

CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS
DE BELGIQUE

19 novembre 2010

PROPOSITION DE RÉSOLUTION

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

(déposée par
Mme Maggie De Block et consorts)

BELGISCHE KAMER VAN
VOLKSVERTEGENWOORDIGERS

19 november 2010

VOORSTEL VAN RESOLUTIE

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

(ingediend door
mevrouw Maggie De Block c.s.)

N-VA : Nieuw-Vlaamse Alliantie PS : Parti Socialiste MR : Mouvement Réformateur CD&V : Christen-Democratisch en Vlaams sp.a : socialistische partij anders Ecolo-Groen! : Ecologistes Confédérés pour l'organisation de luttes originales – Groen Open Vld : Open Vlaamse liberalen en democraten VB : Vlaams Belang cdH : centre démocrate Humaniste LDD : Lijst Dedecker PP : Parti Populaire	
<i>Abréviations dans la numérotation des publications:</i> DOC 53 0000/000: Document parlementaire de la 53^{ème} législature, suivi du n° de base et du n° consécutif QRVA: Questions et Réponses écrites CRIV: Version Provisoire du Compte Rendu intégral (couverture verte) CRABV: Compte Rendu Analytique (couverture bleue) CRIV: 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) PLEN: Séance plénière COM: Réunion de commission MOT: Motions déposées en conclusion d'interpellations (papier beige)	<i>Afkortingen bij de nummering van de publicaties:</i> DOC 53 0000/000: Parlementair document van de 53^e zittingsperiode + basisnummer en volgnummer QRVA: Schriftelijke Vragen en Antwoorden CRIV: Voorlopige versie van het Integraal Verslag (groene kaft) CRABV: Beknopt Verslag (blauwe kaft) CRIV: 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) PLEN: Plenum COM: Commissievergadering MOT: Moties tot besluit van interpellaties (beigekleurig papier)
<i>Publications officielles éditées par la Chambre des représentants</i> Commandes: Place de la Nation 2 1008 Bruxelles Tél. : 02/ 549 81 60 Fax : 02/549 82 74 www.laChambre.be e-mail : publications@laChambre.be	<i>Officiële publicaties, uitgegeven door de Kamer van volksvertegenwoordigers</i> Bestellingen: Natieplein 2 1008 Brussel Tel. : 02/ 549 81 60 Fax : 02/549 82 74 www.deKamer.be e-mail : publicaties@deKamer.be

DEVELOPPEMENTS

MESDAMES ET MESSIEURS,

La présente proposition de résolution reprend le texte de la proposition de résolution DOC 52 2569/001.

La connaissance médicale est en constante progression, de même que l'évolution/la révolution technologique. Nombreuses sont pourtant les maladies dont nous ne connaissons encore qu'insuffisamment les causes ou la base biologique. Par ailleurs, les traitements sont parfois aspécifiques et peuvent présenter des effets secondaires, c'est notamment le cas de certains traitements oncologiques. Ainsi, nous savons que les individus réagissent parfois de manière très différente aux médicaments et que ces différences sont dues, notamment, à des variations dans la structure génétique.

On s'aperçoit de plus en plus que l'avenir de la "médecine personnalisée" passe par un débat de société. La médecine personnalisée vise à développer des médicaments adaptés au profil génétique des patients.

Deux symposiums ont très récemment été organisés à Bruxelles sur ce thème. Ainsi, le *European Forum for Good Clinical Practice* (EFGCP) indique-t-il très clairement que "*Aspects of Personalised Medicine for Society — a Challenge Yet to be Met*" is so important that learning, discussing, and exchanging of experience and opinions on this is important. So far, primarily the scientific, achievements and challenges of personalised medicine are discussed on conferences. However, we believe that the societal aspects of these new treatment options for patients are equally important different aspects need to be progressed in parallel to the scientific development by all stakeholders involved." (EFGCP (2010), *Annual conference: aspects of personalised medicine for society — a challenge to be met*, Bruxelles: EFGCP; conférence des 26 et 27 février 2010 www.efgcp.be).

De même, le récent symposium *Public Health Genomics* (PHGEN)¹ a organisé sur ce thème une

¹ **La génomique:** est définie, à l'opposée de l'étude de gènes individuels, comme l'étude compréhensive d'un ensemble de gènes, de produits de gènes et de leurs interactions. La génomique étudie l'activité et la fonction des gènes. Ainsi, la génomique nous fournit une plate-forme nous permettant de mesurer quantitativement les éléments essentiels (les gènes) de la cellule. Cette définition, ainsi que les définitions suivantes de la présente proposition de résolution, sont toutes basées sur une série parue dans Mayo Clinic Proceedings. La première publication de la série est: Lorentz, C. P. et al. (2002), 'Primar on medical Genomics – part1: History of genetics and sequencing of the human genome', in *Mayo Clinic Proceedings*, 77: 773-782.

TOELICHTING

DAMES EN HEREN,

Dit voorstel van resolutie neemt de tekst over van het voorstel van resolutie DOC 52 2569/001.

Onze medische kennis en inzichten nemen voortdurend toe en ook de technologische (r)evolutie staat nooit stil. Nochtans kennen we van veel ziekten de precieze ontstaansredenen of biologische basis nog onvoldoende. Daarnaast zijn de behandelingen soms aspecifiek en kunnen ze bijwerkingen hebben, denk maar aan bepaalde kankerbehandelingen. Zo weten we dat individuen soms erg verschillend reageren op geneesmiddelen en dat die verschillen te wijten zijn aan onder andere variaties in de genstructuur.

Meer en meer groeit het besef dat de toekomst van "gepersonaliseerde" geneeskunde een maatschappelijk debat vraagt. Gepersonaliseerde geneeskunde heeft tot doel om voor patiënten geneesmiddelen te ontwikkelen die aangepast zijn aan hun genetisch profiel.

Ze recent werden in Brussel twee symposia hier rond georganiseerd. Zo stelt het *European Forum for Good Clinical Practice* (EFGCP) heel duidelijk "*Aspects of Personalised Medicine for Society — a Challenge Yet to be Met*" is so important that learning, discussing, and exchanging of experience and opinions on this is important. So far, primarily the scientific, achievements and challenges of personalised medicine are discussed on conferences. However, we believe that the societal aspects of these new treatment options for patients are equally important different aspects need to be progressed in parallel to the scientific development by all stakeholders involved." (EFGCP (2010), *Annual conference: aspects of personalised medicine for society — a challenge to be met*, Brussel: EFGCP; conferentie van 26 en 27 februari 2010 www.efgcp.be).

Ook het recente *Public Health Genomics* (PHGEN)¹ symposium heeft hier rond een studiedag georganiseerd

¹ **Genomics:** wordt, in tegenstelling tot het onderzoek naar individuele genen, gedefinieerd als de begripende studie van een ganse set genen, genenproducten en hun onderlinge interacties. Genomics onderzoekt de activiteit en de functie van de genen. Zodoende voorziet genomics ons met een platform om kwantitatief de essentiële elementen (genen) van de cel te meten. Deze en volgende definities in dit voorstel van resolutie zijn allen gebaseerd op een serie die verscheen in Mayo Clinic Proceedings. De eerste publicatie in de reeks betreft: Lorentz, C. P. et al. (2002), 'Primar on medical Genomics – part1: History of genetics and sequencing of the human genome', in *Mayo Clinic Proceedings*, 77: 773-782.

journée d'étude intitulée *"How to correctly introduce genome-based knowledge in the Belgian health care services?"* (Bruxelles: PHGEN; conférence du 8 février 2010 – www.phgen.be)

Toutes les facettes tant du *Personalised Health Care* (PHC) que du *Public Health Genomics* (PHGEN) y ont été abordées.

"The completion of the Human Genome Project, the development of tools to study the role of DNA and of the information it contains in health and disease, commonly known as "genomic science", and the ensuing advances in cell and molecular biology (together with new areas of research such as functional genomics) could have an important impact on the practice of medicine in the future. It is important for the correct implementation of this knowledge that realistic, evidence based information about the clinical and health implications is provided to the public and the professionals, and that its application in public health does not lead to social injustice as a result of unaffordable costs, stigmatization or discrimination.

To ensure that there will be equity of access to clinical genetic services across Europe, an adequate capacity to respond to scientific developments in this field and a responsible — i.e. ethical, legal and socially acceptable — response to the conduct of the science and its eventual use to improve the health of individuals and populations, a series of measures will have to be taken by the European Member States (MS), preferably with support of the EU, that considers a stronger utilization of genome based knowledge for health in its new health strategy, including rare inherited disorders."

Il ressort de ce symposium que tant le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) que le Conseil supérieur de la santé (CSS) voient en la médecine personnalisée un défi important pour l'avenir de la santé publique. Ce thème figure également à l'agenda international et le débat de société est lancé: *"Genomic science will pervade the entirety of clinical medicine; it will no longer be the provenance of clinical genetics. Those responsible for the organisation of health services and health policy must take this into account if we are to have a service fit for the 21st century."* (Zimmern, R. "Public Health Genomics: What is it and how will it develop in the 21st century", in *PHGEN* (2010), *How to correctly introduce genome based knowledge in he Belgian health care service?*, Bruxelles: PHGEN; symposium du 8 février 2010, www.phgen.be).

L'avis du Conseil supérieur de la santé sur les *Public Health Genomics* en Belgique est assez précieux pour le débat. Le Conseil a formulé deux catégories de

onder de titel *"How to correctly introduce genome-based knowledge in the Belgian health care services?"* (Brussel: PHGEN; conferentie van 8 februari 2010 – www.phgen.be)

Alle facetten zowel van *Personalised Health Care* (PHC) als van *Public Health Genomics* (PHGEN) kwamen hier aan bod.

"The completion of the Human Genome Project, the development of tools to study the role of DNA and of the information it contains in health and disease, commonly known as "genomic science", and the ensuing advances in cell and molecular biology (together with new areas of research such as functional genomics) could have an important impact on the practice of medicine in the future. It is important for the correct implementation of this knowledge that realistic, evidence based information about the clinical and health implications is provided to the public and the professionals, and that its application in public health does not lead to social injustice as a result of unaffordable costs, stigmatization or discrimination.

To ensure that there will be equity of access to clinical genetic services across Europe, an adequate capacity to respond to scientific developments in this field and a responsible — i.e. ethical, legal and socially acceptable — response to the conduct of the science and its eventual use to improve the health of individuals and populations, a series of measures will have to be taken by the European Member States (MS), preferably with support of the EU, that considers a stronger utilization of genomen based knowledge for health in its new health strategy, including rare inherited disorders."

Dit symposium leert dat zowel het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE) als de Hoge Gezondheidsraad (HGR) gepersonaliseerde geneeskunde als een belangrijke uitdaging voor de toekomst van volksgezondheid erkent. Ook internationaal staat dit thema op de agenda en gaat men het maatschappelijk debat aan: *"Genomic science will pervade the entirety of clinical medicine; it will no longer be the provenance of clinical genetics. Those responsible for the organisation of health services and health policy must take this into account if we are to have a service fit for the 21st century."* (Zimmern, R. "Public Health Genomics: What is it and how will it develop in the 21st century", in *PHGEN* (2010), *How to correctly introduce genome based knowledge in he Belgian health care service?*, Brussel: PHGEN; conferentie van 8 februari 2010, www.phgen.be)

Het advies van de Hoge Gezondheidsraad over *Public Health Genomics* in België is zeer waardevol voor het debat. Ze formuleerden twee categorieën van

recommandations que nous souhaitons relayer dans la présente résolution.

L'accessibilité financière et la qualité de la médecine personnalisée constituent également des défis majeurs pour les prochaines années.

L'évolution de la médecine personnalisée ne peut être dissociée de la réglementation concernant les biobanques.

Ses aspects éthiques doivent encore être approfondis afin de renforcer l'efficacité de la recherche et la compétitivité du secteur belge des biobanques.

Les soins de santé personnalisés ont été mis en place parce que l'on avait constaté que des patients présentant le même diagnostic réagissent différemment au même traitement. Alors qu'un médicament est efficace chez tel patient, il ne donnera pas le résultat souhaité chez tel autre patient présentant le même diagnostic. Des caractéristiques individuelles, liées à la maladie ainsi qu'à des facteurs ambiants, influencent la manière dont agit un médicament. Dans certains cas, on fait en outre poser ainsi un diagnostic plus précis permettant d'identifier de manière plus détaillée un sous-type de maladie.

Les soins de santé conventionnels ne sont pas aussi efficaces qu'ils devraient l'être: un nombre interpellant de patients reçoivent des médicaments qui ne leur conviennent pas et le traitement entraîne, dans certains cas, des effets secondaires non désirés.

Le but des soins de santé personnalisés est d'améliorer l'efficacité et la sécurité des médicaments. Il s'agit d'une approche qui repose sur une compréhension de plus en plus fine des différences entre les patients, les affections et l'action des médicaments. Cette approche est rendue possible par les progrès exponentiels de l'expertise moléculaire et des technologies y afférentes.

Les soins de santé personnalisés signifient, dans ce cadre, la mise à la disposition de groupes spécifiques de patients de médicaments cliniquement différenciés et des tests correspondants permettant de proposer ces médicaments sur mesure au bon type de patient.

Sommes-nous en mesure d'améliorer fondamentalement nos soins de santé et de proposer des traitements plus ciblés et personnalisés? Le 9 juillet 2009, le Comité d'avis des questions scientifiques et technologiques a organisé des auditions concernant ces questions et d'autres questions apparentées en présence des orateurs suivants:

aanbevelingen die we verder in deze resolutie in beeld willen brengen.

De betaalbaarheid en de kwaliteit van gepersonaliseerde geneeskunde zijn eveneens belangrijke knelpunten voor de volgende jaren.

De evolutie van de gepersonaliseerde geneeskunde kan niet los van de regelgeving rond biobanken gezien worden.

De ethische aspecten ervan moeten verder uitgediept worden om de efficiëntie van research en de competitiviteit van de Belgische Biobanking sector te versterken.

Gepersonaliseerde gezondheidszorg vindt zijn oorsprong in de vaststelling dat patiënten met dezelfde diagnose op een verschillende manier reageren op dezelfde behandeling. Terwijl een geneesmiddel werkzaam is bij de ene patiënt, vertoont datzelfde geneesmiddel bij een andere patiënt met dezelfde diagnose niet het gewenste resultaat. Individuele karakteristieken, gebonden aan de aandoening zowel als omgevingsfactoren, beïnvloeden de manier waarop een geneesmiddel werkt. Daarnaast kan men zo in sommige gevallen een meer precieze diagnose stellen die ons in staat stelt meer in detail het subtype van de ziekte vast te stellen.

De conventioneel beoefende gezondheidszorg is niet zo effectief als ze zou moeten zijn: een opmerkelijk aantal patiënten krijgen medicatie die niet voor hen geschikt is en de behandeling geeft in een aantal gevallen aanleiding tot ongewenste nevenreacties.

Gepersonaliseerde gezondheidszorg beoogt de werkzaamheid en de veiligheid van geneesmiddelen te verhogen. Het is een benadering dat kapitaliseert op het steeds meer gesofisticeerde inzicht in de verschillen tussen patiënten, aandoeningen en de werking van geneesmiddelen. Dit is mogelijk dankzij de exponentiële vooruitgang in de moleculaire expertise en de daarmee gepaard gaande technologieën.

Gepersonaliseerde gezondheidszorg betekent in dit kader klinisch gedifferentieerde geneesmiddelen ter beschikking stellen voor specifieke groepen van patiënten en de bijhorende testen die toelaten deze medicatie op maat van het juiste type patiënt aan te bieden.

Zijn we in staat onze gezondheidszorg fundamenteel te verbeteren, en meer precies en op de persoon gericht te gaan behandelen? Over deze en aanverwante vragen organiseerde het Adviescomité voor Wetenschappelijke en Technologische vraagstukken een hoorzitting op 9 juni 2009 met volgende sprekers:

— le professeur Jean-Jacques Cassiman (KUL, Centrum voor menselijke erfelijkheid);

— M. René Custers (Vlaams Instituut voor Biotechnologie, “Regulatory & communications manager”);

— M. Erik Tambuyzer (Genzyme, “Senior Vice President Corporate Affairs”).

La fin du modèle “blockbuster” (M. René Custers — VIB)

Le développement industriel des médicaments était basé en grande partie sur le “modèle blockbuster”. Les entreprises prospéraient grâce au chiffre d'affaires et aux bénéfices qu'elles tiraient de médicaments phares qui sont administrés, de par le monde, dans le cadre d'affections très fréquentes.

Il devient de plus en plus difficile de maintenir le modèle “blockbuster”. Si les investissements consentis en R&D ont continué d'augmenter ces dernières années, le nombre de nouveaux médicaments qui sont commercialisés ne progresse pas, au contraire. Cela s'explique notamment par le fait qu'il devient de plus en plus difficile d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament. Nos gênes sont partiellement responsables de cette situation. En effet, dans le cas de nombreuses maladies pour lesquelles un médicament a été développé, il apparaît que celui-ci n'agit pas de la même manière chez tous les patients. Il y a ce que l'on appelle les “responders” les “non-responders” et les “over-responders”. Cette différence peut être due à la constitution biologique du patient, mais aussi au fait que bon nombre de maladies (telles le cancer) ne sont pas causées par un mécanisme biologique bien défini, mais que plusieurs mécanismes biologiques peuvent se traduire par une même forme de manifestation. Ainsi, on comprend aujourd'hui que le cancer du sein ou l'Alzheimer, par exemple, ne sont pas une seule maladie, mais sans doute plusieurs dizaines de maladies différentes. L'une sera toutefois plus marquée que l'autre mais chaque forme nécessite une approche thérapeutique différente et ciblée. Le cancer du sein est, en réalité, un terme générique utilisé pour désigner un groupe de différentes tumeurs.

Aujourd'hui, d'importants essais cliniques de phase III sont souvent nécessaires pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Beaucoup de médicaments sont encore recalés à ce stade. On est également devenu plus sévère en matière de sécurité, et donc en ce qui concerne l'apparition d'effets secondaires nocifs. Il convient dès lors de développer, pour certains cas, des connaissances permettant de distinguer anticipativement les patients répondeurs des patients non répondeurs, le médicament n'étant alors développé

— professor Jean-Jacques Cassiman (KUL, Centrum voor menselijke erfelijkheid);

— de heer René Custers (Vlaams Instituut voor Biotechnologie, “Regulatory & communications manager”);

— de heer Erik Tambuyzer (Genzyme, “Senior Vice President Corporate Affairs”).

Het einde van het “blockbuster”-model (Dhr. René Custers — VIB)

De industriële ontwikkeling van geneesmiddelen was voor een groot deel gebaseerd op het zogenoemde “blockbuster”-model. Bedrijven draaiden op de omzet en de winst die ze maken met ‘grote’ geneesmiddelen, die wereldwijd toegepast worden in aandoeningen die met een hoge frequentie voorkomen.

Het wordt steeds moeilijker om dit “blockbuster”-model vol te houden. De investeringen in O&O zijn in de afgelopen jaren verder gestegen maar toch neemt het aantal geneesmiddelen dat nieuw op de markt wordt gebracht niet toe, integendeel zelfs. Dit komt onder meer doordat het steeds moeilijker wordt om voor een nieuw geneesmiddel een markttoelating te verkrijgen. Voor een deel liggen onze genen hieraan ten grondslag. Bij veel ziekten waarvoor een geneesmiddel ontwikkeld wordt, blijkt het geneesmiddel niet bij iedere patiënt op dezelfde wijze aan te slaan. Er zijn zogenoemde “responders”, “non-responders” en “over-responders”. Dit kan aan de biologische constitutie van de patiënt liggen, maar ook aan het feit dat veel grote ziekten (bv. kanker) niet veroorzaakt worden door één welbepaald biologisch mechanisme, maar dat verschillende biologische mechanismen kunnen leiden tot eenzelfde uitingsvorm. Zo begrijpen we vandaag dat bijvoorbeeld borstkanker of Alzheimer niet één ziekte is, maar wellicht tientallen verschillende ziekten. De een komt wel meer voor dan de andere. Maar elke vorm vergt een verschillende, gerichte therapeutische aanpak. Borstkanker is in feite de verzamelnaam voor een groep van verschillende tumoren.

Vandaag zijn er dikwijls grote klinische fase III proeven nodig om de doeltreffendheid van een geneesmiddel aan te tonen. Heel wat middelen sneuvelen dan toch nog. Ook is men strenger geworden wat veiligheid betreft, dus op het optreden van nadelige bijwerkingen. We moeten in een aantal gevallen dus kennis ontwikkelen die het toelaat om vooraf het onderscheid te maken tussen responders en non-responders, waarbij een geneesmiddel enkel wordt ontwikkeld voor die patiënten waarvan vooraf bepaald kan worden of de

que pour les patients pour lesquels il peut être établi au préalable si la thérapie leur convient, et si elle est donc efficace et n'a pas d'effets secondaires toxiques, ou si les effets secondaires de cette thérapie sont significativement moins nocifs que bénéfiques. Il conviendrait également de pouvoir disposer de tests diagnostiques qui permettent d'identifier au préalable les patients qui réagissent le mieux au médicament et ceux dont les réactions, trop fortes, s'accompagnent d'effets secondaires.

La recherche est la base de la médecine de demain

La médecine de demain se prépare aujourd'hui dans nos laboratoires de recherche biomédicale. La recherche de base sur les mécanismes moléculaires ouvre des pistes fondamentales qui permettent d'attaquer les maladies à la racine. Les chercheurs essaient d'identifier le mécanisme moléculaire à la base de l'affection. Lorsque ce mécanisme est décrypté:

1) les chercheurs peuvent développer un médicament cible qui bloque le mécanisme de la maladie et utilise des marqueurs biologiques;

2) ces marqueurs biologiques peuvent parfois également être transformés en tests diagnostiques pour l'identification des patients qui réagiront positivement au médicament.

Pour atteindre ces objectifs, les chercheurs disposent aujourd'hui de technologies avancées. Tandis que la recherche médicale recourait souvent, par le passé, à des méthodes réductionnistes (basées sur une molécule isolée), elle est aujourd'hui ouverte à une approche plus holistique. On essaie de déchiffrer le "système" dans son ensemble grâce à des technologies de pointe — telles que la génomique, la transcriptomique et la protéomique² — qui permettent d'identifier des interactions complexes. Ces recherches fournissent une très grande masse de données. Grâce à des modèles informatiques et à la bio-informatique, les chercheurs essaient d'ordonner ces flux de données et de les

² **La protéomique:** permet de mettre au jour l'identité et la quantité de toute une série de protéines dans des cellules ou des fluides corporels et de déterminer la manière dont elles se combinent afin de provoquer une réaction physiologique. **La transcriptomique:** nous donne des informations sur l'activité de toute une série de gènes mesurée à l'aide de la quantité d'ARNm (ARN messenger) des gènes. L'ARN messenger (ou ARNm) transmet le code génétique pour la production de protéines de l'ADN dans le noyau aux ribosomes à l'extérieur du noyau de la cellule. La production de protéines a lieu dans les ribosomes par la combinaison d'acides aminés (= les unités structurales de base des protéines).

thérapie pour hen geschikt is, dwz werkt en ook geen toxische neveneffecten vertoont, of tenminste veel minder erg dan het voordeel. Tevens zouden we over diagnostische testen moeten kunnen beschikken die de patiënten vooraf kunnen identificeren die best op het geneesmiddel reageren en ook deze die overreageren met neveneffecten.

Onderzoek is de basis van de geneeskunde van morgen

De geneeskunde van morgen wordt vandaag voorbereid in onze biomedische onderzoekslaboratoria. Het basisonderzoek naar de moleculaire mechanismen levert de fundamentele inzichten op om ziekten bij de wortel aan te pakken. De onderzoekers trachten het moleculaire mechanisme te identificeren dat aan de basis ligt van de aandoening. Als dat mechanisme ontrafeld is, kunnen onderzoekers:

1) een gericht geneesmiddel ontwikkelen dat het ziektemechanisme blokkeert;

2) biomerkers gebruiken die ook omgezet kunnen worden in diagnostische testen die patiënten identificeren die op dit geneesmiddel positief zullen reageren.

Om dit mogelijk te maken, beschikken de onderzoekers vandaag over geavanceerde technologieën. Waar in het verleden in het biomedisch onderzoek veelal reductionistische benaderingen werden gebruikt (d.w.z. werken op één geïsoleerde molecule), is nu plaats voor meer holistische benaderingen. Men poogt het "systeem" als geheel te doorgronden en gebruikt hiervoor spijstechnologieën die toelaten complexe interacties in kaart te brengen zoals genomics, transcriptomics en proteomics². Dit levert massief veel gegevens op. Door gebruik te maken van computermodellen en bio-informatica trachten de onderzoekers deze vloed aan gegevens te ordenen en ze om te zetten tot informatie

² **Proteomics:** laat toe de identiteit en hoeveelheid van een ganse reeks proteïnen in het licht te stellen in cellen of lichaamsvloeistoffen en te bepalen hoe zij zich combineren om fysiologische reactie te bewerkstelligen. **Transcriptomics:** geeft ons informatie over de activiteit van een ganse reeks genen gemeten aan de hoeveelheid mRNA (messenger RNA) die van de genen werd afgeschreven. Het boodschapper- of messenger-RNA of (= mRNA) draagt de genetische codering voor de productie van eiwitten van het DNA in de kern over op de ribosomen buiten de celkern. In de ribosomen vindt de eiwit-productie plaats door koppeling van aminozuren (= bouwstenen van de eiwitten).

transformer en informations susceptibles de permettre de déchiffrer, par exemple, le mécanisme moléculaire d'une maladie.

Stratification

Les médicaments doivent en fait cibler le mécanisme moléculaire spécifique qui apparaît chez une partie déterminée des patients et être aussi appliqués ensuite uniquement à cette partie de la population de patients. C'est ce qui s'appelle la stratification. On obtient ainsi un traitement plus efficace et mieux ciblé, ainsi qu'une diminution du risque d'effets secondaires. On détermine alors préalablement quelle partie de la population de patients appartient aux "*responders*", aux "*non-responders*" et aux "*over-responders*", après quoi le médicament ne sera pas appliqué aux "*non-responders*".

À cet effet, il est impératif d'avoir examiné en profondeur et de manière exhaustive le mécanisme moléculaire sous-jacent et de disposer de tests diagnostiques permettant d'opérer une distinction correcte entre les différents groupes. Les recherches sur les mécanismes moléculaires doivent dès lors aller de pair avec le développement d'une nouvelle technologie diagnostique. Les soins de santé peuvent potentiellement réaliser des économies du fait qu'un médicament n'est plus appliqué inutilement dans des situations où il n'est guère efficace, voire est inefficace, mais aussi du fait que l'on évite ainsi des effets secondaires coûteux, qui affectent en outre la santé des patients.

On procède également de la même manière dans la recherche clinique. La technique de la stratification est appliquée et les médicaments ne sont testés que sur les personnes qui, à la lumière des connaissances disponibles, sont susceptibles de présenter une réponse positive. L'avantage réside dans le fait que les tests cliniques de la phase III peuvent alors s'effectuer avec moins de sujets. On ne sait pas encore clairement à l'heure actuelle si cela coûtera moins cher, car la recherche fondée sur les tests réalisés sur des patients est également coûteuse. On espère quand même que les coûts finaux pour la collectivité pourront être comprimés.

De la stratification à la personnalisation

Lorsque, sur la base d'une stratégie de stratification, on adapte ensuite aussi la thérapie spécifiquement en fonction des caractéristiques du patient et/ou lorsqu'on produit la thérapie pour le patient à titre individuel, on parle d'une médecine personnalisée

die moet leiden tot het ontrafelen van het moleculaire mechanisme van bijvoorbeeld een ziekte.

Stratificatie

Medicijnen moeten eigenlijk gericht worden op het specifieke moleculaire mechanisme dat bij een bepaald deel van de patiënten voorkomt, en vervolgens ook alleen bij dat deel van de patiëntenpopulatie toegepast worden. Dit heet stratificatie. Zo krijg je een betere en meer gerichte behandeling en neemt de kans op bijwerkingen af. Vooraf wordt dan bepaald welk deel van de patiëntenpopulatie tot de *responders*, *non-responders* en *over-responders* behoort, en vervolgens wordt het geneesmiddel niet toegepast bij de non-responders.

Een noodzakelijke voorwaarde om dit te kunnen doen, is dat men het achterliggende moleculaire mechanisme volledig doorgrond heeft, en dat men over de diagnostische testen beschikt die een correct onderscheid kunnen maken tussen de verschillende groepen. Onderzoek naar de moleculaire mechanismen van ziekten moet daarom hand in hand gaan met de ontwikkeling van nieuwe diagnostische technologie. De gezondheidszorg kan potentieel geld besparen doordat het geneesmiddel niet meer onnodig toegepast wordt in situaties waar het niet of niet goed werkt, maar ook door het vermijden van kostelijke neveneffecten die bovendien voor de patiënt nadelig zijn.

Ook in het klinisch onderzoek gaat men dan op dezelfde manier te werk. Men past stratificatie toe en test het geneesmiddel enkel op de mensen die, op basis van de beschikbare kennis, een positieve respons zouden moeten vertonen. Het voordeel is dat de fase III klinische proeven dan met minder proefpersonen kunnen of dit goedkoper zal zijn is op dit ogenblik nog niet duidelijk want de opsporing met testen van de patiënten is ook kostelijk. Toch is er hoop dat de uiteindelijke kosten voor de maatschappij gedrukt worden.

Van stratificatie naar personalisatie

Wanneer men vanuit een stratificatie-strategie vervolgens de therapie specifiek ook op de kenmerken van de patiënt gaat afstemmen, en/of wanneer men voor de individuele patiënt de therapie produceert, dan is er sprake van een gepersonaliseerde geneeskunde.

Un nouveau paradigme dans l'industrie pharmaceutique

Le phénomène de stratification touche l'industrie pharmaceutique. Les grands *blockbusters* sont remplacés par des médicaments qui seront pris par des groupes de patients plus petits et stratifiés. Dans certains cas, on pourra aussi recourir ultérieurement aux médicaments sur la base de recherches plus poussées pour des deuxième et même troisième indications spécifiques.

Diagnostic en vue d'une stratification et d'une personnalisation

Pour pouvoir stratifier et personnaliser la médecine, il est crucial que l'on dispose d'outils diagnostiques rapides et bon marché qui puissent sélectionner des *responders* de manière fiable. Du point de vue technologique, il s'agit là d'un grand défi. La difficulté est surtout de trouver des "biomarqueurs" qui soient suffisamment distinctifs. La préférence va à des biomarqueurs qu'il est possible de retrouver dans le sang, étant donné que dans ce cas, on sera en mesure de développer des tests bon marché et rapides. La technologie de la "protéomique" va jouer dans ce domaine un rôle de plus en plus important.

Si l'on est en mesure de déjà déceler le biomarqueur en très petites quantités et à un stade très précoce, cela ouvre d'importantes perspectives en matière de prévention et/ou de traitement précoce qui, par exemple dans le cas d'un cancer, a alors beaucoup plus des chances de réussir.

Progrès technologiques

Les progrès technologiques en matière de recherche biomédicale sont impressionnants. Ce qui parle le plus à l'imagination, c'est la rapidité avec laquelle la technologie en matière de séquence ADN a progressé au cours des dernières années. S'il a fallu près de 20 ans pour cartographier complètement le premier génome humain, deux semaines environ suffisent pour le faire à l'heure actuelle. Le coût du séquençage ADN a aussi diminué de manière drastique.

Cela signifie que le diagnostic génétique individuel ou un passeport génétique complet sont d'ores et déjà envisageables. Il est difficile de dire le temps qu'il faudra pour que cette technique soit appliquée à plus grande échelle, mais le VIB table sur dix ans. Selon les prévisions, nous disposerons, d'ici 2015, de la technologie nécessaire pour cartographier le génome complet de

Een nieuw paradigma in de geneesmiddelenindustrie

Het fenomeen van stratificatie heeft zijn effect op de geneesmiddelenindustrie. Grote blockbusters worden vervangen door geneesmiddelen die kleinere, gestratificeerde patiëntgroepen zullen bedienen. In sommige gevallen zal men de geneesmiddelen op basis van verder onderzoek later ook nog kunnen inzetten voor tweede of zelfs derde specifieke indicaties.

Diagnostiek voor stratificatie en personalisatie

Voor het kunnen stratificeren en personaliseren van de geneeskunde is het van het allergrootste belang dat er snelle en goedkope diagnostische tools beschikbaar komen die responders er op een betrouwbare wijze uit kunnen pikken. In technologisch opzicht is dit een grote uitdaging. De moeilijkheid zit hem er vooral in "biomarkers" te vinden die voldoende onderscheidend zijn. De voorkeur gaat uit naar biomarkers die in het bloed terug te vinden zijn. Want dan zal men in staat zijn goedkope en snelle testen te ontwikkelen. De "proteomics" technologie zal in dit domein een steeds belangrijker rol gaan spelen.

Als men in staat is de biomarker al in zeer kleine hoeveelheden en in een zeer vroegtijdig stadium op te sporen, dan opent dit belangrijke perspectieven naar preventie en/of vroege behandeling die, bijvoorbeeld in het geval van kanker, dan een veel grotere kans op succes heeft.

Technologische vooruitgang

De technologische vooruitgang in het biomedisch onderzoek is indrukwekkend. Het meest tot de verbeelding sprekend is de snelheid waarmee de DNA-sequentie technologie in recente jaren vooruit is gegaan. Waren er bijna 20 jaar nodig om het eerste menselijk genoom compleet in kaart te brengen, vandaag klaart men die klus in ongeveer twee weken. De kosten van de DNA sequentiebepaling zijn ook drastisch omlaag gegaan.

Dit betekent dat de individuele genetische diagnose, of een compleet genetisch paspoort in het verschiet liggen. Hoe lang het nog exact zal duren voordat dit op grotere schaal toegepast zal worden, is moeilijk te zeggen, maar naar het oordeel van het VIB zal dit binnen 10 jaar zijn. Verwacht wordt dat tegen 2015 technologie ter beschikking is om voor een paar honderd euro het

chaque individu pour quelques centaines d'euros. Les biologistes et généticiens moléculaires développeront des techniques diagnostiques permettant de prédire, d'après la séquence génomique individuelle, comment le patient réagira (et avec quels effets secondaires) à tel ou tel médicament, ce qui permettra l'identification préalable d'éventuels "over-responders" à grande échelle et à moindre coût. Les médecins évalueront le 'passeport' génétique' du patient afin de prescrire un médicament spécifique (personnalisé).

Les soins de santé de demain

Grâce aux connaissances acquises sur les mécanismes moléculaires des affections, aux possibilités techniques en matière d'analyse ADN et d'analyse protéique, nous serons en mesure de poser un diagnostic beaucoup plus précoce et beaucoup plus précis. Nous pourrions également prédire certains événements avec un certain degré de certitude et prendre des mesures de prévention et de contrôle en conséquence. Et s'il faut prescrire une thérapie, nous serons davantage à même de déterminer quel sera le médicament qui agira correctement et, dans certains cas, celui-ci sera fabriqué spécifiquement pour le patient. Conjuguées aux nouvelles technologies de la communication et de l'information, ces possibilités pourraient modifier l'organisation des soins de santé. Au diagnostic point par point peut se substituer un monitoring en continu, une évolution que l'on peut déjà observer aujourd'hui dans le traitement du diabète. Les informations pourront être transmises, via un réseau, à une base de données accessible tant au patient qu'au médecin traitant. Les patients dépendants pourront être suivis chez eux à distance.

Conclusion

La recherche fondamentale actuelle sur les mécanismes moléculaires des maladies va révolutionner l'industrie (bio-) pharmaceutique, la médecine et les soins de santé. Aujourd'hui, nous percevons déjà les premiers développements de cette révolution. Le modèle *blockbuster* de l'industrie pharmaceutique se désagrège et est remplacé par un paradigme qui sera basé sur la stratification et qui, à terme, évoluera même en partie vers la personnalisation. Cette évolution offre la perspective d'un traitement plus ciblé et plus précis des maladies, mais aussi d'une prévention plus ciblée.

Une médecine stratifiée et personnalisée, efficace et peu coûteuse, nécessite absolument une technologie diagnostique rapide, simple à appliquer et bon marché, permettant d'opérer de manière fiable une distinction

volledig genoom van elk individu in kaart te brengen. De moleculair biologen en genetici zullen diagnostische technieken ontwikkelen die het mogelijk maken op basis van de individuele genoomsequentie te voorspellen hoe de patiënt (met welke neveneffecten) al reageren op een bepaald geneesmiddel. Dit zal de voorafgaandelijke identificatie van mogelijke "over-responders" op grote schaal aan lage kostprijs mogelijk maken. Artsen zullen het genetisch 'paspoort' van de patiënt evalueren voor een bepaald (gepersonaliseerd) geneesmiddel voor te schrijven.

De gezondheidszorg van morgen

Kennis over de moleculaire mechanismen van aandoeningen, de technische mogelijkheden voor DNA- en eiwitanalyse zullen ons in staat stellen een veel vroegere en een veel exactere diagnose te stellen. We zullen ook bepaalde zaken met een bepaalde graad van zekerheid kunnen voorspellen en hier preventie- en monitoringsmaatregelen aan koppelen. En mocht het nodig zijn een therapie voor te schrijven, dan zijn we beter in staat te bepalen welke het correct werkende medicijn is, en in sommige gevallen zal dit patiëntspecifiek worden aangemaakt. Samen met nieuwe communicatie- en informatietechnologieën zal dit een wijziging van de organisatie van de gezondheidszorg kunnen betekenen. Puntsgewijze diagnostiek kan veranderen in continue monitoring. Vandaag zien we dat al gebeuren in de diabetesbehandeling. Gegevens kunnen via een netwerk doorgestuurd worden naar een databank waartoe zowel patiënt als behandelend arts toegang hebben. Behoevende patiënten zullen thuis vanop afstand gevolgd kunnen worden.

Besluit

Het basisonderzoek van vandaag naar de moleculaire mechanismen van ziekten zal een compleet nieuwe wending geven aan de (bio-)farmaceutische industrie, de geneeskunde en de gezondheidszorg. Vandaag zien we al de eerste ontwikkelingen. Het blockbuster model van de geneesmiddelenindustrie brokkelt af en wordt vervangen door een paradigma dat uit zal gaan van stratificatie en op termijn voor een stuk zelfs naar personalisatie zal evolueren. Dit biedt perspectieven voor een meer gerichte en meer precieze behandeling van ziekten, maar ook voor een meer gerichte preventie.

Voor een efficiënte en kosteneffectieve gestratificeerde en gepersonaliseerde geneeskunde is absoluut nood aan snelle, eenvoudig toe te passen en goedkope diagnostische technologie, die op een betrouwbare wijze

entre différents groupes. Les investissements dans la recherche fondamentale sur les mécanismes moléculaires des maladies, les biomarqueurs et le diagnostic moléculaire revêtent dès lors une extrême importance.

S'il est clair que les soins de santé sont appelés à évoluer vers une médecine plus axée sur l'individu, on ne connaît en revanche pas avec précision à quelle vitesse se déroulera cette mutation. L'accent se déplacera de la thérapie au diagnostic, à la prévention et au suivi.

Défi éthique

Lors de son audition, le professeur Kris Dierickx (*Centrum voor Biomedische Ethiek en Recht* — KUL) a énuméré une série d'implications éthiques. À cet égard, il opère une distinction entre plusieurs domaines: recherche scientifique, pratique médicale et aspects sociaux au sens large.

Recherche scientifique et industrie pharmaceutique

La tendance croissante à la différenciation du développement de médicaments peut créer des patients orphelins ou des patients ayant un profil génétique rare pour lesquels on ne développera pas de médicaments. C'est une atteinte au principe d'équité et notamment au droit à un accès égal aux soins de santé. Dans le même ordre d'idées, on peut s'attendre à ce que les médicaments personnalisés seront plus chers que les médicaments "classiques", ce qui peut impliquer que tout le monde ne pourra pas se permettre ces médicaments. Le cadre éthique actuel n'apporte pas de réponse adéquate à la question de savoir qui est responsable si un accès égal n'est pas garanti. Les firmes? Les pouvoirs publics?

Dans l'expérimentation médicale, les concepts de consentement éclairé, de vie privée et de confidentialité jouent un rôle central. Aujourd'hui, il est communément admis que les participants à une recherche donnent expressément leur consentement pour participer à une expérience et que la confidentialité des données (génétiques) personnelles est assurée. Il y a différents moments clés en ce qui concerne la confidentialité:

- le moment initial de la communication de l'information confidentielle au médecin/chercheur;
- la divulgation externe en dehors de la relation de confidentialité lorsque l'information devient disponible pour la recherche (le consentement éclairé est requis);

onderscheid kan maken tussen verschillende groepen. Investerings in basisonderzoek naar moleculaire mechanismen van ziekten, biomerkers en moleculaire diagnostiek zijn daarom van het allergrootste belang.

Dat de gezondheidszorg zal veranderen in de richting van een meer op het individu gerichte geneeskunde is duidelijk, maar met welke snelheid dit zal gaan is minder precies aan te geven. De focus zal verschuiven van therapie naar diagnose, preventie en opvolging.

Ethische uitdaging

Tijdens de hoorzitting formuleerde prof. dr. Kris Dierickx (*Centrum voor Biomedische Ethiek en Recht* — KUL) een aantal ethische implicaties. Hij maakt daarbij een onderscheid tussen verschillende domeinen: wetenschappelijk onderzoek, medische praktijk en brede maatschappelijke aspecten.

Wetenschappelijk onderzoek en farmaceutische industrie

De groeiende tendens naar de differentiatie van medicijnontwikkeling kan weespatiënten of patiënten met een zeldzaam genetisch profiel creëren voor wie geen medicijnen zullen ontwikkeld worden. Dit raakt het principe van rechtvaardigheid, meer bepaald het recht van gelijke toegang tot gezondheidszorg. Hieraan verwant is de verwachting dat gepersonaliseerde medicijnen duurder zullen zijn dan "klassieke" geneesmiddelen, wat er zou kunnen toe leiden dat niet iedereen zich deze medicijnen zou kunnen veroorloven. Het huidige ethische kader heeft geen adequaat antwoord op de vraag wie verantwoordelijk is indien gelijke toegang niet gegarandeerd wordt. De bedrijven? De overheid?

In medische experimenten spelen de concepten geïnformeerde toestemming, privacy en vertrouwelijkheid een centrale rol. Vandaag is algemeen aanvaard dat deelnemers aan een onderzoek uitdrukkelijk hun toestemming geven tot deelname aan een trial en dat geheimhouding m.b.t. de persoonlijke (genetische) data verzekerd is. Er zijn verschillende sleutelmomenten i.v.m. vertrouwelijkheid:

- het initiële moment van het vertellen van de vertrouwelijke informatie aan de arts/onderzoeker;
- de externe onthulling buiten de vertrouwelijkheidsrelatie wanneer de informatie beschikbaar wordt voor onderzoek (informed consent is vereist);

— Le moment de l'éventuelle "re-divulgateion" par le biais d'un partage de données ou de la mise en commun de collections de données.

Les attentes des patients en termes de confidentialité sont fortement marquées par l'image traditionnelle de la relation médecin-patient. Au niveau international, on observe toutefois une forte demande pour que l'on rende publiques toutes les données séquentielles. Mais une fois que ces données sont mises à la disposition de bases de données publiques, il devient impossible de soustraire ces données du domaine public. La question est de savoir comment préserver la confidentialité et le secret lorsque le partage des données est non seulement prévu mais même visé intentionnellement. Il est par ailleurs évident qu'une séquence d'ADN proprement dite est l'identifiant individuel le plus précis. Le fait de partager cette séquence avec les membres de notre famille est une de nos caractéristiques génétiques. Le problème de confidentialité concerne donc non seulement le participant lui-même mais également ses proches. D'autre part, il n'est pas usité ni faisable d'associer les proches à la procédure de consentement à l'examen.

Plusieurs défis éthiques se posent également en ce qui concerne le consentement libre et éclairé. On demande aux participants de consentir à des recherches (futurs) dont les chercheurs n'ont pas encore idée au moment du consentement. Dans quelle mesure un tel consentement est-il éclairé? Dans la littérature, la question est dès lors posée de savoir s'il ne faut pas revoir ou élargir le concept de consentement libre et éclairé et tout miser sur la véracité: communiquer de façon transparente quelles sont les possibilités et les limites en termes de confidentialité. D'autre part, on est extrêmement réservé sur cette façon de faire: un consentement trop largement "éclairé" perd toute signification ou sens.

Un dernier défi concerne les connaissances et la responsabilité, à savoir la responsabilité de prévenir les dommages. L'augmentation des connaissances et des possibilités technologiques implique-t-elle une augmentation de la responsabilité d'utiliser ces connaissances à l'égard des participants? Faut-il, d'une part, informer les participants des découvertes importantes? D'autre part, il s'est récemment présenté des cas où des entreprises pharmaceutiques ont été poursuivies pour ne pas avoir mentionné les risques d'effets secondaires pour les patients ayant un certain profil génétique.

Pratique médicale

Certains des défis précités (le respect de la vie privée, la confidentialité, le consentement) s'appliquent également à la pratique médicale. Cela est notamment

— het moment van mogelijke heronthulling door datasharing of het verbinden van datacollecties.

De verwachtingen i.v.m. vertrouwelijkheid bij de patiënten zijn sterk getekend door het traditionele beeld van de arts-patiëntrelatie. Internationaal is er echter een sterke roep om alle gesequenteerde data publiek ter beschikking te stellen. Maar eenmaal deze data ter beschikking gesteld worden van publieke databases wordt het onmogelijk om deze data te onttrekken aan het publieke domein. De vraag is hoe de vertrouwelijkheid en geheimhouding bewaard kan worden als het delen van de data niet alleen voorzien is maar zelfs intentioneel beoogd wordt. Daarnaast is het evident dat een DNA-sequentie zelf de meest accurate individuele "identifier" is. Eigen aan genetische kenmerken is dat we ze delen met onze familieleden. Het vertrouwelijkheidsprobleem slaat dus niet alleen op de deelnemer zelf maar ook op diens verwanten. Anderzijds is het niet gangbaar en niet doenbaar om verwanten te betrekken bij de toestemming tot onderzoek.

M.b.t. de vrije en geïnformeerde toestemming stellen zich ook verschillende ethische uitdagingen. Deelnemers wordt gevraagd om in te stemmen met (toekomstig) onderzoek waarvan de onderzoekers op het moment van de toestemming nog geen idee hebben. Hoe geïnformeerd is een dergelijke toestemming? In de literatuur wordt dan ook de vraag gesteld of het concept van vrije en geïnformeerde toestemming niet herzien of verbreed moet worden en alles in te zetten op waarachtigheid: transparant meedelen wat de mogelijkheden en grenzen zijn m.b.t. vertrouwelijkheid. Anderzijds is er groot voorbehoud om dat te doen: een te brede 'geïnformeerde' toestemming wordt betekenis- of zinloos.

Een laatste uitdaging betreft de kennis en de verantwoordelijkheid, met name de verantwoordelijkheid om schade te voorkomen. Impliceren de groeiende kennis en technologische mogelijkheden een groeiende verantwoordelijkheid om die kennis te gebruiken voor de deelnemers? Dienen enerzijds belangrijke bevindingen meegedeeld te worden aan de deelnemers? Anderzijds zijn er in het recente verleden casussen waarin farmaceutische bedrijven vervolgd werden omdat de risico's van neveneffecten voor patiënten met een bepaald genetisch profiel niet vermeld werden.

Medische praktijk

Sommige van de reeds besproken uitdagingen (privacy, vertrouwelijkheid, toestemming) zijn ook van toepassing in de medische praktijk. Dit heeft onder meer

lié au fait que la frontière entre la recherche et les soins de santé n'est pas toujours très claire.

Les développements de la pharmacogénétique pourraient avoir un impact important sur le concept de maladie: une maladie est-elle quelque chose qui nous arrive, ou sommes-nous en partie responsables de son apparition? Si un individu sait qu'il a une prédisposition génétique pour une certaine affection, on pourrait dire qu'il a la responsabilité d'utiliser cette connaissance pour réduire le risque en adaptant son mode de vie et ses habitudes (augmentation de la responsabilité). D'autre part, cette évolution pourrait également avoir pour effet de réduire la responsabilité chez les patients lorsqu'ils estiment que ce sont leurs gènes qui sont responsables de leur maladie, et qu'ils ne tiennent pas compte des avis concernant leur mode de vie et d'autres formes de traitement (non génétiques).

Les nouvelles évolutions peuvent également influencer la relation entre le médecin et le patient. Aujourd'hui, un patient a le droit de refuser un traitement ou un diagnostic. Si un génotype est nécessaire pour un certain traitement, il se pourrait qu'un patient refuse le génotype parce qu'il ne souhaite pas que des informations sur son profil génétique deviennent disponibles. Un refus pourrait donner lieu à une forme suboptimale de traitement, ce qui pourrait être contraire aux normes éthiques du médecin. Les médecins doivent-ils recommander des tests génétiques avant de prescrire un médicament (approprié) qui peut nuire à des patients vulnérables sur le plan génétique (responsabilité)? Les médecins sont-ils suffisamment formés et informés en la matière?

Le médecin a l'obligation professionnelle d'informer le patient de manière claire et objective sur les options disponibles et leurs conséquences (*counseling* non directif). Étant donné que le patient a de plus en plus accès aux informations médicales sans l'aide d'un médecin et devient donc moins dépendant, cela a peut-être un impact sur leur relation mutuelle. Par ailleurs, il n'est pas exclu que le patient devienne plus dépendant, compte tenu de la complexité croissante des informations pertinentes. Dans ce contexte se posent aussi de nombreuses questions en ce qui concerne les tests *direct-to-consumer* réalisés sur des individus par le biais, par exemple, d'internet.

Le flou règne aussi en ce qui concerne la responsabilité de patients vis-à-vis de leurs parents en ce qui concerne la connaissance de la constitution génétique et la responsabilité de parents vis-à-vis de patients. Cette dernière question mérite assurément que l'on s'y intéresse sur le plan éthique. Étant donné qu'un traitement pharmacogénétique effectif peut requérir un génotypage, cela peut peut-être déboucher sur la

te maken met het feit dat de grens tussen onderzoek en gezondheidszorg niet steeds even duidelijk is.

De ontwikkelingen in de farmacogenetica zouden een sterke impact kunnen hebben op het concept ziekte: is een ziekte iets wat ons overkomt of zijn we er mee verantwoordelijk voor? Indien een individu weet dat het een genetische aanleg heeft voor een bepaalde aandoening zou men kunnen stellen dat hij de verantwoordelijkheid heeft om die kennis aan te wenden om het risico te verminderen door zijn levensstijl en gewoontes aan te passen (vergroten van de verantwoordelijkheid). Anderzijds zou deze evolutie ook de verantwoordelijkheid kunnen verminderen bij patiënten wanneer ze hun genen verantwoordelijk achten voor de ziekte, en ze de leefstijladviezen en andere (dan genetische) behandelingsvormen zouden overslaan.

De nieuwe ontwikkelingen kunnen ook de arts-patiënt relatie beïnvloeden. Vandaag heeft een patiënt het recht om een behandeling of diagnose te weigeren. Indien genotypering vereist is voor een bepaalde behandeling zou het kunnen dat een patiënt de genotypering weigert opdat hij niet wil dat informatie over zijn genetisch profiel beschikbaar wordt. Weigering zou kunnen leiden tot een suboptimale vorm van behandeling wat in conflict zou kunnen komen met de ethische standaard van de arts. Dienen artsen genetische tests aan te bevelen vooraleer een (gericht) medicijn voor te schrijven dat genetisch kwetsbare patiënten kan schaden (aansprakelijkheid)? Zijn de artsen hiertoe voldoende opgeleid en geïnformeerd?

De arts heeft de professionele verplichting om de patiënt in te lichten op een duidelijke en objectieve manier over de beschikbare opties en hun gevolgen (non-directieve *counseling*). Aangezien de patiënt in toenemende mate toegang heeft tot medische informatie zonder de hulp van een arts en dus minder afhankelijk wordt, heeft dit mogelijk een impact op hun onderlinge relatie. Anderzijds is het niet uitgesloten dat de patiënt meer afhankelijk wordt gezien de toenemende complexiteit van de relevante informatie. In deze context rijzen er ook heel wat vragen rond het *direct-to-consumer* testen van individuen via bv. internet.

Er is ook onduidelijkheid rond de verantwoordelijkheid van patiënten tegenover hun verwanten over de kennis van de genetische constitutie en de verantwoordelijkheid van verwanten ten aanzien van patiënten. Zeker dit laatste vraagt ethische aandacht. Aangezien een effectieve farmacogenetische behandeling genotypering kan vereisen, kan dit mogelijk resulteren in (misschien ongewenste) kennis over genetische kenmerken

connaissance (peut-être non désirée) des caractéristiques génétiques de parents. La décision de (vouloir) savoir ou non est particulièrement délicate si le traitement de quelqu'un d'autre (un parent) dépend de leur décision.

Société au sens large

La complexité de la pharmacogénétique et de la génomique demande une éducation du médecin et du public. Cela jouera un rôle important en vue de prévenir la stigmatisation et la discrimination. La médecine personnalisée teintera l'image de soi et la valeur de la parenté familiale. À ce point même que certains plaident pour qu' à la suite de l'interdépendance croissante entre les parents, on repense les concepts d'autonomie personnelle et de parenté.

Dans ce contexte de relations qui changent entre les différents groupes sociaux (consommateurs, système de soins de santé, pouvoirs publics, entreprises), le principe de solidarité est pertinent au plus haut point. La tendance individualisante à la différenciation médicale pourrait mettre sous pression le financement collectif des soins de santé, mais permettre par ailleurs aussi de réduire les coûts en instaurant davantage de discipline et en évitant des effets secondaires. Cela demande une étude éthique sur la relation changeante entre individualisation et solidarité dans les soins de santé.

En termes de solidarité et d'égalité d'accès se pose également la question de l'impact des connaissances génétiques sur l'accès aux assurances et à l'emploi: il est nécessaire de réguler en ce domaine afin d'éviter que l'abus d'informations génétiques personnelles exclue des individus de la société.

Le risque existe que la médecine personnalisée soit plus onéreuse que la médecine actuelle: notre système de soins de santé et son paiement pourront-ils supporter ce surcoût?

L'évolution de la médecine personnalisée soulèvera également des questions délicates en ce qui concerne le rôle de l'ethnicité et la possible apparition de nouvelles catégories ethniques.

De façon plus large encore, la question se pose de savoir dans quelle mesure les autorités et les entreprises ont une forme de responsabilité vis-à-vis des soins de santé dans leur globalité: qui est responsable d'une répartition équitable des nouvelles possibilités pharmacogénétiques sur un plan global (par exemple, médicaments orphelins dans les pays en développement)?

van verwanten. De beslissing om wel of niet te (willen) weten is bijzonder delicaat indien de behandeling van iemand anders (een verwant) afhangt van hun beslissing.

Brede samenleving

Het complexe karakter van farmacogenetica en genomics vraagt een opvoeding van de arts en het publiek. Dit zal een belangrijke rol spelen ter preventie van stigmatisatie en discriminatie. De gepersonaliseerde geneeskunde zal het zelfbeeld en de waarde van familiale verwantschap kleuren. Zelfs in die mate dat sommigen pleiten om als gevolg van de groeiende interdependentie tussen verwanten de concepten "persoonlijke autonomie" en "verwantschap" te herdenken.

In deze context van veranderende relaties tussen verschillende sociale groepen (consumenten, gezondheidszorgsysteem, overheid, bedrijven) is het principe van solidariteit hoogst relevant. De individualiserende tendens naar medicijndifferentiatie zou de collectieve financiering van de gezondheidszorg onder druk kunnen zetten, maar zal daarnaast ook door meer discipline en het vermijden van neveneffecten kostenbesparend zijn. Dit vraagt ethisch onderzoek naar de wijzigende verhouding tussen individualisering en solidariteit in de gezondheidszorg.

Met betrekking tot solidariteit en gelijke toegang stelt zich tevens de vraag naar het impact van de genetische kennis op de toegang tot verzekeringen en jobs: reguleringen zijn vereist om te voorkomen dat het misbruik van persoonlijke genetische informatie individuen zou uitsluiten van de samenleving.

De kans bestaat dat gepersonaliseerde geneeskunde duurder zal zijn dan de huidige geneeskunde: kan ons gezondheidszorgsysteem en de betaling ervan dit aan?

De evolutie van de gepersonaliseerde geneeskunde zal ook delicate vragen oproepen rond de rol van etniciteit en rond mogelijk nieuwe etnische categorieën.

Nog breder stelt zich de vraag of en in hoeverre overheden en bedrijven een vorm van verantwoordelijkheid hebben voor de globale gezondheidszorg: wie is verantwoordelijk voor een faire verdeling van de nieuwe farmacogenetische mogelijkheden op globaal vlak (bv. weesgeneesmiddelen in ontwikkelingslanden).

Les soins de santé personnalisés jouent un rôle crucial dans une lutte efficace contre les affections chroniques, un des défis majeurs du 21^e siècle. En administrant des médicaments ciblés au bon groupe de patients, on augmente sensiblement le pourcentage de réussite curative des médicaments, ce qui accroît notablement le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité. En outre, cela permet d'économiser les coûts des médicaments qui ne sont pas efficaces, et de réduire au minimum les effets secondaires indésirables, ce qui réduit presque à sa plus simple expression le coût du traitement de ceux-ci. La stratification des patients dans l'optique de médicaments cliniquement différenciés renforce la certitude du patient qui peut en bénéficier et exclut tout faux espoir chez les autres patients pour qui on peut prédire qu'ils ne réagiront pas à un certain médicament.

Les soins de santé personnalisés apportent également une grande contribution à la mise en place, *intra muros*, *trans muros* et *extra muros* de parcours de soins cliniques efficaces.

Gepersonaliseerde gezondheidszorg heeft een cruciale rol bij een efficiënte aanpak van chronische ziekten, één van de grote uitdagingen van de 21^{ste} eeuw. Door het afstemmen van doelgerichte medicatie op de juiste patiëntengroepen verhoogt het slaagpercentage van medicatie aanzienlijk waardoor de "*quality adjusted years of life*" opmerkelijk stijgt. Daarenboven worden kosten voor medicatie, die niet werkzaam is, gespaard en ongewenste neveneffecten tot een minimum herleid waardoor de kosten voor de behandeling van deze quasi nihil zijn. De stratificatie van patiënten voor klinisch gedifferentieerde medicatie brengt meer zekerheid voor de patiënt die hier voor in aanmerking komt en sluit valse hoop uit bij andere patiënten waarvan men kan voorspellen dat ze niet zullen reageren op een bepaalde medicatie.

Gepersonaliseerde gezondheidszorg levert tevens een grote bijdrage bij het opzetten van doelmatige klinische zorgpaden intramuraal, transmuraal en extramuraal.

Maggie DE BLOCK (Open Vld)
Maya DETIÈGE (sp.a)
Ine SOMERS (Open Vld)
Gwendolyn RUTTEN (Open Vld)
Carina VAN CAUTER (Open Vld)

PROPOSITION DE RÉSOLUTION

LA CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS DEMANDE AU GOUVERNEMENT FÉDÉRAL:

1) d'établir, à partir des constats scientifiques, des directives fondées sur les preuves afin d'assurer la sécurité et la qualité des tests génétiques;

2) de mettre en place un programme de monitoring continu afin de déterminer l'impact du développement des sciences génétiques humaines sur la santé publique;

3) de conférer également un rôle particulier aux huit centres belges de génétique humaine, tant en ce qui concerne la surveillance de la qualité des tests génétiques qu'à l'égard de leur rôle dans la détection des maladies rares;

4) de mettre en œuvre les recommandations du Conseil supérieur de la santé:

1° poursuivre la promotion et la coordination de la recherche translationnelle en Belgique, la traduction de la recherche génomique humaine en une formation à la pratique clinique devant être encouragée;

2° réglementer la valeur clinique, la qualité et l'évaluation des tests génomiques;

3° accorder le soutien nécessaire aux institutions existantes (telles que le groupe de travail national belge);

5) d'organiser une communication périodique de l'industrie à destination des pouvoirs publics en vue de la présentation, à un stade précoce, des dernières applications fondées sur les preuves en matière de soins de santé personnalisés;

6) d'investir dans la détection, la validation et le développement de marqueurs biologiques (ADN, ARN, protéines, métabolites, etc.) à des fins de médecine pharmaco-diagnostique et préventive, une attention particulière devant aller aux aspects suivants:

a. marqueurs biologiques pour le pronostic et le diagnostic précoce des maladies.

b. marqueurs de toxicité;

c. marqueurs et technologies permettant d'identifier et de sélectionner les patients (stratification) qui réagiront positivement à une thérapie ou à un médicament;

VOORSTEL VAN RESOLUTIE

DE KAMER VAN VOLKSVERTEGENWOORDIGERS VRAAGT AAN DE FEDERALE REGERING:

1) op basis van wetenschappelijke vaststellingen werk te maken van het opstellen van *evidence-based* richtlijnen om de veiligheid en kwaliteit van de genetische testen te verzekeren;

2) continue monitoring programma's op te zetten om de impact van de ontwikkeling van de humane genetische wetenschappen op de volksgezondheid te bepalen;

3) verder een bijzondere rol toe te kennen aan de 8 Belgische centra voor menselijke erfelijkheid. Zowel in het bewaken van de kwaliteit van genetische testen als van hun rol in de opsporing van zeldzame ziekten;

4) de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad te implementeren:

1° het translationeel onderzoek in België verder te bevorderen en te coördineren. De vertaling van humaan genomisch onderzoek naar klinische praktijkvorming moet worden aangemoedigd;

2° genomische testen te reguleren op gebied van klinische bruikbaarheid, kwaliteit en evaluatie;

3° de nodige steun te verlenen aan de bestaande instellingen (zoals de Belgische *National Task Force*);

5) een periodieke communicatie van de industrie naar de overheid te organiseren om in een vroeg stadium de nieuwste *evidence-based* toepassingen in gepersonaliseerde gezondheidszorg toe te lichten;

6) investeren in de ontdekking, validatie en ontwikkeling van biomerkers (DNA, RNA, eiwit, metabolieten, ...) voor farmacodiagnostische en voor preventieve geneeskunde. Meer specifiek moet er aandacht gaan naar de volgende aspecten:

a. biomerkers voor de prognose en vroegtijdige diagnose van ziekten.

b. toxiciteitsmerkers;

c. merkers en technologieën die toelaten patiënten te identificeren en te selecteren (stratificatie) die positief zullen reageren op een therapie/geneesmiddel;

d. possibilité de détecter la résistance à un médicament à un stade précoce;

e. sous-classification beaucoup plus approfondie des maladies basée sur le mécanisme moléculaire sous-jacent;

7) de développer une vision, une stratégie et un plan de mise en œuvre en ce qui concerne l'utilisation médicale de biomarqueurs. À cet effet, les différents acteurs concernés doivent être réunis dans une structure de concertation. Il faut notamment être attentif à:

a. la promotion de l'adoption de nouvelles technologies pharmacodiagnostiques dans l'hôpital;

b. la liaison, dans le cadre du mécanisme de remboursement, de tests (pharmaco)diagnostiques et de thérapies/médicaments liés;

8) de mettre sur pied, moyennant le respect de la confidentialité et de la protection de la vie privée, une (bio-)infrastructure TI pour la tenue standardisée de:

a. données relatives au génome. S'il s'agit de données individuelles relatives au génome, se pose en outre la question de savoir si ces données devraient (aussi) être stockées de manière décentralisée, par exemple sur une carte d'identité électronique;

b. données relatives à l'expression: données relatives à l'expression génétique. La séquence de nucléotides d'un morceau d'ADN (un gène) est traduite dans la séquence d'acides aminés d'une protéine. Si cette protéine a été bien fabriquée, elle remplit une certaine fonction dans la cellule ou en dehors de celle-ci: la protéine "fait quelque chose". Cette présence de cette protéine est une mesure de l'expression d'un gène. (Van Seters, J et al (2010), *Bioinformatica "DNA on a string" de bits & bytes van de erfelijke code*, online: Wageningen Universiteit, Pays-Bas -<http://nlt.bioinformatica.nl/index.php>.);

c. données *post-market*: données disponibles après qu'un produit a été admis sur le marché, par exemple: pour des médicaments, données relatives au volume de vente, à l'efficacité, etc.;

9) d'appliquer les mêmes règles pour la médication générique que pour la médication brevetée, qui est soumise à des tests préalables portant sur des paramètres pharmacogénétiques.

10) de se concerter avec les Communautés afin d'adapter la formation des médecins de manière à ce qu'ils connaissent les possibilités et les limitations des

d. het vroegtijdig kunnen opsporen van resistentie tegen een geneesmiddel;

e. een veel meer verregaande subclassificatie van ziekten gebaseerd op het achterliggende moleculaire mechanisme;

7) het ontwikkelen van een visie, strategie en een implementatieplan voor het medisch gebruik van biomerkers. Hiertoe moeten de verschillende relevante actoren bijeen gebracht worden in een overlegstructuur. Aandacht moet onder meer worden geschonken aan:

a. het bevorderen van de adoptie van nieuwe farmacodiagnostische technologieën in het ziekenhuis;

b. het binnen het terugbetalingsmechanisme aan elkaar koppelen van (farmaco)diagnostische testen en gerelateerde therapieën/geneesmiddelen;

8) het opzetten, mits inachtnaam van de vertrouwelijkheid en van de bescherming van het privéleven, van een (bio-)IT-infrastructure voor het gestandaardiseerd bijhouden van data:

a. genoom data. Als het gaat om individuele genoomdata stelt zich bovendien de vraag of deze data (ook) decentraal zouden moeten worden opgeslagen, bijvoorbeeld op een elektronische identiteitskaart;

b. expressie data: gegevens over de genexpressie. de nucleotidevolgorde van een stuk DNA (een gen) wordt vertaald in de aminozuurvolgorde van een eiwit. Als dit eiwit goed gemaakt is, vervult het een bepaalde functie in of buiten de cel: het eiwit "doet iets". Deze aanwezigheid van dit eiwit is een maat voor de expressie van een gen;

c. *post-market* data: gegevens beschikbaar nadat een product werd toegelaten op de markt bvb: voor geneesmiddelen gegevens over het verkoopvolume, efficaciteit etc;

9) toepassen van dezelfde regels voor generische als voor gepatenteerde medicatie, die onderworpen is aan voorafgaand testen van farmacogenetische parameters;

10) in overleg treden met de Gemeenschappen om de opleiding van de artsen aan te passen zodat ze bekend raken met de mogelijkheden en beperkingen van

tests pharmacogénétiques et l'ensemble de l'évolution de la "*genomic medicine*". De mettre au point, conjointement avec les organisations professionnelles, une communication et un programme éducatif efficaces afin de pouvoir transmettre à chaque médecin praticien ces applications de soins de santé personnalisés;

11) de veiller à l'accessibilité du prix des tests génétiques et à l'égalité d'accès à ces derniers;

12) d'élaborer une réglementation éthique afin d'éviter que des personnes soient exclues par l'utilisation d'informations génétiques personnelles;

13) de financer une mission d'étude en vue de cartographier les défis éthiques et juridiques liés aux tests génétiques, et formuler des recommandations en la matière, en tenant compte du contexte européen et international;

14) de déposer une proposition de projet concernant la médecine personnalisée en vue de la programmation commune de la recherche au niveau européen;

15) dans le cadre du développement d'une économie durable, basée sur la connaissance, innovante, compétitive et orientée vers l'exportation, d'élaborer une stratégie en vue de l'utilisation de nos connaissances en matière de médecine personnalisée dans notre économie de la connaissance, et de veiller, de la sorte, à stimuler la création d'emplois (dans le domaine de la connaissance) et à mieux permettre à nos entreprises de se développer sur le plan international.

20 juillet 2010

de farmacogenetische testen en heel de ontwikkeling in de "*genomic medicine*". Samen met de beroepsorganisaties een efficiënte communicatie en educatieprogramma op punt te stellen om deze toepassingen van gepersonaliseerde gezondheidszorg tot bij iedere praktiserende arts te kunnen brengen;

11) te waken over de betaalbaarheid en de gelijke toegang voor genetische testen;

12) een ethische regulering uit te werken om te voorkomen dat mensen worden uitgesloten door het gebruik van persoonlijk genetische informatie;

13) een onderzoeksoopdracht te financieren om de ethisch-juridische uitdagingen verbonden aan het genetisch testen in kaart te brengen, en aanbevelingen te formuleren hieromtrent, rekening houdende met de Europese en internationale context;

14) een projectvoorstel in te dienen rond gepersonaliseerde geneeskunde voor de gemeenschappelijke programmering van onderzoek op Europees vlak;

15) in het kader van het streven naar een duurzame, kennisgedreven, innovatieve, competitieve en exportgerichte economie, een strategie uit te tekenen voor het aanwenden van onze kennis inzake gepersonaliseerde geneeskunde binnen onze kenniseconomie en zodoende te zorgen voor het stimuleren van de creatie van (kennis)jobs en onze bedrijven beter in staat te stellen om internationaal door te groeien.

20 juli 2010

Maggie DE BLOCK (Open Vld)
Maya DETIÈGE (sp.a)
Ine SOMERS (Open Vld)
Gwendolyn RUTTEN (Open Vld)
Carina VAN CAUTER (Open Vld)