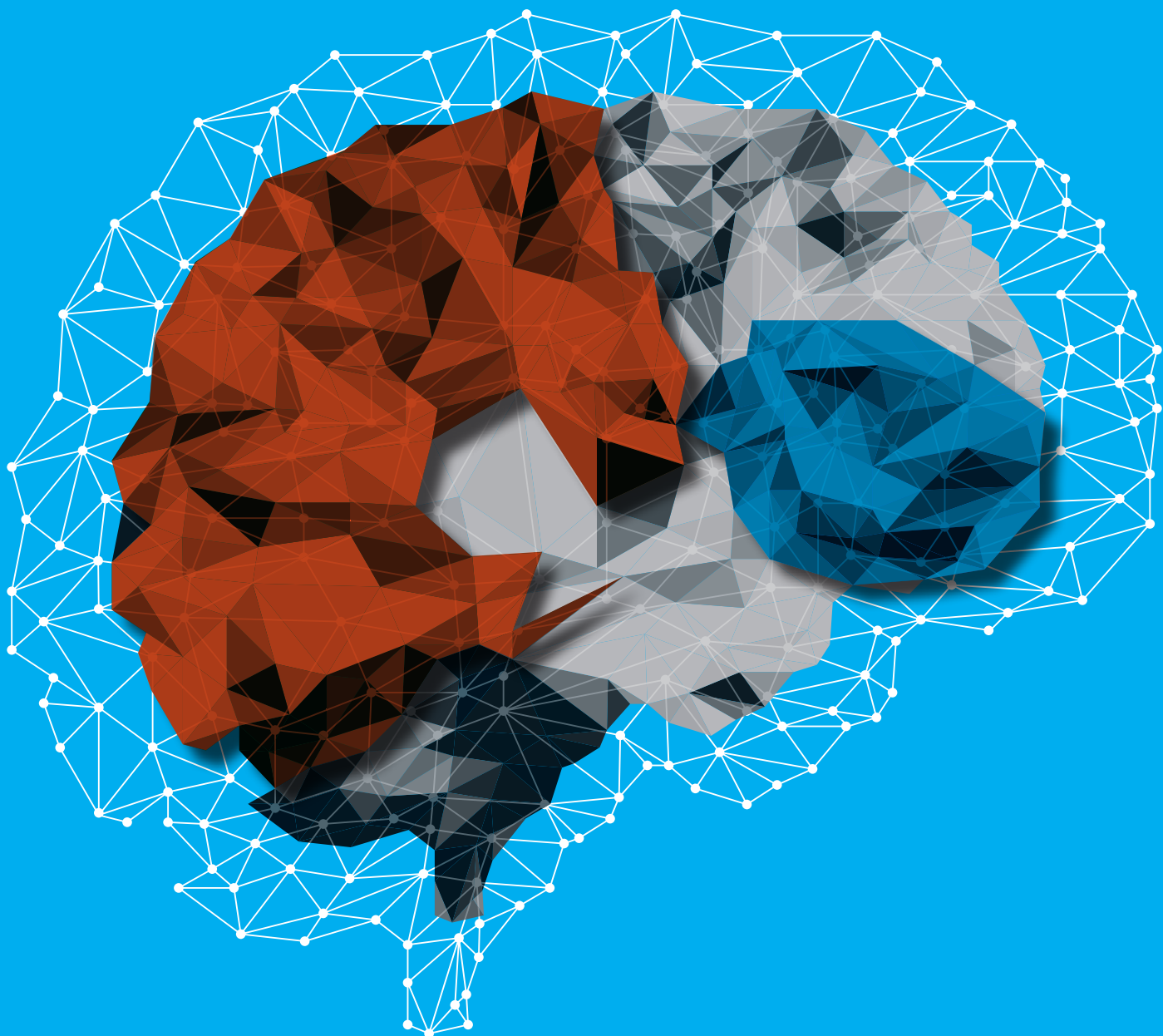


KENNISAGENDA

PERSONALISED MEDICINE

Nationale Wetenschapsagenda route
Personalised Medicine



INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	3
Inleiding	4
1. Personalised Medicine	5
2. Totstandkoming Kennisagenda Personalised Medicine	8
3. Randvoorwaarden voor de thema's	8
4. Thema's Personalised Medicine	9
5. Draagvlak voor thema's	13
6. Benodigde infrastructuur	14
7. Financiering	19
8. Links met andere NWA-routes die invloed hebben op Personalised Medicine	20
9. Links met andere Kennisagenda's	20

VOORWOORD

Uit de vragen die de Nederlandse bevolking stelde aan de wetenschap in het kader van de Nationale Wetenschapsagenda (NWA) blijkt dat veel mensen belang hechten aan de juiste zorg voor elke individuele patiënt, met zo min mogelijk bijwerkingen. Dat is de belofte van Personalised Medicine. Bij de juiste therapie op maat hebben patiënten een grotere kans op verbetering of herstel met minder bijwerkingen. Patiënten ondergaan dan ook minder 'zinloze' behandelingen en ervaren (mede daardoor) veel minder vaak bijwerkingen. Op macroniveau betekent Personalised Medicine een belangrijke manier om tot betere kosten-efficiëntie in de zorg te komen. Personalised Medicine wordt dan ook als voorbeeld van innovatie genoemd in het recent verschenen Regeerakkoord 2017-2021, 'Vertrouwen in de toekomst'. Het is ook een belangrijk uitgangspunt bij het realiseren van duurzame gezondheidszorg zoals geformuleerd in het NFU-rapport Nationaal Plan, Onderzoekagenda naar *Sustainable Health*. Het programma Personalised Medicine van ZonMw levert al een bijdrage aan de verdere ontwikkeling van dit multidisciplinaire vakgebied.

Om Personalised Medicine nog meer in de dagelijkse praktijk tot zijn recht te laten komen, heeft de *taskforce* 'route Personalised Medicine' van de NWA in haar Kennisagenda zeventien thema's geïdentificeerd. Deze thema's zijn relevant voor alle ziektegebieden en kunnen dienen als onderwerpen voor subsidieoproepen ('calls') door partijen die gezondheidsonderzoek financieren. Vervolgens kunnen deze thema's door samenwerkende partijen uitgewerkt worden, met als uiteindelijk doel implementatie in de dagelijkse praktijk. De Kennisagenda omschrijft ook de voorwaarden waaraan dergelijke calls moeten voldoen. De *taskforce* heeft verder een schatting gemaakt van de benodigde middelen om deze Kennisagenda uit te voeren en presenteert een overzicht van andere NWA-routes en initiatieven waarmee deze Kennisagenda een verbinding heeft.

Deze Kennisagenda laat zien wat nodig is voor het beantwoorden van belangrijke vragen die leven in de Nederlandse bevolking en die van groot belang zijn voor de kwaliteit en toegankelijkheid van onze gezondheidszorg. We hopen daarom dat deze agenda breed omarmd wordt, door patiënten, beleidsmakers, wetenschappers, bedrijven, publieke en private financiers en door een ieder die kan bijdragen aan het realiseren van de beloftes van Personalised Medicine.

Prof. Dr. Stefan Sleijfer
Hoogleraar Interne Oncologie
Boegbeeld NWA-route Personalised Medicine

INLEIDING

De NWA verbindt partijen en thema's en stimuleert samenwerking, creativiteit en vernieuwing. De opdracht was om de agenda tot stand te laten komen door een open proces. In 2015 zijn er 11.700 vragen gesteld door onderzoekers en vanuit de maatschappij. Door een zorgvuldige procedure zijn deze vragen geordend in 140 clustervragen. En vervolgens zijn deze clustervragen tot vijftientig ambitieuze 'routes' geconcentreerd. De routes vormen de strategische keuzes om middelen en energie gericht te gaan inzetten, met oog voor wetenschappelijke sterktes, maatschappelijke vraagstukken en economische kansen. Om de NWA te kunnen realiseren is aan het kabinet een extra overheidsinvestering voor onderzoek gevraagd van 1 miljard euro per jaar.

'Personalised Medicine: uitgaan van het individu' is één van de 25 routes. Het belang van Personalised Medicine wordt (h)erkend want 21 van de 140 clustervragen hebben betrekking op deze route:

- *Hoe kan de gezondheidszorg, onder andere door gebruik te maken van biomarkers, meer gericht worden op de uniciteit van een persoon? (Vraag 095)*
- *Wat is de bijdrage van niet-genetische factoren aan persoonlijke eigenschappen en ziekte-processen? (Vraag 077)*
- *Hoe kunnen big data en technologische innovatie (e-health) bijdragen in de zorg? (Vraag 105)*
- *Hoe ontwikkelen we minimaal-invasieve technieken en interventies voor de diagnose, prognose en behandeling van patiënten? (Vraag 104)*
- *Kunnen we modellen van het menselijk lichaam ontwerpen en slimme technologie gebruiken voor gezondheids-, voedings-, en toxiciteitsonderzoek en daarmee tegelijkertijd het proefdiergebruik drastisch verminderen? (Vraag 101)*
- *Hoe kunnen we doorbraken binnen het fundamenteel-biomedische onderzoek beter vertalen naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen? (Vraag 098)*
- *Hoe gaat kennis van genetica een rol spelen in het begrijpen van, screenen op en behandelen van (zeldzame) ziekten? (Vraag 081)*
- *Hoe kunnen we hart- en vaatziekten (atherosclerose, hartfalen, hartritmestoornissen en trombose) op individueel niveau vroeg voorspellen, voorkomen en behandelen? (Vraag 088)*
- *Hoe ontstaan (chronische) nierziekten en hoe kunnen deze eerder opgespoord worden en vervolgens op individuele basis worden behandeld? (Vraag 090)*
- *Hoe ontstaan diabetes type 1 en 2 en hoe kunnen deze eerder worden opgespoord en vervolgens op individuele basis worden behandeld? (Vraag 087)*
- *Darmziekten en in het bijzonder de relatie tussen onze darmflora en gezondheid: hoe kunnen we de darmflora effectief beïnvloeden? (Vraag 086)*
- *Hoe kunnen we longziekten beter begrijpen en behandelen? (Vraag 089)*
- *Hoe ontstaan neurologische, psychiatrische en psychische aandoeningen en hoe kunnen we ze voorkomen, verzachten of verhelpen? (Vraag 083)*
- *Elke tumor is anders: hoe kunnen we de ziekte kanker goed genoeg begrijpen om een behandeling voor elke vorm ervan te kunnen ontwikkelen? (Vraag 085)*
- *Hoe komen we aan een betere diagnostiek, betere behandelingen en betere vaccins voor afweerstoornissen en infectieziekten? (Vraag 096)*
- *Wat zijn de effecten van de voortschrijdende 24-uurseconomie op de gezondheid en het functioneren van mensen, en hoe kan kennis over bioritmen de verhouding tussen mens en maatschappij verrijken? (Vraag 073)*

- *Hoe kunnen we gezondheid door middel van sport, bewegen en voeding bevorderen en welke effecten brengt dit met zich mee? (Vraag 075)*
- *Hoe bevorderen we gezondheid en voorkomen we ziekte via een gezond(e) leefstijl en gedrag? (Vraag 072)*
- *Kunnen we de factoren die een rol spelen bij het ontstaan en de instandhouding van onbegrepen langdurige lichamelijke klachten beter begrijpen en daardoor deze klachten beter behandelen? (Vraag 080)*
- *Hoe kunnen we het probleem van overgewicht en obesitas beter begrijpen en voorkomen? (Vraag 084)*
- *Hoe maken we de gezondheidszorg kwalitatief zo goed mogelijk, maar houden we haar betaalbaar? (Vraag 094)*

1. PERSONALISED MEDICINE

In 2016 is de eerste routeworkshop georganiseerd die resulteerde in een overtuigend verhaal over wat de wetenschap op het terrein van Personalised Medicine de samenleving te bieden heeft:

Personalised Medicine gaat over precies de juiste en voldoende zorg voor elke individuele patiënt. Die – indien gewenst – continu van betrouwbare informatie kan worden voorzien over de eigen gezondheid om vervolgens weloverwogen keuzes te kunnen maken uit zoveel mogelijk effectieve en betaalbare interventies. Interventies met een optimaal resultaat, een minimum aan bijwerkingen, tegen minimale kosten, aansluitend bij de eigen leef- en denkwereld, zo dicht mogelijk bij huis. Dat is in het kort het ideaalbeeld van Personalised Medicine. Om dit mogelijk te maken voor het groeiende aantal patiënten met chronische aandoeningen, is een revolutie nodig, zowel in verwerving van kennis als in de organisatie van de zorg. In de Personalised Medicine route worden vijf gamechangers onderscheiden (NWA Portfolio).

Variatie centraal - een nieuwe kijk op de gezondheid ('positieve gezondheid')

Personalised Medicine vraagt om een totaal andere kijk op ziekten, patiënten en data. Dat begint ermee dat we niet langer kijken naar de grootste gemene deler, maar juist nieuwsgierig worden naar de verschillen tussen patiënten.

Verbindingen nodig - een krachtige Personalised Medicine & Health Research infrastructuur

Voor Personalised Medicine zijn enorme hoeveelheden gegevens nodig, maar ook bloed- en weefselmonsters en beelden, van zeer grote aantallen mensen en ziekten. Big data dus. Er is al veel geïnvesteerd in het opzetten van data-infrastructuren en biobanken. In de komende jaren moeten deze verschillende databronnen, gevoed met betrouwbare FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) data, ook door betere registratie aan de bron, met elkaar worden gecombineerd en nog beter toegankelijk worden voor onderzoekers. In het kader van de 'open science' politiek is het ook belangrijk dat alle nieuw gegenereerde onderzoeksdata eveneens toegankelijk worden en blijven.



Gericht wetenschappelijk onderzoek

In de komende jaren zullen fundamentele onderzoekers samen met translationele onderzoekers, klinici en epidemiologen de huidige kennis over ziekteprocessen en interventies verder moeten verfijnen. Nieuwe methodes, nieuwe technieken en nieuwe, op kleine aantallen patiënten of individuen gerichte onderzoeksmethodologieën zullen ontwikkeld moeten worden. Daarbij is belangrijk steeds de 'unmet clinical need' voor ogen te houden.

Goede communicatie en educatie

Artsen en andere zorgprofessionals moeten leren omgaan met nieuwe beslissingsinstrumenten en met een breed palet aan communicatiemiddelen. In het rechtstreekse contact, maar ook via uiteenlopende e-health applicaties dienen zij de patiënt te informeren en te motiveren en samen met de patiënt te beslissen over mogelijke behandelingen. Betrokkenheid van burgers/patiënten in het onderzoek wordt steeds belangrijker en moet worden gefaciliteerd door een transparante en effectieve onderzoeksinfrastructuur.

Nieuwe allianties

Het dichten van de innovatiekloof tussen wetenschap en praktijk vraagt om samenwerking tussen partners die elkaar nu nog niet altijd goed weten te vinden. Binnen het biomedisch onderzoek zal meer samenwerking ontstaan tussen fundamentele, translationele en toegepaste onderzoekers. Om daadwerkelijk innovatie te kunnen realiseren in de zorgpraktijk, is het noodzakelijk dat bedrijven nieuwe kennis doorontwikkelen tot bruikbare producten en standaarden.

De geneeskunde en gezondheidszorg zijn al ingrijpend aan het veranderen. De mogelijkheid om op basis van kenmerken van een patiënt en/of specifieke kenmerken van de ziekte de meest succesvolle behandeling te bepalen, speelt een rol in alle facetten van de geneeskunde: van preventie tot aan terminale zorg. Het is een complex geheel om in de dagelijkse praktijk toe te gaan passen, want vele factoren spelen een rol. Voor elke ziekte zijn er veel kenmerken potentieel relevant, die allemaal op een heel verschillende manier bepaald (zullen kunnen) worden. En voor elke patiënt zijn er ook veel kenmerken potentieel relevant; zoals erfelijke- en omgevingsfactoren, plus de eigen visie op het leven. De complexiteit wordt nog eens vergroot doordat vrijwel al deze factoren (behalve de erfelijke) continu veranderen. Toch kan in de toekomst dankzij de toegenomen kennis over ziektemechanismen aan de hand van data uit vragenlijsten, laboratoriumonderzoek (inclusief DNA-profiel) en diagnostiek op elk moment worden vastgesteld hoe het ervoor staat met de gezondheidstoestand en hoe deze zich in de komende jaren zal ontwikkelen. Als dit zover is zijn de beloftes van Personalised Medicine dat er bij therapie op maat een grotere kans is op profijt met minder bijwerkingen, minder 'zinloze' behandelingen en een betere kostenefficiëntie.

Maar zover is het nog niet. Naast forse investeringen in een solide data-infrastructuur, het beschikbaar maken van grote hoeveelheden kwalitatief hoogstaande data en in technologische en methodologische ontwikkelingen, zijn nieuwe kenniscoalities en intensief contact met de maatschappij onontbeerlijk. In het Regeerakkoord 2017-2021 heeft het kabinet aangekondigd op nationaal en Europees niveau samen te werken voor innovaties in de curatieve zorg, zoals Personalised Medicine.

2. TOTSTANDKOMING KENNISAGENDA PERSONALISED MEDICINE

In 2017 is een werkgroep aan de slag gegaan om de Personalised Medicine-route verder te concretiseren. De opdracht was de concretisering te richten op 4 ziektegerichte thema's – oncologie, hart- en vaatziekten, longziekten en psychiatrie – omdat Personalised Medicine hier al sterk in ontwikkeling is. Gedurende het proces bleek de consensus zo groot dat de werkgroep daarom op basis van de NWA 17 thema's heeft geformuleerd die in principe relevant zijn voor alle ziektegebieden. Deze zijn noodzakelijk om Personalised Medicine daadwerkelijk mogelijk te maken, inclusief de stap om te komen tot implementatie in de dagelijkse praktijk. De thema's kunnen dienen als onderwerpen voor subsidieoproepen ('calls') door partijen die gezondheidsonderzoek kunnen financieren (zowel publieke als private partijen). Om draagvlak te verwerven is onder stakeholders in het gezondheidsonderzoekdomein (fondsen, patiëntenorganisaties, topsector partners, professionele organisaties) geïnventariseerd of deze thema's op steun uit het veld kunnen rekenen.

3. RANDVOORWAARDEN VOOR DE THEMA'S

De thema's die de werkgroep identificeert worden uiteraard gespiegeld aan de oorspronkelijke vragen zoals verzameld in de NWA, en moeten rekening houden met:

- Het moet gaan om de aandoening-overstijgende thema's die relevant zijn voor meerdere aandachtsgebieden in de gezondheidszorg (van eerste ziektemanifestatie tot palliatieve fase);
- De resultaten zijn bij voorkeur breed toepasbaar, waarbij ook wordt nagedacht over de vertaalslag van de tweede naar de eerste lijn;
- Onderzoek en innovatie vereisen dat markt- en maatschappelijke partijen nauw betrokken zijn voor een snelle implementatie.

De thema's worden in de volgende paragraaf gepresenteerd. Onderzoeksvoorstellen die worden voorbereid op een dergelijke thematische subsidieoproep moeten verder voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Multidisciplinair zijn: dit versterkt de samenhang tussen fundamenteel - translationeel - klinisch - gezondheidswetenschappelijk onderzoek;
- Zo nodig een lange looptijd hebben (een jaar of tien) om technieken die nu nog in de kinderschoenen staan goed te kunnen onderzoeken inclusief een implementatietraject;
- Duidelijke *milestones* per tijdsperiode presenteren, inclusief een *outreach plan* dat voorziet in de educatie en voorlichting richting professionals, patiënten en publiek;
- In een vroeg stadium moet *Health Technology Assessment (HTA)* betrokken zijn. De te verwachten uitkomsten moeten duidelijk benoemd worden ten aanzien van financiering en vergoeding en antwoord geven op de vraag of Personalised Medicine (uiteindelijk) echt kostenbesparend is. Daartoe dient helder te zijn wanneer we vinden dat een technologie of toepassing van waarde is voor de patiënten en de gezondheidszorg in zijn geheel, hoe die waarde moet worden aangetoond en hoe het zorgsysteem logistiek en qua stimulans (*incentives*) moet worden ingericht zodat therapie op maat gerealiseerd kan worden.
- In het kader van *Open Science* zijn de volgende aspecten van belang;
 - *Findable, Accessible, Interoperable & Reusable (FAIR)* en *Fairness, Accuracy, Confidentiality & Transparency (FACT)* datamanagement: kwalitatief hoogwaardige, gegenereerde data dienen geschikt te worden gemaakt voor hergebruik, om zodoende

- opgedane kennis (waar dan ook) zo snel mogelijk beschikbaar te maken ten behoeve van de optimale behandeling van de patiënt;
- Voldoen aan actuele ethische en juridische normen op het gebied van data in het kader van FAIR data management;
 - Gebruikmaken van en aansluiten op centrale faciliteiten op het terrein van infrastructuur en *big data* (EPD/databases, diverse *health research* infrastructures van biobanken, *imaging data*, klinische data, PROMS, etc.). Ervaren datamanagement experts en bio-informatici maken deel uit van het project team;
 - Schaal en kwaliteit: het succes van Personalised Medicine valt of staat met gecoördineerde inzet van partijen, het mobiliseren van kwaliteit en schaalgrootte van projecten/activiteiten. Investerings in deze route richten zich daarom primair op projecten die onderdeel zijn van ziekte-, onderwerp- of sector overkoepelende initiatieven met de kracht om schaal en kwaliteit te mobiliseren die nodig is voor impact.

4. THEMA'S PERSONALISED MEDICINE

Bij de onderstaande thema's – ondergebracht in drie verschillende oriëntaties – is aangegeven welke vraag van de NWA hiermee geadresseerd wordt.

De kern van Personalised Medicine is dat kennis over het individu vertaald wordt naar een voor die persoon relevante diagnose en behandeling. Daarvoor is individuele en grootschalige **deep phenotyping** cruciaal. *Deep phenotyping* is het precies en uitgebreid inventariseren en analyseren van fenotypische verschijningsvormen van individuen, bijv. op basis van EEG-data, biomarkers, functionele parameters, en (bio) imaging. Het gestandaardiseerd verzamelen, toegankelijk, interoperabel en herbruikbaar maken van deze *deep phenotyping* data is van cruciaal belang. In onderstaande thema's komt *deep phenotyping* in alle drie de manieren aan de orde: gericht op specifieke methodologische ontwikkeling en in combinatie met thematische of contextonderwerpen. (*Vraag 095, 077, 081, 098*)

4.1 METHODOLOGISCHE ORIËNTATIE

De eerste vijf onderwerpen hebben een methodologische oriëntatie en zijn alle vijf randvoorwaardelijk voor de uitvoering van de thematische en contextonderwerpen. Uiteraard kan een methode direct worden gecombineerd met een thematisch of contextonderwerp, maar deze methodologische onderwerpen zijn – ook alleen – cruciaal. Overigens is het lastig te voorspellen welke nieuwe technieken zich over tien jaar aandienen. Maar met de kennis van nu vormt dit de methodologische basis voor '*data driven care*'.

1. Ontwikkelen van minimaal **invasieve technieken** die bruikbaar zijn voor een personalised diagnose en monitoring van behandeling van ziekten. Voorbeelden van zulke nieuwe technieken zijn:
 - liquid biopsies (in vloeistoffen zoals bloed-/urine ziektekenmerken meten die zinnig zijn voor de keuze van de behandeling);
 - *imaging* (beeldvorming van bijv. *retinascan* tot MRI en *molecular imaging*);
 - *moleculaire fingerprints* (bijv. uit adem); en draagbare *smartscreeners* (*wearables* voor het meten van persoonlijke, omgevings- en gedragsfactoren).

Voor patiënten leidt hoog dimensionale analyse, oftewel het integreren van diverse kenmerken vanuit verschillende minimaal invasieve technieken tot het verder stratificeren van een diagnose en daarmee tot behandeling op maat. (*Vraag 095, 077, 104*)

2. De revolutionaire **genoom editing technologie** mogelijk gemaakt met behulp van CRISPR-CAS biedt op langere termijn voor veel aandoeningen een personalised behandeling. **CRISPR-CAS** is een methode waarmee DNA heel precies op een gewenste plek gemodificeerd kan worden. Een bijzondere techniek waardoor we gemakkelijker en veiliger dan ooit tevoren gemuteerde genen kunnen wegnippen of goede genen toevoegen. De toepassingen van CRISPR-CAS en soortgelijke technieken lijken oneindig, ook buiten de geneeskunde, maar voordat dit daadwerkelijk op een personalised manier kan worden gebruikt moeten er nog veel grote stappen worden gezet, zowel technologisch, als medisch-ethisch en juridisch. (Vraag 104, 081)

3. Dosering, toedieningswijze en gebruik van **geneesmiddelen**. Voor patiënten is, naast de effectiviteit van medicatie, het **reduceren van door behandeling veroorzaakte (iatroge) schade** van groot belang. Maar ook het vaststellen wat de juiste dosis is op het juiste moment, afhankelijk van het tijdstip van de dag (chronofarmacologie), van hoe ver een ziekte is ontwikkeld, op basis van de behoefte van de individuele patiënt en in alle curatieve en palliatieve fase van het leven. Onder andere door het verder ontwikkelen van personalised therapeutic drug monitoring, farmacogenetica en farmacodynamiek en inzicht in co-factoren (bijv. voeding, beweging of persoonlijke overwegingen) kan over- en onderbehandeling worden voorkomen. (Vraag 098, 105, 081)

4. **Patient orchestrated** care betekent dat de patiënt aan het roer staat om diagnostiek en behandeling te monitoren en evalueren. Individuele beslissingen kunnen door een patiënt in overleg met professionals worden genomen. Dat is de *personalised* zorg, waarbij *e-Health*, en (*outcome*) *informed self management* behulpzaam kunnen zijn. Op het niveau van de organisatie of gezondheidszorg worden gevalideerde en klinisch relevante Patient Reported Outcome Measures (PROMs, ofwel uitkomsten van de zorg waar alleen patiënten betrouwbare uitspraken over kunnen doen zoals jeuk, (bij)werkingen van geneesmiddelen, pijn, kortademigheid, vermoeidheid en kwaliteit van leven in het algemeen) en Patient Reported Experience Measures (PREMS, ofwel op een gestructureerde manier meten hoe patiënten de kwaliteit van zorg ervaren, inclusief bejegening) gebruikt om de effecten en effectiviteit van zulke personalised benaderingen te inventariseren en weer te gebruiken op individueel niveau. (Vraag 105, 073, 094)

5. Van **big data tot predictiemodellen**. Big data gaat onder andere over het kwantificeren, verzamelen en beheren van uitkomsten van een veelvoud van metingen, vragenlijsten en lichaamsfuncties bij grote aantallen personen. Kennis is nodig om al die *big data* te ontsluiten: op welke manier heeft een individuele patiënt (of de behandelaar) voordeel van al die gezondheidsinformatie? Daarvoor zijn modellen nodig die kunnen voorspellen wat een combinatie van gegevens betekent. En meer precies, welke wiskundige rekenmodellen kunnen klinische, biologische (multi-omics) en psychologische gegevens op een dynamische manier integreren tot bruikbare voorspellers en adviezen. Machine learning en netwerk modeling bieden hierbij technische oplossingen. Behalve infrastructurele en ICT-oplossingen is hierbij inzicht in biologische en medische processen cruciaal. Kleinschaligere analyses kunnen daarbij behulpzaam zijn. (Vraag 105, 095, 077)

4.2 THEMATISCHE ORIËNTATIE

Specifieke onderwerpen die kunnen profiteren van een personalised benadering.

6. Identificeren van oorzaken en personalised behandeling van **vermoeidheid en apathie** bij chronische ziekten, voor en na behandeling van ziekte en/of bij multimorbiditeit. Gebrek aan energie of drive, algehele futloosheid, irritaties of geheugenproblemen zijn symptomen van vermoeidheid en apathie, waar patiënten veel last van ondervinden. Vermoeidheid en apathie komen heel vaak voor, terwijl er weinig inzicht is in de onderliggende (systemische) oorzaken. Kennis van mechanismen van vermoeidheid en apathie en herkenning van individuele patronen zijn van belang voor een personalised behandeling ervan. (Vraag 088, 090, 098, 083, 085, 094)
7. Identificatie en personalised interventies van **mechanistisch gekoppelde, ziektegebied overstijgende aandoeningen en multimorbiditeit**. Het is niet altijd duidelijk dat verschillende symptomen bij vergelijkbare onderliggende mechanismen horen, en andersom dat een zelfde symptoom bij verschillende onderliggende mechanismen/aandoeningen passen, of dat behandeling van de ene aandoening effect heeft op de andere aandoening. Dat komt doordat er nog niet veel uitwisseling is tussen medische ziektegebieden. En dat terwijl uitwisseling van de nieuwste interventies tussen die gebieden de individuele patiënt veel zou kunnen opleveren. *Deep phenotyping* is hiervoor een randvoorwaarde. (Vraag 081, 077, 101, 094)
8. Het **immuunsysteem** als doelwit van *personalised* behandeling. Bij veel ziekten lijkt het onderliggende probleem dat het immuun- en ontstekingsstelsel is ontregeld. Kennis is nodig op welke wijze het immuunsysteem gemoduleerd kan worden om het ziektebeloop positief te beïnvloeden. Dit sluit aan op het thema rondom multimorbiditeit en het microbiom. (Vraag 073, 098, 080, 096)
9. *Deep phenotyping*, de kern van Personalised Medicine, helpt om ziekte beter te kunnen (her) classificeren, zodat therapie en (secundaire) preventie op maat kan worden toegepast. Het gaat niet meer om diagnoses van vooraf bepaalde ziektebeelden maar om een **samenstel van behandelbare kenmerken ('treatable traits') en risicofactoren**. Uitdagingen hierbij zijn: semantische en technische standaardisering voor beschrijving van fenotype- en ziektegegevens, alsmede het correleren van fenotype met genetische variaties en koppeling met exact de juiste therapie. *Deep phenotyping* zou ook aandacht moeten besteden aan het karakteriseren en identificeren van **persoonlijkheidskenmerken** die het beloop van een ziekte kunnen voorspellen. Naast biomarkers dienen daarom ook **psycho- en sociomarkers** systematisch in kaart te worden gebracht. (Vraag 095, 077, 098, 088, 090, 087, 086, 089, 083, 085, 096, 094)
10. Personalised interventies gericht op het reduceren van (**over- en onder**)gewicht en de effecten van overgewicht en lichaamssamenstelling (verhouding spiermassa/vetmassa, ectopische vetdistributie etc.) op de individuele behandeling van ziekte. Het gaat om het identificeren van de oorzaken van onder- en overgewicht en de effecten op ziekterisico maar ook op ziektebeloop. Dit geldt met name bij de toenemende populatie ouderen. Daarbij is het van belang aandacht te besteden aan **voeding** in het algemeen en aan **medische voeding** in het bijzonder, bij het gericht behandelen. (Vraag 084, 072, 075)

11. **Vroegdetectie en personalised interventie van ernstig beloop** van ziekte. Er zijn veel verschillen tussen patiënten met dezelfde aandoening. De levensloop of 'carrière' van een ziekte varieert sterk tussen individuen. Bij de een ontstaat de ziekte vroeg in het leven, bij de ander op latere leeftijd. Bij de een verloopt een ziekte langzaam en kunnen verschijnselen volledig verdwijnen, terwijl bij de ander met ogenschijnlijk dezelfde ziekte in korte tijd een scala aan steeds ernstigere symptomen optreedt met een veel ongunstiger beloop. Wat verklaart zo'n ongunstig beloop? Welke individuele factoren spelen een rol? Welke ziekte specifieke factoren spelen een rol en wat kunnen we er aan doen? Kennis over het fijnmaziger stageren van aandoeningen (*treatable traits*) en individuele profielen van patiënten (inclusief persoonlijkheidskenmerken) kunnen helpen bij het zo vroeg mogelijk detecteren van ernstig verlopende aandoeningen. Door chronische ziekten, die een grote belasting vormen voor ons zorgstelsel in een vroeg stadium – voordat irreversibele schade is aangericht – te identificeren en behandelen, kunnen langdurige, dure care processen worden voorkomen. Het gaat hier om *personalised* diagnose en behandeling van zowel risicofactoren als vroege manifestaties van de ziekte. (Vraag 081, 088, 090, 087, 086, 089, 083, 085, 096, 098, 094)
12. **Cognitie**, oftewel de mate waarin je optimaal gebruik kunt maken van je gezonde verstand. Bij veel ziektes blijkt dat de cognitie aangetast is en na behandeling niet meer terugkomt op het oorspronkelijke niveau, soms als restsymptoom van een ziekte, soms als gevolg van de behandeling. Kennis van hoe ziektes en de behandeling effect hebben op cognitie kan leiden tot een *personalised* behandeling die kan zorgen voor een betere uitkomstmaat op het gebied van cognitie, waardoor individuen maatschappelijk weer op hetzelfde niveau kunnen functioneren als daarvoor. (Vraag 081, 088, 089, 083, 085)

4.3 CONTEXT ORIËNTATIE

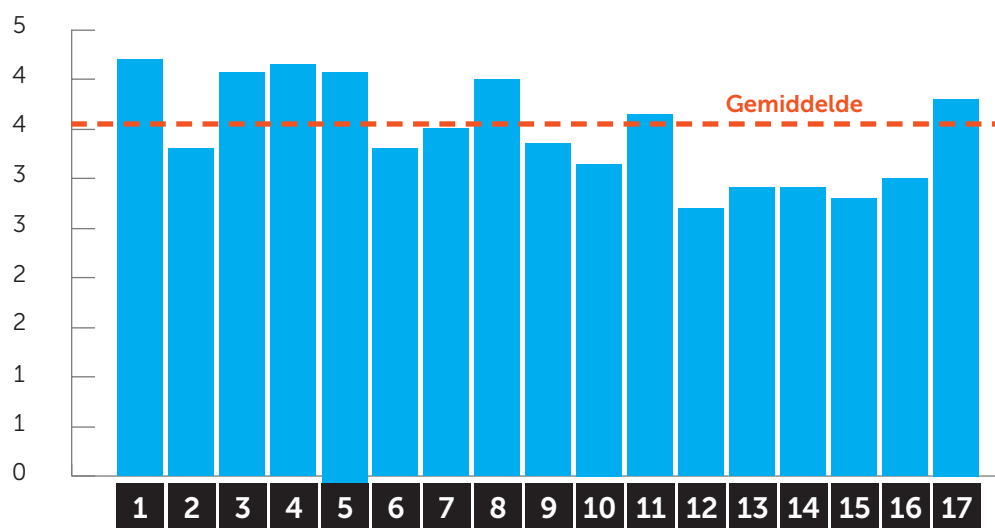
Er zijn veel verschillende persoonlijke, voorgeschiedenis-, *life style*, sociaaleconomische en omgevingsfactoren die van belang kunnen zijn bij een *personalised* behandeling. Hoe leiden ze tot ziekte of verergeren ze het beloop ervan en hoe kunnen ze dienen als doelwit van behandeling? Hieronder een paar thema's.

13. Het **microbioom** – de bacteriebevolking in je darmen – en **beïnvloeding van individuele gezondheid** door betere uitkomsten van ziekten. Boosdoeners of juist waardevolle vrienden; de mens is verweven met zijn microbioom, ze hebben elkaar nodig. Processen rondom de energievoorziening en het afweersysteem worden continu beïnvloed door het microbioom. Hoe meer verschillende bacteriën er in onze darmen of elders wonen, hoe beter dat vaak is voor onze gezondheid. En die variëteit kan van mens tot mens verschillen. Hoe kunnen we ons microbioom op een positieve manier beïnvloeden? Met voeding? Met poeptransplantaties? Wat werkt wel en wat werkt niet? (Vraag 086, 075, 080, 077)
14. Interventies op het **epigenoom** als doelwit van behandeling. Het epigenoom geeft instructies over het aflezen van DNA: waar moeten welke genen afgelezen worden en waar niet en hoeveel dan? Zo ontstaan er in ons lichaam allemaal verschillende cellen op basis van het zelfde erfelijk materiaal. Het epigenoom kan op basis van omgevingsinvloeden langdurig en zelfs tot in het nageslacht bijdragen aan de ontwikkeling van ziekten. Kennis van de individuele verschillen in het epigenoom, factoren die van invloed zijn op het epigenoom, en kennis hoe dit te moduleren kunnen helpen te komen tot *personalised* behandeling van ziekte met positieve uitkomsten (zie ook *personalised lifestyle interventies*). (Vraag 095, 098, 081, 101)

15. De effecten *van vroege gebeurtenissen ('early life events')* op de ontwikkeling en het latere beloop van ziekte. Voorbeelden van zulke vroeg trauma's zijn roken tijdens de zwangerschap, vroeggeboorte, vroege infectie, verwaarlozing en incest. Hoe deze te herkennen, waarom leiden ze tot latere aandoeningen en hoe beïnvloeden ze het beloop ervan en hoe kunnen de negatieve effecten ervan voorkomen worden? Dit raakt aan het epigenoom, maar is breder. (Vraag 080, 077, 072)
16. De invloed van *stress* op het ontstaan van ziekten, het ziektebeloop en de effectiviteit van de behandeling. En omgekeerd: hoe kun je biologische, immunologische en psychologische stressfactoren moduleren zodat de tolerantie/weerstand tegen ziekteontwikkeling vergroot wordt? Wat zijn hierbij de individuele factoren? Dit raakt aan epigenoom, maar is breder. (Vraag 073, 072, 080, 077)
17. Personalised *lifestyle interventies* voor betere behandeling van ziektes. *Lifestyle* factoren zijn onder andere roken, bewegen, voeding, gewicht, alcoholgebruik, etc. Deze zijn niet alleen van belang voor primaire preventie, oftewel het voorkómen of uitstellen van ziekte, maar beïnvloeden ook de effecten van behandeling van ziekte. Met name individuele interventies gericht op voeding, alcohol en roken kunnen bijdragen aan de effectiviteit van behandeling. (Vraag 075, 072, 084, 094)

5. DRAAGVLAK VOOR THEMA'S

Om het draagvlak voor de bovenstaande thema's te inventariseren is een enquête uitgevoerd onder stakeholders in het gezondheidsonderzoekdomein (fondsen, patiëntenorganisaties, bedrijven, kennisinstellingen en professionele organisaties). De *survey* is uitgestuurd naar ca. 60 personen, met het verzoek deze verder te verspreiden in de organisatie. In totaal zijn er 54 ingevulde vragenlijsten retour ontvangen. In de vragenlijst is gevraagd aan te geven op een schaal van 1 t/m 5 in hoeverre de respondent het thema relevant vindt voor Personalised Medicine. Hieruit blijkt dat de respons heel positief is (zie figuur 1). De score loopt van 3 tot 4,5 met een gemiddelde van ca. 4. Met andere woorden, alle thema's worden herkend en relevant tot zeer relevant bevonden. De methodologische thema's (eerste 5 in figuur 1) scoren het hoogst, hetgeen bevestigt dat dit om cruciale randvoorwaardelijke onderwerpen gaat. Conclusie is dat er voldoende draagvlak is voor alle thema's. De werkgroep raadt aan dat wanneer er subsidieoproepen komen, degenen met de hoogste score per oriëntatie als eerste wordt gekozen. Dat betekent bij thematische oriëntatie vroegdetectie (11) en herclassificering van ziekte in behandelbare kenmerken (9), en bij Context oriëntatie het thema lifestyle interventies (17).



- 1 Ontwikkelen van minimaal invasieve technieken
- 2 De revolutionaire genoom-editing technologie
- 3 Dosering, toedieningswijze en gebruik van geneesmiddelen
- 4 Patient *orchestrated care* betekent dat de patiënt aan het stuur
- 5 Van *big data* tot predictiemodellen
- 6 Identificeren van oorzaken en *personalised* behandeling van vermoeidheid en apathie bij chronische ziekten
- 7 *personalised* interventies van mechanistisch gekoppelde, ziektegebied overstijgende aandoeningen
- 8 Het immuunsysteem als doelwit van *personalised* behandeling
- 9 *Deep phenotyping*, de kern van *Personalised Medicine*
- 10 Reduceren van (over- en onder) gewicht
- 11 Vroegdetectie en *personalised* interventie van ernstig beloop van ziekte
- 12 Cognitie aangetast is en na behandeling
- 13 Het microbioom – de bacteriebevolking in je darmen – en beïnvloeding van individuele gezondheid
- 14 Interventies op het epigenoom als doelwit van behandeling
- 15 De effecten van vroege gebeurtenissen ‘*early life events*’ op de ontwikkeling
- 16 De invloed van *stress* op het ontstaan van ziekten
- 17 *Personalised lifestyle* interventies voor betere behandeling van ziektes

Figuur 1. Resultaten survey draagvlak 17 PM thema’s
Methodologische oriëntatie (1-5); Thematische oriëntatie (6-12); Context oriëntatie (13-17)

6. BENODIGDE INFRASTRUCTUUR

De ambities van de NWA-route kunnen alleen gerealiseerd worden wanneer deze ondersteund worden door een efficiënte en effectieve infrastructuur die het hele proces van *Personalised Medicine* onderzoek ondersteunt. Naast data, beelden en monsters betreft dit ook aspecten als logistiek, kwaliteitsborging en *ELSI* (*ethical, legal and social implications*). Versnippering van deze infrastructuur is de belangrijkste flessenhals in *Personalised Medicine* onderzoek.

Door de Kenniscoalitie¹ wordt aangegeven dat de helft van de extra investeringen nodig is voor versterking van talent, kennisbasis en faciliteiten voor onderzoek en innovatie om de draagkracht te vergroten. De andere helft komt dan ten goede aan *spankracht*, oftewel thematische portfolio’s voor specifieke wetenschappelijke, maatschappelijke en economische kansen en uitdagingen.

¹ Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), MKB-Nederland, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), de TO2 Federatie, Vereniging Hogescholen, VNO-NCW en Vereniging van Universiteiten (VSNU)

Met de concretisering van de Personalised Medicine route in thema's volgen we de splitsing van logistiek en inhoud (*draagkracht en spankracht*). Voor de financiering van Personalised Medicine gaan we uit van een aparte begroting van de logistiek en de inhoudelijke onderzoeken. Wij stellen voor een deel van het totale budget dat nodig is voor deze route Personalised Medicine niet via aanvragen uit te geven, maar jaarlijks te alloceren voor het opzetten en onderhouden van infrastructuur die nodig is voor onderzoek en innovatie. Hierbij kan gedacht worden aan systematische dataverzameling, logistiek en opslag van biomateriaal en andere *deep phenotyping data*, educatie van zorgprofessionals, voorlichting aan patiënten, versterking van aansluiting door universitair medische centra met topklinische en algemene ziekenhuizen. Voor deze logistiek en infrastructuur wordt nadrukkelijk samenwerking gezocht met de NWA-route *big data* (zie onder) voor wat betreft het *health* gedeelte. *Commit2Data* (die de Nederlandse digitale delta bijeenbrengt) laat in een recente verkenning zien hoe divers de mogelijkheden zijn voor *big data* en gezondheid². De thematische voorstellen sluiten aan en moeten gebruik gaan maken van de reeds bestaande en verder te ontwikkelen initiatieven en infrastructuur. Hierdoor kan efficiënt gebruikgemaakt worden van deze logistiek en kan men voortborduren op reeds opgedane ervaringen. Ook platforms die het mogelijk maken data uit verschillende bronnen te koppelen, en kennis en infrastructuur om *big data* te exploreren, zijn nodig om de projecten die op basis van deze route geïnitieerd worden te kunnen uitvoeren.

Een (onderzoeks)data-infrastructuur maakt de omgang met wetenschappelijke data makkelijker. De structuur is bedoeld om onderzoekers te ontlasten en optimaal gebruik te laten maken van de vele mogelijkheden die IC-technologie het onderzoek kan bieden. Een infrastructuur omvat niet alleen technische voorzieningen, maar bijvoorbeeld ook een online catalogus van monsters in een biobank, een standaardmethode waarop data uit een EPD beschikbaar wordt gemaakt, privacyrichtlijnen of een handleiding waarin wordt uitgewerkt hoe onderzoekers het best met data om kunnen gaan (*data stewardship*). Interactie tussen onderzoekers en onderzoek infrastructuur is van essentieel belang en vindt onder andere plaats in de vorm van trainingsprogramma's, actieve helpdeskfunctionaliteit en opleidingen.

De omgang met data door onderzoekers gaat over hoe data worden geregistreerd, verwerkt, geanalyseerd, gearchiveerd en gedeeld. De kwaliteit van de data en het op de juiste wijze verzamelen en hergebruiken ervan moet *FAIR* (*Findable, Accessible, Interoperable en Reusable*) en *FACT* (*Fairness, Accuracy, Confidentiality, Transparency*) zijn, waarbij de privacy van de patiënt gewaarborgd wordt. Dit is relevant voor alle soorten van data: van patiëntdata (*wearables*, e.d.), huisartsen (HIS), ziekenhuizen, tot en met onderzoeksdata. Voor het laatste is een handleiding voor *datastewardship* opgesteld, *Handbook for Adequate Natural Data Stewardship (HANDS)*, op initiatief van de NFU (2015).

Er zijn een aantal – deels overlappende – data- en infrastructuurinitiatieven die relevant zijn voor Personalised Medicine:

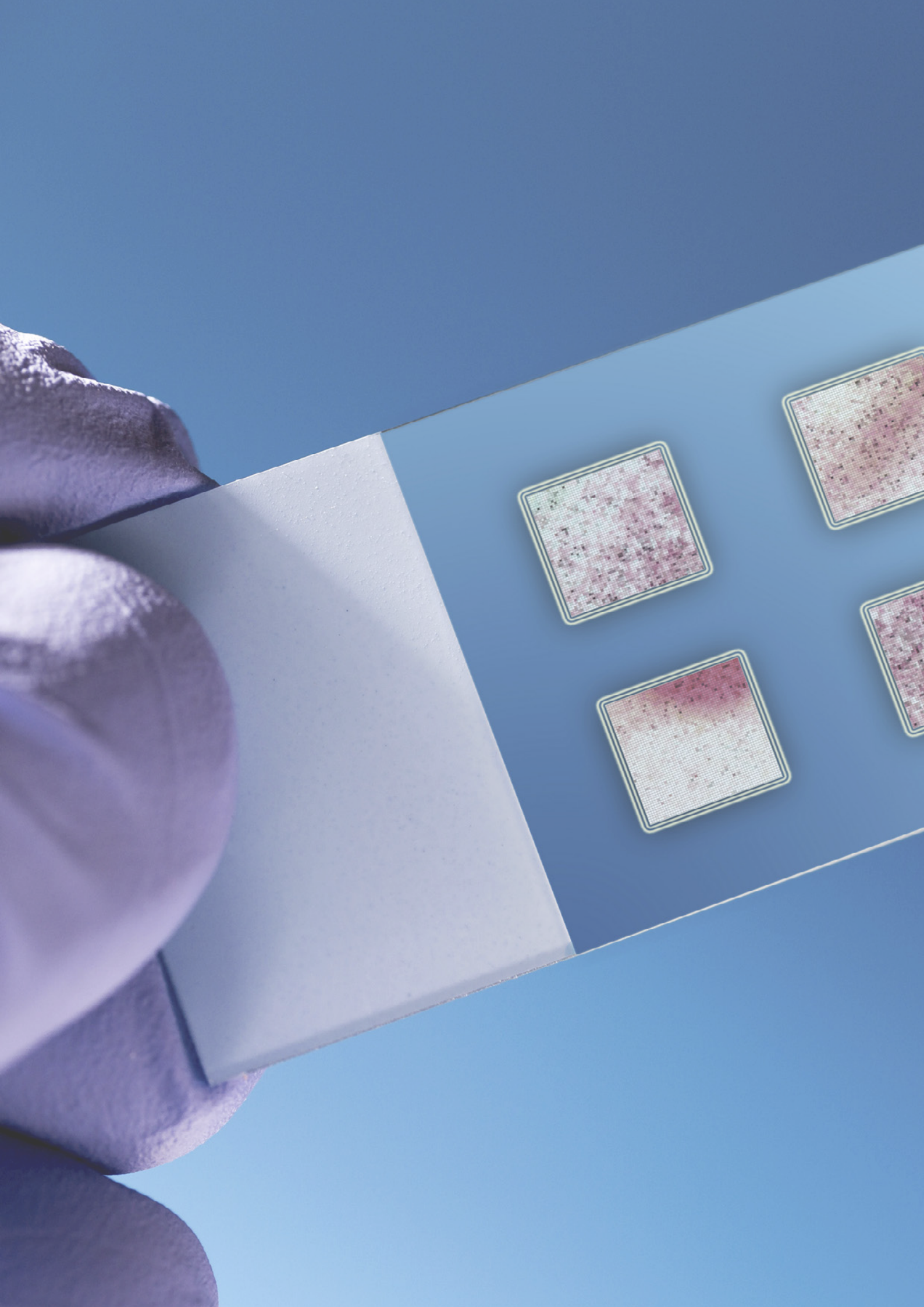
- *Data4lifesciences* werkt aan de realisatie van een geïntegreerde onderzoeksdata-infrastructuur in, voor, door en tussen de umc's en hun partners. In *Data4lifesciences* werken de umc's samen met landelijke programma's en organisaties als TraIT, BBMRI-NL, *Dutch Techcentre for Life sciences (DTL)*, Mondriaan en SURF;
- Vanuit de umc's is het Parelsnoer initiatief (PSI) opgezet, nu onderdeel van BBMRI-NL. In de voorgaande jaren is deze infrastructuur succesvol aangelegd voor een aantal ziektebeelden; PSI heeft gewerkt aan een aantal lastige punten, zoals een breed *informed consent*,

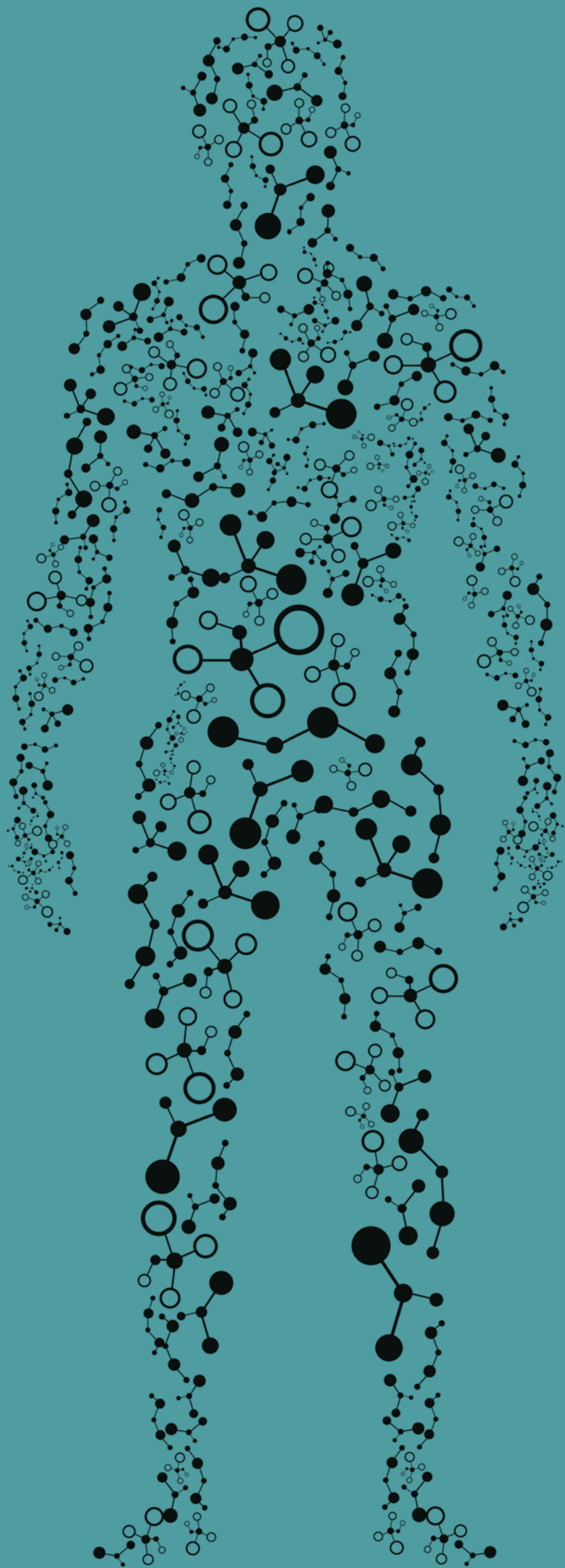
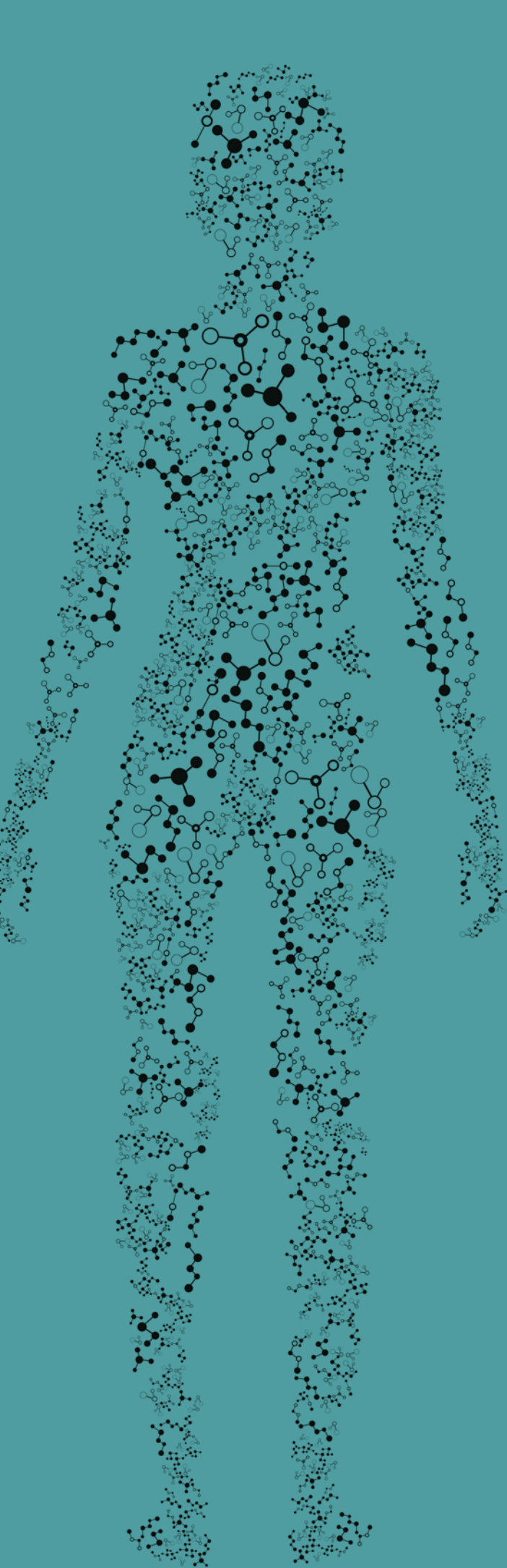
²Commit2Data4Health – Think Big, Data voor gezondheid; juli 2017

afspraken rond datagebruik, wijze van dataverzameling en opslag. Hiervan kan geleerd worden wat is gelukt en wat moeilijk realiseerbaar is. En voor wat betreft de vier speerpunten (longziekten, psychiatrie, hart- en vaatziekten en oncologie) is het plan daadwerkelijk aan te sluiten als 'parels' met bestaande cohorten;

- Via DTL zijn naast de biobanken (BBMRI-NL) en bioinformatica (ELIXIR-NL) nog een aantal relevante grote onderzoek-infrastructuren van de KNAW en NWO aangesloten, zoals bijvoorbeeld:
 - M3 Molecuul, Mens en Maatschappij, een interdisciplinaire data-infrastructuur voor populatieonderzoek, van molecuul naar maatschappij en terug';
 - ISBE: *Infrastructure Systems Biology Europe*;
 - *The Mouse Clinic for Cancer and Aging* (MCCA);
 - MRI en cognitie;
 - MRUM: *The Metabolic Research Unit* Maastricht, NL-Biolmaging AM; X-omics: een cluster van geavanceerde *life sciences research* faciliteiten;
 - NL-OPENSREEN: een stoffen (*compound*) bibliotheek die tienduizenden stoffen bevat plus de faciliteiten om de biologische impact snel en efficiënt te testen;
- Ook buiten de academische wereld zijn er (data-)infrastructuur initiatieven die relevant zijn voor Personalised Medicine. Santeon is een ziekenhuisgroep waarbinnen zeven topklinische ziekenhuizen open samenwerken met als doel de medische zorg te verbeteren door continue vernieuwing. Ze hebben de *Value-Based Health Care* methode (VBHC-methode) ontwikkeld, waarin artsen en behandelteams van de zeven ziekenhuizen structureel samen leren, verbeteren en verbeterpunten implementeren in de eigen ziekenhuizen. Bijvoorbeeld welke medicatie het meest effectief is bij een bepaalde diagnose of combinatie van aandoeningen met behulp van de Santeon Farmadatabase. Hiermee ontstaat er zicht op de meest effectieve behandeling met medicatie en vermindert de variabiliteit in het voorschrijven van medicatie tussen de Santeon ziekenhuizen. De database kan ook gebruikt worden als gegevensbron voor allerlei onderzoeksvragen. De beste resultaten worden overgenomen en als standaard geïmplementeerd.

Om alle data-infrastructuur initiatieven via een duidelijke visie en *roadmap* bijeen te brengen tot een verbindende nationale infrastructuur voor Personalised Medicine is de '*Health Research Infrastructure*' (*Health-RI*) in de steigers gezet. Het ligt in de bedoeling dat *Health-RI* deze infrastructuur organiseert en een praktische invulling geeft aan het *Open Science* beleid in Nederland door kennis en onderzoeksgegevens optimaal toegankelijk te maken voor onderzoek. *Health-RI* is een gezamenlijk initiatief van DTL, ELIXIR-NL, BBMRI-NL, EATRIS-NL, NFU en *Health~Holland*, ondersteund door een grote groep *stakeholders* in het gezondheidsdomein. De NWA-route Personalised Medicine ondersteunt de intenties van *Health-RI*.





7. FINANCIERING

De NWA beoogt 1 miljard euro per jaar aan overheidsinvesteringen extra te krijgen. Gezien het grote belang van Personalised Medicine – in het Regeerakkoord wordt vermeld dat Personalised Medicine een manier is om tot kostenbeheersing van medicijnen en zorgmiddelen te komen en met 21 van de 140 gestelde vragen (ca.15%) – is een bedrag van € 150 miljoen per jaar hiervan voor Personalised Medicine (naar rato) passend. Uiteraard met als enige voorbehoud dat er momenteel geen zekerheid is over toekenning van die benodigde 1 miljard euro. Dat gezegd hebbende, stellen we de volgende onderverdeling voor, waarbij er in totaal jaarlijks ca. € 200 miljoen daadwerkelijk aan Personalised Medicine beschikbaar komt:

- € 100 miljoen voor thematische aanvragen, met als randvoorwaarde aan te sluiten en gebruik te maken van Nederlandse infrastructuurinitiatieven.
- Aanvulling door maatschappelijke *stakeholders* en *private* investeerders, zodat voor de thematische vernieuwing € 150 miljoen per jaar beschikbaar komt, en aansluiting op de markt gewaarborgd is.
- € 25 miljoen alloceren voor het beschikbaar komen van betrouwbare data en het ontwikkelen van expertise en kennis op het terrein van educatie van zorgprofessionals, voorlichting aan patiënten, versterking van aansluiting universitair medische centra met topklinische- en algemene ziekenhuizen en eerste lijn (niet via competitieve aanvragen).
- € 25 miljoen alloceren voor *Health Technology Assessment* en implementatie (inclusief kosten-baten).

Bovendien:

NWO investeert momenteel substantieel in infrastructuur voor *health science* (tweemaal € 45 miljoen) en dit bedrag wordt nog aangevuld vanuit het *Netherlands eScience Center* ten behoeve van de route *big data* en infrastructuur met een focus op de *life sciences*. Alle thematische aanvragen dienen aan te sluiten op deze door te ontwikkelen infrastructuren.

NB: In het Regeerakkoord wordt aangegeven dat er tweemaal € 200 miljoen structureel beschikbaar komt voor onderzoek. Daarnaast wordt aangegeven dat er de komende kabinetsperiode tweemaal € 50 miljoen incidenteel voor onderzoeks-infrastructuur beschikbaar komt.

De aard en omvang van de thema's vergen zoals gezegd schaal, kwaliteit en langere looptijden. We stellen voor dat zich rondom de thema's een consortium vormt, waarbij ook de samenwerking met (meerdere) bedrijven georganiseerd wordt, om die kwaliteit en schaal te realiseren. Het is van belang samen te werken, en eventuele competitie binnen de consortia tot een minimum te beperken. Het is de bedoeling dat de financiering gebruikt gaat worden voor initiatieven waar de samenhang en gemeenschappelijkheid aanwezig is. Multidisciplinariteit klinkt logisch, maar is in onderzoek geen vanzelfsprekendheid. De *milestones* die zullen worden opgelegd, kunnen gebruikt worden om de randvoorwaarden te realiseren, tijdig bij te sturen of te stoppen. Om de belofte van Personalised Medicine mogelijk te maken moet er ruimte komen voor risicovolle en '*out of the box*' ideeën die met voldoende kritische massa worden aangepakt.

8. LINKS MET ANDERE NWA-ROUTES DIE INVLOED HEBBEN OP PERSONALISED MEDICINE

- Route Gezondheidszorgonderzoek, Preventie en Behandeling: een nieuwe kijk op gezondheid, met aandacht voor verschillen tussen mensen en een betere aansluiting bij hun persoonlijke beleving, is noodzakelijk om de zorg toekomstbestendig te maken;
- Route Regeneratieve Geneeskunde is erop gericht nieuwe behandelingen te ontwikkelen die slim gebruikmaken van het zelfherstellend vermogen van ons lichaam. Deze behandelingen zijn erop gericht om op een duurzame manier en zonder bijwerkingen cellen, weefsels en orgaanfuncties te repareren, vervangen of herstellen na schade door ziekte of letsel;
- Route Waardecreatie door verantwoorde toegang tot en gebruik van *big data*: de impact van de explosief groeiende hoeveelheid en diversiteit van gegevensbestanden – *big data* – is zichtbaar in alle sectoren van de samenleving. Van het automatisch detecteren van cybercriminaliteit tot aan het verbeteren van de efficiëntie van de gezondheidszorg: in vrijwel alle facetten van de wetenschap, economie en maatschappij groeit de impact van grootschalige gegevensbestanden. *Big data* is niet alleen 'veel data'; het betekent ook nieuwe combinaties van data en continue stromen van gegevens, die nieuwe eisen stellen aan infrastructuur en technieken, aan mensen die met deze data werkenden aan de samenleving die ze implementeert. De revolutionaire kracht van *big data* ligt in het combineren van een veelheid aan verschillende gegevens. Dit lukt alleen als databestanden open en toegankelijk zijn. Dat betekent echter wel dat we verantwoord met deze gegevens moeten omgaan. Het doel voor het komende decennium is daarom het ontwikkelen van de juiste instrumenten en infrastructuur voor verantwoorde toegang en gebruik van *big data* en daarmee waarde te creëren in economische, maatschappelijke en wetenschappelijke domeinen;
- Route Meten en detecteren, altijd, alles en overall: door meten tot weten. Onder dat motto groeit onze behoefte aan detailinformatie. Die groei stelt echter eisen aan de interpretatie van meetgegevens en aan communicatie, perceptie en eigendom van meetresultaten. Metingen aan complexe systemen en de integratie van verschillende meetgegevens worden steeds belangrijker. Daarnaast willen we veranderingen in meetgegevens beter en sneller kunnen identificeren, om daarmee de overgang van curatief of reactief handelen naar preventief of proactief handelen mogelijk te maken. Deze route is relevant voor *Value Based Healthcare (VHBC)*, waar meer complexe patiëntuitkomsten centraal staan dan procesuitkomsten.

9. LINKS MET ANDERE KENNISAGENDA'S

De concretisering van de Personalised Medicine route sluit aan bij en maakt gebruik van plannen en ideeën van vele andere relevante partijen in het gezondheidsdomein. Er is veel geschreven, geprioriteerd en iedere partij geeft daar op eigen wijze, en in de geest van de NWA en de Kenniscoalitie vorm aan. Een aantal van die initiatieven kan hier niet onbenoemd blijven:

- De plannen van de vier discipline's – oncologie, hart- en vaatziekten, longziekten en psychiatrie – waar Personalised Medicine expliciet beschreven wordt³;

³ Lungs lasting a lifetime: Predictive, Preventive, Personalized, Participatory for more Oxygen(P4O2) Nationaal Programma Longonderzoek 2017; De juiste behandeling op het juiste moment Onderzoekagenda GGz, 2016

- ZonMw heeft een deelprogramma Personalised Medicine in uitvoering dat valt onder het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. Dit deelprogramma bevat vooralsnog de volgende rondes;
 - *Onderzoeksprogramma Personalised Medicine: het in kaart brengen van het menselijk genoom wordt steeds gemakkelijker door de snelle ontwikkeling van DNA-sequence technieken. Whole genome sequencing biedt een enorm potentieel voor de toepassing van Personalised Medicine binnen Nederlandse gezondheidszorg. Binnen dit programma wordt ook gewerkt aan randvoorwaarden voor doelmatige implementatie zoals het ontwikkelen van werkwijzers voor het verzamelen van data wat betreft genome sequencing, het installeren van een service-desk waar onderzoekers en beleidsmakers terecht kunnen voor ethische en juridische vraagstukken, een onderzoeksconsortium dat normatieve kaders ontwikkeld voor genome sequencing onderzoek. Educatie richting zorgprofessional en voorlichting voor patiënten en het ontwikkelen van methodologie om de waarde van voorspellende tests (zoals genome sequencing) te bepalen/ beoordelen.*
 - *Internationale ronde voor behandeling op maat bij immuungemedieerde inflammatoire musculoskeletale aandoeningen: om behandeling op maat mogelijk te maken, zijn gegevens nodig over zoveel mogelijk patiënten. Nederland en Canada beschikken over vergelijkbare patiënten cohorten en hebben excellente reumaonderzoekers. Het bij elkaar brengen van cohorten en onderzoeksexpertise in één netwerk betekent een enorme stap in de ontwikkeling van Personalised Medicine.*
 - *Ontwikkeling voorspellende diagnostiek: deze subsidieronde is gericht op het ontwikkelen van voorspellende diagnostische tools die gerichtere inzet van bestaande dure geneesmiddelen realiseren en daardoor leiden tot minder over- en onderbehandeling.*
- *Health~Holland (vanuit de Topsectoren) met als doel een gezondheidszorg van de toekomst die zorgdraagt voor vitaal functionerende burgers in een gezonde economie. Die gezondheidszorg voorspelt vroegtijdig risico's (predictief) om burgers persoonlijk te helpen om naar vermogen hun gezondheid zelf extramuraal te managen (participatief) en zodoende ziekte en gebrek zo mogelijk te voorkomen (preventief) en waar nodig te genezen (curatief). De Kennis en Innovatieagenda 2018-2021 van Health~Holland richt zich daarbij vooral op Publiek private samenwerking rondom een aantal technologische ontwikkelingen (10 roadmaps) die aansluiten bij de NWA. Elk van die technologische prioriteiten is in principe cross sectoraal en dus ook ziekte-overstijgend te gebruiken zoals de Personalised Medicine thema's.*
 - *Molecular diagnostics*
 - *Maintain health and functioning*
 - *Maximise effect, minimise burden*
 - *Manage health and disease extramurally*
 - *Imaging & image-guided therapies*
 - *Homecare & self-management*
 - *Regenerative medicine*
 - *Pharmacotherapy*
 - *One health*
 - *Specialised nutrition, health & disease*
 - *HTA, individual functioning & quality of life*
 - *Enabling technologies & infrastructure*
 - *Global health, emerging diseases in emerging markets*

- Gezondheidsfondsen, zoals KWF Kankerbestrijding, Hartstichting, Reumafonds, maar evenzo goed de fondsen die kleinere patiëntpopulaties vertegenwoordigen en die samen optrekken met ZonMw. Voorbeelden zijn:
 - Vanuit het Alpe d'HuZes/KWF fonds wordt onderzoek naar Behandeling op maat (Personalised Medicine, *precision medicine*) gefinancierd waarbij kankerpatiënten op basis van de biologische kenmerken van hun tumor (bijv. DNA-afwijkingen) een individuele behandeling krijgen aangemeten. Zo krijgen zij de behandeling met de meeste kans van slagen.
- De overheid wil de brede toepassing van effectieve zorginnovaties versnellen. De 'Health Deals' tussen overheid en (private) partners zijn bedoeld die zorginnovaties verder op weg te helpen. Er zijn er nu drie afgesloten, waarvan twee relevant voor Personalised Medicine:
 - *Health Deal* voor beslisondersteuning in de oncologie: hier wordt uitgezocht waaraan IT-systemen moeten voldoen om in de oncologische zorg gebruikt te worden. Deze systemen zijn er om artsen en patiënten te ondersteunen in het maken van de beste keuze voor een oncologische behandeling.
 - *Health Deal* voor excellente pijnzorg chronische pijnpatiënten: het doel hiervan is het verbeteren van de behandeling van chronische pijnpatiënten door het invoeren van de nieuwe zorgstandaard chronische pijn. Dit moet leiden tot hogere gezondheidswinst voor deze patiënten. En 20% lagere zorgkosten, schadelast en maatschappelijke kosten.
- Het ministerie van VWS is een belangrijke stakeholder en ziet het belang van Personalised Medicine. Ter voorbereiding op aankomende implementatie heeft het ministerie het RIVM een onderzoek laten uitvoeren naar mogelijke hindernissen bij de toepassing van Personalised Medicine in de praktijk.

Veel van de vraagstukken waarvoor we staan binnen Personalised Medicine zijn niet uniek voor Nederland. Het is daarom zinvol internationaal samen te werken binnen Europese en wereldwijde samenwerkingsverbanden.

Ten slotte: de impact van de NWA is nu al groot. Veel organisaties houden rekening met de vragen die leven in de maatschappij en richten hun onderzoek(sfinanciering) ernaar in. Maar de grootste effecten zullen er zijn als onderzoekers zelf de NWA-vragen als leidend voor hun werk gaan zien. En niet alleen als 'maatschappelijke verantwoording' van hun onderzoek, maar als concreet streven om de maatschappelijke vragen verder te helpen beantwoorden.

COLOFON

De Kennisagenda Personalised Medicine is een nadere uitwerking van thema's en vragen uit de Nationale Wetenschapsagenda (NWA). Deze Kennisagenda is vanuit een sterke verwevenheid tussen onderzoek, onderwijs en zorg opgesteld. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en ZonMw hebben dit proces geïnitieerd en gefaciliteerd.

Redactie

Prof. Dr. Stefan Sleijfer, boegbeeld namens de NFU

Drs. Ilse Custers, trekker namens ZonMw

Dr. Jeroen Hasselaar, ondersteuning namens NFU

Dr. Ingeborg Meijer, tekstschrijver

Met dank aan

Prof. Dr. Peter Sterk (longziekten, AMC; vervanger van Prof. Dr. Dirkje Postma)

Prof. Dr. Dirk Jan Duncker (cardiologie, Erasmus MC)

Prof. Dr. Iris Sommer (psychiatrie, UMCG)

Vele betrokkenen uit het veld van Personalised Medicine, die deelnamen aan een ronde van digitale raadpleging en aan een routeworkshop.

Ontwerp en beeldredactie

Dimitri Mau-Asam (Dimardesign BNO)

Druk

Drukkerij Badoux Houten

Meer informatie

www.wetenschapsagenda.nl

www.zonmw.nl

www.nfu.nl

Maart 2018

NFU-18.2847



001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
011	012	013	014	015	016	017	018	019	020
021	022	023	024	025	026	027	028	029	030
031	032	033	034	035	036	037	038	039	040
041	042	043	044	045	046	047	048	049	050
051	052	053	054	055	056	057	058	059	060
061	062	063	064	065	066	067	068	069	070
071	072	073	074	075	076	077	078	079	080
081	082	083	084	085	086	087	088	089	090
091	092	093	094	095	096	097	098	099	100
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
131	132	133	134	135	136	137	138	139	140