

Georg Marckmann
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

Personalisierte Medizin – neues Paradigma mit alten ethischen Herausforderungen?

Workshop „Personalised Medicine“
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina

Berlin, 10. November 2011





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

Arbeitsdefinition:

Die personalisierte (bzw. individualisierte) Medizin 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 \Rightarrow **Stratifizierende Medizin**



Methodische Herausforderungen

- Nicht klar definierter, unscharf begrenzter & 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!*



Grundgedanke der PM: konzeptionell überzeugend

⇒ Wenn PM (*nachweislich!*) die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Effizienz der Versorgung verbessert, dann ist die Förderung der PM *ethisch geboten!*

Aber: (potenzielle) Ambivalenz des biomedizinischen Fortschritts

⇒ Untersuchung der ethischen, rechtlichen, sozialen & ökonomischen Implikationen der PM

⇒ Ziel: ethisch vertretbare *Gestaltung* der PM-Entwicklung

⇒ Cave: Dominanz biologischer Erklärungen!



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

Modifiziert nach Schleidgen 2011



4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

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



4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

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



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

- Kernfrage: Hohe öffentliche und privat-wirtschaftliche Investitionen in PM ⇒ richtige Prioritäten?
 - Orientiert an prioritären Gesundheitsbedürfnissen der Bevölkerung?
 - Höhere Zugewinn an Gesundheit bei Investition in andere Methoden?
 - Berücksichtigung von bestehenden gesundheitlichen Ungleichheiten?

Policy-Optionen:

- (1) Explizite Prioritätensetzung bei öffentlichen Förderprogrammen
 - Versorgungsbedarf in einer alternden Gesellschaft (chronische Erkrankungen, Multimorbidität)
 - Vorrang für gesundheitlich benachteiligte Populationen
 - Potenzial zur Verbesserung des Gesundheitszustand
 - Vorrang für häufige Erkrankungen?
 - 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	Allokation von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> Personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Zuteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	Distribution der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	Indirekte Folgen	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin



Gerechtigkeithethische Forderung: Allgemeiner & gleicher Zugang zur personalisierten 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) Nutzensgewinn (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)
- Kostendeckung (zunächst) nur im Rahmen der klinischen Studie („coverage with evidence development“)
- (Nutzenbewertung im AMNOG zu früh!)

(2) Dann: Kosten-Nutzen-Bewertung

- Preisverhandlungen mit pharmazeutischer Industrie
- Leistungseinschränkungen bei geringem Nutzengewinn zu hohen Zusatzkosten
- 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	Allokation von Forschungs- Ressourcen	Zuteilung <i>in die</i> Personalisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Zuteilung <i>innerhalb</i> der personalisierten Medizin
3	Distribution der Produkte	Verteilung von / Zugang zu personalisierter Medizin
4	Indirekte Folgen	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



Personalisierte Medizin hat (potenziell) ethische Implikationen

⇒ i.d.R. nicht für PM spezifisch

⇒ abhängig von Handlungsfeld der PM

individualisierter Prädiktion & Prävention: v.a. individualethische Herausforderungen (Informationsüberschuss!)

Individualisierte Therapie: v.a. gerechtigkeitsethische Herausforderungen (Kosteneffektivität)

- Allokation von Forschungsressourcen in die PM
- Distribution der Produkte der PM

Keine generelle Ablehnung der PM, sondern

(1) „Monitoring“ der ethischen Implikationen

(2) Policy-Maßnahmen zur Sicherung ethisch vertretbarer Entwicklung und Anwendung

⇒ Gestaltung der Entwicklung im Bereich der PM!



Ich danke

- *Ihnen* für Ihre Aufmerksamkeit
- *den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter* des Forschungsverbunds für inhaltlichen Input
 - Sebastian Schleidgen (Ethik)
 - Elisabeth Meyer/Wolf Rogowski (Ökonomie)
 - Simone von Hardenberg/Nikola Wilman (Recht)

Info Forschungsverbund: www.igv-ethik.de

Folien: www.egt.med.uni-muenchen.de/marckmann

Kontakt: marckmann@lmu.de