cas, elle impliquerait un surcoût, ce qui n'est pas souhaitable dans la situation budgétaire actuelle. La N-VA est favorable à un contrôle très poussé de la bio-équivalence. Avant qu'un médicament soit commercialisé, il faut tester la bio-équivalence, et ce, de manière continue.

En ce qui concerne les amendements présentés par le groupe N-VA, *Mme Ine Somers (Open Vld)* reconnaît l'importance de la réglementation européenne, mais

nemen. Ook hier zou het opportuun zijn dat de Belgische regering actief meewerkt aan het verder uitwerken van Europese programma's terzake.

Het amendement nr. 5 van de heer Beuselinck c.s. (DOC 53 0648/005) strekt ertoe het punt 4, 2°, aan te vullen om de regering aan te zetten erop aan te dringen dat Europese wetgeving zou worden opgesteld met betrekking tot het reguleren van genetische testen op het gebied van klinische bruikbaarheid, kwaliteit en evaluatie.

Het amendement nr. 6 van de heer Beuselinck c.s. (DOC 53 0648/005) strekt ertoe het punt 6 van de resolutie te schrappen. Het is immers niet de taak van de overheid om het wetenschappelijk onderzoek te sturen. Ze hebben enkel als taak randvoorwaarden te creëren waardoor wetenschappelijk onderzoek wordt gesteund en vergemakkelijkt.

Het amendement nr. 7 van de heer Beuselinck c.s. (DOC 53 0648/005) strekt ertoe in punt 7 de referentie naar bepaalde aspecten te schrappen. Het is inderdaad nodig een visie te ontwikkelen rekening houdend met de bestaande uitdagingen. Maar uit de hoorzittingen is gebleken dat er nog veel onduidelijkheid is over een veralgemeende klinische toepasbaarheid van gepersonaliseerde geneeskunde en over de klinische relevantie van de resultaten van genetisch onderzoek. Daarom is belangrijk dat alle aspecten verder worden onderzocht. De eerste tweede zinnen van punt 7 zouden behouden blijven doch de rest van dit punt zou moeten worden geschrapt.

Het amendement nr. 8 van de heer Beuselinck c.s. (DOC 53 0648/005) strekt ertoe het punt 9 te schrappen. Indien generische geneesmiddelen aan dezelfde farmacogenetische testen zouden worden onderworpen als de patentgeneesmiddelen vooraleer ze op de markt mogen komen, wordt niet enkel afgeweken van het principe van de bio-equivalentie voor generische geneesmiddelen, wat bovendien een precedent zou zijn, maar dit zou ook bijkomende kosten veroorzaken. Deze kosten zullen ofwel leiden tot prijsverhogingen voor de generieken ofwel tot het niet langer in de handel brengen van bepaalde geneesmiddelen. In beide gevallen zou dit tot een meerkost leiden wat niet aan te raden is in de huidige budgettaire situatie. De N-VA is voorstander van een zeer doorgedreven controle op de bio-equivalentie. Vooraleer een geneesmiddel op de markt komt moet de bio-equivalentie getest zijn en dit moet continue getest worden.

Mevrouw Ine Somers (Open Vld) erkent met betrekking tot de door de N-VA voorgestelde amendementen, het belang van de Europese regelgeving maar

elle estime toutefois qu'il faut intervenir simultanément au niveau belge. Elle ne peut dès lors souscrire aux amendements n^{os} 3, 4 et 5 présentés.

Elle ne peut pas non plus souscrire à l'amendement n^o 6, étant donné que la Belgique est toujours confrontée à des demandes de la part des entreprises, et qu'il faut donc y répondre de manière appropriée.

L'intervenante désapprouve également l'amendement n^o 7. L'énumération que prévoit ce point n'étant pas limitative, elle n'impose aucune restriction.

Mme Nathalie Muylle (CD&V) fait observer que l'amendement n^o 8 part du principe que les médicaments génériques sont subordonnés aux médicaments sous brevet. Or, à l'heure actuelle, plus de 80 % des antiulcéreux gastriques (IPP) correspondent à des génériques, compte tenu de l'absence de concurrence sur le marché des médicaments de marque. L'amendement ne serait donc plus applicable s'il était appliqué aux antiulcéreux gastriques. La même règle ne peut donc pas être appliquée pour tous les médicaments. Certains génériques occupent une position différente par rapport aux médicaments sous brevet au sein de leur segment. L'intervenante considère par conséquent que la proposition de résolution ne doit pas être adaptée.

Mme Ine Somers (Open Vld) souscrit à ce point de vue.

M. Manu Beuselinck (N-VA) répète que le point 9 vise à abandonner le principe selon lequel les médicaments génériques doivent uniquement satisfaire au critère de la bio-équivalence. Il s'agit toutefois d'un fait nouveau, qui risque de créer un précédent.

V. — VOTES

L'amendement n^o 1 est adopté par 12 voix et une abstention.

L'amendement n^o 2 est adopté à l'unanimité.

Les amendements n^{os} 3, 4 et 5 sont successivement rejetés par 8 voix contre 5.

L'amendement n^o 6 est rejeté par 8 voix contre 4 et une abstention.

L'amendement n^o 7 est rejeté par 8 voix contre 3 et 2 abstentions.

is toch van oordeel dat er ook tegelijkertijd op Belgisch vlak moet worden opgetreden. Ze kan derhalve niet akkoord gaan met de voorgestelde amendementen nrs. 3, 4 en 5.

Ook met amendement nr 6 kan ze niet instemmen omdat in België steeds vragen komen vanuit het bedrijfsleven en dat daar dus passend op moet worden geantwoord.

De spreker kan ook niet akkoord gaan met amendement nr. 7. De opsomming in dit punt is niet limitatief en legt bijgevolg geen beperking op.

Mevrouw Nathalie Muylle (CD&V) merkt op dat met betrekking tot amendement nr. 8 ervan uit wordt gegaan dat generische geneesmiddelen ondergeschikt zouden zijn aan patentgeneesmiddelen. Doch momenteel wordt meer dan 80 % van de maagzuurremmers (PPI) door generieken beheerd omdat er geen concurrentie is binnen de merkgeneesmiddelen. Het amendement zou dan niet meer van toepassing zijn wanneer dit zou worden toegepast op maagzuurremmers. De lijn kan dus niet voor alle geneesmiddelen op dezelfde wijze worden doorgetrokken. Sommige generieken staan op een andere positie tegenover de patentgeneesmiddelen binnen hun segment. Daarom is de spreker van oordeel dat het voorstel van resolutie niet moet worden aangepast.

Mevrouw Ine Somers (Open Vld) stemt hiermee in.

De heer Manu Beuselinck (N-VA) herhaalt dat men met punt 9 wil afstappen van het principe dat generische geneesmiddelen enkel moeten voldoen aan bio-equivalentie. De voorgestelde regeling is echter nieuw en kan een precedent zijn.

V. — STEMMINGEN

Het amendement nr. 1 wordt aangenomen met 12 stemmen en 1 onthouding.

Het amendementen nr. 2 wordt eenparig aangenomen

De amendementen nrs. 3,4 en 5 worden achtereenvolgens verworpen met 8 tegen 5 stemmen.

Het amendement nr. 6 wordt verworpen met 8 tegen 4 stemmen en 1 onthouding.

Het amendement nr. 7 wordt verworpen met 8 tegen 3 stemmen en 2 onthoudingen.

L'amendement n° 8 est rejeté par 8 voix contre 4 et une abstention.

*
* *

Les considérants sont adoptés par 12 voix et une abstention.

Le dispositif et la résolution amendée sont adoptés par 9 voix et 4 abstentions.

Le rapporteur,

Nathalie MUYLLE

Le président,

Hans BONTE

Het amendement nr 8 wordt verworpen met 8 tegen 4 stemmen en 1 onthouding.

*
* *

Het overwegende gedeelte wordt aangenomen met 12 stemmen en 1 onthouding.

Het beschikkend gedeelte en de geamendeerde resolutie worden aangenomen met 9 stemmen en 4 onthoudingen.

De rapporteur,

Nathalie MUYLLE

De voorzitter,

Hans BONTE