

Prof. Dr. Klaus Tanner
Prof. Dr. Paul Kirchhof
Prof. Dr. Rüdiger Wolfrum
Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386



CHERH

Schlussbericht

Forschung ELSA Diagnostik: Prädiktive Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms. Ethische, rechtliche und gesundheitsökonomische Perspektiven.

Förderkennzeichen

01GP1203A und 01GP1203B

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



DLR Projektträger

Inhaltsverzeichnis

I. Kurzdarstellung.....	2
1. Gesamtverbund: Fragestellung und Ziele des Vorhabens.....	2
2. Fragestellung und Ziele der Teilprojekte	4
3. Voraussetzungen.....	5
4. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	5
5. Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Projekts.....	7
6. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	7
II. Eingehende Darstellung.....	8
1. Erzielte Ergebnisse.....	8
2. Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	11
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	12
4. Nutzen	12
5. Fortschritt.....	14
6. Veröffentlichungen.....	14

I. Kurzdarstellung

1. Gesamtverbund: Fragestellung und Ziele des Vorhabens

Der Forschungsverbund wurde im Rahmen des Förderschwerpunkts "Ethische, rechtliche und soziale Aspekte der modernen Lebenswissenschaften", insbesondere zu Aspekten prädiktiver und pränataler Diagnostik, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert. Der Titel des Verbundes lautet: „Prädiktive Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms – Ethische, rechtliche und gesundheitsökonomische Perspektiven“. Er setzte sich aus drei Teilprojekten zusammen:

Teilprojekt Nr.	Antragssteller	Titel des Teilprojekts	Funktion im Verbund	Beitrag
1	Wissenschaftlich-Theologisches Seminar, Universität Heidelberg	Ethische Beurteilung der prädiktiven Potentiale genomweiter Sequenzierung	Ethisch-rechtlicher Hintergrund	Erarbeitung eines ethischen und rechtlichen Leitfadens
2	Institut für Finanz- und Steuerrecht, Universität Heidelberg / Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht Heidelberg	Rechtliche Aspekte der medizinischen Prädiktion durch die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms	Ethisch-rechtlicher Hintergrund	Erarbeitung eines ethischen und rechtlichen Leitfadens in (inter-)nationaler Perspektive
3	Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) Leibniz-Universität Hannover	Gesundheitsökonomische Aspekte der Ganzgenomsequenzierung	Gesundheitsökonomische Analyse	Erarbeitung ökonomischer Perspektiven und einer Kostenanalyse der Ganzgenomsequenzierung

Koordinator dieses Verbundes war Prof. Tanner. Die Arbeit an den ethisch-rechtlichen Fragen in nationaler und internationaler Perspektive wurde durch die Zusammenarbeit zwischen Prof. Kirchhof, Prof. Wolfrum und Prof. Tanner geleistet (Förderkennzeichen:

01GP1203A). Die gesundheitsökonomische Begutachtung wurde von Prof. Graf von der Schulenburg durchgeführt (Förderkennzeichen: 01GP1203A).

Beratend wurden Vertreter aus mehreren Institutionen in Heidelberg, Gießen, Hannover, Braunschweig, Berlin, Stuttgart und München tätig. Unverzichtbare Informationen für die Analyse der Durchführungskosten konnten dank der Unterstützung von Ole Mensing und Dr. Andreas Keck des Technologieanbieters Illumina (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) gewonnen werden.

Die prädiktiven Aspekte der Totalsequenzierung (WGS) des menschlichen Genoms waren Untersuchungsgegenstand dieses interdisziplinären Forschungsverbunds. Dabei wurden primär Fragen und Probleme fokussiert, die sich aus der Anwendung von WGS in der Versorgung ergeben.

Die ersten Erfolge und erhofften Möglichkeiten des Einsatzes genomweiter Analysen in der Diagnostik haben zu einem Veränderungsdruck geführt, der die etablierten Routinen in verschiedenen klinischen Bereichen herausfordert. Dabei sind die prädiktiven Aspekte der Ganzgenomsequenzierung bisher nur unzureichend im Hinblick auf ihre Folgen für das Verständnis von Patientenautonomie, der etablierten Verfahren der informierten Einwilligung und der humangenetischen Beratung analysiert worden. Die entscheidende Frage für das Verbundvorhaben lautete: Wie lässt sich bei einer Ganzgenomsequenzierung die Qualität von Aufklärung und Beratung über die Ergebnisse sichern, die für prädiktive Zwecke dienlich sind? Werden Befunde, die unter die prädiktive Kategorie fallen, weiterverfolgt, erhöht sich der Aufklärungs- und Beratungsbedarf. Wie mit diesem erhöhten Bedarf umzugehen ist und wie die möglichen Befunde mit prädiktivem Potential sinnvoll zu begrenzen sind, haben die drei Teilprojekte erarbeitet. Die Ergebnisse mündeten in ein Gutachten samt Leitfaden für eine „gute klinische Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung unter besonderer Berücksichtigung ihrer prädiktiven Aspekte.

Das Überdenken etablierter Begrifflichkeiten unter der Berücksichtigung des prädiktiven Potentials von genomweiten Analysen stellte einen zentralen Ausgangspunkt für ethische, rechtliche und ökonomische Schlüsselfragen dar. Dabei kommt dem prädiktiven Potential der Ganzgenomsequenzierung eine Schlüsselrolle zu, da es die Definition von Gesundheit und Krankheit verändert. Um am Prinzip der Patientenautonomie unter diesem Veränderungsdruck der Ganzgenomsequenzierung

festhalten zu können, sind Anpassungen bei versorgungsrelevanten Prozessen vorzunehmen. So ist u.a. die Neugestaltung der bisherigen Aufklärungs- und Einwilligungsrountinen und der humangenetischen Beratung notwendig. Zudem verändert die Verwendung von weitestgehend probabilistischen Erkrankungsinformationen die ärztliche Verantwortungszuschreibung, aber vor allem auch die Rolle des Patienten im Hinblick auf seine Lebensführung (Prävention, Diagnostik, Therapie, Auswirkungen auf Familienmitglieder sowie den Abschluss von Versicherungs- und Arbeitsverträgen). Um die ökonomischen Konsequenzen eines Einsatzes von WGS abschätzen zu können, wurde zunächst eine Bewertung der Durchführungskosten einer WGS in einer qualitätsgesicherten Versorgungsrealität vorgenommen. Auf Basis dieser Kostenevaluation konnten Budget-Impact-Analysen für denkbare und in gesundheitspolitischen Fachkreisen diskutierten Einsatzszenarien durchgeführt und eine Einschätzung über potentielle indikationsspezifische und indikationsunabhängige Ausgabenvolumina generiert werden.

Ein geregelter Umgang mit Zusatzbefunden, die Neugestaltung der informierten Einwilligung und erforderliche institutionelle Weichenstellungen können als zentrale Elemente einer „guten klinischen Praxis“ verstanden werden. Die Einbindung dieser Elemente“ in die Versorgungsrountinen soll die Möglichkeit eröffnen, mit prädiktiven genetischen Gesundheitsinformationen in einem medizinisch und ökonomisch sinnvollen Rahmen umzugehen.

2. Fragestellung und Ziele der Teilprojekte

Ziel des *ethischen Teilprojekts* war es, die ethischen Probleme, die mit den prädiktiven Potentialen der Ganzgenomsequenzierung verbunden sind, herausarbeiten und Maßstäbe für einen verantwortungsvollen Umgang mit diesem diagnostischen Instrument entwickeln. Dabei wurde den Anforderungen an einen adäquaten Aufklärungs-, Einwilligungs- und Beratungsprozess und einen den Patientenwillen achtenden Umgang mit Zusatzbefunden ein hoher Stellenwert eingeräumt.

Das Ziel des *rechtlichen Teilprojekts* bestand darin, Kriterien für eine adäquate Patientenaufklärung und Einwilligung zu erarbeiten sowie die Erfordernisse der genetischen Beratung neu zu formulieren. Hierfür war es notwendig, die Anwendbarkeit der etablierten medizinrechtlichen Begriffe im Kontext der prädiktiven Genomanalyse zu überprüfen. Aufgrund einer Neuauslegung der Begriffe konnten die juristischen

Maßstäbe für „clinical sequencing“ auch angesichts des prädiktiven Potenzials bestimmt und spezifiziert werden.

Das Ziel des *ökonomischen Teilprojekts* war es, die Kosten des Einsatzes der Ganzgenomsequenzierung darzustellen und die ökonomischen Auswirkungen für zukünftig potentiell denkbare Anwendungsszenarien zu berechnen. Zudem sollten die Herausforderungen und Voraussetzungen hinsichtlich der Abrechnung von prädiktiven Leistungen in einem indikationsbezogenen Vergütungssystem, die Anpassung von Qualitätsstandards, die Möglichkeit der Zentralisierung und die Auswirkungen auf das Krankenversicherungssystem adressiert werden.

3. Voraussetzungen

Das Vorhaben wurde von den Partnern der Universität Heidelberg - Prof. Tanner, Prof. Kirchhof, Prof. Wolfrum – und der Universität Hannover – Prof. Graf von der Schulenburg – als interdisziplinärer Verbund durchgeführt. Prof. Tanner übernahm die Koordination. Die drei am Förderprojekt teilnehmenden Institutionen sind organisatorisch und thematisch unterschiedlich ausgerichtet und sind standortbedingt geografisch voneinander getrennt. Diese Herausforderungen konnten durch gemeinsame Projekttreffen in Heidelberg erfolgreich bewerkstelligt werden. Das Verbundprojekt konnte wichtige Vorschläge zur Gestaltung der Prozesse entwickeln, die zur Implementierung von WGS in die klinische Versorgung unter besonderer Berücksichtigung des prädiktiven Potentials erforderlich sind.

4. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die drei Teilprojekte starteten gemeinsam am 1. Juli 2013. Ihre Finanzierung durch das BMBF endete am 31. Dezember 2014. Alle drei Teilprojekte konnten mit je einer Mitarbeiterstelle versehen werden. Die Teilprojekte Ethik (TP 1) und Recht (TP 2) verfügten in den ersten 6 Monaten jeweils über eine $\frac{3}{4}$ Stelle und in den darauf folgenden Monaten wurden TP 1 und TP 2 jeweils mit einer ganzen Stelle finanziert. Das Teilprojekt Ökonomie (TP 3) konnte einen Mitarbeiter mit einer $\frac{3}{4}$ Stelle über den gesamten Zeitraum beschäftigen. Die wichtigsten Schritte oder Meilensteine des Projekts werden in den nachfolgenden Tabellen aufgezeigt. Aufgrund der engen themenspezifischen Verflechtung der Teilprojekte Ethik (TP 1) und Recht (TP 2) erfolgt

lediglich eine Differenzierung zwischen den ethisch-rechtlichen und den ökonomischen Meilensteinen.

Monat	Arbeitspaket/ Meilenstein für TP 1 und TP2
1.-4. Monat	Herausarbeitung der prädiktiven Aspekte und Probleme der Ganzgenomsequenzierung. Intensive Literaturrecherche zu „Indikation“, „Prädiktion“, „Diagnose“, „Prävention“ und weiteren Grundbegriffen sowie ihre Bewertung im Kontext genomweiter Analysen (gemeinsam mit TP3).
5.-8. Monat	Erarbeitung der normativen Grundlagen für eine „gute klinische Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung.
9.-13. Monat	Gute klinische Praxis I: Problematisierung der Erstellung und des Einsatzes von Positivlisten und die Erarbeitung von Alternativen zwecks dem Patientenwohl gemäßen Umgang mit Zusatzbefunden.
10.-18. Monat	Gute klinische Praxis II: Modifizierung der informierten Einwilligung und der Patientenberatung.
12.-18. Monat	Qualifizierte Öffentlichkeitsarbeit durch Aufsätze, Teilnahme an Tagungen und die Vorbereitung des Gutachtens.
1.-18. Monat	Ethisch-juristisches und gesundheitsökonomisches Gutachten zu prädiktiven Aspekten der Ganzgenomsequenzierung in Deutschland.

Monat	Arbeitspaket/ Meilenstein für TP 3
1.-6. Monat	Ressourcenidentifikation: Darstellung des Prozessablaufs, Auflistung der Anlagegüter; Quantifizierung der Ressourcen. Herausarbeitung der prädiktiven Aspekte und Probleme der Ganzgenomsequenzierung. Intensive Literaturrecherche zu „Indikation“, „Prädiktion“, „Diagnose“, „Prävention“ und weiteren Grundbegriffen sowie ihre Bewertung im Kontext genomweiter Analysen (Gemeinsam mit TP1 und TP2).
7.-10. Monat	Ressourcenbewertung; Publikation der Kostenkalkulationsergebnisse.
10.-13. Monat	Definition ökonomischer Kriterien für zu suchende und mitzuteilende Zusatzbefunde einer Ganzgenomsequenzierung (Positivliste) und Aufstellung der Positivliste in einem interdisziplinären Konsortium.
13.-18. Monat	Konzeption und Durchführung von Budget-Impact-Analysen gem. der definierten Positivliste und weiterer Szenarien; Publikation der Ergebnisse.
15.-18. Monat	Verabschiedung einer „guten klinischen Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung: Beitrag zur interdisziplinären Entwicklung der Sequenzierungstechnik als Standarddiagnostikverfahren in der medizinischen Praxis.

5. Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Projekts

Eine ethische und juristische Beurteilung moderner diagnostischer Verfahren im deutschen Kontext knüpfte zu Beginn des Projekts an die verhältnismäßig lange Vorbereitung und Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes an (Leopoldina 2010; BT-Drs. 16/12000). Zu den ethisch-juristisch sensiblen modernen Verfahren zählen insbesondere Anwendungen auf dem Gebiet der prädiktiven Diagnostik. Sie werden seit mindestens zehn Jahren diskutiert. So hat sich auch der Nationale Ethikrat in zwei Stellungnahmen mit der prädiktiven Diagnostik auseinandergesetzt (NER 2005; NER 2007). Demgegenüber begann erst jüngst die ethisch-rechtliche Auseinandersetzung mit dem keineswegs unproblematischen Einsatz der Ganzgenomsequenzierung in Forschung und medizinischer Diagnostik (Tabor et al. 2011). Medizinethische und medizinrechtliche Grundbegrifflichkeiten wurden unter diesem Aspekt diskutiert (Damm 2011). Hier kam zu Beginn der Arbeiten dem Heidelberger EURAT-Projekt eine Schlüsselposition zu (EURAT 2013). Deswegen waren – neben der Auswertung der internationalen Literatur mit Fokus auf Debatten in Großbritannien, USA und Kanada (ACMG 2013 und 2014) – die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe grundlegend zu Beginn des Projekts.

Während die ethische, juristische und sozialwissenschaftliche Diskussion über prädiktive Diagnostik schon länger andauerte und während auch der Diskurs über die Auswirkungen der Ganzgenomsequenzierung anließ, wurden bis dato die Möglichkeiten der prädiktiven Diagnostik durch Anwendung der Ganzgenomsequenzierung noch nicht einmal ansatzweise in ihrer ethischen Dimension erfasst. Die Einführung von „clinical sequencing“ in das Versorgungswesen bedarf spezifischer rechtlicher Maßstäbe, deren Verabschiedung durch die Ergebnisse des Verbundprojekts angestoßen werden soll.

6. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Projektmitglieder waren und sind gleichzeitig Mitglieder in der Heidelberger EURAT-Gruppe. Die bereits etablierte Zusammenarbeit konnte somit als Grundlage der interdisziplinären Vernetzung des Verbundvorhabens dienen; vor allem mit Vertretern aus Biologie und Biotechnologie, der Bioinformatik und mit der Medizin. Teilergebnisse des Projekts konnten so in engem Austausch mit wissenschaftlichen und medizinischen Experten diskutiert werden.

Hierbei kam neben Experten Medizinern aus dem Universitätsklinikum Heidelberg einigen molekularbiologischen Experten aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg eine Schlüsselrolle zu. Wertvolle Informationen und Daten gingen zudem auch aus Kontakten zum Sequenzierungstechnologie-Anbieter Illumina Inc. (San Diego, CA, USA) und Institutionen, wie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), dem Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Berlin, dem Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology IGB, Stuttgart, dem Helmholtz-Zentrum München, dem Institut für Bioinformatik und Systembiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen als auch dem Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik der TU Braunschweig, hervor.

II. Eingehende Darstellung

1. Erzielte Ergebnisse

Die Fördermittel wurden verwendet, um die definierten Ziele (siehe auch die Aufteilung in einzelne Arbeitspakete I. 3) zu erreichen. Die einzelnen Arbeitspakete wurden sowohl in fachspezifischer als auch in gemeinsamer Verantwortung bearbeitet und werden im Folgenden näher erläutert.

Teilprojekt Ethik und Teilprojekt Recht

Die Herausarbeitung der prädiktiven Aspekte und Probleme der Ganzgenomsequenzierung und der Bedeutung genetischen Wissens führte zu einer intensiven Literaturrecherche zu „Indikation“, „Prädiktion“, „Diagnose“, „Prävention“ und weiteren Grundbegriffen und ihrer Bewertung im Kontext genomweiter Analysen. Auch der Begriff des Zufallsbefunds wurde problematisiert, durch den Ausdruck „Zusatzbefund“ ersetzt und die normativen Konsequenzen dieser begrifflichen Weichenstellung aufgezeigt (Molnár-Gábor et al. 2014).

Die Erarbeitung der normativen Grundlagen für eine „gute klinische Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung geschah in engem Austausch der ethischen und juristischen Mitarbeiter. Der Grundsatz, den Patienten als Person zu achten, wurde unter anderem durch eine detaillierte Analyse des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses sowie der genetischen Beratung (Molnár-Gábor 2014), der Erweiterung der Arzt-Patienten-Beziehung in manchen Fällen auf Angehörige, der Achtung der Rechte auf Wissen und

Nichtwissen, der subjektiven Beurteilung genetischer Informationen und der Problematik „genetischer Verantwortung“ dargelegt (Gantner 2015). Gemäß der Vorstellung des Miteinanderhandelns von Betroffenen, Ärzten und Forschern wurden institutionelle Weichenstellungen für eine Implementierung genomweiter Analysen in die Versorgung vorbereitet. Diese beziehen sich auf die beteiligten Einrichtungen, vor allem auf ein Expertengremium, welches für die Entwicklung und Handhabung eines Erfahrungsregisters und für die Entscheidung über die Rückmeldung von Befunden zuständig ist, auf den Ombudsmann und auf die jeweilige Ethikkommission. Die Modifizierung der informierten Einwilligung und der Patientenberatung werden im zu publizierenden Gutachten dargelegt.

Teilprojekt Ökonomie

Bereits vor Beginn des BMBF-Verbundvorhabens wurde im Rahmen des EURAT-Projektes eine umfassende Handlungskette zum Prozess einer Ganzgenomsequenzierung in den medizinischen und wissenschaftlichen Einrichtungen in Heidelberg erstellt. In dieser Handlungskette werden alle Arbeitsschritte durch die am Prozess beteiligten Abteilungen (Molekularbiologie, Humangenetik, Biotechnologie, Bioinformatik, Humangenetik, Pathologie, prädiktive Onkologie) veranschaulicht. Auf dieser Grundlage war es möglich, die notwendigen Prozessschritte für eine Kostenanalyse zu extrahieren. Als Ergebnis konnte eine verschlankte Prozessabbildung einer WGS generiert werden. Dieser Prozess umfasst neben den rein technischen Arbeitsschritten auch patientenrelevante Aspekte.

Nach einer umfassenden Identifikation aller Ressourcen wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der zu evaluierenden Kostenpositionen definiert. Im Fokus der Erhebung standen die medizinischen Einzelkosten, welche direkt einer WGS zuzuordnen sind. Eine Ausnahme, bedingt durch den essentiellen Charakter für die Durchführung, stellen die umgelegten Anschaffungs- und Wartungskosten der Sequenzierungstechnologie dar. Die Quantifizierung der Ressourcen erfolgte durch Daten und Gespräche mit diversen humangenetischen Experten und einem privatwirtschaftlichen Unternehmen (Illumina).

Für die Bewertung der identifizierten und quantifizierten Ressourcen wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen. Durch den intensiven Austausch mit dem

Unternehmen Illumina konnte eine monetäre Bewertung der Material-, Technologie-, Wartungs- und Servicekosten durchgeführt werden. Für die Bewertung einiger Personaleinsatzzeiten wurden Informationen (Arbeitszeit, Lohnkosten) aus den jeweiligen Tarifverträgen genutzt (Plöthner et al 2015).

Der Projektantrag sah vor, dass Budget-Impact-Analysen gemäß einer zu erstellenden Positivliste durchgeführt werden. Im Laufe des Projekts hat sich jedoch die Entwicklung einer Positivliste als nicht empfehlenswert herausgestellt. Aus diesem Grund konnte eine Positivliste für weiterführende Budget-Impact-Analysen nicht herangezogen werden. Schließlich fungierten in den letzten Jahren diskutierte Einsatzszenarien, wie ein bevölkerungsweites Screening, ein Neugeborenencreening und eine genomweite Analyse aller Tumorpatienten, als Gegenstand der Budget-Impact-Kalkulationen. Da die Kostenpublikation eine Basis für die Budget-Impact-Analyse darstellt und die ermittelten Kosten referenziert werden müssen, werden die Ergebnisse nach der Annahme der Kostenpublikation eingereicht.

Ergebnisse der interdisziplinären Zusammenarbeit aller Teilprojekte

Gesamtziel des Vorhabens (siehe auch Gliederungspunkt I. 1) war es, eine „gute klinische Praxis“ für den Einsatz von WGS in der Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der prädiktiven Potentiale zu entwickeln. Die Handlungsempfehlungen basieren auf dem Grundsatz, den Patienten als Person anzuerkennen, aber auch auf der Vorstellung des Miteinanderhandelns von Betroffenen, Ärzten und Forschern. Die Durchführung von genomweiten Analysen ist ein komplexer und arbeitsteiliger Prozess. Um ihn im Versorgungsalltag angemessen zu berücksichtigen, wird mehrfach auf das Modell der Stufung zurückgegriffen. Eine erste Stufung ergibt sich bei der Indikationsstellung, demgemäß zwischen einer ursprünglichen und einer zusätzlichen Indikation unterschieden werden sollte bei Auftreten von Zusatzbefunden. Die zweite Stufung betrifft die Aufklärung und Einwilligung. Sie sollte als Prozess konzipiert werden, der den Patienten und gegebenenfalls auch seine Familienangehörigen einschließt, eine Differenzierung nach verschiedenen Befund-Klassen ermöglicht und eine zusätzliche Verwendung der Ergebnisse zu Forschungszwecken dem Ermessen des Betroffenen überstellt. Auch die genetische Beratung über die Befunde sollte als Stufenmodell begriffen werden, bei dem die obligatorische ärztliche Betreuung durch

nicht-ärztliche genetische Berater und internetbasierte Informationsmodule ergänzt werden kann.

Es wurde intensiv an den Voraussetzungen zur Erstellung einer Positivliste gearbeitet (Kriterien, unterschiedliche Modelle, Überprüfung der Systematik hinter der ACMG-Liste). So konnten Vor- und Nachteile einer Implementierung der Liste dargelegt werden. Doch diese Problematisierung, die in einer Diskussion mit Ärzten und Molekularbiologen entwickelt wurde, führte dazu, gegenwärtig eine Positivliste nicht zu empfehlen. Die Ergebnisse wurden publiziert (Frank et al. 2014).

Die Ergebnisse werden in den Heidelberger Gremien (EURAT, DKFZ, Universitätsklinik, EMBL) präsentiert und diskutiert. Diese „gute klinische Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung soll nicht nur in den involvierten WGS-Einrichtungen vor Ort umgesetzt werden, sondern es wird beabsichtigt, auch über Heidelberg hinaus hin auf ihre Umsetzung hinzuwirken.

Die Projektleiter und Mitarbeiter im Projekt betrieben qualifizierte Öffentlichkeitsarbeit durch Aufsätze (siehe II.6), Teilnahme an Tagungen (u.a. mit Beiträgen auf zwei BMBF-Klausurtagungen, bei der UNESCO Chair in Bioethics 9th World Conference 2013 in Neapel sowie die Teilnahme an der Konferenz Public and Private Health. Genomics, Medicine and Society, EMBL, Heidelberg, 2013 und der Tagungsbeitrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ), Bielefeld, 2014), die Vorbereitung, angestrebte Veröffentlichung und Diskussion des Gutachtens. Zudem wurden auch Webinformationen zum Projekt unter http://www.uni-heidelberg.de/fakultaeten/theologie/fakultaet/seminare/wts/BMBF_Verbundprojekt_Startseite.html veröffentlicht.

2. Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Zu den wichtigsten Kosten des Verbundprojekts zählen Personalkosten und Kosten für Dienstreisen. Der größte Anteil der Kosten ist durch die Personalausgaben für die wissenschaftlichen Mitarbeiter und die studentischen Hilfskräfte entstanden. Als zweitgrößte Kostenposition folgen die Kosten für Dienstreisen. Andere Positionen spielten bei der Mittelverwendung eine untergeordnete Rolle.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die im Rahmen des Verbundprojektes zu den prädiktiven Aspekten der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms geleisteten Arbeiten erachten wir für die Erreichung des Gesamtziels als angemessen. Die erfolgreiche Bearbeitung der einzelnen Arbeitspakete und Meilensteine trug entscheidend zum übergeordneten Ziel, der Verabschiedung einer „guten klinischen Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung, bei. Das zur Verfügung stehende Budget wurde zur Erreichung des Projektzieles von allen Verbundpartnern effizient eingesetzt.

4. Nutzen

Zum Verwertungsplan des Verbundprojekts, der bei der Beantragung dem BMBF eingereicht wurde, konnten nur wenige Abweichungen festgestellt werden. Sie werden im Folgenden gekennzeichnet.

a. Wirtschaftliche Erfolgsaussichten

Langfristige wirtschaftliche Erfolgsaussichten sind gegeben, wenn die Entscheidungsträger die wissenschaftlichen Erkenntnisse im Rahmen des Gutachtens in ihren Entscheidungen berücksichtigen. Unsicherheiten bei der Implementierung der Ganzgenomsequenzierung durch Leistungserbringer können verringert werden, wodurch eine Anwendung in der klinischen Praxis durch klare Rahmenbedingungen ermöglicht wird.

Wissenschaftliche Erfolgsaussichten

Auf der Grundlage der in der Handlungskette gewonnenen Erkenntnisse über die komplexen Prozesse einer Genomsequenzierung in der Versorgung ließen sich sowohl die ethisch-rechtlichen als auch ökonomischen Probleme praxisnah eruieren. Sie mündeten in Elementen einer „guten klinischen Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung. Diese Elemente betreffen den Aufklärungs-, Einwilligungs- und Beratungsprozess. Ebenfalls wurden die Kosten und der Nutzen der prädiktiven Potentiale einer Ganzgenomsequenzierung berücksichtigt. Eine Neugestaltung der informierten Einwilligung resultierte aus dem Umbau in der ethisch-rechtlichen Argumentation für die Achtung des Patienten, die das Recht auf informationelle Selbstbestimmung und die verschiedenen Schichten des Begriffs der Person tangiert. Die Absicht, eine Positivliste

für Zusatzbefunde mit prädiktivem Potential unter ethischen, rechtlichen und gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten zu erarbeiten, erwies sich sowohl in theoretischer als auch praktischer Hinsicht als problematisch. Gleichwohl wurde das Ziel, das Ausmaß und die Grenzen der Prävention aufgrund genetischer Befunde bei einer Ganzgenomsequenzierung darzulegen, verfolgt, indem Alternativen zur Positivliste aufgezeigt wurden. Die Budget-Impact-Analysen dienen einer realistischen Bewertung der ökonomischen Auswirkungen im Gesundheitssystem. Auf diese Weise soll ein angemessener Umgang mit der Fülle an produzierten genetischen Informationen, die durch den Einsatz dieser Technologie in der Diagnostik entstehen, gefunden werden.

c. Wissenschaftliche oder wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

Direkter Nutzen für die klinische Praxis entsteht durch die Elemente einer „guten klinischen Praxis“ der Ganzgenomsequenzierung unter Berücksichtigung der prädiktiven Potentiale, wie sie im Gutachten zum Verbundvorhaben enthalten sind. Das Gutachten, das u.a. den Beratungs- und Aufklärungsbedarf thematisiert als auch die Kosten für den Einsatz dieser Technologie umfasst, kann eine zukünftige patientengerechte und ökonomisch vertretbare Gesundheitsversorgung unterstützen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in denjenigen Heidelberger Klinikeinrichtungen verankert werden, die das Verfahren der Ganzgenomsequenzierung für diagnostische Zwecke anwenden (werden). Im Rahmen der drei Teilprojekte sind mehrere Publikationen entstanden. Das Gutachten soll eine Wirkung über Heidelberg hinaus entwickeln, indem es in geeigneter Form der akademischen und gesundheitspolitischen Öffentlichkeit zugänglich gemacht wird. Die veröffentlichten Ergebnisse dienen sowohl den klinischen Akteuren, den Institutionen der Selbstverwaltung des Gesundheitswesens, den Krankenkassen als auch den politischen Entscheidungsträgern. Durch dieses Gutachten wurde die Möglichkeit geschaffen, die erarbeiteten Ergebnisse und Lösungen im Zusammenhang mit dem Einsatz dieses diagnostischen Instruments bei Entscheidungen bzgl. einer Veränderung der Versorgungsstrukturen zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse des Verbundprojekts tragen außerdem zum Aufbau eines Zentrums zu den normativen Fragen der Ganzgenomsequenzierung bei, das eine verstetigte Begleitforschung in Heidelberg sichern soll. Heidelberg als ein Spitzenstandort der

Genom- und Tumorforschung soll dadurch auch zu einem Ort werden, an dem die normativen Lücken in Recht und Ethik sowie die ökonomische Dimension des Handlungsfeldes stets reflektiert und bearbeitet werden.

d. Schutzrechte bzw. Schutzrechtsanmeldung

Bei allen Vorhaben stand der Ergebnisverwertung nichts entgegen. Uns sind keine Schutzrechte oder Schutzrechtsanmeldungen bekannt, die wir hätten berücksichtigen sollen.

5. Fortschritt

Fortschritte von anderen Gruppen auf dem Gebiet der ELSA-Forschung, die direkt die prädiktiven Aspekte genomweiter Analysen betreffen, sind uns nicht bekannt.

6. Veröffentlichungen

Martin Frank, Gösta Gantner, Fruzsina Molnár-Gábor und Stefan Wiemann, Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen. In: Jahrbuch Ethik in der Klinik 7, 2014, S. 175-208.

Gösta Gantner, „Zufall“ ist das falsche Wort – Zusatzbefunde bei genomweiten Analysen und die normativen Konsequenzen, in: Martin Langanke, Pia Erdmann, Jürgen, Robiński, Sabine Rudnick-Schöneborn (Hrsg.): Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen – Ethische, rechtliche und medizinische Herausforderungen, Heidelberg 2015, *im Erscheinen*.

Fruzsina Molnár-Gábor, Gösta Gantner und Peter Lichter, „Das Ende der Zufallsbefunde in der genetischen Diagnostik: Die Ganzgenomsequenzierung und die Erwartbarkeit zusätzlicher Befunde“, in: ZfMER 2/2014, S. 81-104.

Fruzsina Molnár-Gábor, Integrating Next-Generation Sequencing into Medical Diagnostics - a Snapshot of Normative Challenges. In: Medicine and Law. World Association for Medical Law Vol. 33 No. 4, 2014, S. 115-126.

Fruzsina Molnár-Gábor, Self-Regulation in Research: The EURAT Code of Conduct for Whole Genome Sequencing. In: Genetic Transparency? In: Malte Dreyer, Jeanette Erdmann, Christoph Rehman-Sutter (Hrsg.), Ethical and social implications of next generation human genomics and genetic medicine , Rodopi 2015, *im Erscheinen*.

Fruzsina Molnár-Gábor, Besonderheiten der Genomsequenzierung als Grundlage der Steuerung in der translationalen Medizin. in: Martin Langanke, Pia Erdmann, Jürgen, Robiowski, Sabine Rudnick-Schöneborn (Hrsg.): Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen – Ethische, rechtliche und medizinische Herausforderungen, Berlin/Heidelberg 2015, *im Erscheinen*.

Marika Plöthner, Martin Frank, J.-Matthias von der Schulenburg, “Cost-Analysis for Whole Genome Sequencing in German clinical practice”, *eingereicht in European Journal for Health Economics* 2015.

Marika Plöthner, Martin Frank, J.-Matthias von der Schulenburg, „Ökonomische Auswirkungen einer Implementierung von Whole Genom Sequencing für das deutsche Gesundheitswesen“, *wird nach der Annahme des Papers “Cost-Analysis for Whole Genome Sequencing in German clinical practice” eingereicht*.