

## Personalisierte Onkologie und Nutzenbewertung

# Werturteile in der Nutzenbewertung der personalisierten Onkologie

Eva Winkler

Programm "Ethik und Patientenorientierung  
in der Onkologie"

Jan Schildmann, NRW-Nachwuchsforschergruppe

„Medizinethik am Lebensende: Norm und Empirie“

Ruhr- Universität Bochum



NATIONAL CENTER  
FOR TUMOR DISEASES  
HEIDELBERG

supported by  
German Cancer Research Center (DKFZ)  
Heidelberg University Medical Center  
Hospital for Thoracic Diseases  
German Cancer Aid

# Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: **keine**
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: **keine**
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: **keine**
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: **keine**
5. Honorare: **keine**
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: **DKH, BMBF**
7. Andere finanzielle Beziehungen: **keine**

# Überblick

1. Nutzenbewertung. Definitionen und Kriterien
2. Implizite Normativität der (frühen) Nutzenbewertung
3. Ethische Anforderungen an eine Nutzenbewertung
4. Personalisierte Onkologie (PO) und Nutzenbewertung

# 1. Nutzenbewertung: Definition

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, § 2  
Begriffsbestimmungen ( § 35a 5.SGB)

(3) Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser  
Verordnung ist der **patientenrelevante therapeutische Effekt**  
insbesondere hinsichtlich

- ✓ der **Verbesserung des Gesundheitszustands**,
- ✓ der **Verkürzung der Krankheitsdauer**,
- ✓ der **Verlängerung des Überlebens**,
- ✓ der **Verringerung von Nebenwirkungen** oder
- ✓ einer **Verbesserung der Lebensqualität**.

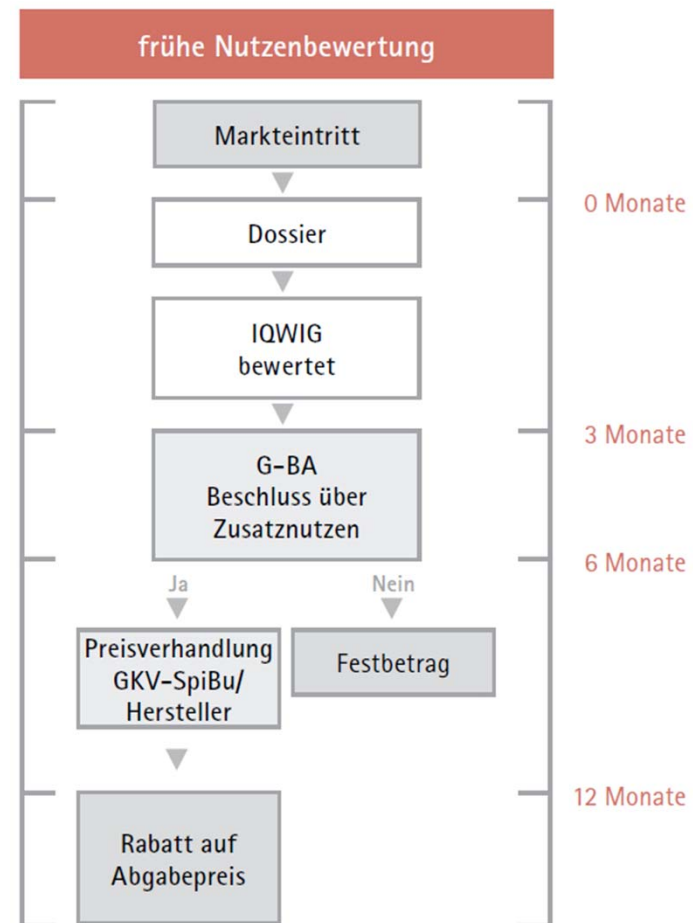
# 1. Nutzenbewertung: AMNOG

## Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung

Nutzenbewertung für jedes Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder nach Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes

Frage nach dem Zusatznutzen

anschließende Preisgestaltung abhängig vom Zusatznutzen



## 2. Die (frühe) Nutzenbewertung (IQWiG)

### Zweistufiges Verfahren:

Qualitative Bewertung

Verlässlichkeit der Evidenz

Quantitative Bewertung

Ausmaß des Nutzens

1. Erheblicher Zusatznutzen
2. Beträchtlicher Zusatznutzen
3. Geringer Zusatznutzen
  
4. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
5. Kein Zusatznutzen
  
6. Geringerer Nutzen

		Zielgrößenkategorie			
		Überlebenszeit (Mortalität)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen	Lebensqualität	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zusatznutzen	<b>Erheblich nachhaltige</b> und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>große Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 0,85</b> (RR <sub>1</sub> = 0,50)	Langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) <b>und Risiko ≥ 5%<sup>2</sup></b>	<i>Erhebliche Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) <b>und Risiko ≥ 5%<sup>2</sup></b>	Nicht besetzt
	<b>Beträchtlich</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>deutliche Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 0,95</b> (RR <sub>1</sub> = 0,83)	Abschwächung bzw. relevante Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)	<i>Bedeutsame Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)	Bedeutsame Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,80</b> (RR <sub>1</sub> = 0,33)
	<b>Gering</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer</i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung</i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	<i>Relevante Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	Relevante Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)

Ergänzungen gegenüber AM-NutzenV *kursiv* gesetzt

1: Voraussetzung ist die Verwendung eines validierten Instruments sowie eines validierten Responsekriteriums. Werte gelten für Non-Response.

2: für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, KI<sub>S</sub>: Schwellenwert für obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, RR<sub>1</sub>: tatsächliches Relatives Risiko

Hierarchisierung (Gewichtung) der Zielgrößen

Auswahl der Zielgrößen

		Zielgrößenkategorie		
Festlegung der Konfidenzintervalle		Überlebenszeit (Mortalität)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Lebensqualität	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zusatznutzen	<b>Erheblich</b> nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>große Verbesserung</b> des therapierlevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer KI <sub>S</sub> : 0,85 (RR <sub>1</sub> = 0,50)	KI <sub>S</sub> : 0,75 (RR <sub>1</sub> = 0,17) und Risiko ≥ 5% <sup>2</sup>	KI <sub>S</sub> : 0,75 (RR <sub>1</sub> = 0,17) und Risiko ≥ 5% <sup>2</sup>
	<b>Moderat</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate</b> Verbesserung des therapierlevanten Nutzens	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer KI <sub>S</sub> : 0,95 (RR <sub>1</sub> = 0,83)		Bedeutsame Verbesserung <sup>1</sup> KI <sub>S</sub> : 0,90 (RR <sub>1</sub> = 0,67)
	<b>Gering</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapierlevanten Nutzens	Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer KI <sub>S</sub> : 1,00	Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung KI <sub>S</sub> : 1,00	Relevante Verbesserung <sup>1</sup> KI <sub>S</sub> : 1,00 (RR <sub>1</sub> = 0,67)
Forderung einer moderaten Verbesserung		Einschränkung auf relevante Veränderungen gegenüber jegliche bei Lebenszeit		
gesetzt olidierten Instruments sowie ein enden Gruppen.		für Non-Response.		

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, KI<sub>S</sub>: Schwellenwert für obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, RR<sub>1</sub>: tatsächliches Relatives Risiko



## 2. Implizite Normativität der frühen Nutzenbewertung

### 1. Gewichtung der Endpunkte

- Z.B. Überlebenszeit „jegliche“ vs. Lebensqualität nur „relevante“ Verbesserung

### 3. Verrechnung oder Aggregation der Effekte (Lz und Lq)

- innerhalb einer Indikation, aber auch indikationsübergreifend

### 4. Schwellenwert für den Zusatznutzen (erheblich, moderat, gering)

### 5. Verwendung relativer und nicht absoluter Risiken

### 6. Auswahl der geeigneten Vergleichstherapie

### 7. Ableitung des angemessenen Preises von der Zusatznutzen-Kategorie

....

⇒ Werturteile und Setzungen sind nicht zu vermeiden

⇒ Methoden zum angemessenen Umgang mit Werturteilen, bei denen es gut begründeten Dissens geben kann

⇒ „Legitimation durch Verfahren“

### 3. Ethische Anforderungen an Nutzenbewertung

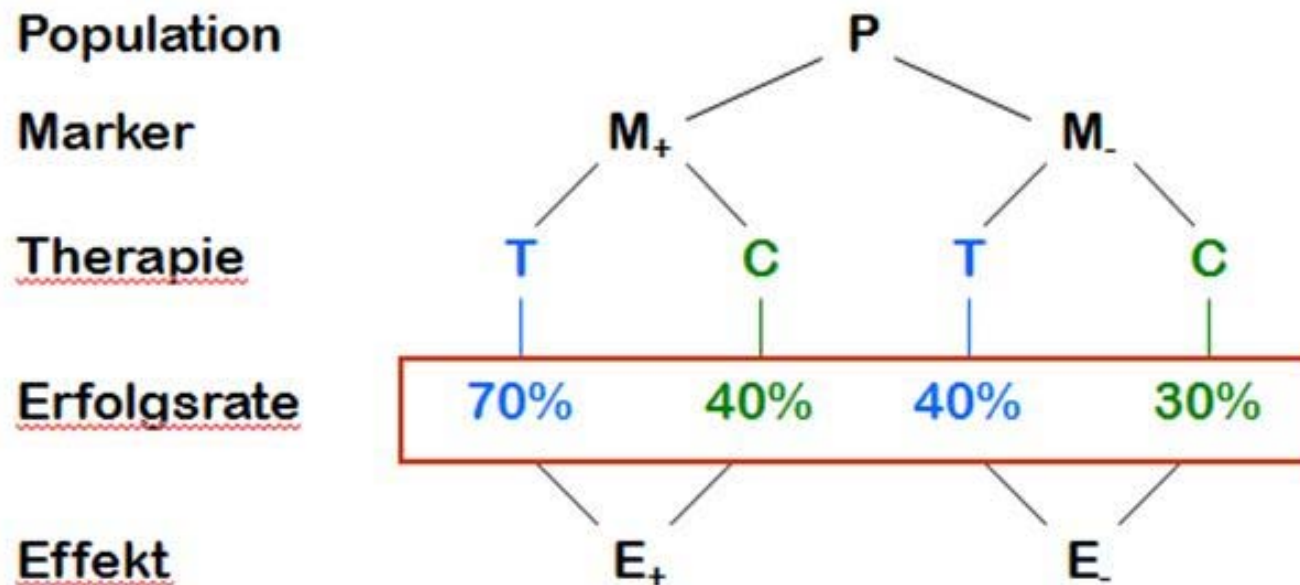
- **Legitimität**
  - Entwicklung der Methodik durch eine hierfür legitimierte Institution (*Legitimation des IQWiG für die quantitative Operationalisierung?*)
- **Transparenz**
  - Explizite Formulierung & Veröffentlichung der Methodik
  - Explizite Benennung der bei der Nutzenbewertung unvermeidlichen(!) Werturteile
- **Begründung**
  - Nachvollziehbare Begründung der Werturteile (*fehlt in der Operationalisierung des IQWiG*)
  - Sofern keine Begründung möglich: Erläuterung der Setzungen (*fehlt*)
- **Partizipation**
  - Mindestens: Möglichkeit der Stellungnahme & Anhörung
  - Oder: Teilhabe / Diskussion / Deliberation (Patientenvertreter)  
--> zB. Scoping Process (NICE)

## 4. Personalisierte Onkologie (PO) und Nutzenbewertung

Begriffsdefinition:

„Personalisierte Medizin“ ist keine „patienten-orientierte“ Medizin

→ Vielmehr biomarkerbasierte, stratifizierende Medizin



# Verhältnis: Publikzierte vs patentierte Biomarker

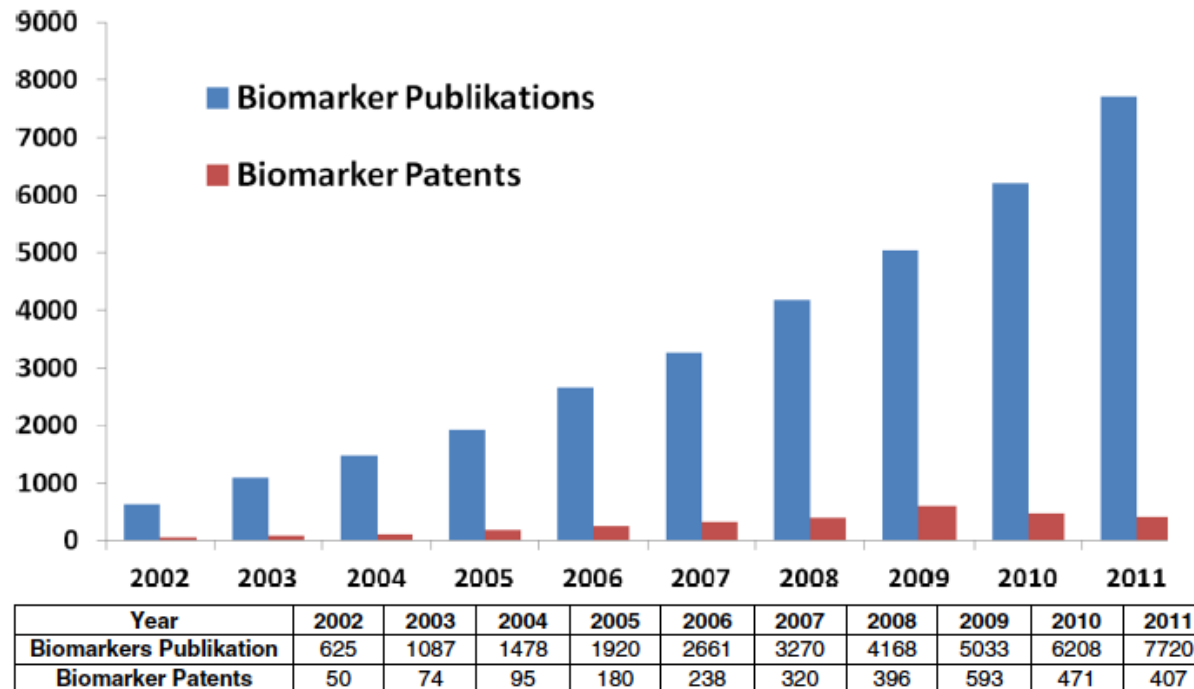


Figure 2 Overview of the relationship between publications and patenting of biomarkers.

## 4. Personalisierte Onkologie (PO) und Nutzenbewertung

Herausforderungen bei der Anwendung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin

- ⇒ wie können wirklich individualisierte Therapieansätze geprüft werden (zB. Immunologische Ansätze ausgerichtet auf individuelle T-Zell Antworten)
- ⇒ bei kleinen Untergruppen müssen die Effekte stärker sein, um signifikant zu werden → gewollt? Setzung? größere Studien?
- ⇒ Vielzahl an Biomarkern: Machbarkeit der Testung im Interaktionsdesign + Sequenz der Therapien

## 4. Gerechtigkeitsethische Aspekte

Ebene	Bereich	Erläuterung
1	Allokation von Forschungsressourcen	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 diagn. & progn. Erkenntnissen aus der personalisierten Medizin

## 4. gerechtigkeitsethische Aspekte

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

Hohe öffentliche und privat-wirtschaftliche Investitionen in PM

- Orientiert an prioritären Gesundheitsbedürfnissen der Bevölkerung?
- Höherer Zugewinn an Gesundheit bei Investition in andere Methoden? – z.B. POM

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

Investitionen in profitablen Bereichen

- Vernachlässigung von Populationen mit seltenem(genetischem) Profil „orphan populations“

# Zusammenfassung

Wechselbeziehung zwischen methodischen Herausforderungen und ethischer Bewertung

1. Die quantitative Nutzenbewertung basiert nie nur auf statistischer Approximation sondern beinhaltet immer auch normative Setzungen
2. Es ist wichtig, diese explizit zu machen und zu begründen.
3. Diese diese Setzungen sollten auch durch verfahrensethische Aspekte abgestützt sein.
4. Bei der Anwendung der Methode der Nutzenbewertung/EBM auf die personalisierte Onkologie stehen vor allem die gerechtigkeitsethischen Fragen nach einer angemessenen Ressourcenverteilung zur Diskussion.





PD Dr. Jan Schildmann

Leiter der NRW Forschergruppe „Norm und Empirie“

Ruhr- Universität Bochum

Prof. Dr. Georg Marckmann

Leiter des Instituts für Ethik, Geschichte und Theorie der

Medizin, LMU München

Ihnen: Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

