

Georg Marckmann

Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

# Personalisierte Medizin – Chancen und Herausforderungen für das Gesundheitswesen

Mitgliederversammlung des  
Verbandes der Ersatzkassen e.V. (vdek)

Berlin, 18. Dezember 2012





Kein durch die Bezeichnung (analytisch) scharf abgrenzbarer Bereich  
⇒ Gegenstand??

### Arbeitsdefinition:

*Die personalisierte Medizin (PM) versucht, (v.a. molekularbiologische) individuelle Faktoren zu identifizieren, mit denen sich Erkrankungswahrscheinlichkeiten und Wirkungen von Behandlungsverfahren besser vorhersagen lassen.*

### Zielsetzung:

*Besser auf das Individuum zugeschnittene Prävention, Diagnostik, Prognostik & Therapie*

De facto: Patientensubgruppen ⇒ **Stratifizierende Medizin**

⇒ Eigentlich kein neues Paradigma, sondern ein *altes* Paradigma mit neuen methodischen und damit erweiterten Möglichkeiten!



## Methodische Herausforderungen

- Nicht klar definierter, unscharf begrenzter & sehr (!) heterogener Problembereich
  - ⇒ *Individuelle Anpassung der Überlegungen erforderlich*
- Frühes Entwicklungsstadium, Visionen, aber noch keine breite Anwendung in der Praxis
  - ⇒ *Antizipierende Folgenabschätzung*
- „Modeparadigma“ („Hype“)
  - ⇒ *Realistische Einschätzung der Möglichkeiten der PM erforderlich*
  - ⇒ *Erste Annäherung an ethische Herausforderungen der PM*
  - ⇒ *Viele ethische Fragen sind nicht für PM spezifisch!*



### Die Standard-Kritik:

- Die personalisierte Medizin ist ein „Etiketten-Schwindel“, da die Entwicklung nicht hält, was der Name verspricht.
- ⇒ „*Personalisierte* Medizin ist keine *persönlichere* Medizin“
- Es handelt sich um eine vor allem von ökonomischen Interessen der Industrie getriebene Entwicklung, die in ihrem Potenzial vollkommen überschätzt wird.
- ⇒ „*False hopes*“



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

VOL. 366 NO. 10

## Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

- ⇒ Große genetische Variabilität innerhalb *eines* Tumors
- ⇒ Einzelne Tumorbiopsie möglicherweise nicht repräsentativ für die „Landschaft“ genetischer Veränderungen im Tumor
- ⇒ Genetisches Profil mit günstiger und ungünstiger Prognose in verschiedenen Regionen des selben Tumors!
- ⇒ Große Herausforderungen für die personalisierte Medizin



## Die Standard-Kritik:

- Die personalisierte Medizin ist ein „Etiketten-Schwindel“, da die Entwicklung nicht hält, was der Name verspricht
- ⇒ „*Personalisierte* Medizin ist keine *persönlichere* Medizin“
- Es handelt sich um eine vor allem von ökonomischen Interessen der Industrie getriebene Entwicklung, die in ihrem Potenzial völlig überschätzt wird
- ⇒ „*False hopes*“

## Darüber hinaus erforderlich:

- Analyse der ethischen Implikationen der *tatsächlichen* Entwicklungen im Bereich der personalisierten Medizin
- ⇒ weniger plakativ, aber: konkretere & eher handlungsrelevante Ergebnisse!



Grundgedanke der PM: konzeptionell überzeugend

- ⇒ Wenn die PM (*nachweislich!*) die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Effizienz der Versorgung verbessert, dann ist die Förderung der PM *ethisch geboten!*
- ⇒ Kernproblem: Diskrepanz zwischen plausiblen Konzept und bislang begrenztem Erfolg!
  - Imatinib bei CML, Trastuzumab beim Mamma-CA, sonst geringer Vorteil für kleine Patientensubgruppen
- ⇒ Ursachen u.a. multiple genetische Veränderungen mit komplexen Signalprozessen, variable Reaktionsmöglichkeiten der Tumoren ⇒ Resistenzentwicklung [Ludwig ZEFQ 2012]
- ⇒ Untersuchung der ethischen, rechtlichen, sozialen & ökonomischen Implikationen der PM
- ⇒ Ziel: ethisch vertretbare *Gestaltung* der PM-Entwicklung



		Handlungsfelder personalisierter Medizin		
		Forschung	Anwendung	
			Prädiktion/Prävention	Therapie
Problemfelder	individual-ethische	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informed Consent für add-on-studies</li> <li>• Informationelle Selbstbestimmung</li> <li>• Datenschutz / -Sicherheit (Biobanken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umgang mit prädiktiver Information?</li> <li>• Informationelle Selbstbestimmung</li> <li>• Zuschreibung von individueller Gesundheitsverantwortung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Risiken durch unzureichende Testung?</li> <li>• Datenschutz/ -Sicherheit</li> <li>• (Informationelle Selbstbestimmung)</li> </ul>
	sozial-ethische	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allokation von Forschungsressourcen</li> <li>• Studiendesign (relevante Outcomes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskriminierung „schlechter Risiken“</li> <li>• (Zugangs-/Verteilungsgerechtigkeit)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Kosten? =&gt; Zugangs-/Verteilungsgerechtigkeit</li> <li>• (Diskriminierung)</li> </ul>

Marckmann & Schleidgen 2012



Biomarkerbasierte, stratifizierende *Therapie*: v.a. **gerechtigkeitsethische** Fragen  $\Rightarrow$  4 Ebenen

Ebene	Bereich	Erläuterung
1	<b>Allokation</b> von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	<b>Distribution</b> der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	<b>Indirekte Folgen</b>	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin



## 4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

Ebene	Bereich	Erläuterung
1	<b>Allokation</b> von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	<b>Distribution</b> der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	<b>Indirekte Folgen</b>	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin



## Ebene 1: Ressourcen-Allokation *in die* PM (vs. andere Ansätze)

- Hohe öffentliche und privat-wirtschaftliche Investitionen in PM ⇒ *implizite* Prioritätensetzung mit erheblichen *ökonomischen* Folgen!!
- ⇒ Kernfrage: PM = richtige Prioritäten?
  - Orientiert an prioritären Gesundheitsbedürfnissen der Bevölkerung?
  - Höherer Zugewinn an Gesundheit bei Investition in andere Methoden?
  - Gefahr des biologisch-genetischen Reduktionismus
- ⇒ Derzeit kaum abschätzbar, Erfolge bislang eher begrenzt

## Policy-Optionen:

- (1) Explizite Prioritätensetzung bei öffentlichen Förderprogrammen
  - Versorgungsbedarf in einer alternden Gesellschaft (chronische Erkrankungen, Multimorbidität)
  - Potenzial zur Verbesserung des Gesundheitszustand
  - Effizienz (antizipativ abschätzbar?)
- (2) Anreize für Unternehmen zur Investition in prioritären Versorgungsbereichen



## Ebene 2: Ressourcen-Allokation *innerhalb* der PM

- Investitionen in profitablen Bereichen  $\Rightarrow$  Vernachlässigung von Populationen mit seltenem(genetischem) Profil  $\Rightarrow$  „**orphan-populations**“
- Vernachlässigung von vulnerablen, derzeit schon benachteiligten Subpopulationen
- Vernachlässigung der Forschung bei Patientensubgruppen außerhalb der PM  $\Rightarrow$  **erhöhte Risiken durch unzureichend getestete Interventionen**

## Policy-Optionen

- **Anreize für privatwirtschaftliche Investitionen in „orphan-populations“ (vgl. aktuelle orphan drug Regulierung)**
- **Öffentliche Forschungs-Investitionen steigern**
- **Problem: zunehmende Anzahl von „orphan drugs“  $\Rightarrow$  steigende Kosten für öffentliche Hand!**



## 4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

Ebene	Bereich	Erläuterung
1	<b>Allokation</b> von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	<b>Distribution</b> der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	<b>Indirekte Folgen</b>	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin



Gerechtigkeithethische Forderung: Allgemeiner & gleicher Zugang zur individualisierten Medizin

Kernfrage: *Wird die Versorgung der Patienten durch die PM günstiger oder teurer?*

Optimistisches Szenario: *Kosteneinsparung* durch gezieltere Therapie mit höherer Effektivität und weniger Nebenwirkungen

Pessimistisches Szenario: *Kostensteigerungen* durch zusätzliche Diagnostik, hohe Kosten für Entwicklung & Produktion von Nischen-Medikamenten

*Kostensteigerungen* ⇒ eingeschränkter Zugang für weniger zahlungskräftige/schlechter versicherte Patienten  
⇒ Schaffung neuer & Verstärkung bestehender Ungleichheiten (national und global!)



**Kosten-Nutzen-Verhältnis** hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Größe der Zielgruppe
  - Anzahl & Kosten der Biomarker-Tests (Test-Strategie)
  - Wahrscheinlichkeit einer durch die Diagnostik veränderten Behandlungsentscheidung
  - Kosten-Impact der geänderten Behandlungsentscheidung
- ⇒ Kosten-Nutzenverhältnis variiert erheblich! (Wong et al. 2010)
- ⇒ Jeweils individuelle Beurteilung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses für jede PM-Strategie
- ⇒ **Gestaltung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses!**

Herausforderungen (z.B. in der Onkologie):

- geringer Zugewinn an QALYs ⇒ schlechte Kosteneffektivität (HER-2 & Trastuzumab: \$125.000/QALY [Elkin et al. 2004])
- ⇒ Rechtfertigt der (kleine) Nutzengewinn (am Lebensende) die hohen Kosten?



Kosten-Nutzen-Bewertung setzt **valide Nutzen-Bewertung** voraus

Zum Zeitpunkt der Zulassung: Nutzenpotenzial unter Routinebedingungen häufig nicht/schwer abschätzbar

- Zulassungsstudien: Wirksamkeit („efficacy“) unter Idealbedingungen
  - Selektives, nicht-repräsentatives Studienkollektiv
  - Surrogat-Endpunkte statt patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, Lebensqualität)
  - Kein Vergleich mit der etablierten Standard-Therapie („head-to-head-Vergleich)
  - Unvollständige Datentransparenz (Reporting- & Publication Bias)
- ⇒ **Voraussetzungen für eine (bedarfs-)gerechte Allokation & Distribution sind häufig nicht gegeben!**



## Policy-Optionen

### (1) Zunächst: Nutzenbewertung verbessern

- Unabhängige, öffentlich finanzierte klinische Studien nach Zulassung (patientenrelevante Outcomes)
- Angemessene Studiendesigns für biomarkerbasierte Therapien
- Kostendeckung (zunächst) nur im Rahmen der klinischen Studie („coverage with evidence development“)

### (2) Dann: *Kosten-Nutzen-Bewertung*

- Preisverhandlungen mit pharmazeutischer Industrie
- Leistungseinschränkungen bei geringem Nutzengewinn zu hohen Zusatzkosten ethisch vertretbar
- Ziel: wirkliche Innovationen stehen allen GKV-Versicherten zur Verfügung, „Schein-Innovationen“ werden ausgeschlossen

Problem: Bislang kein offener politischer Diskurs über die Grenzen der solidarischen Gesundheitsversorgung!



## 4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

Ebene	Bereich	Erläuterung
1	<b>Allokation</b> von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	<b>Distribution</b> der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	<b>Indirekte Folgen</b>	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin



Benachteiligung von Patientengruppen durch *sekundäre* Informationen der PM zu

- Erkrankungsrisiken, Prognose, Wirksamkeit von Behandlungen
- Kategorisierung: „good responder“ ↔ „non-responder“, „schwer zu behandeln“

Gerechtigkeitsethisch relevante Konsequenzen:

- ⇒ Erschwerter Zugang zu medizinischer Versorgung
- ⇒ Erschwerter Zugang zu Krankenversicherungen/höhere Prämien
- ⇒ Benachteiligung in anderen Bereichen (z.B. Arbeitsstellen)
- ⇒ Gesellschaftliche Stigmatisierung von Subpopulationen

Policy-Optionen

- ⇒ Restriktive Regulierung des Zugangs zu sensibler (genetischer) Information (z.B. nur Arzt & Patient, Patient kontrolliert Zugang)
- ⇒ Informed Consent bei Testung: Information über Risiken



Potenzial der biomarkerbasierten, stratifizierenden Medizin nicht abschließend abschätzbar

- plausibles Konzept, aber bislang begrenzte Erfolge durch biologische Komplexität ⇒ keine zu hohen Erwartungen an PM, *alternative Ansätze nicht vernachlässigen!*
- ⇒ zentrale Aufgabe: (vom Hersteller unabhängige) **Nutzenbewertung** (⇒ angemessene Studienformen entwickeln)
- ⇒ (1) *Schutz der Patienten* vor Scheininnovationen & unzureichend getestete Interventionen
- ⇒ (2) *Steuerung der Entwicklung*: klar definierte Erwartungen an die Hersteller
- ⇒ (3) *Kontrolle der Kosten* („Schutz des Systems“) durch nutzenbasierte Preisverhandlungen bzw. Preisfestsetzungen
- Plus: *Angemessene Versorgungsstrukturen & -prozesse* für verantwortlichen Einsatz der zielgerichteten Therapien
  - unabhängige, evidenzbasierte Information für Ärzte & patienten, Qualifikation der Ärzte im Umgang mit den neuen Verfahren



Ich danke

- *Ihnen* für Ihre Aufmerksamkeit
- *den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter* des BMBF-Forschungsverbunds „Individualisierte Gesundheitsversorgung“ für inhaltlichen Input
  - Sebastian Schleidgen (Ethik)
  - Elisabeth Meyer/Wolf Rogowski (Ökonomie)
  - Simone von Hardenberg/Nikola Wilman (Recht)
- *dem BMBF* für die finanzielle Förderung des Verbunds

Info Forschungsverbund: [www.igv-ethik.de](http://www.igv-ethik.de)

Folien: [www.dermedizinethiker.de/](http://www.dermedizinethiker.de/)

Kontakt: [marckmann@lmu.de](mailto:marckmann@lmu.de)