

Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S15-01
Version: 1.0
Stand: 02.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.08.2015

Interne Auftragsnummer:

S15-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 16.06.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 09.06.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.07.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurde 1 Stellungnahme form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahme ist im Anhang abgebildet.

Da sich aus der schriftlichen Stellungnahme keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahme nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.	Hoffmann, Georg ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Mayatepek, Ertan ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein

¹ Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.....	A 2

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.

Autoren:

- Hoffmann, Georg
- Mayatepek, Ertan

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht S 15-01 –
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorab per Mail an: berichte@iqwig.de

Der Präsident
Prof. Dr. Ertan Mayatepek

Geschäftsstelle
Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-0
Fax: +49 30 3087779-99
info@dgkj.de | www.dgkj.de

Hausadresse:
Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf



Düsseldorf/Heidelberg,
13.07.2016

Stellungnahme zum S15-01 Vorbericht zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

als wissenschaftliche Fachgesellschaft der deutschen Kinder- und Jugendmedizin, in der seit vielen Jahren eine Screeningkommission wichtige Screeningfragen wissenschaftlich bearbeitet, möchten wir zum Vorbericht zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie Stellung nehmen.

Der Vorbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie erklärt im Fazit Nutzen oder Schaden des Neugeborenen-Screenings mangels aussagekräftiger Evidenz für unklar und damit das Ergebnis eines Screening für nicht bewertbar.

Dieser Einschätzung können wir unter Kenntnis der relevanten Literatur nicht folgen.

Tatsächlich gibt es keine vergleichenden Kohortenstudien Screening vs. Nichtscreening (S. 5 Bericht) sondern nur retrospektive Kohortenstudien. Nachdem in diesen Kohortenstudien weltweit überzeugend positive Effekte auf Morbidität und Mortalität bei gescreentem versus ungescreentem Patienten und wiederum auch die besseren Ergebnisse bei früh versus später diagnostizierten Patienten nachgewiesen wurden, wäre eine derartige Studie inzwischen unethisch und wird nicht durchgeführt werden können.

Zum Nutzen bestehen wegen der sehr geringen Inzidenz der Erkrankung (0,9 von 100000 Kindern werden weltweit mit dieser seltenen, erblich bedingten Stoffwechselerkrankung geboren, Seite 1 Bericht) nur wenige Kohortenstudien mit zweistelligen oder sogar niedrig dreistelligen Fallzahlen. Dabei stellt das IQWiG jeweils fest: "Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt." Diese Interpretation können wir nicht nachvollziehen. So wird zum Beispiel in Punkt 4.5.2. auf Seite 9 zusammengefasst: „0 Fälle von Leberversagen bei 10 gescreenten Patienten nach Behandlung gegenüber 3 von sechs Fällen bei nicht gescreenten Patienten (50%).“ Das ist ein dramatischer Effekt, denn das Leberversagen zieht eine Transplantation oder den Tod nach sich.

Nicht nachzuvollziehen ist der vollständige Ausschluss der Kohortenstudien **Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9(1):107** sowie **McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of**

Einzelvertretungsberechtigt i. S. d. § 26 BGB:
Prof. Dr. Ertan Mayatepek, Präsident
Prof. Dr. Michael Weiß, Schatzmeister



children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child*. 2015 Aug;100(8):738-41, wegen Fehlens der Vollständigkeit einzelner Parameter bei überzeugenden Gesamtdaten, wiederum mit eindeutig und erheblich verminderter Morbidität und Mortalität nach Screening. Auch die Publikation von Dr Holme: **Holme E**, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clinics in Liver Disease* 2000;4:805-814, hätte nach unserer Einschätzung mit berücksichtigt werden müssen.

Zusammengefasst zeigen die Kohortenstudien, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung mit NTBC die Mortalität und Morbidität, insbesondere durch Reduktion der für die Tyrosinämie Typ I typischen akuten und chronischen Leber- und Nierenschädigungen, dramatisch verbessern. Darüber hinaus ist beschrieben, dass eine spätere Behandlung (nach dem zweiten Lebensjahr) zu erheblich mehr Langzeitmorbidität führt, u.a. zu Leberversagen, Leberkrebs, Bronchitis, chronischen Nierenfunktionsstörung oder eben Tod.

Weitere wichtige und nicht berücksichtigte bzw. gewertete Tatsachen sind die Vermeidung der diagnostischen Odyssee bei rascher Diagnosestellung im Neugeborenenenscreening, die ohne Screening bei betroffenen Kindern entsteht, einschließlich hoher diagnostischer Kosten und manchmal Fehlbehandlungen.

Zusätzlich möchten wir auf den Zusammenhang einer Reduktion von erkrankten Patienten mit Tyrosinämie Typ I und Lebertransplantationen hinweisen. Die erhebliche Knappheit an Spenderorganen ist bekannt, darüber hinaus sollten Lebendspenden von Eltern eher vermieden werden. Bei den Kadaverspenden kommen die Patienten mit Tyrosinämie Typ I aktuell aufgrund der Priorisierung von stoffwechselkranken Kindern rasch an ein Organ, das einem anderen potentiellen Empfänger dann vorenthalten wird.

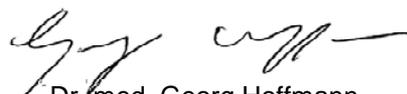
Zum Schluss kann noch auf eine weitere Fehleinschätzung zum potentiellen Schaden der betroffenen Patienten, wiederum im Fazit auf Seite IV, hingewiesen werden. Beim Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie entstehen keinerlei Schäden oder auch nur Schadensmöglichkeiten. Es muss keine zusätzliche diagnostische Probe gewonnen werden, und die vorgeschlagene Diagnostik über die Bestimmung von Succinylaceton in der Tandem-Massenspektrometrie ist hundertprozentig sensitiv und spezifisch (u.a. Röschinger W, et al. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenenenscreening - Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 2: 142-149). Es werden keine falsch positiven Kinder identifiziert und damit Familien unnötigerweise belastet. In noch keiner Publikation wurde unserer Kenntnis nach ein Patient nachträglich diagnostiziert, nachdem er im Neugeborenenenscreening mit Bestimmung von Succinylaceton primär unauffällig gewesen ist.

Die DGKJ plädiert aus den genannten Gründen nachdrücklich für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek
(Präsident)



Dr. med. Georg Hoffmann
(Sprecher der Screening-
Kommission der DGKJ)