



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8565

Public health genomics in Belgium

2010

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 8 februari 2010 organiseerde de *Belgische National Task Force* (NTF), rond Public Health Genomics het symposium 'How to correctly introduce genome-based knowledge in the Belgian health care services?'. Deze werkgroep is opgericht in de context van een Europees project 'PHGEN' (<http://www.phgen.nrw.de/typo3/index.php>) dat onderzoekt wat er nodig zal zijn om de verworvenheden van Public Health Genomics (PHG) correct in het gezondheidssysteem in te voeren. In het kader van het symposium vraagt em. Prof. Jean-Jacques Cassiman, voorzitter van deze *Belgische National Task Force* de visie van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) omtrent deze problematiek.

Om op de vraag te kunnen antwoorden werd er een *ad hoc* werkgroep opgericht, bestaande uit deskundigen in de volgende disciplines: volksgezondheid, epidemiologie, genetica en farmacologie. Het advies berust op het standpunt van deskundigen.

Public health genomics is een nieuw onderzoeksdomein dat de bevindingen van onderzoek in de genetica en moleculaire technieken samenbrengt en hierdoor maatregelen wil treffen om ziekte te voorkomen (ziektepreventie) en gezondheid te promoten. Omdat dit een zeer breed onderzoeksdomein omvat en dit de eerste keer is dat de HGR dit probleem benadert, koos de werkgroep ervoor om, op dit moment, zich te beperken tot één restrictief domein van PHG waarin reeds een aantal resultaten geboekt zijn die een klinische toepassing mogelijk maken, namelijk het gebruik van genomische informatie in de klinische praktijk en meer bepaald de gepersonaliseerde geneeskunde met daarin het domein van *farmacogenetics*.

2. BESLUITEN EN AANBEVELINGEN

2.1 De vertaling van humaan genomisch onderzoek naar klinische praktijkvoering

2.1.1 Structuur van translationeel onderzoek in België

Er is behoefte aan een strategische en gecoördineerde benadering van translationeel onderzoek. Zo vinden we reeds in België het Nationaal kankerplan, initiatief 29: ondersteuning van het translationeel onderzoek van Minister Laurette Onkelinx (kankerplan 2008-2010) en de uitbouw van translationeel onderzoek in Vlaanderen door de Vlaamse Raad voor Wetenschapsbeleid (10/04/2008), op initiatief van de ex-minister Ceysens, van de Vlaamse gemeenschap.

2.1.2 *Translatieel onderzoek en fondsen*

Een reeks van nationale ambities voor translatieel onderzoek moeten gedefinieerd worden. Deze strategische visie zal de volgende zaken bevatten:

- de maatregelen die genomen moeten worden om de vertaling van de nieuwe ontwikkelingen in de genomische wereld naar de klinische praktijkvoering te vergemakkelijken;
- een plan over hoe deze ontwikkelingen in het gezondheidszorgsysteem geïncorporeerd moeten worden;
- en voorstellen voor een wetenschappelijk programma voor langdurige financiering om zulke maatregelen in stand te houden.

2.1.3 *Bevorderen van samenwerking in translatieel onderzoek*

De barrières die samenwerkingsverbanden tussen de universiteiten en de farmaceutische en biotechnologische industrie belemmeren moeten in kaart gebracht worden, alsook manieren om deze hindernissen te voorkomen. Daarbij moet ook de behoefte voor aanmoedigingspremies voor samenwerking vermeld worden om translatieel onderzoek in België te promoten.

2.1.4 *Onderzoek naar en de evaluatie van de klinische bruikbaarheid en validiteit van genetische testen*

Op dit ogenblik is er geen instantie die het gebruik en de evaluatie van genetische testen superviseert. Het zou dus wenselijk zijn om een commissie op te richten met deze bevoegdheid. Daarbij is overleg nodig op Europees niveau.

2.1.5 *Regeling van genetische testen*

In de huidige herziening van de Europese Richtlijn '*In Vitro Diagnostic Medical Devices*', die via het KB 14/11/2001 geïmplementeerd werd, zullen de genetische testen van laag risico naar medium risico geclassificeerd worden, wat als rechtstreeks gevolg heeft dat alle genetische testen onderworpen worden aan een onderzoek vooraleer ze op de markt komen.

Vervolgens moet ook het uitvoeren van deze testen aan controle onderhevig worden en in functie van de complexiteit moeten er ook beperkende criteria en vereisten zijn met betrekking tot de kwalificatie van de uitvoerders. De werkgroep stelt dat het uitvoeren van de testen beperkt moet worden tot enkele referentiecentra, eventueel met de bijkomende voorwaarde van een BELAC-accreditatie. Daar dit tot gevolg heeft dat deze testen niet in de nomenclatuur opgenomen zullen worden, wordt op deze manier ook voorkomen dat deze testen onderworpen worden aan de vrije markt economie. Voor de praktische uitvoering wordt verwezen naar het RIZIV. Rond bepaalde thema's bestaan zulke centra, bijvoorbeeld in het kader van de overeenkomsten tussen het RIZIV en de dienst klinische biologie van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid.

2.1.6 *Innovatie in de biotechnologie en gezondheidssectoren bevorderen*

België is in een goede positie om te kapitaliseren in het enorme marktpotentieel voor genomische geneeskunde door de leiderspositie van de Belgische wetenschappers in dit veld (bijvoorbeeld VIB), de beschikbaarheid van financiering en de mogelijkheid om vrij gemakkelijk klinische studies op te zetten en onderzoek te doen binnen het gezondheidszorgsysteem. Toch is innovatie in deze sector pover, met slechts een kleine doorstroom in het gezondheidszorgsysteem. Daardoor zou de genomica opgenomen moeten worden als een prioritair onderwerp om de commerciële ontwikkelingen en klinische toepassingen een boost te geven.

2.2 De implementatie en dienstverlening in het gezondheidszorgsysteem

De structuur en de nodige instrumenten moeten aanwezig zijn om de strategische doelen te bereiken. Dit betekent dat er moet verzekerd worden dat de wetenschappelijke ontwikkelingen leiden tot voordelen voor de patiënt. Hoe de gezondheidswerkers en zorgverleners zullen voorbereid worden voor de implementatie van genomische geneeskunde in het gezondheidszorgsysteem moet in overweging genomen worden. Er is een grote behoefte aan het permanent monitoren van de ontwikkelingen in genomische geneeskunde en zijn implicaties voor het gezondheidszorgsysteem nu en in de toekomst.

2.2.1 Integratie van de genomica in de dagdagelijkse praktijk

De hierboven vernoemde strategische visie moet de operationele veranderingen beschrijven die nodig zullen zijn als de genomische aspecten van behandelingen voor veelvoorkomende ziekten in de dagdagelijkse klinische specialisaties geïntegreerd worden. Voorbeelden zijn: veranderingen met betrekking tot op het niveau van de hulpverleners die patiënten mogen begeleiden en inzake de testen die zij mogen voorschrijven /uitvoeren, de processen om de genetische testen in het gezondheidszorgsysteem te voorzien, regels voor de laboratoria om zulke testen uit te voeren. Vervolgens zullen enkele nieuwe systemen opgericht moeten worden voor het monitoren en controleren van nieuwe ontwikkelingen en voor het verzekeren van de kwaliteit van de genetische testen. Concreet binnen de *farmacogenetics* betekent dit dat voor geneesmiddelen waarbij een voorafgaande genetische test onontbeerlijk is, deze test aan dezelfde voorwaarden onderhevig moet zijn als het geneesmiddel zelf. Dit zou tot stand kunnen komen door aan het geneesmiddelendossier voor het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen een hoofdstuk over de kwaliteitsnormen van de nodige genetische testen toe te voegen.

2.3 Conclusies

De voornaamste interactie van de HGR ligt in het implementeren van humaan genomisch onderzoek in de klinische praktijkvoering. Dit zou gebeuren door rond dit thema specifieke adviezen uit te werken. Verder zou de HGR, gebruikmakend van zijn netwerken, verschillende partijen identificeren die een significante rol kunnen spelen in dit proces, zoals wetenschappelijke instellingen van de overheid, wetenschappelijke raden, ...

De HGR is qua structuur de ideale omgeving om dergelijke adviezen te geven. Aan de hand van deze adviezen zouden criteria kunnen opgesteld worden, bijvoorbeeld voor het uitvoeren van genetische testen in bepaalde behandelingen. Op basis hiervan zou een stramien uitgewerkt kunnen worden wat zou bestaan uit de basisrichtlijnen, aangevuld met een gedetailleerde nota van toelichting. Deze basisrichtlijnen zouden in de toekomst naar een wetgeving omgezet kunnen worden.

In de toekomst zou de rol van de HGR in het domein van PHG uit drie pijlers kunnen samengesteld worden:

- De HGR houdt bij het opstellen van zijn adviezen rekening met de doelstellingen van de *Belgische National Task Force PHG en maakt gebruik van de expertise aanwezig binnen het multidisciplinair netwerk van de National Task Force.*
- De notie van een gepersonaliseerde geneeskunde is slechts één benadering van PHG. Het domein van PHG is zeer breed en beïnvloedt alle domeinen van de geneeskunde. De verschillende werkgroepen van de HGR gaan na welke de raakvlakken zijn van hun werkdomein met PHG en hoe ze, indien aangewezen, PHG gerelateerde vragen in hun werkprogramma's kunnen opnemen of verder uitwerken.

- De HGR kan op basis van zijn netwerking stakeholders definiëren en samenbrengen om tot een consensus te komen over de concrete aanpak van specifieke vragen in het domein van PHG.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van gebruikte afkortingen

BELAC	Belgische Accreditatie-instelling
FDA	Food and Drug Administration
HGR	Hoge Gezondheidsraad
NTF	National Task Force
PHG	Public Health Genomics
PHGEN	Public Health Genomics European Network
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekteverzekering
VIB	Vlaams Instituut voor Biotechnologie
VS	Verenigde Staten van Amerika

Definities

Genetica	de erfelijkheidsleer : studie van genen en hun overerving
Genomica	de studie van alle genen in het genoom, de gen producten en de interacties tussen hen en hun omgeving
Public Health Genomics	de verantwoorde en effectieve vertaling van genoom gebaseerde kennis en technologieën naar publieke richtlijnen en gezondheidsacties om de gezondheid van de populatie te verbeteren

3.1 Methodologie

De adviezen zijn gebaseerd op een aantal bestaande wetenschappelijke publicaties, samen met de informatie verkregen van andere Europese landen. Met deze achtergrond konden de deskundigen hun standpunt beter ondersteunen.

3.2 Uitwerking

Onderzoek in de genetische en moleculaire wetenschap heeft onze inzichten in de etiologie van ziekten sterk veranderd en nieuwe methoden aangereikt voor risicovoorspelling, diagnose, ziektepreventie en behandeling. Voor veel van de duizenden aandoeningen die door één enkel gen veroorzaakt worden en andere genetische ziekten zoals chromosoomdefecten zijn tests beschikbaar. Ook het belang van genetische factoren in samenwerking met omgevingsfactoren bij de ontwikkeling van chronische ziekten wordt meer en meer ontrafeld. Daarbij gaat het om ziekten die zowel op het gebied van morbiditeit als mortaliteit een belangrijke impact hebben op de volksgezondheid, zoals o.m. hart- en vaatlijden, kanker, diabetes en obesitas.

Public health genomics brengt de onderzoeksbevindingen van genetische en moleculaire technologieën samen en formuleert een antwoord om ziekte te voorkomen en de gezondheid te verbeteren. Daarbij wordt de complexiteit van de volksgezondheidspraktijk expliciet erkend door gezondheidsaspecten te integreren binnen een brede maatschappelijke context, waarbij ook rekening gehouden wordt met ethische, wettelijke en sociale factoren.

Één afgebakend domein binnen PHG is het domein van de gepersonaliseerde geneeskunde met daarin *farmacogenomics*. Deze thema's ontstonden doordat er grote inter-individuele verschillen werden vastgesteld in de reacties op geneesmiddelen. Een bepaald geneesmiddel kan therapeutisch werken bij sommigen maar niet effectief zijn bij anderen en bepaalde personen vertonen nevenwerkingen bij een dosis waar andere personen geen effect merken. Het (h)erkennen van deze inter-individuele verschillen is een essentiële stap in de richting van een geoptimaliseerde therapie. Hedendaagse voorbeelden zijn Herceptin (trastuzumab), voor een borstkanker die het HER2/neu gen tot expressie brengt, en de aanbevelingen van de FDA om in de VS de startdosis van warfarine te bepalen aan de hand van CYP2C9 en VKORC1 polymorfismen.

De kennis van de onderliggende genetische factoren die bijdragen tot complexe ziekten moet vertaald worden naar kennis over de genetische susceptibiliteit en de interactie met omgevingsfactoren. Dit is het domein van het translationeel onderzoek. Dit evidence-based onderzoek is gefocust op de integratie van genetische toepassingen in de praktijk en wil daarbij hun gezondheidsimpact op populatieniveau aantonen (Khoury, 2007). Op dit ogenblik bevindt het merendeel van het wetenschappelijk onderzoek zich nog op het niveau van fundamenteel onderzoek. Tot op heden zijn er slechts enkele humaan genomische ontdekkingen geweest die naar evidence-based toepassingen voor de geneeskunde en volksgezondheid vertaald zijn. Het verplaatsen van wetenschappelijke ontdekkingen naar de praktijkvoering is altijd een traag en moeizaam proces (Khoury, 2007). België beschikt over ruime competenties op het vlak van biomedisch basisonderzoek, beschikt over een performant gezondheidszorgsysteem en heeft een goede internationale reputatie in het domein van klinisch onderzoek. De som van deze competenties bij alle betrokken actoren geeft België een goede startpositie om translationeel onderzoek te doen. Daarvoor moet er gekeken worden met welke structuren dit in België kan gebeuren, welke actoren betrokken moeten worden en welke financiering er beschikbaar zal zijn.

Terwijl de voordelen van deze nieuwe ontwikkelingen voor individuen erkend worden, moeten we de vraag stellen hoe, in de context van het efficiënt verdelen van de middelen in de gezondheidszorg, deze het meest bijdragen tot vooruitgang in de volksgezondheid en de levenskwaliteit. Vervolgens zijn er nog een aantal vragen die zich stellen. Is ons gezondheidszorgsysteem voorzien om voordeel te halen uit de nieuwe ontwikkelingen? Bestaat het ethisch en wettelijk kader om de individuele rechten te beschermen en tegelijk verdere vooruitgang op populatieniveau te bevorderen?

Het is dus belangrijk om ons gezondheidszorgsysteem voor te bereiden om te kunnen voldoen aan de vraag die ontstaat door de impact van de genomica. Op dit ogenblik is er geen instantie die zich met deze problematiek bezighoudt, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk en Nederland. Het is essentieel dat deze nieuwe ontwikkelingen gereguleerd en gecontroleerd worden. Er moet bijvoorbeeld voldoende controle zijn op het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek in dit domein. Dit om het opvolgen van de positieve, maar ook de negatieve gevolgen zoals selectie en eugenetische praktijken mogelijk te maken.

4. REFERENTIES

- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 14 november 2001 betreffende medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek. BS van 14 november 2001.
- EU - European Commission. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
- House of Lords, Science and Technology Committee. Genomic medicine. Volume I: report. 2009

- Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med* 2007;9(10):665-674
- FOD Volksgezondheid: Nationaal Kankerplan. Initiatief 29: ondersteuning van het translationeel onderzoek. 2008
- Vlaamse Raad voor Wetenschapsbeleid. De uitbouw voor het translationeel onderzoek in Vlaanderen. 2008

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben op persoonlijke titel aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BEELE* Hilde	(Dermatologie, UZ Gent)
CLEEREN Evy	(Epidemiologie, WIV)
DE SCRIVVER Antoon*	(Arbeids- en milieugezondheidskunde, UA)
de THIBAUT de BOESINGHE Leopold*	(Preventie en Bescherming op het Werk, UGent)
ECTORS* (BOUTSEN) Nadine	(Morphologie en moleculaire pathologie, KUL)
FLAMION Bruno	(Fysiologie et Farmacologie, FUNDP)
SONDAG Danièle	(Rode-Kruis – transfusie)
VANDERHEYDEN Johan	(Epidemiologie, WIV)
VAN OYEN* Herman	(Epidemiologie, WIV)

De volgende persoon werd gehoord:

CASSIMAN Jean-Jacques	(Centrum Menselijke Erfelijkheid, KUL)
-----------------------	--

Het voorzitterschap werd verzekerd door Herman VAN OYEN en het wetenschappelijk secretariaat door Anne-Madeleine PIRONNET.