

Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag: S18-01
Version: 1.0
Stand: 10.04.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.06.2018

Interne Auftragsnummer

S18-01

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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HbA	Hämoglobin A
HbS	Hämoglobin S
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCD	Sickle cell Disease (Sichelzellerkrankheit)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Dokumentation der Anhörung

Am 04.09.2018 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 27.08.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 02.10.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

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

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Durch die Anhörung ergaben sich keine Änderungen in der Berichtsmethodik. Der Vorbericht wird daher auf Grundlage des Berichtsplans in der Version 1.0 erstellt und auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht. Etwaige Spezifizierungen der Methodik werden im Vorbericht dargestellt. In Abschnitt A4.3 des Vorberichts wird gegebenenfalls auf wesentliche Argumente aus der Anhörung eingegangen.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Craesmeyer, Clara; Pfizer Deutschland GmbH	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Gäbler-Rohrig, Angela; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kisser, Agnes; Pfizer Deutschland GmbH	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Lüke, Tobias; Pfizer Deutschland GmbH	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Özlem, Acikgöz; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)	A 2
A.1.2 – Pfizer Deutschland GmbH.....	A 5

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)

Autorinnen und Autoren

- Acikgöz, Özlem
- Gäbler-Rohrig, Angela



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan <S18-01>
Im Mediapark 8 (Köln Turm)
50670 Köln

-vorab per E-Mail -

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Berichtsplan S18-01 „Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne nehmen wir die Möglichkeit wahr, zum Berichtsplan S18-01 „Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen“ eine Stellungnahme abzugeben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a SGB V am 28.06.2018 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum Screening auf SCD bei Neugeborenen beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA nach § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V SGB V darstellen.

Zum vorgelegten Berichtsplan möchten wir zu folgendem Aspekt Stellung nehmen:

Unter 4.7.1 des Berichtsplans wird beschrieben, dass Ergebnisse aus Studien in der Regel nicht für die Bewertung herangezogen werden, wenn Daten von weniger als 70% der Patientinnen und Patienten ausgewertet werden können. Dieser Grenzziehung fehlt es u. E. allerdings an einer nachvollziehbaren Erläuterung. Die diesbezüglich im Berichtsplan angegebene Quelle¹ gibt hier eher eine Meinung ab und scheint weniger auf Daten basiert zu sein. Weder im Cochrane Handbuch², noch bei Grade^{3,4} noch in den

¹ Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

² Internetresource: <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (Part 2, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies; Section 8.13.2 Assessing risk of bias from incomplete studies)

³ Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). Journal of Clinical Epidemiology 2011; 64(4): 407–415.

⁴ Internetresource: <http://help.magicapp.org/knowledgebase/articles/294932-how-to-rate-risk-of-bias-in-randomized-controlled>

aktuellen Bewertungskriterien der AWMF⁵ findet sich diese klare Grenze zum Ausschluss von Studienergebnissen. Nach Cochrane- und GRADE-Kriterien werden Follow-Up-Verluste innerhalb einzelner RCT zwar kritisch diskutiert, deren Höhe jedoch lediglich als Orientierung für Verzerrungsanfälligkeit gewertet. Rigide Grenzsetzungen sind demnach nur arbiträr festgelegt und empirisch offenbar nicht ausreichend gestützt. Daher würde sich hier eine detailliertere methodische Begründung und Angabe entsprechender Referenzen für die Vorgehensweise in der international einschlägigen Literatur anbieten.

Auch dem Methodenpapier 5.0 des IQWiG sind derlei feste Grenzen im Übrigen nicht zu entnehmen. Zwar findet sich dort unter Kapitel 3.2.1 die Darstellung bestimmter Szenarien eines Publikations- bzw. Outcome Reporting Bias und ihr möglicher Einfluss auf das Fazit, eine Methodik für die Identifizierung der genauen Datenrate und die Festlegung für eine klare Grenze ist dort aber nicht zu entnehmen.

Die Festlegung rigider Grenzen erfährt im nun vorliegenden Berichtsplan umso mehr eine Bedeutung, als dass es sich hier um eine in Deutschland seltene Erkrankung, eine vulnerable Population von Säuglingen und Kindern und ein daraus resultierendes schwieriges Studiensetting handelt. Diese Vorfestlegungen sollten auch daher im Hinblick auf die weitere Berichtserarbeitung kritisch hinterfragt werden.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einen wichtigen Hinweis für die Überprüfung und Überarbeitung des Berichtsplans geben konnten.

Diese Stellungnahme ist als eine institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer

Im Auftrag



Özlem Acikgöz
Stv. Geschäftsführerin
Dezernat VI - Medizin II



Angela Gäbler-Rohrig
Referentin
Dezernat VI - Medizin II

⁵ Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2017. <http://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual>

A.1.2 – Pfizer Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Craesmeyer, Clara
- Kisser, Agnes
- Lüke, Tobias

Stellungnahme

Zum vorläufigen Berichtsplan „Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen“ (S18-01)

Final

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Peter Albiez, Dr. Karsten Graudenz, Martin Fensch, Kathrin Klär-Arlt, Carel Janssen, Dr. Peter-Andreas Löschmann, Dr. Andreas Ludäscher, Nicole Schlautmann, Patric Schulz **Vorsitzender des Aufsichtsrates:** Jürgen Braun – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg

Zu Abschnitt 4 – Methoden/ 4.1.1/4.2.1/4.3.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen. Im Gegensatz zum adulten Hämoglobin beinhaltet das fetale Hämoglobin F noch keine beta-Globin-Ketten. Die Umstellung der fetalen auf die adulte Hämoglobinsynthese erfolgt graduell. Bei Frühgeborenen ist eine Diagnose anhand der Auftrennung der Hämoglobinketten aufgrund der noch geringen Produktion von HbA und/oder HbS noch unzuverlässig und kann zu einer erhöhten Rate an falsch-positiven Befunden führen (Hustace 2011). Die Untersuchung sollte dies durch eine Ausweisung der Raten an Frühgeborenen berücksichtigen.

Zu Abschnitt 4 – Methoden/ 4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Das IQWiG beschreibt zwei mögliche Herangehensweisen zur Bewertung des Nutzens eines Neugeborenen Screenings auf Sichelzellkrankheit (SCD). Neben dem direkten Vergleich einer Screeningstrategie mit einer Diagnostik ohne Screening in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, sieht es auch einen „linked evidence“ Ansatz anhand der einzelnen Bausteine der Screeningkette vor: *„Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen.“*

Für den „linked evidence“ Ansatz zieht das IQWiG zunächst Studien in Betracht, die die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei einem frühen mit einem späten Therapiebeginn vergleichen. Dies setzt jedoch voraus, dass Kinder mit SCD auch ohne Screening jedenfalls bis zu einem bestimmten späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden. Dieser Zeitpunkt und die Genauigkeit der Diagnosestrategie ohne Screening ist ungesichert, laut Berichtsplan nicht Gegenstand der Untersuchung. Eine Auswertung des Sichelzell-Registers des GPOH-Konsortiums Sichelzellkrankheit befand, dass ohne Screening eine Diagnose in symptomatischen Patienten im Mittel im Alter von etwa 3,5 Jahren erfolgte (persönliche Kommunikation), die Dunkelziffer unentdeckter SCD Fälle im Kindesalter in Deutschland aber unbekannt ist.

Das Infektionsrisiko für SCD Patienten ist im Alter bis 3 Jahren am höchsten (Robinson 1966; Zarkowsky 1986). Für die Bewertung prophylaktischer Maßnahmen, die in noch asymptomatischen SCD Patienten verabreicht werden, sollten daher auch Studien berücksichtigt werden, die die Wirksamkeit in SCD Patienten in diesem Altersfenster im Vergleich mit Placebo, keiner Behandlung oder einer Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (etwa der Reduktion des Infektionsrisikos) untersuchen (siehe etwa Rankine-Mullings 2017).

In nicht diagnostizierten Patienten werden auftretende Symptome möglicherweise nicht sofort richtig zugeordnet und dadurch nicht sofort richtig behandelt. Der Vergleich eines frühen gegen einen späten Therapiebeginn müsste sich daher nicht auf den Zeitpunkt der Diagnose, sondern auf den Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome beziehen. Für die Bewertung therapeutischer Maßnahmen bei Auftreten von Symptomen ist auch ein Vergleich gegenüber Placebo bzw. einer unspezifischen Behandlung zulässig, um die Situation bereits diagnostizierter gegenüber noch nicht diagnostizierten Patienten abzubilden.

Die Aufklärung der Eltern zur Früherkennung der Symptome liegt als ein wichtiger Baustein zwischen Diagnose der SCD und Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Die Wirksamkeit aufklärender Maßnahmen der Eltern im Vergleich zu keiner Intervention hinsichtlich des Wissens über die Krankheit und ihrer Symptome sollte daher ebenfalls untersucht werden (siehe etwa Asnani 2016).

Zu Abschnitt 4 – Methoden/ 4.3. Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Das IQWiG schließt Studien zur diagnostischen Güte nur unter der Voraussetzung ein, dass sich im vorhergehenden Schritt in den Studien, die die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei einem frühen versus einem späteren Therapiebeginn vergleichen, „aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen“ ergibt. Diese Vorgehensweise lässt außer Acht, dass das Screening durch die genaue Erhebung der Inzidenz und Prävalenz den Mehrwert für eine zielgerichtete Bedarfsplanung seitens der Erzeuger therapeutischer Produkte schafft. Eine Auswertung der diagnostischen Güte der Screeningtests sollte daher in jedem Fall vorgenommen werden.

Zu Abschnitt 4 – Methoden/ 4.3.2 Indextest

Screeningtests, die auf der Auftrennung der Hämoglobinketten beruhen, können auch nicht-intendierte Ergebnisse liefern: so ermöglichen sie die Erkennung anderer, auch nicht klinisch relevanter Hämoglobinvarianten, bzw. die Identifizierung von Hämoglobinopathien, für die keine therapeutischen Optionen zu Verfügung stehen.

Zum zweiten ermöglichen die gängigen Screeningmethoden auch das Erkennen des heterozygoten Trägerstatus. Während international zwar Konsens besteht, dass das Wissen über den Trägerstatus Vorteile etwa in Bezug auf eine spätere Familienplanung sowie die Bewusstseinsbildung über die Krankheit mit sich bringt, ist in der deutschen Gesetzgebung das Recht auf Nicht-Wissen des Individuums fest verankert. Somit sollte bei der Bewertung des Nutzens verschiedener Screeningmethoden auch untersucht werden und in die Bewertung einfließen, ob und wie häufig nicht-intendierte Befunde bei der Auswertung entstehen.

Literatur

(Hustace 2011) Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM et al. Increased Prevalence of False Positive Hemoglobinopathy Newborn Screening in Premature Infants. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1039–1043

(Robinson 1966) Robinson MG, Watson RJ. Pneumococcal meningitis in sickle-cell anemia. *The New England Journal of Medicine* 1966;274(18):1006-8.

(Zarkowsky 1986) Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *Journal of Pediatrics* 1986;109(4):579-85.

(Rankine-Mullings 2017) Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD003427.

(Asnani 2016) Asnani MR, Quimby KR, Bennett NR, Francis DK. Interventions for patients and caregivers to improve knowledge of sickle cell disease and recognition of its related complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD011175.