



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Personalised medicine

Implementatie in de praktijk en data-infrastructuren

RIVM Briefrapport 2017-0006
M. Weda | M.E. Jansen | R.A.A. Vonk



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Personalised medicine

Implementatie in de praktijk en data-infrastructuren

RIVM Briefrapport 2017-0006
M. Weda | M.E. Jansen | R.A.A. Vonk

Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0006

M. Weda (auteur), RIVM
M.E. Jansen (auteur), RIVM, VU Medisch Centrum Amsterdam
R.A.A. Vonk (auteur), RIVM

Contact:
Marjolein Weda
GZB-EVG
marjolein.weda@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van VWS, in het kader van Programma 4

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Personalised medicine in de medische praktijk

Implementatie in de praktijk en data-infrastructuren

Met personalised medicine worden patiënten behandeld op basis van hun unieke kenmerken, zoals erfelijke eigenschappen. Deze 'therapie op maat' is sterk in opkomst in de medische wereld nu het steeds duidelijker wordt dat veel factoren samen bepalen of iemand goed reageert op een medicijn. Sommige mensen hebben door hun erfelijke eigenschappen een grotere kans op ernstige bijwerkingen van bepaalde medicijnen. Anderen zijn veel gevoeliger voor een medicijn en hebben daardoor een andere dosis nodig. Uit onderzoek van het RIVM blijkt echter dat het nog lastig is om de kennis te vertalen naar gebruik in de praktijk.

Zo is het een uitdaging om op basis van individuele kenmerken te kunnen bepalen welke medicijnen goed zijn voor een patiënt. Ook moet eerst gefundeerd worden aangetoond dat 'therapie op maat' nuttig is en moeten artsen daarvan worden overtuigd. Verder is het vaak nog onduidelijk of het testen op een erfelijke eigenschap ook echt de behandeling verbetert. Deze hiaten belemmeren toepassing in de medische praktijk, terwijl juist ervaringen uit deze praktijk nieuwe inzichten opleveren om het gebruik van medicijnen te verbeteren.

Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS. Met de resultaten wil het ministerie bepalen of, en zo ja op welke punten, er aandacht vanuit VWS nodig is om het gebruik van personalised medicine in de praktijk te bevorderen.

Kernwoorden: geneesmiddelen, personalised medicine, erfelijke eigenschappen, big data

Synopsis

Personalised medicine in medical practice

Implementation in practice and data infrastructures

With personalised medicine, patients are treated based on their unique characteristics, such as genetic makeup. This tailored treatment is strongly emerging in the medical world, as it is becoming increasingly clear that many factors together determine whether someone is responding well to a medicinal product. Because of their genetics for example, some people have a greater chance of serious side effects of certain medicines. Others are much more sensitive to a medicinal product and therefore need a different dose. RIVM research, however, shows that it is still difficult to translate scientific knowledge into medical practice.

It is a challenge to determine which drugs are good for a patient based on individual characteristics. Firstly, it must be shown that a tailored treatment is indeed useful and doctors must be convinced to apply it. Furthermore, it is often unclear whether genetic testing really improves treatment. These gaps hamper application in medical practice, while experiences obtained in this practice may provide new insights to improve the use of medicines.

The investigation was carried out on behalf of the Ministry of Public Health, Welfare and Sport. With the results, the Ministry wants to determine whether, and if so, on what points, their attention is needed to foster the use of personalised medicine in medical practice.

Keywords: Medicines, Personalised Medicine, Genomics, Big Data

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

2 Methoden — 15

- 2.1 Implementatie in de praktijk — 15
- 2.1.1 Literatuuronderzoek — 15
- 2.1.2 Interviews — 15
- 2.2 Data-infrastructuren — 15
- 2.2.1 Internet search — 15
- 2.2.2 Interview — 16

3 Resultaten — 17

- 3.1 Deelvraag 1: Implementatie in de praktijk — 17
- 3.1.1 Kansen en drempels — 17
- 3.1.2 Bewijsvoering en dataverzameling — 18
- 3.1.3 Stand van wetenschappelijke kennis — 20
- 3.1.4 PM in de medische praktijk — 22
- 3.1.5 Kosten en financiering — 23
- 3.1.6 Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI) — 25
- 3.1.7 Rol van de overheid — 25
- 3.2 Deelvraag 2: Data-infrastructuren — 26
- 3.2.1 Initiatieven — 26
- 3.2.2 Health-RI nader bekeken — 26

4 Beschouwing — 31

- 4.1 Deelvraag 1: implementatie in de praktijk — 31
- 4.1.1 Bewijsvoering en dataverzameling — 31
- 4.1.2 Stand van wetenschappelijke kennis — 31
- 4.1.3 PM in de medische praktijk — 32
- 4.1.4 Kosten en financiering — 33
- 4.1.5 Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI) — 33
- 4.2 Deelvraag 2: Data-infrastructuren — 33

5 Kernpunten en aanbevelingen — 35

- 5.1 Deelvraag 1: Implementatie in de praktijk — 35
- 5.1.1 Kernpunten — 35
- 5.1.2 Aanbevelingen — 35
- 5.2 Deelvraag 2: Data-infrastructuren — 36
- 5.2.1 Kernpunten — 36
- 5.2.2 Aanbevelingen — 36

6 Referenties — 37

Afkortingen — 41

Bijlage A Lijst met geïnterviewde personen — 43

Bijlage B Interviewleidraad — 44

Bijlage C Overzicht bestaande data-infrastructuren — 45

Bijlage D Aanbevelingen uit het RIVM-rapport PM 2016 — 51

Samenvatting

Inleiding

De focus in de moderne gezondheidszorg is verschoven, zowel in het publieke domein als in de kliniek. Preventie wordt steeds meer het adagium. Dit geldt ook voor het voorkomen van bijwerkingen van geneesmiddelen en van ineffectieve farmacotherapie. Preventie van suboptimale behandeluitkomsten voor individuele patiënten kan benaderd worden binnen een 'personalised medicine' (PM) kader. PM is gedefinieerd als *'een medisch model waarbij gebruik gemaakt wordt van individuele fenotypische en genotypische kenmerken om een afgestemde therapeutische strategie voor de juiste persoon op het juiste moment te kiezen en/of om het risico op ziekte vast te stellen en/of om tijdige en gerichte preventie te bieden'*.

In de volle breedte betreft PM een integrale benadering waarbij genetische kenmerken, leefstijlfactoren, sociale factoren en omgevingsfactoren van een individu worden gebruikt voor preventie, diagnostiek en therapie. Een smallere invalshoek betreft farmacotherapie op basis van genetische of andere kenmerken van de patiënt. Vooral de smallere invalshoek wordt momenteel in de praktijk toegepast.

In een eerder uitgekomen RIVM-rapport werd een overzicht gegeven van de stand van zaken en de verwachtingen ten aanzien van toekomstige ontwikkelingen op het terrein van PM. Dit rapport had tot doel de belangrijkste beleidsthema's voor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) te identificeren, met het oog op het benutten van kansen. In dit rapport werden 11 aanbevelingen gedaan op het gebied van onderzoeksfinanciering, data-infrastructuur, regulatoire systemen, implementatie in de klinische praktijk en educatie.

Doel en methoden

In dit rapport worden twee deelonderwerpen uit het eerdere RIVM-rapport nader uitgediept, gericht op de Nederlandse situatie:

(1) *Implementatie van PM in de praktijk*. Om informatie te achterhalen over kansen en belemmeringen bij implementatie van PM in de praktijk, is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Daarnaast zijn zeven experts uit het werkveld geïnterviewd.

(2) *Data-infrastructuren ten behoeve van PM*. Via een google search, congresbezoek en de bovengenoemde interviews is informatie verzameld over initiatieven die in Nederland lopen op het terrein van data-infrastructuren voor PM die als primair doel hebben: (a) onderzoek, (b) bevordering van implementatie in de zorg, en/of (c) ondersteuning en onderbouwing van pakketmaatregelen en vergoeding.

Resultaten

Wat betreft *Implementatie van PM in de praktijk* zijn de volgende kernpunten naar voren gekomen:

- Naar mate de kennis toeneemt over factoren die een rol spelen bij het effect van geneesmiddelen op een aandoening, zal het steeds lastiger worden om klinische studies uit te voeren die,

volgens de huidige normen, voldoende bewijskracht hebben voor registratie, vergoeding en opname in behandelrichtlijnen. Dit geldt al voor aandoeningen die (zeer) zeldzaam zijn. Er zal om die reden steeds meer geleund moeten worden op data die geregistreerd worden in de medische praktijk. Dit vergt eisen aan de manier waarop data verzameld en uitgewisseld worden:

- het moet duidelijk zijn welke data er precies verzameld moeten worden;
 - de onafhankelijkheid en kwaliteit van de data moet zijn gewaarborgd;
 - er moeten koppelingen tot stand komen tussen (internationale) data sets.
- Er is een hiaat tussen wetenschappelijk onderzoek en toepassing in de medische praktijk; er vindt weinig implementatieonderzoek plaats; aansluiting en terugkoppeling tussen onderzoek en klinische praktijk is niet altijd aanwezig. Er is ook ander type bewijs nodig, omdat patiënten in de praktijk vaak complexer zijn dan in klinische studies wordt aangenomen, bijvoorbeeld doordat er sprake is van multimorbiditeit en polyfarmacie.
 - Er zijn hindernissen rondom de bekostiging en vergoeding van PM-diagnostiek.
 - Er is onduidelijkheid over de samenhang tussen diverse wetten en regelgeving die specifiek op PM van toepassing zijn.
 - In aandoeningsgerichte beroepsrichtlijnen is over het algemeen weinig opgenomen over PM. De informatie die beschikbaar is (bijvoorbeeld in de adviezen van de Werkgroep Farmacogenetica van de apothekersorganisatie KNMP en in de productinformatie van geneesmiddelen) komt daardoor niet breed terecht bij voorschrijvers; onbekendheid remt de toepassing.

Voor *Data-infrastructuren ten behoeve van PM* zijn de volgende kernpunten naar voren gekomen:

- Binnen de geïdentificeerde initiatieven zijn er geen specifieke initiatieven t.b.v. bevordering van implementatie van PM in de zorg. Een aantal van de geïdentificeerde initiatieven kan hier uiteindelijk wel een bijdrage aan leveren door het genereren van kennis die nodig is voorafgaand aan implementatie.
- De initiatieven zijn (nog) niet geschikt en gericht op informatie ten behoeve van pakketmaatregelen en vergoeding. Op termijn zou het Health Research Infrastructure (Health-RI) initiatief wél informatie kunnen opleveren door het meten van de effecten van diagnostiek en PM-therapieën.
- Het opzetten van grootschalige data-infrastructuren ten behoeve van PM is complex en vereist de inzet van vele partijen en disciplines; er zijn veel zaken die met elkaar afgesproken en gerealiseerd moeten worden.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van deze resultaten worden de volgende aanbevelingen gedaan aan het ministerie van VWS:

1. Stimuleer een verbeterde dataverzameling en -uitwisseling ten behoeve van toepassing van PM in de medische praktijk door:
 - a. alle partijen die leunen op data om een beoordeling te kunnen uitvoeren (bijvoorbeeld College ter Beoordeling van

- Geneesmiddelen, Zorginstituut Nederland, ontwikkelaars van behandelrichtlijnen, zorgverleners) en andere belanghebbenden (bijvoorbeeld patiënten en farmaceutische bedrijven) tot consensus te laten komen over welk type data er precies verzameld moet worden;
- b. het veld standaarden te laten opstellen voor het verzamelen en koppelen van genetische informatie en andere gegevens die voor PM van belang kunnen zijn, met het oog op betrouwbaarheid en kwaliteit van data; er kan daarvoor gebruik worden gemaakt van de expertise die is/wordt opgedaan in lopende PM-initiatieven, zoals Health-RI, en de eisen die gesteld worden in Good Clinical Practice-richtlijnen.
 2. Zorg voor meer aandacht voor (en gezamenlijke financiering van) implementatieonderzoek op het terrein van PM, zowel bij onderzoekers en subsidieverstrekkers vanuit de overheid als andere belanghebbende partijen (bijvoorbeeld zorgverzekeraars, farmaceutische bedrijven).
 3. Bespreek in overleg met zorgverzekeraars, Zorginstituut Nederland, ziekenhuizen en eerstelijnszorg de hindernissen die rondom de bekostiging en vergoeding van PM-diagnostiek worden ervaren en hoe deze opgelost kunnen worden.
 4. Onderzoek welke wet- en regelgeving specifiek van toepassing is op PM. Ga daarbij na of er belemmeringen zijn die uiteindelijk de toepassing van PM kunnen verhinderen of vertragen.
 5. Draag er zorg voor dat de regie bij het realiseren van data-infrastructuren duidelijk wordt belegd, bij voorkeur bij een onafhankelijke partij die een breed draagvlak heeft. Verantwoordelijkheden moeten helder en transparant zijn. Belanghebbenden moeten met elkaar in gesprek blijven, zodat samenwerking gefaciliteerd wordt en 'good practices' breed toegepast worden.
 6. Zorg er voor dat de data-infrastructuur-initiatieven uit het veld (en medegefinancierd vanuit de overheid) kunnen waarborgen dat er in de toekomst gegevens beschikbaar kunnen komen ten behoeve van implementatie in de praktijk en onderbouwing van vergoeding.

En aan het veld:

7. Richtlijnontwikkelaars zouden meer aandacht moeten hebben voor de beschikbare kennis over farmacogenetica (bijvoorbeeld in de adviezen van de Werkgroep Farmacogenetica van de KNMP en in de productinformatie van geneesmiddelen) voor de geneesmiddelen die genoemd worden als farmacotherapeutische optie in een aandoeningsgerichte richtlijn.

1 Inleiding

De focus in de moderne gezondheidszorg is verschoven, zowel in het publieke domein als in de kliniek. Preventie wordt steeds meer het adagium en daardoor wordt er vaker ingezet op preventieve in plaats van reactieve gezondheidszorg: voorkomen is beter dan genezen. Voorkomen gaat in dit geval niet alleen over preventie van ziekte, maar ook het voorkomen van bijwerkingen van geneesmiddelen en van ineffectieve farmacotherapie. Preventieve maatregelen ter voorkoming van bijwerkingen en ineffectieve farmacotherapie behoren tot de medische praktijk. In de praktijk is het gebruik van medicatie bij een individuele patiënt nog vaak onderhevig aan 'trial-and-error' en komen bijwerkingen en ineffectieve behandeling nog regelmatig voor.

Preventie van suboptimale behandeluitkomsten voor individuele patiënten kan benaderd worden binnen een 'personalised medicine' (PM*) kader. PM is gedefinieerd als *'een medisch model waarbij gebruik gemaakt wordt van individuele fenotypische en genotypische kenmerken om een afgestemde therapeutische strategie voor de juiste persoon op het juiste moment te kiezen en/of om het risico op ziekte vast te stellen en/of om tijdige en gerichte preventie te bieden'* (1). Binnen PM staat gepersonaliseerde informatie rondom ziekterisico's, diagnostiek en therapie centraal, inclusief de handelingsopties. De gezondheidszorg richt zich inherent op de individuele patiënt: iedere patiënt heeft een individuele benadering nodig voor succesvolle zorg. Het gedachtegoed van PM, gericht op de kenmerken van een individu, pas dus binnen het kader van de huidige zorg.

Er zijn voorbeelden van PM-toepassingen waarvoor richtlijnen ontwikkeld zijn (2), maar deze toepassingen vinden over het algemeen niet gemakkelijk hun weg naar de zorgprofessionals en patiënten in de dagelijkse praktijk (3). Toepassingen binnen PM komen vaak niet over de drempel van onderzoek naar praktijk. Hier liggen verschillende factoren aan ten grondslag, zoals matige bewijsvoering voor het klinische nut, onvoldoende bewustzijn onder professionals en het publiek, maar ook ontoereikende wet- en regelgeving(3).

In een eerder uitgekomen RIVM-rapport werd een overzicht gegeven van de stand van zaken en de verwachtingen ten aanzien van toekomstige ontwikkelingen op het terrein van PM (3). Dit rapport had tot doel de belangrijkste beleidsthema's voor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) te identificeren, met het oog op het benutten van kansen. In dit rapport werden 11 aanbevelingen gedaan op het gebied van onderzoeksfinanciering, data-infrastructuur, regulatoire systemen, implementatie in de klinische praktijk en educatie.

In het huidige rapport worden twee deelonderwerpen uit het eerdere RIVM-rapport nader uitgediept:

* Voor de gebruikte afkortingen in dit rapport: zie Afkortingen.

- (1) *Implementatie van PM in de praktijk.* Voor doelmatige implementatie van PM in de medische praktijk is het van belang kennis te hebben over: welk geneesmiddel zet je wanneer, met welke dosering en bij welke patiënt in? De vraagstelling die we in dit rapport beantwoorden is: Ga na welke initiatieven er lopen om geneesmiddelen op basis van PM zo optimaal mogelijk in te zetten in de klinische praktijk, welke beroepsrichtlijnen er zijn die zich specifiek richten op toepassing van PM, of er gebruik wordt gemaakt van onderzoeksdatabronnen in de klinische besluitvorming, of er vanuit de klinische praktijk gegevens worden toegevoegd aan onderzoeksdatabronnen, en welke kansen en belemmeringen men tegenkomt bij klinische toepassing.
- (2) *Data-infrastructuren ten behoeve van PM.* Een data-infrastructuur op het terrein van PM zou idealiter data moeten opleveren ten behoeve van: (a) onderzoek, (b) implementatie in de zorg, en (c) ondersteuning en onderbouwing van pakketmaatregelen en vergoeding. De vraagstelling die we in dit rapport beantwoorden is: Ga na welke voor Nederland relevante initiatieven er lopen, of deze initiatieven voldoende dekkend zijn om de bovengenoemde drie doelen te waarborgen, waar eventueel lacunes zitten en op welke punten aandacht vanuit VWS wenselijk is.

2 Methoden

2.1 Implementatie in de praktijk

2.1.1 Literatuuronderzoek

Om informatie te achterhalen over implementatie van PM in de praktijk, is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Het literatuuronderzoek heeft zich gericht op Engelstalige literatuur, verschenen tussen 2013 en 2016. De volgende zoektermen zijn gebruikt om EMBASE te doorzoeken: personalised medicine, implementatie, farmacogenetica, genomics. Studies zijn uitgesloten wanneer er geen implementatie besproken werd of wanneer de studiecontext niet te extrapoleren was naar de Nederlandse situatie. Twee onderzoekers screenen ieder afzonderlijk alle gevonden titels en abstracts. Na het screenen van de titels en abstracts werden op basis van consensus full-tekst artikelen aangevraagd en nogmaals beoordeeld op in/exclusie.

2.1.2 Interviews

Het literatuuronderzoek over implementatie van PM in de praktijk is aangevuld met interviews gericht op de Nederlandse situatie. Op basis van hun specifieke deskundigheid op het terrein van PM is een zevental Nederlandse experts geïnterviewd. Bij de selectie van experts is rekening gehouden met de volle breedte van: genetische testen, implementatieonderzoek, richtlijnen, het verzamelen van gegevens en toepassing in de klinische praktijk. Een lijst van de geïnterviewde experts is te vinden in bijlage A.

Er zijn semi-gestructureerde interviews afgenomen. De interviewleidraad is te vinden in bijlage B. De interviews werden afgenomen door twee interviewers. Van elk interview werd een geluidsopname gemaakt. Een kort verslag van deze geluidsopname op hoofdpunten werd getoetst aan de hand van de aantekeningen van de tweede interviewer. De respondenten werden vervolgens uitgenodigd om te reageren op de interviewverslagen.

De analyse werd uitgevoerd in de vorm van een inductieve inhoudsanalyse, te beginnen met het lezen van alle verslagen en het ontwikkelen van een conceptueel codeerschema. De resultaten van codering werden vervolgens geclusterd in beschrijvende thema's (4).

2.2 Data-infrastructuren

2.2.1 Internet search

Medische gegevens worden vastgelegd op veel locaties (bijvoorbeeld huisartsenpraktijken, ziekenhuizen, apotheken, laboratoria, bij de patiënt thuis) en in een grote diversiteit aan systemen (denk aan huisartsinformatiesystemen, ziekenhuisinformatiesystemen, apotheekinformatiesystemen, Landelijk Schakelpunt/LSP, elektronische cliënten/patiëntendossiers, medische apps, webbased applicaties). Deze gegevens hebben niet als primaire doel het leveren van input voor onderzoek, implementatie in de zorg en/of bekostigingsvraagstukken. Een inventarisatie van al deze infrastructuren valt buiten het bereik van dit onderzoek, maar er wordt wél ingegaan op de koppeling met de

data-infrastructuren die input leveren voor onderzoek, implementatie en/of bekostiging. Medische gegevens worden ook verzameld in zogenaamde patiëntenregisters ('patient registries'), die wél onderzoek tot doel kunnen hebben. Voor een overzicht van 'patient registries' wordt verwezen naar <https://bronnen.zorggegevens.nl> en naar het rapport 'Inventory Patient Registries in the Netherlands' geschreven door Nivel, RIVM, DANS en Mondriaan (5). Gezien deze beschikbare verzameling aan informatie, is het inventariseren van 'patient registries' eveneens achterwege gelaten.

De deelvraag zal zich richten op data-infrastructuren op het terrein van PM, die als primair doel hebben: (a) onderzoek, (b) bevordering van implementatie in de zorg, en/of (c) ondersteuning en onderbouwing van pakketmaatregelen en vergoeding. Via een google search (met combinaties van de zoektermen: infrastructuur, data, personalised medicine, geneesmiddelen) en congresbezoek is informatie verzameld over initiatieven die in Nederland lopen. Ook is in de interviews die afgenomen werden voor deelvraag 1 'implementatie in de praktijk' gevraagd naar initiatieven.

2.2.2 *Interview*

Een voorbeeld van een initiatief is nader bekeken: het platform 'Health Research Infrastructure' (Health-RI) dat als veelbelovende grootschalige onderzoeksfaciliteit door de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) is gekenmerkt (6). Twee betrokkenen bij dit initiatief (zie bijlage A) zijn geïnterviewd, om te horen wat er nodig is om dergelijke initiatieven kansrijk te maken en welke faciliterende rol de overheid kan spelen.

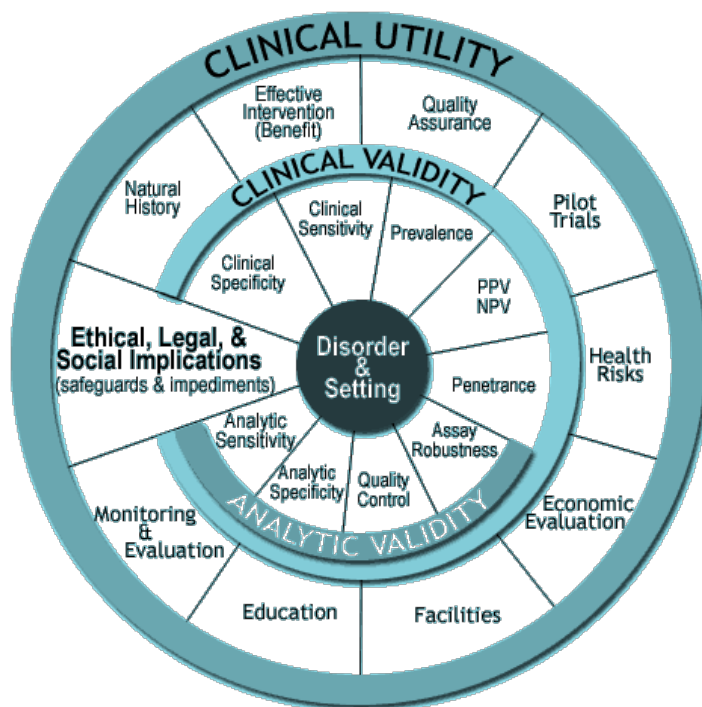
3 Resultaten

3.1 Deelvraag 1: Implementatie in de praktijk

Elke sectie geeft separaat de bevindingen weer uit de literatuur en uit de interviews. Voor 'Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI)' zijn alleen literatuurgegevens beschikbaar, voor 'Rol van de overheid' alleen interviewdata.

3.1.1 Kansen en drempels Literatuur

PM wordt in de internationale literatuur beschreven als een toepassing waarbij zowel preventie, diagnostiek als behandeling centraal kunnen staan. Hoofdzakelijk wordt er in de internationale wetenschappelijke literatuur aandacht besteed aan toepassingen in de diagnostiek en behandeling. Vaak vinden deze toepassingen plaats in de ziekenhuiszorg en wordt PM hier specifiek bestempeld als 'farmacogenetica'. De studie heeft zich gericht op de kansen en drempels voor de toepassing van PM/farmacogenetica in de praktijk.



Figuur 1. Het ACCE-model (7)

Voor het beschrijven van de kansen en drempels van PM zijn de stappen uit het ACCE-model gevolgd. Het ACCE-model richt zich op de specifieke context waarin genetische testen toegepast kunnen worden en is bedoeld als hulpmiddel voor onderzoekers en beleidsmakers. Het model gaat stapsgewijs door de benodigde informatie heen, namelijk: analytische validiteit (analytical validity), klinische validiteit (clinical validity) en klinisch nut (clinical utility). Daarnaast spelen ethische,

juridische en sociale aspecten (ethical, legal and social implications, ELSI) een rol gedurende het evaluatieproces van een genetische test voor de gezondheidszorg (zie Figuur 1).

Over het algemeen kwam in de literatuur aan de orde dat PM veel potentie heeft, maar dat er nog verschillende barrières aan te wijzen zijn.

Interviews

Ook uit de interviews kwam een groot aantal aspecten naar voren die het gebruik van PM/farmacogenetica in de klinische praktijk beïnvloeden. Gecombineerd met het ACCE-model zijn vanuit deze achtergrond de volgende thema's geïdentificeerd:

- Bewijsvoering en dataverzameling
- Stand van wetenschappelijke kennis
- PM in de medische praktijk
- Kosten en financiering
- Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI)

Al deze thema's komen hieronder aan bod. De termen 'PM' en 'farmacogenetica' worden daarbij als equivalent gebruikt, omdat momenteel in de praktijk PM nog veelal gebaseerd is op genetica/genomica. In de interviews werd bovendien aan de experts gevraagd welke rol de overheid – en het ministerie van VWS in het bijzonder – kan spelen bij het bevorderen van de implementatie van PM in de praktijk. Ook dit wordt hieronder besproken.

3.1.2 Bewijsvoering en dataverzameling

Literatuur

De positieve verwachtingen voor PM in de vorm van farmacogenetica komen voort uit succesvolle voorbeelden. Zo is er voor verschillende genetische varianten aangetoond dat zij van belang zijn voor het metabolisme van geneesmiddelen (8, 9). Met deze farmacogenetica-kennis kunnen bijvoorbeeld zeer ernstige bijwerkingen voorkomen worden (10). Door het opzetten van studies die zich richten op het aantonen van het klinisch nut van farmacogenetica, kan een goede selectie gemaakt worden van de relevante toepassingen in de praktijk (11-14).

Maar studies moeten aan hoge eisen voldoen (15). Momenteel is er een discrepantie tussen het bewijs dat nodig is in de praktijk om een farmacogenetica-test als nuttig te beschouwen en het bewijs dat aangeleverd wordt vanuit wetenschappelijk onderzoek (16-18). De bewijskracht die uit klinisch onderzoek beschikbaar komt, is van geringe sterkte. Enerzijds komt dit omdat patiënten in subgroepen worden verdeeld die te klein zijn om voldoende statistische power te genereren. Anderzijds worden er weinig prospectieve studies ondernomen (13, 19, 20). Daarnaast biedt farmacogenetica niet altijd soelaas in het kiezen van de juiste behandeling, vanwege onvoldoende bewijs over een direct verband tussen farmacogenetica en verbeterde klinische uitkomsten (9, 21-23). De uitkomsten kunnen ook ambivalent zijn, bijvoorbeeld bijwerkingen worden door verschillende patiënten op een andere manier ervaren (22).

Verder zijn genen niet de enige factor die het (ongewenste) effect van geneesmiddelen beïnvloeden (8, 10, 12, 24). Ook voeding, leefstijl en het functioneren van organen, zoals nieren en lever, hebben invloed. Ook zijn er niet altijd alternatieven als uit genetische tests blijkt dat de patiënt mogelijk geen baat zal hebben bij het geneesmiddel of bijwerkingen zal ondervinden (9, 25, 26). Als deze belemmeringen er niet zijn, kan farmacogenetica succesvol ingezet worden ter preventie van ineffectieve of zelfs schadelijke farmacotherapie (12, 27). Een aandachtspunt blijft echter het meten van relevante parameters die nodig zijn voor vertaling van wetenschappelijk bewijs naar toepassing in de klinische praktijk (18, 28, 29). Zo is er bij zorgverleners behoefte aan bewijs op het niveau van klinisch nut, waarbij ook aandacht is voor de context waarin de test toegepast zou kunnen worden. Niet alleen de testeigenschappen moeten duidelijk zijn, zoals de voorspellende waarden, maar ook de doelpopulatie. Karakteristieken van de doelpopulatie zijn belangrijk, zoals de frequentie van bijwerkingen, maar daarnaast ook de verantwoordelijkheden van de betrokken zorgverleners.

Interviews

Met betrekking tot de dataverzameling geven experts aan dat er op dit moment sprake is van een hoge mate van versnippering van (klinische) data, zowel binnen de wetenschap als de medische praktijk. Er worden op meerdere plekken data verzameld, vaak kunnen databases niet aan elkaar worden gekoppeld en is de toegankelijkheid beperkt. Binnen het domein van de wetenschap signaleren ze vooral versnippering op het gebied van weesziekten, maar ook daarbuiten. Wegens het beperkte aantal patiënten bij zeldzame aandoeningen is het noodzakelijk om databases op internationaal niveau aan elkaar te koppelen. Dit kan lang niet altijd, wegens verschillen in de gegevens die worden verzameld, het aggregatieniveau waarop de gegevens worden ontsloten of meer basale redenen, zoals incompatibele software.

Er zijn ook praktische belemmeringen die gelegen zijn in de workflow. Experts wijzen erop dat een goede dataverzameling vaak in grote mate afhangt van de medewerking van behandelde artsen. Professionals moeten hiervoor soms van hun normale praktijk afwijken, bijvoorbeeld doordat voor een test bij operatie het weefsel anders geconserveerd moet worden dan gebruikelijk. Dit vergt motivatie en bewustwording.

Voor de Nederlandse situatie is daarnaast ICT een belangrijk knelpunt, volgens de geïnterviewde experts. Waar de gezondheidszorg decennia geleden nog voorop liep met ICT-oplossingen, loopt het veld nu erg achter. Databanken zijn niet ingericht op nieuwe vormen van dataverzameling, bijvoorbeeld door wearables, en de systemen van huisartsen, apothekers en ziekenhuizen kunnen slecht met elkaar communiceren. Voor dat laatste punt voorziet het Landelijk Schakelpunt (LSP) maar zeer ten dele in de behoefte. De data in het LSP worden volgens professionals niet structureel bijgehouden en is daardoor lang niet altijd accuraat. Essentiële informatie gaat verloren in een grote hoeveelheid non-informatie of verouderde informatie, die wel grote impact kan hebben op de behandeling van de patiënt. Experts geven aan dat er zowel op nationaal als internationaal niveau meer aandacht nodig is voor ICT om optimaal van data gebruik te kunnen maken.

Naast ICT-belemmeringen, wijzen experts ook op het feit dat het lang niet altijd duidelijk is – bijvoorbeeld voor farmaceutische bedrijven of de vele start-ups die zich met PM bezighouden – welke data er precies verzameld moeten worden. Welke data zijn klinisch relevant? Volgens de geïnterviewden zouden zorgverleners, maar ook het Zorginstituut Nederland, hier gezamenlijk in kunnen optrekken door aan te geven welk soort data bedrijven moeten verzamelen. Het zou bovendien volgens een aantal experts goed zijn voor de wetenschappelijke en klinische relevantie van gezondheidsdata als ze meer onafhankelijk van bedrijven zouden worden verzameld. Experts geven aan dat het feit dat deze vorm van data naar verwachting ‘randomized controlled trials’ (RCTs) zullen vervangen ook inhoudt dat de betrouwbaarheid van deze data onbetwistbaar moet zijn. Dit hangt voor een groot deel samen met de vraag wie de registraties beheert, hoe de data geharmoniseerd worden en op welke manier ze worden opgezet.

3.1.3 *Stand van wetenschappelijke kennis* *Literatuur*

In internationale literatuur worden verschillende nuttige toepassingen van farmacogenetica genoemd. Nuttige toepassingen raken echter soms ondergesneeuwd door niet-waargemaakte beloftes ten aanzien van ‘genomics’ in brede zin. Sommige genomics-technieken staan namelijk nog in de kinderschoenen voor de gezondheidszorg, terwijl specifieke farmacogenetica-toepassingen wel al verbeterde uitkomsten voor de patiënt kunnen bieden. Hierbij kan gedacht worden aan de brede inzet van Whole Genome Sequencing tegenover het gericht bepalen van specifieke genmutaties met een SNP-panel (27, 30).

Sommige beroepsgroepen in het buitenland hebben consensus bereikt over de nuttige toepassingen en hebben ook richtlijnen hierover beschreven; dit biedt duidelijke kansen voor farmacogenetica (9, 14, 24, 31, 32). In Nederland zijn bijvoorbeeld adviezen opgesteld door de Werkgroep Farmacogenetica van de apothekersorganisatie KNMP. Dit betreft veelal geneesmiddelen waarvoor in de productinformatie[†] geen informatie is opgenomen over farmacogenetica of geen handelingsperspectief wordt vermeld. Voor veel zorgverleners blijft het echter nog een uitdaging om relevante farmacogenetica-testen te selecteren (11, 23, 33, 34). Specifieke expertisecentra zouden een rol kunnen spelen bij het beoordelen/informereren welke farmacogenetica testen relevant zijn (24). In Nederland speelt de Werkgroep Farmacogenetica van de KNMP hierin een rol. Voor sommige geneesmiddelen zijn wél aanwijzingen opgenomen in de productinformatie en is soms het uitvoeren van een genetische test verplicht alvorens het geneesmiddel toe te passen (bijvoorbeeld bij veel oncolytica).

Naast een behoefte aan richtlijnen, is gebrek aan kennis over genetica ook een drempel (9, 14, 16, 35). Dit belemmert, zowel bij professionals als bij het publiek, de acceptatie van farmacogenetica-testen (11, 26, 30, 34). Verder vertaalt het gebrek aan kennis zich ook in bemoeilijkte

[†] De productinformatie wordt vastgesteld tijdens het markttoelatingsproces en bestaat o.a. uit de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en de daarvan afgeleide bijsluitertekst.

interpretatie van de uitkomsten van een test (8, 9, 24, 32). Dit kan het vertrouwen van zowel arts als patiënt in de uitkomsten van farmacogenetica-testen verkleinen (18). Ook is er twijfel over wanneer een farmacogenetica-test aangevraagd zou moeten worden en voor welke patiënt (14, 36, 37). Mogelijkerwijs ligt hier een rol voor apothekers (38, 39). Tijdens het spreekuur van een arts ontbreekt soms de benodigde tijd om informatie over farmacogenetica aan de patiënt te geven; dit zou door apothekers kunnen worden gedaan (12). In Nederland wordt deze rol gezien en heeft de beroeps- en brancheorganisatie voor apothekers KNMP het bevorderen van de toepassing van farmacogenetica in de apotheekpraktijk in het jaarplan 2017 staan[†]. Ook is een folder gemaakt met de (gewenste/toekomstige) rol van de apotheker voor de toepassing van farmacogenetica in de eerstelijnszorg.[§]

Interviews

Vrijwel alle geïnterviewde experts gaven aan dat kennis een belangrijke rol speelt bij het wel of niet gebruiken van PM in de klinische praktijk; zowel voor diagnostiek als behandeling. Hierbij werd door de experts onderscheid gemaakt tussen de verzameling van wetenschappelijke kennis over PM, de verwerking van deze kennis – bijvoorbeeld in richtlijnen – en de kennis die artsen en zorgverleners zelf hebben over de mogelijkheden van PM in diagnostiek en behandeling.

De experts wezen vrijwel allemaal op de focus die er momenteel binnen de wetenschap ligt op de studie naar associaties, bijvoorbeeld tussen gen en ziekte of gen en geneesmiddel. Er wordt echter veel minder ruimte ervaren voor studies die zich richten op het omzetten van deze kennis naar specifieke klinische toepassingen. Pas recentelijk is er meer aandacht voor translationeel onderzoek: hoe kan wetenschappelijke kennis zijn weg vinden naar de praktijk? De wetenschappelijke kennis over gen-geneesmiddelinteracties is vaak nog niet voldoende om tot klinische toepassing over te kunnen gaan, omdat er meestal geen één-op-één-relatie te vinden is. Veel PM-onderzoek is daardoor ook niet 'practice-changing'. Een verklaring hiervoor kan volgens een expert gevonden worden in het beloningssysteem voor onderzoekers. Dit richt zich immers hoofdzakelijk op het verkrijgen van publicaties, niet op het veranderen van de praktijk. Dit punt lijkt te worden onderbouwd door de observatie een andere expert. Deze expert gaf aan dat zelfs het uitvoeren van klinische studies (RCTs) naar toepassing van PM in het eigen ziekenhuis er niet voor heeft gezorgd dat deze kennis ook gebruikt wordt in de dagelijkse behandelpraktijk van dat ziekenhuis.

De kloof tussen wetenschap en praktijk ligt volgens veel experts ook aan het feit dat het lastig is om PM in te passen in een systeem waarbij *evidence based medicine* en grote RCTs de doorslag geven voor registratie, beroepsrichtlijnen en vergoeding. Kleine patiëntenpopulaties laten grote trials niet toe. Daarnaast is een hindernis dat de data afkomstig uit patiëntenregistraties vaak nog te variabel zijn tussen registraties of op een te hoog aggregatieniveau verzameld worden om

[†] <https://www.knmp.nl/knmp/knmp-vereniging/jaarplan>, geraadpleegd op 27 maart 2017

[§] https://www.knmp.nl/downloads/20160810_StroomschemaFarmacogeneticaindeeerstelijnszorg.pdf, geraadpleegd op 27 maart 2017

als bewijslast te kunnen dienen. Maar er zijn ook meer praktische hobbels. Diagnostische tests op organoïden of 3D-weefselkweken afkomstig van individuele patiënten en/of tumoren laten zich bijvoorbeeld lastig standaardiseren waardoor ook het genereren van wetenschappelijke bewijslast moeilijker wordt.

Volgens de geïnterviewde experts heeft het gat tussen wetenschap en praktijk ook tot gevolg dat PM maar moeizaam haar weg vindt naar richtlijnen. Richtlijnen zijn over het algemeen gebaseerd op de stand van de wetenschap én de praktijk. Doordat kennis over PM nog niet altijd goed vertaald wordt naar klinische toepassingen wordt de bewijslast voor PM vaak als onvoldoende beschouwd om opgenomen te worden in richtlijnen. Bovendien is de wetenschappelijke bewijslast vaak niet sterk genoeg om er directe klinische adviezen op te baseren en komt de drempel voor bewezen klinisch nut niet over. Hierdoor hangt er veel af van de inbreng van experts in de werkgroep die de richtlijn opstelt, waarbij consensus doorslaggevend is.

3.1.4 *PM in de medische praktijk*

Literatuur

Voor verantwoorde en succesvolle toepassing van farmacogenetica is samenwerken in multidisciplinaire teams nodig (40-42). Afhankelijk van de aandoening zouden dergelijke teams kunnen bestaan uit bijvoorbeeld een medisch specialist, geneticus, statisticus, bio-informaticus, patholoog, radioloog, genetisch consulent en een (ziekenhuis-) apotheker. Artsen zouden daarnaast in de klinische besluitvorming ondersteund kunnen worden door tools in de praktijk voor het nemen van een behandelingsbeslissing samen met de patiënt (18, 24). Complexe algoritmes in voorschrijftools doen meer kwaad dan goed, maar als farmacogenetica-informatie op een gebruiksvriendelijke manier kan worden opgenomen in besluitvormingstools dan zijn deze wel effectief (9-11, 16, 21, 31, 43). Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een geneesmiddel-alert om patiënten te identificeren die baat kunnen hebben bij farmacogenetica (11, 31, 32). Een alternatief is het opnemen van informatie over farmacogenetica in de productinformatie van het geneesmiddel, zoals voor sommige medicijnen al het geval is (3, 28).

Als kennis en handelingsopties beschikbaar zijn op het moment van voorschrijven biedt dit kansen (44). De tijd benodigd voor het aanvragen, uitvoeren en rapporteren (*turn-around time*) van een farmacogenetica-test kan belemmerend zijn (9, 18, 19, 28). Testfaciliteiten zouden in de buurt moeten zijn of patiënten zouden al getest moeten zijn voordat zij bij de arts komen (11, 12, 35, 38). Momenteel is de *turn-around time* vaak te lang en interfereert te veel met het proces in de huidige klinische praktijk (44). Een strategische benadering hoe hiermee om te gaan, ontbreekt in de beschrijving van internationale literatuur (17). Verder zijn er nog beperkingen op het gebied van genereren, interpreteren, visualiseren, en opslaan van farmacogenetica-informatie (11). Een wisselwerking tussen onderzoek en praktijk is ook belangrijk: het koppelen van data uit de klinische praktijk met onderzoeksdata, bijvoorbeeld uit een biobank, kan nieuwe kennis opleveren (8, 30).

Interviews

Experts geven aan dat er grote variatie is in het gebruik van PM in diagnostiek en behandeling, zowel tussen ziekenhuizen, maar ook binnen een ziekenhuis. Enerzijds ligt dat aan het feit dat PM doorgaans niet in de behandelrichtlijnen van artsen is opgenomen, i.t.t. de doseringsrichtlijnen van de KNMP. Anderzijds ligt het vaak ook aan de aard van de ziekte. Niet iedere aandoening laat zich eenvoudig in een genotypering vangen, waardoor het soms lastig is om vast te stellen om welke aandoening het gaat. Bovendien benadrukken alle geraadpleegde experts dat er vaak geen directe relatie is tussen genotypering en behandeling. Soms werpt een genetische test meer vragen op dan antwoorden. De patiënt is in de praktijk vaak complexer dan in klinische studies wordt aangenomen, bijvoorbeeld doordat er sprake is van multimorbiditeit, polyfarmacie en/of nier- en leverfunctiestoornissen. Daar wordt in de huidige KNMP-richtlijnen farmacogenetica nog geen rekening mee gehouden omdat daarvoor de kennis nog ontbreekt. Dit maakt het lastig voor artsen om de op farmacogenetica gestoelde doseringsadviezen in deze complexere situaties toe te passen. Volgens enkele experts is het noodzakelijk dat er een structureler terugkoppeling plaats vindt door behandelaars of een genotypering en de daarmee samenhangende doseringsadviezen ook geholpen hebben, zeker voor patiënten met multimorbiditeit, polyfarmacie en/of nier- en leverfunctiestoornissen. Deze terugkoppeling zit nu nog niet standaard in het routineproces van artsen.

Daarnaast ligt het wel of niet gebruik van PM in diagnostiek of behandeling ook aan de mate van bekendheid met PM-toepassingen bij behandelaars. Er is binnen een ziekenhuis vaak sprake van een kleine groep artsen die werkt met PM-toepassingen, zoals genotypering. Deze groep weet heel goed wat ze met de testen kunnen. Artsen die dat niet weten, vragen ook geen testen aan. Dit hangt volgens de experts ook samen met de huidige inrichting van het zorgproces. PM-testen concurreren met bestaande pathologische testen waar al sinds jaar en dag mee gewerkt wordt. Als de toegevoegde waarde van een PM-test niet duidelijk is, wordt de noodzaak van het aanvragen door behandelaars vaak niet ingezien. Experts signaleren ook het belang van 'peer-pressure'. Als een PM-toepassing ingang vindt bij enthousiaste artsen binnen beroepsgroep, volgen andere artsen vaak vanzelf. Doordat farmacogenetica tegenwoordig ook een grotere plaats krijgt in het geneeskundig onderwijs, signaleren experts wel dat de laatste jaren steeds meer artsen bekend zijn met de pro's en contra's van genetische testen.

3.1.5 *Kosten en financiering* *Literatuur*

Vergoeding door zorgverzekeringen wordt in de internationale literatuur aangestipt als noodzaakzakelijk voor implementatie (9, 11, 12, 16, 34, 42). Samenhangend met het klinische nut, is het gebrek aan kosteneffectiviteitsanalyses van de toepassing van farmacogenetica een belemmerende factor (9, 13, 20, 23, 29). Genetische testen worden namelijk als duurder gezien dan reguliere testen, maar voor specifieke farmacogenetica-testen zijn kosteneffectieve voorbeelden in internationale literatuur beschikbaar, zoals voor ticagrelor (als alternatief voor clopidogrel) en voor warfarine (19, 45). Data die relevant is voor kosteneffectiviteitsanalyses zou in grotere mate

verzameld moeten worden, zoals data die iets zegt over klinische effectiviteit, klinisch nut en veranderingen in de gezondheidsuitkomsten (20). De financiële structuren in de zorg bieden nog weinig ruimte voor farmacogenetica (35, 41, 46). Zo wordt een genetische test niet altijd vergoed en spelen er bekostigingsvraagstukken rondom dure PM-geneesmiddelen die levenslang gebruikt moeten worden. Ook is geneesmiddelenontwikkeling voor kleine groepen patiënten niet aantrekkelijk voor farmaceutische bedrijven, vanwege de verwachting dat hier sprake is van een ongunstig verdienmodel (10).

Interviews

Vrijwel alle experts wijzen als knelpunt op de bekostiging- en vergoedingsstructuur van PM-behandeling en diagnostiek. Wat betreft de behandeling, wijzen ze op de hoge prijs van de PM-geneesmiddelen die vaak op gespannen voet staat met de mate van klinisch bewijs. Die is, ten gevolge van de kleinere patiëntengroepen die hiermee gemoed gaan, vaak lager dan bij traditionele geneesmiddelen. De spanning tussen kosten en bewijslast komt volgens de experts ook terug bij PM diagnostische tests. Het is volgens hen lang onduidelijk geweest welke criteria er golden voor toelating van dergelijke diagnostische testen tot het verzekerde pakket. ZiN pakt dit momenteel wel op. Tegelijkertijd geven ze aan dat kosteneffectiviteit juist bij deze groep diagnostica lastig te bepalen is: voorkomen van sterfgevallen weegt immers anders dan voorkomen van bijwerkingen. Veel experts delen het gevoel dat het veld, de zorgverzekeraars en de overheid op dit punt in een impasse zitten. Iedereen wacht op (kosten-effectiviteits)bewijs, maar dit bewijs komt er volgens experts niet zonder toepassing.

Wat betreft de financiering van diagnostische tests kunnen er verschillende wegen worden bewandeld: het kan betaald worden uit het ziekenhuis/afdelingsbudget of via de zorgverzekering van de patiënt. Er staat voor genetische tests vaak één uniform tarief, ongeacht de werkelijke kosten. Die kunnen (vaak) rechtstreeks worden doorbelast aan de zorgverzekeraar waardoor ze ook het eigen risico van de patiënt raken. Dit zorgt vaak voor onbegrip bij patiënten of voor problemen met zorgverzekeraars die willen weten waarom deze tests zo duur zijn. De tests kunnen ook worden bijgeschreven bij de DOT, maar dit willen behandelaars vaak niet omdat dit ten koste gaat van het eigen afdelingsbudget. In sommige gevallen worden testen hierdoor ook niet uitgevoerd.

Daarnaast bestaan er grote verschillen tussen de uniforme tarieven die gelden voor klinisch-chemische laboratoria, apothekerslaboratoria en genetische laboratoria. Deze laboratoria mogen weliswaar farmacogenetische testen uitvoeren, maar kunnen of mogen vanuit verzekeringsoogpunt daar niet altijd hetzelfde bedrag voor declareren. Dat bedrag ligt hierdoor in sommige gevallen onder en in sommige gevallen boven de kostprijs. Volgens enkele geraadpleegde experts is het raadzaam om tot één tarief te komen voor farmacogeneticatests, waarbij rekening wordt gehouden met de expertise en de apparatuur die daarvoor nodig is.

Ook in de eerstelijnszorg is vergoeding, volgens experts, een horde voor het gebruik van genotypering. Zij wijzen erop dat het aanvragen van lab-waarden weliswaar geen voorbehouden handeling is, maar de

vergoeding wel. Alleen bepaalde beroepsgroepen kunnen het aanvragen van lab-waardes declareren bij de zorgverzekeraar. Dit zorgt er bijvoorbeeld voor dat apothekers niet snel een genotypering zullen aanvragen, terwijl dit voor geneesmiddelenbewaking soms wel wenselijk zou zijn.

3.1.6 *Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI)*

Literatuur

ELSI-aspecten spelen minder een rol bij de keuze van een behandeling op basis van farmacogenetica, dan bij het voorspellen van genetische aanleg voor een ziekte (47). Dat neemt niet weg dat mensen vaak sceptisch staan tegenover farmacogenetica (35). Zorgen over privacy en veiligheid spelen hierin een grote rol (10, 18, 26, 29). Hierbij kan gedacht worden aan vragen als 'wie heeft inzicht in de data?', 'wie is eigenaar van de data?' en 'wie is aansprakelijk als er iets met de data gebeurt?' (9, 10)

Betrokkenheid van een brede kring van stakeholders is hier essentieel om te bespreken welke problemen zij prioriteren en hoe deze samen aangepakt kunnen worden (41, 42). De discussies rondom farmacogenetica gaan deels over algemene zaken, zoals 'informed consent', 'privacy' en eigendom van DNA-monsters (10). In dat kader wordt vaak gebrek aan wet- en regelgeving genoemd (28). Verder is er op internationaal niveau onvoldoende harmonisatie tussen de Verenigde Staten en Europa, bijvoorbeeld ten aanzien van de eisen voor klinische studies en de opname van informatie over farmacogenetica in de productinformatie (24). Bovendien wordt beargumenteerd dat nuttige toepassingen van farmacogenetica beschikbaar zouden moeten zijn voor de gehele populatie, niet voor een select deel daarvan, en op een verantwoorde en veilige manier (12, 40).

3.1.7 *Rol van de overheid*

Interviews

Wat betreft de verzameling van data voor onderzoek en behandeling, leven er nog veel vragen, volgens de experts. Vooral wat betreft de invulling van de nieuwe EU-regels met betrekking tot privacy en persoonsgegevens. De eisen die er zullen worden gesteld aan het anonimiseren en/of pseudonimiseren van data en de uitwisseling daarvan heeft immers effect op de mate waarin databanken en patiëntenregisters kunnen worden gekoppeld, zowel op nationaal als op internationaal niveau. Dit heeft op zijn beurt weer een positief of negatief effect op de bruikbaarheid van deze data voor onderzoek en behandeling. Experts vragen zich af of deze effecten van de nieuwe privacywetgeving ook zichtbaar zijn bij Europese overheden. Ook Nederlandse wetten spreken elkaar volgens experts tegen. Dit komt doordat verschillende onderdelen van PM onder verschillende regelgeving vallen, waardoor grijze gebieden zijn ontstaan, bijvoorbeeld de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal.

Daarnaast signaleren veel experts belangrijke knelpunten voor het gebruik van 'personalised' oplossingen in het vergoedings- en financieringssysteem. Er zou volgens hen meer helderheid kunnen worden geboden, door het ministerie van VWS, over het traject van toelating en vergoeding van 'personalised' diagnostiek. Er leeft onder

experts een grote behoefte aan duidelijkheid, zowel over financieringsmogelijkheden, als welke data er moet worden aangeleverd voor beoordelingen. Dit soort informatie kan worden ontsloten via een digitaal portaal. Daarnaast zou er voor dit soort producten eerder gestart moeten worden met Health Technology Assessment (HTA), aldus een expert. Dat levert niet alleen informatie op over kosten en effectiviteit, maar geeft ook een breder beeld (ook bv. maatschappelijke aspecten).

Het stimuleren van kennisontwikkeling en het gebruik van PM in de praktijk is een vraagstuk dat meerdere ministeries raakt: niet alleen het ministerie van VWS, maar ook die van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OC&W) en het ministerie van Economische Zaken (EZ). Het gaat immers zowel om het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek via ZonMw en NWO (VWS en OC&W), het inbedden van nieuwe inzichten in het geneeskundig onderwijs en het onderwijs voor paramedische beroepen (OC&W), maar ook om de toelating en vergoeding van, en handel in, nieuwe geneesmiddelen en hulpmiddelen (VWS en EZ) en het stimuleren en reguleren van een innovatieve bedrijfstak (EZ). Meer samenhang in het beleid van deze ministeries zou wenselijk zijn, aldus een deel van de geïnterviewde experts.

3.2 Deelvraag 2: Data-infrastructuren

3.2.1 *Initiatieven*

Een overzicht van lopende initiatieven wordt weergegeven in Bijlage C. Sommige initiatieven komen voort uit Europese initiatieven en kennen een nationale actie. Voor elk van de initiatieven is informatie verzameld over doel, gebruiksdoel, type data/materiaal/services, toegankelijkheid data, deelnemers/partners, activiteiten, regie/initiatiefnemer en relatie met andere nationale initiatieven.

3.2.2 *Health-RI nader bekeken*

De informatie onder Doel, Gebruiksdoel, Type data/materiaal/services, Toegankelijkheid data, Deelnemers/partners, Activiteiten, Regie/initiatiefnemer, Relatie met andere nationale initiatieven en Kansen is afkomstig uit het document ten behoeve van de KNAW-agenda en van de website van Health-RI. ^{**},^{††} De informatie onder Uitdagingen, Implementatie in de zorg en Ondersteuning en onderbouwing pakketmaatregelen en vergoeding komt uit de interviews.

Doel:

Het opzetten van een overkoepelende onderzoeksinfrastructuur ten behoeve van interdisciplinair onderzoek voor personalised medicine & health en om personalised healthcare te optimaliseren. Health-RI bouwt voort op reeds bestaande programma's die hun krachten bundelen, zoals BBMRI-NL, EATRIS-NL, ELIXIR-NL, data4lifesciences, TraIT en Euro-bioImaging, en onderdelen zijn als zodanig dus al operationeel. Momenteel wordt een organisatorisch businessplan uitgewerkt. De

^{**} https://www.knaw.nl/shared/resources/adviezen/bestanden/KNAWAgendaHealth_RI.pdf, geraadpleegd op 3 mei 2017

^{††} <http://www.health-ri.org/services>, geraadpleegd op 3 mei 2017

planning is om deze infrastructuur tussen 2023-2025 volledig gerealiseerd te hebben.

Gebruiksdoel:

Wetenschappelijk onderzoek; translationeel onderzoek

Type data/materiaal/services:

Koppeling van kennis, methoden, apparatuur en databronnen (genomics, metabolomics, microbiomics, data van beeldvormende technieken, biobanken, e-Health/quantified self data, leefstijl, voeding, data beschikbaar in elektronisch patiëntendossier/persoonlijk gezondheidsdossier). Health-RI biedt daarbij diverse diensten aan, zoals bijvoorbeeld:

- Een catalogus met overzichten van beschikbare biomonsters, beelden en klinische cohorten;
- Software tools voor data;
- Diensten op het gebied van ELSI;
- Richtsnoeren op het gebied van FAIR-data;
- Trainingen en support.

Toegankelijkheid data:

Onderzoekers (publiek/privaat)

Deelnemers/partners:

BBMRI-NL, ELIXIR-NL, EATRIS-NL, DTL, NFU, Health-Holland

Activiteiten:

- Stimuleren van samenwerking;
- Integratie van bestaande data-infrastructuren;
- Ontwikkeling van een ICT-backbone;
- Beschrijving van 'best practices' en ontwikkeling van tools;
- Workshops om data FAIR te maken;
- Training en educatie.

Regie/initiatiefnemer:

BBMRI-NL, DTL/ELIXIR-NL, EATRIS-NL, NFU

Relatie met andere nationale initiatieven:

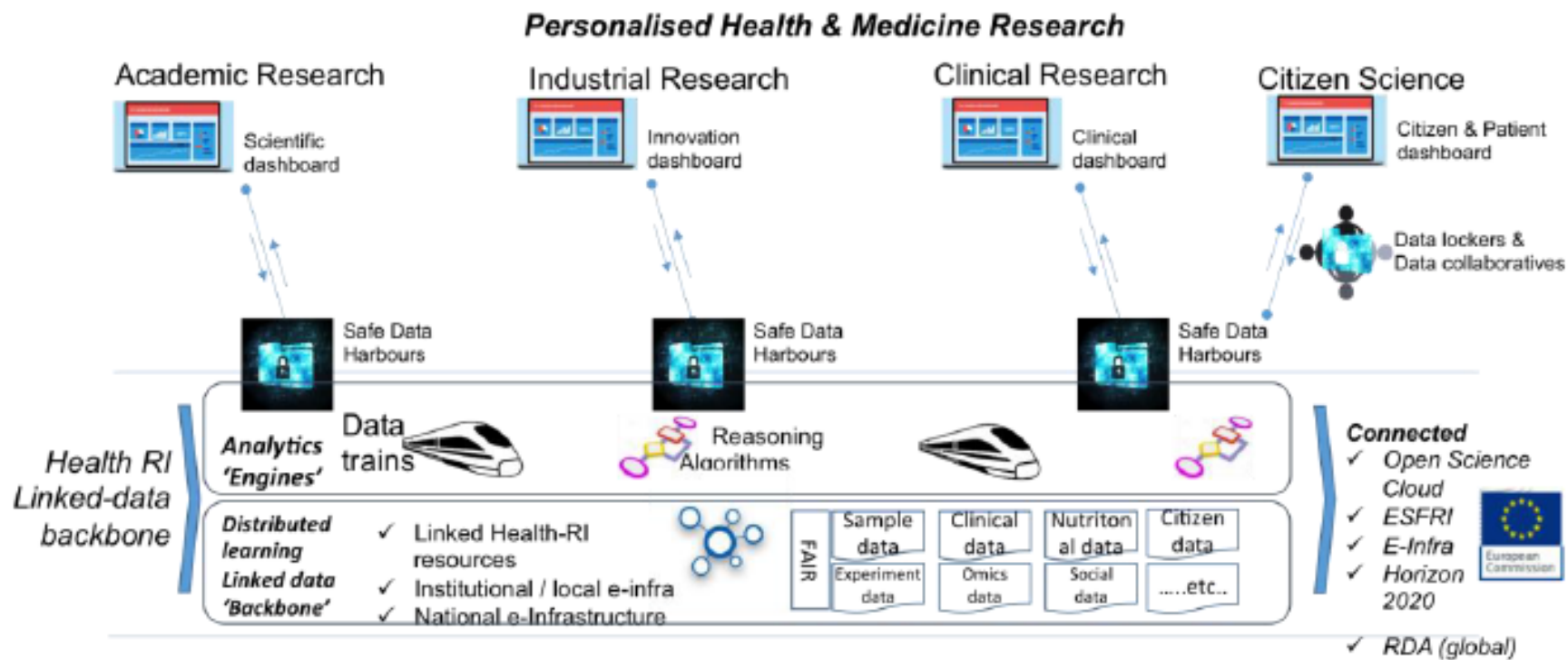
BBMRI-NL, ELIXIR-NL, EATRIS-NL, NL-BioImaging-AM, SURF, DANS, LifeLines, data4lifesciences, PALGA, IKNL, DICA, ENPADASI, NMC, TIFN.

Kansen:

Er zijn volgens de initiatiefnemers van Health-RI diverse kansen, bijvoorbeeld op maatschappelijk vlak: de infrastructuur zal de participatie van burgers / patiënten in P4 Medicine & Health^{**} research bevorderen. Burgers / patiënten zullen direct of indirect voordelen hebben van hun medewerking en bijdrage aan onderzoek. Maar ook kunnen er economische voordelen zijn: de infrastructuur kan bijdragen aan lagere kosten en een hogere kwaliteit van het Nederlandse gezondheidszorgonderzoek en biomedisch onderzoek. Verder zullen

^{**} P4 medicine & health: predictive, preventive, personalized and participatory medicine; ziekte voorspellen, voorkomen en op maat behandelen, met actieve bijdrage van de burger/patiënt; van reactief naar pro-actief.

technologieprogramma's het bedrijfsleven (grote ondernemingen, Small & Medium-sized Enterprises, startende ondernemingen) betrekken in de ontwikkeling en toepassing van geavanceerde biomedische technologieën. Dit zal de ontwikkeling van Nederlandse handel/zaken in de grote, mondiale markt sterk stimuleren.



Figuur 2 Impressie van de Health-RI architectuur (bron: http://www.bbmri.nl/wp-content/uploads/2016/04/Health_RI-KNAW-vision_def.pdf, geraadpleegd op 27 maart 2017)

Uitdagingen:

Een grote uitdaging is het verkrijgen van breed draagvlak. De dataverzameling en infrastructuur moeten door een brede en grote groep partijen (o.a. onderzoeksinstituten, universiteiten, academische ziekenhuizen, maatschappelijke organisaties, bedrijfsleven, overheidsinstellingen) omarmd worden. Dit komt niet als vanzelfsprekend van de grond, mede omdat niet alle partijen alleen gezondheidszorgonderzoek als focus hebben. Ook het spreken van een gemeenschappelijke taal is daarbij belangrijk om het initiatief succesvol te laten zijn. Iedereen moet dezelfde taal spreken, men moet het met elkaar eens worden over deze taal (vergelijk dit met ons verkeerssysteem: rechts rijden, regels m.b.t. verkeerslichten, bewegwijzering).

Daarnaast spelen er uitdagingen op het terrein van data. Er is een grote verscheidenheid aan typen data. Het gaat van letters coderend voor DNA-sequenties, fysiologische meetwaarden, pathologische gegevens, data van beeldvormende technieken tot data die bestaan uit stukjes tekst. Dat maakt de uitwisseling lastig. Maar ook schaalbaarheid is een aandachtspunt. Het is nog steeds lastig om zeer grote datasets te transporteren en downloaden. Er zijn echter wél initiatieven om toegang/gebruik van data anders te organiseren: de Personal Health Train (zie hoofdstuk 3.2.1).

Tot slot zijn Governance en regie van belang. Er zijn vele partijen en disciplines bij betrokken (meer dan 60 organisaties). Het is een uitdaging om te bewerkstelligen dat alle belanghebbenden zich vertegenwoordigd zien. Er zijn drie bestuurlijke groepen: dekanen van betafaculteiten, dekanen van Universitaire Medische Centra (UMCs), Health-Holland. Een regierol moet nog worden belegd.

Implementatie in de zorg:

Doel is van Health-RI is om gegevens uit te wisselen en te combineren tot nieuwe kennis. Deze nieuwe kennis moet uiteindelijk tot betere zorg leiden. De focus is onderzoek en niet expliciet implementatie in de zorg.

Ondersteuning en onderbouwing van pakketmaatregelen en vergoeding:

Dit is een aantal stappen verder dan het huidige Health-RI initiatief. Health-RI kan hier in de toekomst zeker aan bijdragen, namelijk door het meten van de effecten van interventies/therapieën (door toekomstige koppeling van data uit 'personal health records').

4 Beschouwing

4.1 Deelvraag 1: implementatie in de praktijk

Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat het literatuuronderzoek en de interviews elkaar aanvullen. Hieronder wordt per onderwerp besproken welke elementen naar voren zijn gekomen, hoe deze zich verhouden tot de aanbevelingen die in het eerdere RIVM-rapport over PM zijn gedaan (2), en waar een rol voor de overheid wordt gezien. Alle aanbevelingen uit het eerdere RIVM-rapport zijn weergegeven in Bijlage D.

4.1.1 *Bewijsvoering en dataverzameling*

De resultaten hebben betrekking op klinisch nut (zie ACCE-model), met een focus op klinische studies om dit nut te bepalen. Er komen drie elementen naar voren: (1) het type data dat nodig is om klinisch nut aan te tonen, (2) klinische uitkomstmaten, en (3) dataverzameling in de praktijk als alternatief voor RCTs.

Het eerste element wordt zowel in literatuur als interviews genoemd en heeft in het eerdere RIVM-rapport al geleid tot een aanbeveling (zie Bijlage D, aanbeveling 6). Het huidige onderzoek bevestigt deze aanbeveling en geeft geen aanleiding tot aanvulling of verfijning.

Het tweede element komt vooral naar voren uit de interviews: men wil graag in overleg met overheidspartijen vaststellen welke klinische uitkomstmaten als relevant worden gezien voor registratie en vergoeding. Deze mogelijk bestaat echter al: zowel farmaceutische bedrijven als onderzoeksinstituten betrokken bij translationeel geneesmiddelenonderzoek kunnen hierover wetenschappelijk advies aanvragen bij het CBG. Dit kan een gecombineerde adviesaanvraag met ZiN zijn. Mogelijk heeft deze route nog geen algemene bekendheid bij onderzoekers en/of ondervinden zij hierbij belemmeringen.

Ten aanzien van het derde element komt uit de literatuur naar voren dat de bewijskracht van de klinische studies voor markttoelating en vergoeding veelal van geringe sterkte is, omdat geen RCTs kunnen worden uitgevoerd. De geringe mogelijkheden tot RCTs wordt ook genoemd door de experts en wordt aangevuld met de verwachting dat er veel meer geleund zal moeten worden op data die verzameld wordt in de dagelijkse medische praktijk. Dit heeft gevolgen voor de eisen die, ook vanuit GCP-oogpunt, aan deze dataverzameling moeten worden gesteld: de relevantie en betrouwbaarheid van de data moet onbetwistbaar zijn, zoals gesteld door de experts. Ook de versnippering van data verdient daarbij aandacht. In het eerdere RIVM-rapport werd al een aanbeveling gedaan over versnippering en databeheer (zie Bijlage D, aanbeveling 3). Deze aanbeveling kan verder worden aangevuld met het advies tot opstellen van richtlijnen die eisen stellen aan de kwaliteit van de data.

4.1.2 *Stand van wetenschappelijke kennis*

De bevindingen hebben betrekking op klinische validiteit (zie ACCE-model). Er komen vier elementen naar voren: (1) kennis bij

zorgverleners en patiënten, (2) beschikbare wetenschappelijke kennis, (3) vertaling van wetenschappelijke kennis naar de praktijk, en (4) opname van PM in richtlijnen.

Het eerste punt kwam al in het eerdere RIVM-rapport naar voren en leidde tot twee aanbevelingen (zie Bijlage D, aanbevelingen 7 en 10). Het huidige onderzoek bevestigt deze aanbevelingen; er is geen aanvulling of verfijning nodig. In de publiekssamenvatting van een bijeenkomst van het Forum Biotechnologie en Genetica op 26 januari 2017 valt overigens te lezen dat het Erfocentrum in de loop van 2017 via hun website publieksinformatie zal geven over farmacogenetica^{§§}.

De verwachtingen van PM zijn hoog, maar worden onder meer getemperd door de beschikbare wetenschappelijke kennis. Zoals ook in het eerdere RIVM-rapport aangegeven, zijn er vaak vele factoren die het effect van de farmacotherapie op een individu beïnvloeden. Er is nog veel onbekend over de invloed van al deze factoren en hun onderlinge interactie op de verwachte therapeutische uitkomst. En als de wetenschappelijke kennis wél aanwezig is, blijkt er vaak geen vertaalslag te zijn gemaakt naar toepassing in de medische praktijk, bijvoorbeeld door het ontbreken van gegevens die het klinisch nut onderbouwen. In de publiekssamenvatting van de bovengenoemde bijeenkomst wordt geopperd om voor de financiering van implementatieonderzoek bronnen vanuit overheid, zorgverzekeraars en farmaceutische bedrijven samen te brengen.

Ook is de bewijslast vaak te beperkt om de toepassing in een richtlijn op te nemen. In het eerdere RIVM-rapport werd een aanbeveling opgenomen over opname van PM in richtlijnen (zie Bijlage D, aanbeveling 9). Deze is nog steeds valide, maar er zou meer nadruk moeten komen op dataverzameling en het aantonen, dan wel aannemelijk maken, van het klinische nut (zie ook 4.1.1).

4.1.3 *PM in de medische praktijk*

De elementen die naar voren komen uit de literatuur en interviews zijn: (1) wisselwerking tussen onderzoek en praktijk, (2) klinische besluitvorming.

Over de wisselwerking tussen onderzoek en praktijk is in het eerdere RIVM-rapport al een aanbeveling opgenomen (zie Bijlage D, aanbeveling 2). Deze is nog steeds valide, maar zoals hierboven al aangegeven is, zou er nog wel meer gedaan kunnen worden om, ook vanuit GCP-oogpunt, kwalitatief goede data te kunnen verzamelen.

Voor de klinische besluitvorming is het met name voor de patiënten met complexere problematiek (bijvoorbeeld met multimorbiditeit, polyfarmacie, nier- en/of leverfunctiestoornissen) van belang dat helder wordt of een genotypering en de daarmee samenhangende behandelbeslissing de effectiviteit van de therapie ten goede is

^{§§} <http://www.forumbg.nl/files/Publiekssamenvatting%20-%20Farmacogenetica%20-%20essentieel%20bij%20zorg%20op%20maat.pdf>, geraadpleegd op 27 maart 2017

gekomen. De kennis hierover kan worden vergroot door een betere wisselwerking tussen onderzoek en medische praktijk.

4.1.4 *Kosten en financiering*

Ook onder dit thema komt weer de lastige bewijsvoering naar voren (zie hoofdstuk 4.1.1). Het genereren van adequate bewijsvoering is nodig voor het bepalen van de kosteneffectiviteit, maar wordt soms belemmerd door de relatief kleine patiëntengroepen; toepassing en bewijsvoering gijzelen elkaar als het ware. Daarnaast spelen nog het punt van onduidelijke vergoedingsregels. Er bestaat vooral veel onduidelijkheid over vergoeding van diagnostische tests ten behoeve van PM. Volgens experts vallen de kosten soms onder het ziekenhuisbudget en soms onder de zorgverzekering van de patiënt. Voor de vergoeding kan het bovendien uitmaken wie de test heeft aangevraagd. In het huidige systeem zou, naar zeggen van experts, een test aangevraagd door de huisarts wél vergoed, maar door de apotheker niet. Het is onduidelijk of dit per verzekeraar verschilt of niet. Er zou in elk geval vanuit de overheid duidelijkheid kunnen worden gegeven over vergoedingen van diagnostische tests in het kader van farmacogenetica.

4.1.5 *Ethische, juridische en sociale aspecten (ELSI)*

Op deze gebieden komen steeds algemene zaken naar voren, zoals 'informed consent', 'privacy' en eigenaarschap van data. Verschillende aspecten van PM vallen onder verschillende EU- en nationale regelgeving. Uit de interviews komt naar voren dat er onduidelijkheid bestaat over (aankomende) wet- en regelgeving die het onderzoek naar, en de toepassing van, PM raakt, zoals wetgeving over privacy, persoonsgegevens en zeggenschap over lichaamsmateriaal.

4.2 **Deelvraag 2: Data-infrastructuren**

Er zijn diverse initiatieven gevonden. Deze zijn hoofdzakelijk gericht op onderzoek. Er zijn geen specifieke initiatieven naar boven gekomen die gericht zijn op implementatie in de zorg. Een aantal initiatieven kan uiteindelijk wel een bijdrage hieraan leveren door het genereren van kennis die nodig is voorafgaand aan implementatie, bijvoorbeeld data benodigd voor het beoordelen van het klinische nut.

De initiatieven zijn ook (nog) niet geschikt en gericht op informatie ten behoeve van pakketmaatregelen en vergoeding. Op termijn zou het Health-RI initiatief wél informatie kunnen opleveren door het meten van de effecten van diagnostiek en therapieën.

Het ontbreken van initiatieven voor data-infrastructuren ten behoeve van implementatie in de zorg en het genereren van informatie ten behoeve van bekostiging, is waarschijnlijk het gevolg van de focus van wetenschappers: het genereren van nieuwe, fundamenteel-wetenschappelijke kennis over ziektemechanismen en mogelijke behandelingsopties.

In de toekomst zou door koppeling met 'personal health records' informatie over gezondheidseffecten kunnen worden gegenereerd die zowel van belang is voor onderzoek, implementatie in de zorg en pakketmaatregelen en vergoeding. In Nederland is MedMij in dat opzicht

interessant: dit initiatief zet in op het creëren van een online persoonlijke gezondheidsomgeving, waarin iedere burger zelf zijn gegevens uit diverse bronnen kan ophalen, beheren en kan vrijgeven voor onderzoekdoeleinden***.

*** <http://www.medmij.nl/>, geraadpleegd op 27 maart 2017

5 Kernpunten en aanbevelingen

5.1 Deelvraag 1: Implementatie in de praktijk

5.1.1 Kernpunten

- Naar mate de kennis toeneemt over factoren die een rol spelen bij het effect van geneesmiddelen op een aandoening, zal het steeds lastiger worden om klinische studies uit te voeren die, volgens de huidige normen, voldoende bewijskracht hebben voor registratie, vergoeding en opname in behandelrichtlijnen. Dit geldt al voor aandoeningen die (zeer) zeldzaam zijn. Er zal om die reden steeds meer geleund moeten worden op data die geregistreerd worden in de medische praktijk. Dit vergt eisen aan de manier waarop data verzameld en uitgewisseld wordt:
 - het moet duidelijk zijn welke data er precies verzameld moet worden;
 - de onafhankelijkheid en kwaliteit van de data moet zijn gewaarborgd;
 - er moeten koppelingen tot stand komen tussen (internationale) data sets.
- Er is een hiaat tussen wetenschappelijk onderzoek en toepassing in de medische praktijk; er vindt weinig implementatieonderzoek plaats; aansluiting en terugkoppeling tussen onderzoek en klinische praktijk is niet altijd aanwezig. Er is ook ander type bewijs nodig, omdat patiënten in de praktijk vaak complexer zijn dan in klinische studies wordt aangenomen, bijvoorbeeld doordat er sprake is van multimorbiditeit en polyfarmacie.
- Er zijn hindernissen rondom de bekostiging en vergoeding van PM-diagnostiek.
- Er is onduidelijkheid over de samenhang tussen diverse wetten en regelgeving die specifiek op PM van toepassing zijn.
- In aandoeningsgerichte beroepsrichtlijnen is over het algemeen weinig opgenomen over farmacogenetica. De informatie die beschikbaar is (bijvoorbeeld in de adviezen van de Werkgroep Farmacogenetica van de KNMP en in de productinformatie van geneesmiddelen) komt daardoor niet breed terecht bij voorschrijvers; onbekendheid remt de toepassing.

5.1.2 Aanbevelingen

Naar aanleiding van deze resultaten worden de volgende aanbevelingen gedaan aan het Ministerie van VWS:

1. Stimuleer een verbeterde dataverzameling en –uitwisseling ten behoeve van toepassing van PM in de medische praktijk door:
 - a. alle partijen die leunen op data om een beoordeling te kunnen uitvoeren (bijvoorbeeld CBG, ZiN, ontwikkelaars van behandelrichtlijnen, zorgverleners) en andere belanghebbenden (bijvoorbeeld patiënten en farmaceutische bedrijven) tot consensus te laten komen over welk type data er precies verzameld moet worden;
 - b. het veld standaarden te laten opstellen voor het verzamelen en koppelen van genetische informatie en andere gegevens die voor PM van belang kunnen zijn, met het oog op

- betrouwbaarheid en kwaliteit van data; er kan daarvoor gebruik worden gemaakt van de expertise die is/wordt opgedaan in lopende PM-initiatieven, zoals Health-RI, en de eisen die gesteld worden in GCP-richtlijnen.
2. Zorg voor meer aandacht voor (en gezamenlijke financiering van) implementatieonderzoek op het terrein van PM, zowel bij onderzoekers en subsidieverstrekkers vanuit de overheid als andere belanghebbende partijen (bijvoorbeeld zorgverzekeraars, farmaceutische bedrijven).
 3. Bespreek in overleg met zorgverzekeraars, Zorginstituut Nederland, ziekenhuizen en eerstelijnszorg de hindernissen die rondom de bekostiging en vergoeding van PM-diagnostiek worden ervaren en hoe deze opgelost kunnen worden.
 4. Onderzoek welke wet- en regelgeving specifiek van toepassing is op PM. Ga daarbij na of er belemmeringen zijn die uiteindelijk de toepassing van PM kunnen verhinderen of vertragen.

En aan het veld:

5. Richtlijnontwikkelaars zouden meer aandacht moeten hebben voor de beschikbare kennis over farmacogenetica (bijvoorbeeld in de adviezen van de Werkgroep Farmacogenetica van de KNMP en in de productinformatie van geneesmiddelen) voor de geneesmiddelen die genoemd worden als farmacotherapeutische optie in een aandoeningsgerichte richtlijn.

5.2 Deelvraag 2: Data-infrastructuren

5.2.1 Kernpunten

- Er zijn geen specifieke initiatieven t.b.v. bevordering van implementatie van PM in de zorg. Een aantal initiatieven kan hier uiteindelijk wel een bijdrage aan leveren door het genereren van kennis die nodig is voorafgaand aan implementatie.
- De initiatieven zijn (nog) niet geschikt en gericht op informatie ten behoeve van pakketmaatregelen en vergoeding. Op termijn zou het Health-RI initiatief wél informatie kunnen opleveren door het meten van de effecten van diagnostiek en PM-therapieën.
- Het opzetten van grootschalige data-infrastructuren ten behoeve van PM is complex en vereist de inzet van vele partijen en disciplines; er zijn veel zaken die met elkaar afgesproken en gerealiseerd moeten worden.

5.2.2 Aanbevelingen

1. Draag er zorg voor dat de regie bij het realiseren van data-infrastructuren duidelijk wordt belegd, bij voorkeur bij een onafhankelijke partij die een breed draagvlak heeft. Verantwoordelijkheden moeten helder en transparant zijn. Belanghebbenden moeten met elkaar in gesprek blijven, zodat samenwerking gefaciliteerd wordt en 'good practices' breed toegepast worden.
2. Zorg er voor dat de data-infrastructuur-initiatieven uit het veld (en medegefinancierd vanuit de overheid) kunnen waarborgen dat er in de toekomst gegevens beschikbaar kunnen komen ten behoeve van implementatie in de praktijk en onderbouwing van vergoeding.

6 Referenties

1. EC. Policies - Personalised Medicine 2015 [Available from: <http://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=policy&polycyname=personalised>].
2. Weda M KA, van der Heyden L, Matic M, Rodenburg W, van Drongelen A, Janssen S. Personalised medicine products; evaluation of the regulatory framework. RIVM Report 360211001/2014. 2014.
3. Schooneveldt B, Veldwijk J, Weda M. Application of personalized medicine: Opportunities and challenges for policy. RIVM rapport 2015-0177. 2016.
4. Krippendorff K. Content analysis: An introduction to its methodology: Sage; 2012.
5. DANS M, RIVM, Nivel. Inventory patient registries in the Netherlands. ISBN: 978-94-6122-158-2. 2012.
6. KNAW. KNAW-Agenda grootschalige onderzoeksfaciliteiten 2016 [Available from: <http://knaw.nl/nl/adviezen/knaw-agenda-grootschalige-onderzoeksfaciliteiten-13-geselecteerde-faciliteiten>].
7. CDC. Genomics testing - ACCE Model Process for Evaluating Genetic tests 2010 [Available from: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>].
8. Chang MT, McCarthy JJ, Shin J. Clinical application of pharmacogenetics: Focusing on practical issues. *Pharmacogenomics*. 2015;16(15):1733-41.
9. Johnson JA. Pharmacogenetics in clinical practice: How far have we come and where are we going? *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):835-43.
10. Fakruddin M, Chowdhury A. Pharmacogenomics- the promise of personalized medicine. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2013;12(4):346-56.
11. Farrugia G, Weinshilboum RM. Challenges in implementing genomic medicine: The mayo clinic center for individualized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;94(2):204-6.
12. Haga SB. Delivering pharmacogenetic testing to the masses: An achievable goal? *Pharmacogenomics*. 2014;15(1):1-4.
13. Jonas DE, Wines R. Pharmacogenomic testing and the prospect of individualized treatment. *North Carolina medical journal*. 2013;74(6):485-93.
14. Karnes JH, Van Driest S, Bowton EA, Weeke PE, Mosley JD, Peterson JF, et al. Using systems approaches to address challenges for clinical implementation of pharmacogenomics. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2014;6(2):125-35.
15. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: Predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2014. p. 349-70.
16. Horgan D, Jansen M, Leyens L, Lal JA, Sudbrak R, Hackenitz E, et al. An index of barriers for the implementation of personalised medicine and pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics*. 2014;17:287-98.

17. Trent RJ, Cheong PL, Chua EW, Kennedy MA. Progressing the utilisation of pharmacogenetics and pharmacogenomics into clinical care. *Pathology*. 2013;45(4):357-70.
18. Kapoor R, Tan-Koi WC, Teo YY. Role of pharmacogenetics in public health and clinical health care: a SWOT analysis. *European Journal of Human Genetics*. 2016.
19. Beitelshes AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: Applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2015;8:43-61.
20. Shabaruddin FH, Fleeman ND, Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: Existing challenges and current developments. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2015;8:115-26.
21. Andersen RL, Johnson DJ, Patel JN. Personalizing supportive care in oncology patients using pharmacogenetic-driven treatment pathways. *Pharmacogenomics*. 2016;17(4):417-34.
22. Ariyoshi N. Pharmacogenetic-guided algorithms to estimate personalized dose or individual responses to anti-thrombotic drugs. *Personalized Medicine Universe*. 2015;4:13-22.
23. Kaufman AL, Spitz J, Jacobs M, Sorrentino M, Yuen S, Danahey K, et al. Evidence for clinical implementation of pharmacogenomics in cardiac drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(6):716-29.
24. García-González X, Cabaleiro T, Herrero MJ, McLeod H, López-Fernández LA. Clinical implementation of pharmacogenetics. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2016;31(1):9-16.
25. Dawes M. Implementation of pharmacogenomics into clinical care decision making in BC. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(3):76s.
26. Vaiopoulou A, Gazouli M, Karikas GA. Pharmacogenomics: Current applications and future prospects towards personalized therapeutics. *Journal of BUON*. 2013;18(3):570-8.
27. St. Sauver JL, Bielinski SJ, Olson JE, Bell EJ, Mc Gree ME, Jacobson DJ, et al. Integrating Pharmacogenomics into Clinical Practice: Promise vs Reality. *American Journal of Medicine*. 2016;129(10):1093-9.e1.
28. Unertl KM, Field JR, Price L, Peterson JF. Clinician perspectives on using pharmacogenomics in clinical practice. *Personalized Medicine*. 2015;12(4):339-47.
29. Sing CW, Cheung CL, Wong ICK. Pharmacogenomics - How close/far are we to practising individualized medicine for children? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(3):419-28.
30. Gottesman O, Scott SA, Ellis SB, Overby CL, Ludtke A, Hulot JS, et al. The CLIPMERGE PGx program: Clinical implementation of personalized medicine through electronic health records and genomics-pharmacogenomics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;94(2):214-7.
31. Gharani N, Keller MA, Stack CB, Hodges LM, Schmidlen TJ, Lynch DE, et al. The Coriell personalized medicine collaborative pharmacogenomics appraisal, evidence scoring and interpretation system. *Genome Medicine*. 2013;5(10).

32. Johnson JA, Elsey AR, Clare-Salzler MJ, Nessler D, Conlon M, Nelson DR. Institutional profile: University of Florida and Shands Hospital Personalized Medicine Program: clinical implementation of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):723-6.
33. Caudle KE, Hoffman JM, Whirl-Carrillo M, Haidar CE, Crews KR, Klein TE, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC): Facilitating the adoption of pharmacogenetics into routine clinical practice and the electronic health record. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):e251-e2.
34. Pereira NL, Stewart AK. Clinical implementation of cardiovascular pharmacogenomics. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(6):701-4.
35. Dorfman EH, Brown Trinidad S, Morales CT, Howlett K, Burke W, Woodahl EL. Pharmacogenomics in diverse practice settings: Implementation beyond major metropolitan areas. *Pharmacogenomics*. 2015;16(3):227-37.
36. Weitzel KW, Elsey AR, Langhaee TY, Burkley B, Nessler DR, Obeng AO, et al. Clinical pharmacogenetics implementation: Approaches, successes, and challenges. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2014;166(1):56-67.
37. Llerena A, Peñas-Lledó EM. Metabolic phenotype prediction from genotyping data: A bottleneck for the implementation of pharmacogenetics in drug development and clinical practice. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2015;30(3):143-5.
38. Owusu-Obeng A, Weitzel KW, Hatton RC, Staley BJ, Ashton J, Cooper-Dehoff RM, et al. Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):1102-12.
39. Weitendorf F, Reynolds KK. The Pharmacist's Perspective on Pharmacogenetics Implementation. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2016;36(3):543-56.
40. Sturm AC, Sweet K, Manickam K. Implementation of a clinical research pharmacogenomics program at an academic medical center: Role of the genetics healthcare professional. *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):703-6.
41. Steinhausen K. Personalized medicine for the European citizen. *Drug Metabolism and Drug Interactions*. 2013;28(3):A28.
42. Shuldiner AR, Palmer K, Pakyz RE, Alestock TD, Maloney KA, O'Neill C, et al. Implementation of pharmacogenetics: The University of Maryland personalized anti-platelet pharmacogenetics program. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2014;166(1):76-84.
43. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing: 2014 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014;95(5):499-500.
44. O'Donnell PH, Danahey K, Jacobs M, Wadhwa NR, Yuen S, Bush A, et al. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care-initial results of the University of Chicago "1,200 Patients Project". *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2014;166(1):68-75.
45. Van Schaik RHN. Clinical implementation of cardiovascular pharmacogenetics: Where are we? *Clinical Biochemistry*. 2013;46(12):1148.

46. Meyer Zu Schwabedissen HE. The role of pharmacogenomics in individualized medicine. *Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine* 2015. p. 93-112.
47. Perry CG, Shuldiner AR. Pharmacogenomics of anti-platelet therapy: How much evidence is enough for clinical implementation? *Journal of Human Genetics*. 2013;58(6):339-45.

Afkortingen

| | |
|------------------|--|
| BBMRI-NL | Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure - Nederland |
| CBG | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| CTMM | Center for Translational Molecular Medicine |
| DANS | Data Archiving and Networked Services |
| DBC | Diagnose Behandelcombinatie |
| DICA | Dutch Institute for Clinical Auditing |
| DOT | DBC's op weg naar Transparantie |
| DTL | Dutch Techcentre for Lifesciences |
| EATRIS-NL | European Advanced Translational Research Infrastructure - Nederland |
| ELIXIR-NL | European Life Sciences Infrastructure for Biological Information - Nederland |
| ELSI | Ethical, Legal and Social Implications |
| ENPADASI | European Nutritional Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative |
| EPD | Elektronisch Patiëntendossier |
| EPI2 | European Population Imaging Initiative |
| ERIC | European Research Infrastructure Consortium |
| FAIR | Findable, Accessible, Interoperable, Reusable |
| FOM | stichting voor Fundamenteel Onderzoek der Materie |
| GCP | Good Clinical Practice |
| Health-RI | Health Research Infrastructure initiative |
| HTA | Health Technology Assessment |
| ICT | Informatie- en Communicatietechnologie |
| IKNL | Integraal Kankercentrum Nederland |
| IT | Informatie Technologie |
| KNAW | Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen |
| KNMP | Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie |
| KWF | Koningin Wilhelmina Fonds voor de Nederlandse Kankerbestrijding |
| LSP | Landelijk Schakelpunt |
| LUMC | Leids Universitair Medisch Centrum |
| NFU | Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra |
| Nivel | Nederlands instituut onderzoek van de gezondheidszorg |
| NKI | Nederlands Kanker Instituut |
| NL-BioImaging-AM | NL Bioimaging Advanced Microscopy |
| NMC | Netherlands Metabolomics Centre |
| PALGA | Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief |
| P3G | Public Population Project in Genomics and Society |
| PM | Personalised Medicine |
| PSI | Parelsnoer Instituut |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |

| | |
|-------|--|
| SURF | ICT-samenwerkingsorganisatie van het onderwijs en onderzoek in Nederland |
| TIFN | Top Institute for Food and Nutrition |
| TraIT | Translational research Information Technology |
| TU | Technische Universiteit |
| UMCs | Universitaire Medische Centra |
| UU | Universiteit Utrecht |
| VU | Vrije Universiteit Amsterdam |
| VWS | ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| WUR | Wageningen University & Research |
| ZiN | Zorginstituut Nederland |

Bijlage A Lijst met geïnterviewde personen

Deelvraag 1: implementatie in de praktijk

Dr. Marieke Coenen, Radboudumc; auto-immuunziekten
Prof. dr. Carla Hollak, AMC; zeldzame erfelijke stofwisselingsziekten
Prof. dr. Gerrit Meijer, NKI; pathologie
Dr. Valesca Retel, NKI; Health Technology Assessment
Drs. Laurien Rook, KNMP; zorgonderzoek & innovatie in apotheken
Dr. Willemijn Vader, VitroScan; ontwikkeling van *in vitro* diagnostica
Dr. Roos van Westrhenen, ErasmusMC, psychiatrie

Deelvraag 2: data-infrastructuren; Health-RI

Prof. dr. Jaap Heringa, VU; bioinformatica
Prof. dr. Ronald Stolk, UMCG; onderzoeksdata en biobanken

Bijlage B Interviewleidraad

Huidige toepassing – klinische richtlijnen

1. Met welke klinische richtlijnen bent u bekend waarin gebruik gemaakt wordt van PM/farmacogenetica?
2. Hoe zijn deze richtlijnen tot stand gekomen? Waarom voor deze indicatie(s)? Indien aan de orde: Kunt u een voorbeeld toelichten?
3. Hoe is de implementatie van de richtlijn verlopen?
4. Op welke manier wordt de richtlijn op dit moment gebruikt in de praktijk?

Huidige toepassing – klinische besluitvorming in relatie tot onderzoeksdata

5. Is er uitwisseling van data tussen klinische praktijk en onderzoeks-praktijk en hoe zou u die omschrijven?
6. Wat voor een soort data wordt wel uitgewisseld en welke niet?
7. Waarom wordt die data wel of niet uitgewisseld?
8. Op welke manier beïnvloedt onderzoeksdata klinische besluitvorming?

Initiatieven ten behoeve van implementatie

9. Welke initiatieven kunt u benoemen die er (in de toekomst) aan bijdragen om PM/farmacogenetica te vertalen naar de klinische praktijk?
10. Waarom dragen deze initiatieven bij aan de implementatie van PM/farmacogenetica?
11. Wat verwacht u dat de succesfactoren/belemmeringen zullen zijn?

Rol van de overheid

12. Wat zou het ministerie van VWS kunnen bijdragen aan de verdere implementatie van PM/farmacogenetica?

Bijlage C Overzicht bestaande data-infrastructuren

| Initiatief | ELIXIR-NL | BBMRI-NL | EATRIS-NL | Personal Health Train |
|---------------------|---|--|---|--|
| Doel | Opzetten infrastructuur voor de uitwisseling van data t.b.v. levenswetenschappen (FAIR: Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). ELIXIR-NL is een deelnemer van ELIXIR-EU dat de regie voert om grote hoeveelheden data verzameld door onderzoekers samen te brengen in Europees verband | Het uniform opslaan, completeren, verrijken en verbinden van alle voor biomedisch onderzoek belangrijke informatie. BBMRI-NL is een deelnemer van BBMRI-ERIC dat de regie voert om biobanken samen te brengen in Europees verband. BBMRI-NL 2.0 heeft tot doel drie nationale infrastructuren te integreren t.b.v. PM: BBMRI-NL 1.0 (biobanking), EPI2 (European Population Imaging Institute), en TraIT (IT for translational research) | Opzetten netwerk ter ondersteuning van de ontwikkeling van geneesmiddelen en andere medische producten. EATRIS-NL is deelnemer van EATRIS-ERIC dat open-access infrastructuren voor gezamenlijk gebruik van onderzoeksinfrastructuren in Europa bevordert | Intensiever gebruik van bestaande biomedische gegevens voor onderzoek naar individuele gezondheid, preventieve en op maat gemaakte behandelingen en waardegestuurde zorg. Het concept richt zich op het brengen van onderzoek naar de data (in plaats van data naar onderzoek) |
| Gebruiksdoel | Wetenschappelijk onderzoek | Wetenschappelijk onderzoek; translationeel onderzoek | Pre-klinisch/klinisch onderzoek; translationeel onderzoek | Wetenschappelijk onderzoek; translationeel onderzoek |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Type Data/ Materiaal/ Services | Services t.b.v. verzamelen, gebruik, uitwisseling en opslag van data; Biologische data | <ul style="list-style-type: none"> • Lichaamsmateriaal, inclusief genetisch materiaal; • Data van beeldvormende technieken; • Kwalitatieve data (e.g. vragenlijsten) | Samenbrengen van kennis t.b.v. pre-klinische en vroeg klinische ontwikkeling van geneesmiddelen en diagnostica; focus op data van beeldvormende technieken en procesmanagement | <ul style="list-style-type: none"> • Klinische data, inclusief genetische informatie; • Data van beeldvormende technieken; • Data beschikbaar in elektronische patiëntendossiers; • Data door personen/patiënten zelf verzameld (bijv. via apps) |
| Toegankelijkheid data | Onbekend | Voor onderzoekers; toegang verschilt per gekoppelde databank. | Onderzoekers, bedrijven | Onderzoekers; personen kunnen aangeven of hun data beschikbaar zijn voor (een specifiek) onderzoek. |
| Deelnemers/ partners | UMCs, universiteiten, kennis/onderzoeksinstituten, private partijen (waaronder DSM, Philips, TNO, Unilever) | UMCs, Parelsnoer, NKI, RIVM, VU Amsterdam, WUR, UU, EPI2, CTMM-TraIT | UMCs, NKI, Biomedical Primate Research Centre, Wageningen Bioveterinary Research, TU Eindhoven | Private en publieke partijen kunnen zich aanmelden als deelnemer. |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| Activiteiten | <ul style="list-style-type: none"> • Implementatie en ontwikkeling van standaarden t.b.v. verzamelen, gebruik en uitwisseling van data; • Inzet van kennis op het terrein van computerrekenkracht en opslag van data; • Training en educatie van onderzoekers t.b.v. datagebruik | <ul style="list-style-type: none"> • Bevorderen van samenwerking tussen biobanken; • Bevorderen van standaardisatie t.b.v. koppeling van data; • Ontwikkeling van standaarden voor patiëntenparticipatie • Advisering over ELSI (ethical, legal and societal issues) | <ul style="list-style-type: none"> • Tot stand brengen samenwerkingsverbanden • Educatie en training • Regulatory services | <p>Op zoek naar partners die meebouwen aan de Personal Health Train door bijvoorbeeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het ontwikkelen van FAIR data stations (e.g. ontwikkeling van software t.b.v. extractie van klinische data en data van beeldvormende technieken uit EPDs); • Het ontwikkelen van een 'serious game' voor patiënten voor het geven van 'informed consent'; • Het ontwikkelen van een systeem voor persoonlijk beheer van het DNA van een individu ('personal locker for genetic data') |
| Regie/Initiatiefnemer | Dutch Techcentre for Life Sciences (DTL) | BBMRI-NL | EATRIS-NL | Maastricht UMC+/MAASTRO Clinic en LUMC |
| Relatie met andere initiatieven | Samenwerking met BBMRI.nl, EATRIS en SURF; deelnemer in Health-RI | Deelnemer in Health-RI; samenwerking met DTL, ELIXIR-NL, EATRIS | Deelnemer in Health-RI; | Partner van DTL |
| Website | http://www.dtls.nl/elixir-nl/elixir-nl-2/ | https://www.bbmri.nl/ | http://eatris.eu/nl | http://www.dtls.nl/fair-data/personal-health-train/ |

| Initiatief | Parelsnoer | Data4lifesciences | NL-Bioimaging-AM | TraIT |
|---------------------|--|--|--|--|
| Doel | Opzetten infrastructuur die leidt tot wetenschappelijk onderzoek en medische innovatie ten gunste van de patiëntenzorg | Opzetten geïntegreerde onderzoeksdata-infrastructuur in, voor, door en tussen de UMC's en hun (inter)nationale partners; lokale initiatieven worden aangesloten op nationale en internationale infrastructuren. De data wordt verzameld, opgeslagen, bewerkt, geanalyseerd, bewaard en gedeeld met anderen (FAIR: Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) | Opzetten infrastructuur voor geavanceerde microscopie t.b.v. onderzoek in levenswetenschappen. NL-Bioimaging is geïntegreerd in het Europese Euro-BioImaging | Opzetten infrastructuur voor het delen van onderzoeksdata en het bieden van een set met IT-tools om data uit verschillende bronnen te integreren en analyseren |
| Gebruiksdoel | Wetenschappelijk onderzoek; translationeel onderzoek | Wetenschappelijk onderzoek | Wetenschappelijk onderzoek | Wetenschappelijk onderzoek; translationeel onderzoek |

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Type Data/ Materiaal/ Services | Gegevens (inclusief genetische data) en lichaamsmateriaal behorend bij een ziektebeeld ('Parel'), afkomstig van patiënten behandeld in een academische setting | <ul style="list-style-type: none"> • Lichaamsmateriaal; • Data beschikbaar in elektronische patiëntendossiers; • Klinische data; • Genetische data; • Data van beeldvormende technieken; • Experimentele data | Een netwerk van state-of-the-art technologieën in biologische en biomedische beeldvorming | IT-tools |
| Toegankelijkheid data | Onderzoekers (op aanvraag) | Artsen en onderzoekers. | Onderzoekers, bedrijven | Onderzoekers |
| Deelnemers/ partners | NFU, BBMRI-NL, BBMRI-ERIC, LifeLines, CTMM-TraIT, P3G | UMCs, BBMRI.nl, DTL, Lygature, Maastru Clinica, PSI, TraIT, Registratie aan de bron, SURFsara | UMCs, (technische) universiteiten, NKI, Hubrecht Institute, FOM-instituut AMOLF | Meer dan 30 partijen, waaronder UMCs, DTL, MAASTRO Clinic, SURFsara, Parelsnoer, NKI, KWF, Netherlands Heart Institute, Hartstichting, Lygature, Philips, Keosys, Roche, GlaxoSmithKline |

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Activiteiten | Standaardisatie en harmonisatie van het zorgproces, met verzameling van data, beelden en lichaamsmaterialen die beschikbaar zijn en blijven voor wetenschappelijk onderzoek | <ul style="list-style-type: none"> • Harmonisatie richtlijnen databeheer; • Harmonisatie van processen en IT-inrichting; • Aanmaken van een online catalogus van biologisch materiaal (t.b.v. het opvragen van materiaal); • Opzetten gezamenlijk research data platform; • Opstellen privacyrichtlijnen; • Realiseren hergebruik en koppeling met zorgdata (EPD); • Realiseren benodigde rekencapaciteit voor verwerking onderzoeksdata; • Opstellen handleidingen voor onderzoekers (hoe om te gaan met de data) | <ul style="list-style-type: none"> • Toegang tot technieken; • Training en educatie | Ontwikkeling van IT-tools |
| Regie/ Initiatiefnemer | NFU | NFU | NL-BioImaging-AM | CTMM |
| Relatie met andere initiatieven | Samenwerking met andere organisaties in Health-RI | Samenwerking met TraIT, BBMRI-NL, Parelsnoer, DTL, Mondriaan en SURF; samenwerking met andere organisaties in Health-RI | Samenwerking met andere organisaties in Health-RI. | BBMRI-NL, Data4lifesciences, DTL; samenwerking met andere organisaties in Health-RI |
| Website | http://parelsnoer.org/page/nl/ | http://www.nfu.nl/programma/dat a4lifesciences/programma | http://eurobioimaging.nl/ | http://www.ctmm-trait.nl/ |

Bijlage D Aanbevelingen uit het RIVM-rapport PM 2016

Onderzoeksfinanciering

1. Prioriteer de inzet van onderzoeksgelden ten behoeve van *Personalized Medicine* op basis van het potentiële klinische nut van de toepassing van *Personalized Medicine*. Focus daarbij op (bestaande) geneesmiddelen en de ontwikkeling van geschikte diagnostische technieken om deze geneesmiddelen effectief in te kunnen zetten. Geef daarbij prioriteit aan:
 - ziekten waarbij de effectiviteit van geneesmiddelen zeer variabel is, waardoor er tussen personen (onacceptabel) veel variabiliteit in ziektelast is;
 - geneesmiddelen met ernstige bijwerkingen die mogelijk voorkomen kunnen worden door het toepassen van *Personalized Medicine*;
 - geneesmiddelen waarvoor de tijd benodigd voor evaluatie van het klinisch effect relatief lang is, terwijl de ziekte een progressief karakter heeft;
 - geneesmiddelgroepen met een grote impact op het gezondheidszorgbudget (door hoge prijs en/of groot volume).

Stel prioritaire gebieden (ziekten/geneesmiddelen/diagnostische tests) vast in samenspraak met patiëntenverenigingen, beroepsgroepen in de zorg en andere experts. Spreek daarbij financieel belanghebbende partijen aan op hun (maatschappelijke) rol als co-financier.

2. Start een traject om (de financiering van) onderzoek en de klinische praktijk meer met elkaar te verweven, zodat gegevens uit de klinische praktijk eenvoudiger kunnen worden ingezet ten behoeve van onderzoek en onderzoeksresultaten sneller kunnen worden gebruikt in de klinische praktijk. Breng voorafgaand aan dit traject in kaart welke belemmeringen en kansen er in deze verweving liggen.

Data-infrastructuur

3. Stel duidelijke (wettelijke) kaders rondom patiëntengegevens die in het kader van *Personalized Medicines* worden gegenereerd en opgeslagen. Denk daarbij aan het (laten) opstellen van richtlijnen voor opslag, eigendomsrecht en mogelijkheden tot databasekoppelingen. Zet in op het opheffen en/of voorkomen van versnippering van initiatieven op het gebied van dataverzameling en ga na wat nodig is voor goed beheer van data ten behoeve van onderzoek, implementatie in de klinische praktijk en financiering/vergoeding.

Regulatoire systemen

4. Onderzoek welke gevolgen veranderingen in de hoeveelheid en de aard van klinische data hebben voor de systemen van markttoelating, vergoeding en financiering van zorg. Ga daarbij na of er belemmeringen zijn die uiteindelijk de toepassing van *Personalized Medicine* kunnen verhinderen of vertragen.

5. Zet via het European Medicines Agency en de Heads of Medicines Agencies in op uitbreiding van de Summary of Product Characteristics (SmPCs) van bestaande geneesmiddelen met informatie over de handelingsperspectieven in geval van genetische variaties, voor zover deze bekend zijn en onderbouwd op basis van wetenschappelijk bewijs. Ga daarbij tevens na hoe de SmPCs steeds up-to-date kunnen blijven, aangezien de kennis op dit vlak zich snel vermeerderd en verandert.

Implementatie in de klinische praktijk

6. Beleg bij het Zorginstituut Nederland de regie om in samenspraak met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, andere belanghebbenden en experts te komen tot aanbevelingen over het type data dat nodig is om het klinisch nut en de kosteneffectiviteit van de toepassing van farmacogenetica in te kunnen schatten. Neem daarbij Europese en internationale ontwikkelingen mee in de aanbevelingen.
7. Aanbevolen wordt om het bewustzijn en begrip bij het publiek ten aanzien van de mogelijkheden en beperkingen van genetische testen te vergroten. Ook kunnen patiënten beter worden toegerust om geïnformeerde beslissingen te nemen over het al dan niet laten testen van genetische eigenschappen ten behoeve van Personalized Medicine.
8. Stimuleer het opstellen van standaarden voor het verzamelen genetische informatie en andere gegevens die voor *Personalized Medicines* van belang kunnen zijn. Deze standaardisatie zou ten minste moeten meenemen:
 - klinische monsternamen;
 - analytische tests;
 - data-analyse;
 - data-interpretatie;
 - data-opslag;
 - data-uitwisseling;
 - data-visualisatie voor gebruik door behandelaren en patiënten.
9. Stimuleer de opname van *Personalized Medicines* in beroepsrichtlijnen van behandelaren, zodat toepassing in de praktijk wordt bevorderd. Daarbij dient het klinisch nut meegewogen te worden.

Educatie

10. Behandelaren, apothekers en verpleegkundigen moeten (uitgebreider) opgeleid worden om farmacogenetische data (en andere -omics-data) te genereren, te interpreteren en om te zetten in behandelingsbeslissingen. Ook is opleiding gewenst om de voor- en nadelen van genetische tests te bediscussiëren met patiënten.
11. Zet in op het opleiden van bio-informatici om interpretatie van grote datasets mogelijk te maken.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag