

**Screening auf schwere  
kombinierte Immundefekte  
(SCID-Screening) bei  
Neugeborenen**

**Dokumentation und Würdigung der  
Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: S15-02  
Version: 1.0  
Stand: 18.02.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

30.07.2015

**Interne Auftragsnummer:**

S15-02

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Anmerkungen zu den Abschnitten „4.1.2 und 4.2.2 „Prüf- und         Vergleichsintervention“ des vorläufigen Berichtsplans .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Anmerkungen zu den Abschnitten 4.1.3 und 4.2.3 „patientenrelevante         Endpunkte“ .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen .....</b>	<b>3</b>
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>5</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Adenosindeaminase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SCID	Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 10.12.2015 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 23.11.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.01.2016 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 in Kapitel 2. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Anhörung**

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

### **2.1 Anmerkungen zu den Abschnitten „4.1.2 und 4.2.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ des vorläufigen Berichtsplans**

*Die Stellungnehmenden regen an, im Rahmen der Nutzenbewertung des SCID-Screenings neben der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion zusätzlich die Enzyersatztherapie bei ADA-SCID zu berücksichtigen.*

Laut Konkretisierung des Auftrags des G-BA ist im Rahmen der Nutzenbewertung die „Vorverlegung der Diagnosestellung und kurativen Therapie“ zu prüfen. Da die Enzyersatztherapie keine kurative Therapie ist, ist die Beschränkung auf die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zutreffend. Diese Vorgehensweise ist im vorläufigen Berichtsplan in Kapitel 4 Methodik (dort Abschnitte 4.1.2 und 4.2.2) beschrieben. Zur Klarstellung wurde im endgültigen Berichtsplan eine entsprechende Formulierung auch in die Fragestellung (Kapitel 2) aufgenommen.

Es ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

### **2.2 Anmerkungen zu den Abschnitten 4.1.3 und 4.2.3 „patientenrelevante Endpunkte“**

*Ferner regen die Stellungnehmenden an, die in den Abschnitten 4.1.3 und 4.2.3 gelisteten patientenrelevanten Endpunkte um den Einfluss der Erkrankung des Neugeborenen auf die Lebensqualität des familiären Umfelds, insbesondere auf Eltern und Geschwister, zu erweitern. Unter Verweis auf die unzureichende Datenlage bei SCID sollten z. B. auch Quellen aus der pädiatrischen Onkologie herangezogen werden, da die Lebensqualität des familiären Umfeldes nicht indikationsspezifisch sondern eher situationspezifisch sei.*

Dass die Erkrankung eines Kindes mit SCID Auswirkungen auf das familiäre Umfeld hat, ist unbestritten und wurde auch im Gespräch mit Betroffenen vom 24.09.2015 im Rahmen der Diskussion patientenrelevanter Endpunkte betont. Gleichwohl ist die Lebensqualität des familiären Umfelds nicht unmittelbar patientenrelevant, da unter patientenrelevante Endpunkte solche Endpunkte zu fassen sind, die unmittelbar den Patienten betreffen. Sofern aber in eingeschlossenen Studien dazu berichtet wird, kann auch dieser Aspekt im Bericht berücksichtigt und z. B. in der Diskussion aufgegriffen werden.

Bereits aus demselben Grund erübrigt sich auch die vorgeschlagene Ausweitung der Datenerhebung auf situationsgleiche Diagnosen z. B. aus der pädiatrischen Onkologie.

Es ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

### 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](http://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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fischer, Franz <sup>1</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	Ja
	Welte, Robert	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					

---

<sup>1</sup> 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 Einrichtung<sup>2</sup>, 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 Einrichtung<sup>2</sup>, 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?

---

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

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG .....</b>	<b>A 2</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**

#### **Autoren:**

- Fischer, Franz
- Welte, Robert



GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG D-80700 München

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
– Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/  
Amendment zum Berichtsplan S15-02 –  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Prinzregentenplatz 9  
D-81675 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0  
Fax +49 (0) 89 360 44-8000  
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center  
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55  
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com  
e-mail: medizin.info@gsk.com

[REDACTED]

12. Januar 2016

## Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum „Screening auf schwere Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum „Screening auf schwere Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen“.

Bei der Durchsicht des vorläufigen Berichtsplans sind uns zwei Sachverhalte aufgefallen, welche im Folgenden erörtert werden.

Mit freundlichen Grüßen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

i. V.

Dr. Robert Welte  
Leiter Neue Produkte & Gesundheitsökonomie

i. A.

Franz Fischer  
Manager Neue Produkte

### Anlage

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum „Screening auf schwere Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen“

[REDACTED]

Sitz der KG ist München  
Amtsgericht München HRA 78754  
Komplementärin:  
Allen Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H.  
Sitz Wien  
Handelsgericht Wien FN 93449 a  
Geschäftsführung:  
Dr. Sang-Jin Pak (Vors.)  
Adrian Bauer Jean-Bernard Simeon

## **Aufnahme von ERT Daten zu ADA-SCID in den Prüfplan**

In Kapitel 4 „Methoden“ des vorläufigen Berichtsplans S15-02 führt das IQWiG unter 4.1. „Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung“ und 4.2. „Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung“ und dort in den Unterpunkten 4.1.2 und 4.2.2 „Prüf und Vergleichsintervention“ (analog auch in 4.2.2) aus, dass die zu berücksichtigende „Therapie aus einer allogenen Knochenmark-oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion Therapie“ besteht. Das IQWiG rechnet mit einer geringen Anzahl von verwertbaren Studien, entsprechend der Erläuterungen zu den Punkten 4.1.4 und 4.2.4 „Studientypen.“ Studiendaten mit niedrigerem Evidenzniveau sind aufgrund der sehr geringen Inzidenz von SCID Erkrankungen wahrscheinlicher.

Die gegenwärtige im Berichtsplan vorgeschlagene Suchstrategie beschränkt sich auf die HSCT. Damit sind Behandlungen, wie die Enzyersatztherapie (ERT) ausgeschlossen. GSK regt an die Suchstrategie entsprechend zu erweitern um eine breitere Datenbasis für eine Entscheidung hinsichtlich der Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf SCID im Vergleich zu keinem SCID-Screening zu erhalten. GSK verweist auf die Studien mit Enzyersatztherapie bei ADA-SCID, welche mittlerweile Behandlungsdaten über einen Zeitraum von Jahrzehnten abdecken. Gaspar et. al<sup>1</sup> erwähnen 185 Patienten und eine einfache PubMed Suche nach „Severe Combined Immunodeficiency AND treatment AND enzyme replacement therapy“ generiert 94 unbearbeitete Treffer. Da das IQWiG sich in der Datenauswahl, laut Prüfplan, nicht regional beschränkt, sollte die fehlende EU-Zulassung der Behandlung mit PEG (Polyethylen-Glykol) gekoppelter boviner Adenosindeaminase (Adagen®) nicht zu einem Ausschluss in der Suchstrategie führen, zumal diese Therapie im Rahmen der Härtefallregelung auch von deutschen SCID Behandlungszentren durchgeführt werden kann, falls/solange eine Knochenmarktransplantation für den Patienten nicht in Frage kommt<sup>2</sup>.

GSK ist sich bewusst, dass durch die Berücksichtigung von Daten zur Enzyersatztherapie bei ADA-SCID nur ein Teil der „schweren kombinierten Immundefekte“ abgebildet wird. Eine Beschränkung auf die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion führt zu einer Nicht-Berücksichtigung einer ebenfalls etablierten Therapie (ERT), welche zur Bewertung des Gesamtnutzens fehlen. Um das Gesamtbild der Interventionen bei SCID zu vervollständigen, zumal ADA-SCID die zweithäufigste Form von SCID darstellt, regt GSK an, die Auswertung auch dieser Daten in den Prüfplan mit aufzunehmen.

**Erweiterung der genannten patientenrelevanten Endpunkte um den Einfluss der Erkrankung des Neugeborenen auf die Lebensqualität des familiären Umfelds, insbesondere auf Eltern und Geschwister.**

In Kapitel 4 „Methoden“ des vorläufigen Berichtsplans S15-02 führt das IQWiG unter 4.1.3 und 4.2.3 „patientenrelevante Endpunkte“ u.a. die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes an.

Die Konfrontation des familiären Umfeldes mit einer bei Nicht-Behandlung tödlich verlaufenden Krankheit, bzw. verspätet einsetzender Therapie zu bleibenden Schäden führenden Erkrankung eines neugeborenen Kindes hat aber auch Einfluss auf die Lebensqualität des familiären Umfelds, vor allem der Eltern. Die Datenlage speziell zu SCID ist, das Evidenzniveau betreffend unzureichend. Mehr als Forumsbeiträge betroffener Eltern lassen sich nicht identifizieren. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Einfluss auf die Lebensqualität des familiären Umfeldes nicht indikationsspezifisch sondern eher situationsspezifisch ist und deswegen z.B. auch Quellen aus der pädiatrischen Onkologie herangezogen werden könnten. Die S3 Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“<sup>3</sup> führt hierzu in der Einleitung aus: „Die krankheits- und behandlungsbedingten Belastungen sind mit einem hohen Leidensdruck für den Patienten und seinen Angehörigen verbunden. Sie können zu Traumatisierungen, seelischen Erkrankungen und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Die Patienten sind in ihrer körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Entwicklung bedroht. Die Diagnose Krebs im Kindes- und Jugendalter bedeutet für die gesamte Familie eine



langandauernde psychische Extremsituation, in der die Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung im Vordergrund steht. Sie verändert das familiäre Leben gravierend und geht mit einem erheblichen Ausmaß psychosozialer Belastungen aller Angehörigen einher.“

Die Datenlage zum Einfluss einer potentiell tödlichen Erkrankung auf die Lebensqualität der Angehörigen des Patienten könnte bei Berücksichtigung situationsgleicher Diagnosen erheblich verbessert werden, da schon die oben genannte Leitlinie auffordert, dass „im Rahmen einer Status- und Verlaufsdokumentation die psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie die systematische und kontinuierliche Erfassung der Belastungen und Ressourcen von Patienten und Angehörigen sowie die Dokumentation psychosozialer Interventionen sowie der Belastungen und Ressourcen beinhalten sollte“.

Hierbei wird der 1980 entwickelte und mittlerweile auch in Deutsch validierte „Family Impact Scale“ berücksichtigt, welcher indikationsunabhängig den Einfluss der Erkrankung eines Kindes auf die Familie misst.<sup>4</sup>

Um das Gesamtbild des Einflusses von SCID bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu vervollständigen, regt GSK an, den Einfluss auf die Lebensqualität des familiären Umfeld mit zu berücksichtigen und nötigenfalls auf diesbezügliche Daten aus situationsgleichen Diagnosen zurückzugreifen.



Literatur:

1. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD.  
How I treat ADA deficiency. Blood 2009;114 (17): 3524-3532
2. ADAGEN ® US Fachinformation
3. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, Griessmeier B, Leiss U.  
AWMF-S3 Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und  
Hämatologie. AWMF- Leitlinie 2013 Register Nr. 025/002
4. Ravens-Sieberer U., Morfeld M., Stein R.E.K., Jessop D.J., Bullinger M., et al. Testung  
und Validierung der deutschen Version der "Impact on Family Scale" bei Familien mit  
behinderten Kindern.  
Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 2001; 51: 384-393.