

Georg Marckmann
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

„Personalisierte Medizin“ – Definition des Begriffs und ethische Einordnung in innovative Entwicklungen

31. Leitlinienkonferenz der AWMF

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien im Hamsterrad der digital
evolvierenden Wissenswelt

12. November 2021





- „Personalisierte Medizin“ – (Empirische) Annäherung an eine Begriffsdefinition
- Ethische Einordnung der Personalisierten Medizin: Potenziale, Grenzen, Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Herausforderungen der Personalisierten Medizin für Forschung & Forschungsethik

- Bezeichnung suggeriert eine „persönlichere“ Medizin
- ⇒ besser auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlungen
- ⇒ Welche Entwicklung genau bezeichnet „personalisierte Medizin“?

Personalisierte Medizin

*Krankheiten sind so
verschieden wie Menschen*

Daher kann eine Behandlung nicht für alle passen

> Erfahren Sie mehr über
Roche Personalised Healthcare



> Erfahren Sie mehr über Roche Personalised
Healthcare

Behandlung bestmöglich auf die Patienten zuschneiden

Oberstes Ziel von Roche ist es, neuartige Lösungen zu entwickeln, die für Ärzte und Patienten entscheidende Verbesserungen in der Diagnose und Therapie darstellen.

Das Konzept der personalisierten Medizin verwendet dabei neue molekulare Erkenntnisse sowie molekulardiagnostische Tests, die eine präzisere Abstimmung der Therapie und eine bessere Kontrolle der Krankheit erlauben. Roche möchte die Medikamente bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten zuschneiden. Als eines der führenden Healthcare-Unternehmen und dank der kombinierten Stärken in den Bereichen Pharma

http://www.roche.com/de/personalised_healthcare.htm [Zugriff 20.09.2010]

What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review

Sebastian Schleiden^{1*}, Corinna Klingler¹, Teresa Bertram¹, Wolf H Rogowski^{2,3} and Georg Marckmann¹

Abstract

Background: Recently, individualized or personalized medicine (PM) has become a buzz word in the academic as well as public debate surrounding health care. However, PM lacks a clear definition and is open to interpretation. This conceptual vagueness complicates public discourse on chances, risks and limits of PM. Furthermore, stakeholders might use it to further their respective interests and preferences. For these reasons it is important to have a shared understanding of PM. In this paper, we present a sufficiently precise as well as adequate definition of PM with the potential of wide acceptance.

Methods: For this purpose, in a first step a systematic literature review was conducted to understand how PM is actually used in scientific practice. PubMed was searched using the keywords "individualized medicine", "individualized medicine", "personalized medicine" and "personalised medicine" connected by the Boolean operator OR. A data extraction tabloid was developed putting forward a means/ends-division. Full-texts of articles containing the search terms in title or abstract were screened for definitions. Definitions were extracted, according to the means/ends distinction their elements were assigned to the corresponding category. To reduce complexity of the resulting list, summary categories were developed inductively from the data using thematic analysis. In a second step, six well-known criteria for adequate definitions were applied to these categories to derive a so-called presiding definition.

Results: We identified 2457 articles containing the terms PM in title or abstract. Of those 683 contained a definition of PM and were thus included in our review. 1459 ends and 1025 means were found in the definitions. From these we derived the presiding definition: PM seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.

Conclusions: Our definition includes the aspects that are specific for developments labeled as PM while, on the other hand, recognizing the limits of these developments. Furthermore, it is supported by the quantitative analysis of PM definitions in the literature, which suggests that it is widely acceptable and thus has the potential to avoid the above mentioned issues.

Keywords: Biomarkers, Conceptual vagueness, Definition, Individualized medicine, Stratification, Timing

Background

In recent years, individualized or personalized medicine (IM/PM)¹ has become a buzz word in the academic as well as public debate surrounding health care. Promising to make health care more effective and efficient by tailored medical interventions it has become one of the core areas of public research funding and pharmaceutical research investment [1]. However, PM lacks a clear definition and is open to interpretation [2]. Consequently, a

* Correspondence: sebastian.schleiden@medimuc.de
Ludwig-Maximilians-University Munich, Institute of Ethics, History and Theory of Medicine, Munich, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© 2013 Schleiden et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

whole continuum of PM understandings exists, in which three main positions can be identified: (a) PM is not a new concept as medicine has always been individualized, (b) PM is holistic health care centered around the needs of the individual patient and (c) PM is treatment targeted at stratified subgroups (e.g. pharmacogenetics) [3]. The prevailing vagueness of the term poses several problems. First and foremost, it unduly complicates public discourse on chances, risks and limits of PM: if the meaning of a term like PM is not clearly defined, it is trivially impossible to debate questions of its matter as well as its (future) handling. As a consequence, it is

Schleiden S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. BMC Med Ethics 2013;14(1):55.

(1) Systematische Literaturrecherche in PubMed (2013)

⇒ 2457 Artikel mit „personalized/individualized medicine“ im Titel/Abstract

(erste Nennung: 1971, „kick-off“ um 2000)

⇒ 683 Artikel enthielten eine oder mehrere (!) Definitionen

⇒ *Inhaltsanalyse* der Komponenten:
Ziele (1459) & **Mittel** (1025)

(2) Analytische Entwicklung einer *präzisierenden* Definition basierend auf Gütekriterien für Definitionen

- Notwendig
 - Nicht zu breit, nicht zu eng
 - Nicht zirkulär
 - Nicht redundant
 - Nicht inkonsistent
 - Nicht zweideutig
- ⇒ Bei vielen Definitionen nicht erfüllt!

BMBF ELSA Forschungsverbund Individualisierte Gesundheitsversorgung (2010-14)



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Resultierende Definition durch Verbindung von Zielen & Mitteln:

PM seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.

- ⇒ Individualisierung/Personalisierung erfolgt ausschließlich auf (molekular-)biologischer Ebene zur Optimierung von Prävention und Therapie
- ⇒ Korrektere Bezeichnung: *Biomarkerbasierte* (Mittel), *stratifizierende* (Ziel) *Medizin*
- ⇒ Eigentlich kein neues Paradigma, sondern ein *altes* Paradigma mit neuen methodischen und damit erweiterten Möglichkeiten!



Grundgedanke der PM: konzeptionell überzeugend

- Präzisere **Diagnosen** und **Prognosen** von Erkrankungen durch Klassifikation auf molekularer Ebene ⇒ Entwicklung effektiverer Therapien
- Gezielte Auswahl biologisch passender **Therapien** (v.a. Medikamente) ⇒ Weniger erfolglose Behandlungsversuche, weniger UAWs, geringere Belastung von Patienten, effizientere Versorgung
- Identifizierung von Risikofaktoren und Früherkennung von Krankheiten ⇒ Bessere Möglichkeiten der **Prävention** (primär & sekundär)
- ⇒ Wenn die PM (*nachweislich!*) die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Effizienz der Versorgung verbessert, dann ist die Förderung der PM *ethisch geboten!*
- ⇒ Allerdings: bislang Diskrepanz zwischen plausiblen Konzept und begrenztem Erfolg: Meist nur geringer Vorteil für kleinere Patientensubgruppen (vgl. Onkologie)
- ⇒ Monitoring des Patientennutzens der PM geboten!



Grenzen der PM: Individualisierung ausschließlich auf (molekular-)biologischer Ebene

- ⇒ Gefahr der Dominanz biologischer Erklärungen
- ⇒ Gefahr eines „*biologistischen Neopaternalismus*“

Wichtig: Erweiterung der Individualisierung

- Basierend auf **bio-psycho-sozialem Modell**
(Engel GL: The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. Science 1977;196(4286):129-136, auch: Uexküll & Wesiack: Theorie der Humanmedizin)
- ⇒ Nicht-molekulare Marker auf der biologischen Ebene
 - Z.B. Bildgebung
 - Auch Funktionelle Marker möglich
- ⇒ Psychosoziale Faktoren
 - wie Patientenpräferenzen, Krankheitsbewältigung, Selbstwirksamkeit, Sozialstatus, kulturelle/religiöse Besonderheiten
 - Vgl. Nothacker et al. (AWMF) 2013: Medizinische Leitlinien und Individualisierung. Expertise



Wichtig bei der weiteren Entwicklung und Anwendung von PM

- Orientierung am Leitbild einer *patientenzentrierten Medizin*
 - **Patient-centered care**: „providing care that is respectful of and responsive to individual patient *preferences, needs, and values* and ensuring that **patient values guide all clinical decisions**“
(IOM 2001: Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century)
- setzt partizipative Entscheidungsfindung voraus (**Shared Decision Making**) ⇒ Befähigung von Patienten zu selbstbestimmten Entscheidungen
- ⇒ besonders wichtig in den „Hot spots“ der PM wie Onkologie (Tumorboards): in hohem Maße *präferenzsensitive* Behandlungsentscheidungen!



PM: Neues Paradigma, altbekannte ethische Probleme... ;-)

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

Schleidgen S, Marckmann G. Alter Wein in neuen Schläuchen? Ethische Implikationen der individualisierten Medizin. Ethik in der Medizin 2013;25(3):223-231.

Schleidgen S, Marckmann G. Re-focusing the ethical discourse on personalized medicine: a qualitative interview study with stakeholders in the German healthcare system. BMC Med Ethics 2013;14(1):20.



- PM: oft hohe Kosten bei geringem Zusatznutzen, Inzidenz v. Krebserkrankungen \uparrow , viele Wirkstoffe i.d. Pipeline
 \Rightarrow „finanzielle Zeitbombe“ für GKV!

Policy-Optionen

(1) Zunächst: **Nutzenbewertung verbessern**

- Unabhängige, öffentlich finanzierte klinische Studien nach Zulassung (patientenrelevante Outcomes!)
- Angemessene Studiendesigns für biomarkerbasierte Therapien
- Kostendeckung (zunächst) nur in klinischen Studien („coverage with evidence development“), vgl. pädiatrische Onkologie

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

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

- Zunehmend feinere Stratifizierung von Patientengruppen
 - ⇒ „Singuläre Therapien“
 - ⇒ Herausforderung für die Evidenzgenerierung: Gold-Standard RCT nicht anwendbar!
 - ⇒ Serien von „individuellen Heilversuchen“?
 - ⇒ Verwischung der Grenze zwischen Forschung & Behandlung?
 - ⇒ Neue ethische Standards? Neue Forschungsmethoden?
 - ⇒ Herausforderung für Zulassungsverfahren



Time for one-person trials

Precision medicine requires a different type of clinical trial that focuses on individual, not average, responses to therapy, says **Nicholas J. Schork**.

Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015;520(7549):609-11.

Neues *forschungsethisches Paradigma* erforderlich

- Klassische Unterscheidung zwischen Patientenversorgung & Forschung über *Zielsetzung* – Patientennutzen vs. Erkenntnisgewinn – nicht mehr zeitgemäß (Kass et al. 2013)
- ⇒ Stärkere Integration von Patientenversorgung & Wissensgenerierung
- ⇒ „*learning health care system*“
- ⇒ Neue Standards der ethischen Begutachtung (Faden et al. 2013)

Neue *Forschungsmethoden* erforderlich (vgl. Schork et al. 2015):

- Basket trials: Gleiches Wirkprinzip getestet bei unterschiedlichen Erkrankungen (v.a. Onkologie)
- Umbrella trials: Verschiedene Wirkstoffe getestet bei einer Erkrankung
- *N-of-1 trials*: experimentelles Design bei Behandlung einzelner Patienten
 - Verblindung von Patient & Behandler/Forscher
 - Intermittierende Kontroll-Phasen (z.B. standard of care)
 - Cross-over design: Testung verschiedener Behandlungen bei einem Patienten
- Aggregated N-of-1 trials (e.g. ASOs, Synofzik et al. 2021)



- Personalisierte Medizin (PM) ist – als **biomarkerbasierte, stratifizierende Medizin** – konzeptionell ein überzeugendes „Paradigma“
 - ⇒ Potenzial: Effektivität ↑, Sicherheit ↑, Effizienz ↑ der Versorgung
 - ⇒ bislang begrenzte Erfolge durch biologische Komplexität ⇒ keine zu hohen Erwartungen an PM, *alternative Ansätze nicht vernachlässigen!*
- Cave: biologischer Reduktionismus ⇒ „biologischer Neopaternalismus“ in präferenzsensitiven Entscheidungssituationen (z.B. Onkologie)
 - ⇒ Individualisierung basierend auf **biopsychosozialem Modell!**
 - ⇒ Einbettung in Leitbild der **patientenzentrierten Medizin** (IOM) unverzichtbar (**Shared Decision Making**)
 - ⇒ bei Leitlinienentwicklung unbedingt zu berücksichtigen!!
- Nutzenbewertung (⇒ patientenrelevante outcomes!) optimieren als Voraussetzung für angemessene Allokationsentscheidungen
- Neue Ansätze der Forschung und der Forschungsethik: Stärkere Integration von Behandlung & Wissensgenerierung („**learning health care system**“), neue Forschungsmethoden (**N-of-1 trials** etc.)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt: marckmann@lmu.de

Literatur:

Schleiden S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. BMC Med Ethics 2013;14(1):55.

Schleiden S, Marckmann G. Re-focusing the ethical discourse on personalized medicine: a qualitative interview study with stakeholders in the German healthcare system. BMC Med Ethics 2013;14(1):20.

Schleiden S, Marckmann G. Alter Wein in neuen Schläuchen? Ethische Implikationen der individualisierten Medizin. Ethik in der Medizin 2013;25(3):223-231.

Synofzik M, van Roon-Mom WMC, Marckmann G, van Duyvenvoorde HA, Graessner H, Schule R et al. Preparing n-of-1 Antisense Oligonucleotide Treatments for Rare Neurological Diseases in Europe: Genetic, Regulatory, and Ethical Perspectives. Nucleic Acid Ther 2021 (DOI: 10.1089/nat.2021.0039)