

Georg Marckmann

Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

Ethische Aspekte der individualisierten Medizin: Welche Herausforderungen ergeben sich für den Patienten, den Arzt und die Gesellschaft?

6. Frankfurter Forum – 20.-21.04.2012

„Die Möglichkeiten und Herausforderungen der individualisierten Medizin in einer alternden Gesellschaft“

Fulda, 20. April 2012





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

Arbeitsdefinition:

Die individualisierte Medizin (IM) 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 IM erforderlich*
 - ⇒ *Erste Annäherung an ethische Herausforderungen der IM*
 - ⇒ *Viele ethische Fragen sind nicht für IM spezifisch!*



Die Standard-Kritik:

- Die personalisierte (individualisierte) 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!
- ⇒ Herausforderungen für die individualisierte/personalisierte Medizin



Die Standard-Kritik:

- Die personalisierte (individualisierte) 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“

Alternatives Vorgehen:

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



Grundgedanke der IM: konzeptionell überzeugend

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

Aber: (potenzielle) Ambivalenz des biomedizinischen Fortschritts

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

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

⇒ Cave: Dominanz biologischer Erklärungen!



		Handlungsfelder individualisierter 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 (Biobanken) 	<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> individualisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der individualisierten Medizin
3	Distribution der Produkte	Verteilung von / Zugang zu individualisierter Medizin
4	Indirekte Folgen	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der individualisierten Medizin



4 Ebenen gerechtigkeitsethisch relevanter Fragen

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



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

- Kernfrage: Hohe öffentliche und privat-wirtschaftliche Investitionen in IM
⇒ 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 IM

- 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 IM \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> individualisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der individualisierten Medizin
3	Distribution der Produkte	Verteilung von / Zugang zu individualisierter Medizin
4	Indirekte Folgen	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der individualisierten Medizin



Gerechtigkeithethische Forderung: Allgemeiner & gleicher Zugang zur individualisierten Medizin

Kernfrage: *Wird die Versorgung der Patienten durch die IM 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 IM-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> individualisierte Medizin (vs. andere medizinischer & nicht-med. Ansätze zur Gesundheitsförderung, Prävention & Therapie)
2		Verteilung <i>innerhalb</i> der individualisierten Medizin
3	Distribution der Produkte	Verteilung von / Zugang zu individualisierter Medizin
4	Indirekte Folgen	Benachteiligung / Diskriminierung aufgrund von diagnostischen & prognostischen Erkenntnissen aus der individualisierten Medizin



Benachteiligung von Patientengruppen durch *sekundäre* Informationen der IM 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



Individualisierte Medizin hat (potenziell) ethische Implikationen

⇒ i.d.R. nicht für IM spezifisch

⇒ abhängig von Handlungsfeld der IM

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

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

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

Keine generelle Ablehnung der IM, sondern

(1) „Monitoring“ der ethischen Implikationen

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

⇒ **Gestaltung der Entwicklung im Bereich der IM!**



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

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

Kontakt: marckmann@lmu.de