

IQWiG-Berichte – Nr. 419

# **Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie**

## **Abschlussbericht**

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](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### **Externe Sachverständige**

- Monika Becker, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln
- Michael Borte, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig
- Tim Mathes, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln
- Dawid Pieper, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

### **Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>**

- Lina Rodenhäuser
- Ulrike Lampert
- Anne Rummer
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Tandem-Massenspektrometrie, Tyrosinämien, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Tandem Mass Spectrometry, Tyrosinemias, Benefit Assessment, Systematic Review

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

**Kernaussage*****Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

***Fazit***

Da zum Vergleich Screening versus kein Screening keine vergleichenden Kohortenstudien vorlagen, wurden die diagnostische Güte des Screeningtests und der Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung geprüft. Lediglich die Ergebnisse aus einer diagnostischen Testgütestudie und 3 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien enthielten berichtsrelevante Ergebnisse. Diese Studienergebnisse zeigten keinen dramatischen Effekt, der aufgrund der geringen Ergebnissicherheit für einen Nutznachweis nötig gewesen wäre.

Mangels aussagekräftiger Evidenz sind Nutzen oder Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie unklar.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>9</b>
4.5.1 Ergebnisse zu Mortalität.....	9
4.5.2 Ergebnisse zu Leberversagen.....	9
4.5.3 Ergebnisse zu Lebertransplantation.....	9
4.5.4 Ergebnisse zu HCC.....	9
4.5.5 Ergebnisse zu neurologischen Krisen.....	10
4.5.6 Ergebnisse zu Nierenversagen.....	10
4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten.....	10
4.5.8 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	10
<b>4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>10</b>
<b>4.7 Studien unklarer Relevanz</b> .....	<b>10</b>
<b>4.8 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>13</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>16</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>17</b>
<b>A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan</b> .....	<b>17</b>

A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung .....	18
A2.1.1.1	Population .....	18
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	18
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	18
A2.1.1.4	Studientypen .....	18
A2.1.1.5	Studiendauer .....	19
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	19
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung.....	20
A2.1.2.1	Population .....	20
A2.1.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	20
A2.1.2.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	20
A2.1.2.4	Studientypen .....	20
A2.1.2.5	Studiendauer .....	20
A2.1.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn).....	21
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	22
A2.1.3.1	Population .....	22
A2.1.3.2	Indextest.....	22
A2.1.3.3	Referenztest.....	22
A2.1.3.4	Zielgrößen .....	22
A2.1.3.5	Studientypen .....	22
A2.1.3.6	Studiendauer .....	23
A2.1.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	23
A2.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	23
A2.1.5	Informationsbeschaffung .....	24
A2.1.5.1	Bibliografische Recherche .....	24
A2.1.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	24
A2.1.5.2.1	Systematische Übersichten.....	24
A2.1.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	24
A2.1.5.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	24
A2.1.5.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	24

A2.1.5.2.5	Informationen aus Anhörungen.....	25
A2.1.5.3	Selektion relevanter Studien .....	25
A2.1.6	Informationsbewertung.....	25
A2.1.6.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	26
A2.1.6.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte .....	27
A2.1.7	Informationssynthese und -analyse .....	27
A2.1.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
A2.1.7.2	Meta-Analysen .....	28
A2.1.7.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....	28
A2.1.7.2.2	Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	28
A2.1.7.3	Aussagen zur Beleglage .....	29
A2.1.7.4	Sensitivitätsanalysen .....	30
A2.1.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>31</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>33</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	33
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	33
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	34
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	35
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	35
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	35
A3.1.2.3	Anhörung .....	35
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	35
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	36
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	37
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....</b>	<b>37</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	37
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	44
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte – Studien zum Therapiebeginn .....</b>	<b>45</b>
A3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	47
A3.3.2	Ergebnisse zu Mortalität.....	48
A3.3.3	Ergebnisse zu Leberversagen .....	48
A3.3.4	Ergebnisse zu Lebertransplantation.....	48
A3.3.5	Ergebnisse zu HCC.....	49
A3.3.6	Ergebnisse zu neurologischen Krisen.....	49
A3.3.7	Ergebnisse zu Nierenversagen.....	50

A3.3.8	Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalte .....	50
A3.3.9	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	51
A3.3.10	Meta-Analysen.....	51
A3.3.11	Sensitivitätsanalysen.....	51
A3.3.12	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
<b>A3.4</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Testgüte .....</b>	<b>52</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	52
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit.....	53
<b>A3.5</b>	<b>Zielgrößen in Studien zur Testgüte .....</b>	<b>54</b>
A3.5.1	Ergebnisse.....	54
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>55</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>55</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen Ländern und internationalen Leitlinien .....</b>	<b>55</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>56</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>59</b>
A4.4.1	Würdigung des Arguments dramatischer Effekt .....	59
A4.4.2	Würdigung der Argumente zum relevanten Studienpool .....	60
A4.4.2.1	Berücksichtigung von Mayorandan 2014 und McKiernan 2015 .....	60
A4.4.2.2	Berücksichtigung von Holme 2000 .....	60
A4.4.3	Würdigung des Arguments zusätzlicher Endpunkt .....	60
A4.4.4	Würdigung des Arguments bezüglich potenziellem Schaden .....	61
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>62</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>68</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>68</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>68</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>69</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>84</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>86</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>86</b>
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>90</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>91</b>
<b>A8.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen ...</b>	<b>91</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der vorhandenen und anwendbaren Endpunkte der Studien zum Therapiebeginn.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	19
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn).....	21
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	23
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	30
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz.....	35
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen.....	36
Tabelle 8: Studienpool.....	36
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....	39
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien zum Therapiebeginn.....	41
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn.....	41
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....	43
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn.....	45
Tabelle 14: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten aus Studien zum Therapiebeginn, Datenverfügbarkeit.....	46
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse.....	47
Tabelle 16: Ergebnisse – Mortalität.....	48
Tabelle 17: Ergebnisse – Leberversagen.....	48
Tabelle 18: Ergebnisse – Lebertransplantation.....	49
Tabelle 19: Ergebnisse – HCC.....	49
Tabelle 20: Ergebnisse – neurologische Krisen.....	50
Tabelle 21: Ergebnisse – Nierenversagen.....	50
Tabelle 22: Ergebnisse – Krankenhausaufenthalte.....	51
Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Photophobie).....	51
Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte.....	52
Tabelle 25: Charakterisierung von Index- und Referenztest.....	52
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit.....	53
Tabelle 27: Ergebnisse – Studien zur Testgüte.....	54

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DHHS	Department of Health and Human Services
FAA	Fumarylacetoacetase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HRSA	Health Resources and Services Administration
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NHRMC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NSC	National Screening Committee
NTBC	Nitisinon
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SA	Succinylaceton
VOPT	Verification of only positive Testers

## 1 Hintergrund

Im Fokus dieser Bewertung steht das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I. 0,9 von 100 000 Kindern werden weltweit mit dieser seltenen, erblich bedingten Stoffwechselerkrankung geboren [1]. 2013 wurden in Deutschland 25 Fälle mit der Erkrankung (ICD-10 E70.2) stationär behandelt [2]. Die Krankheit manifestiert sich im frühen Säuglingsbeziehungsweise Kindesalter insbesondere durch schwere Schädigungen von Leber und Niere. Sie ist von weiteren, noch selteneren Tyrosinämien (Typ II und III) zu unterscheiden [1].

Bei der Tyrosinämie Typ I liegt eine Genmutation vor, die zu Störungen im Abbau von Tyrosin und zur Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte führt: Es sind mindestens vierzig autosomal-rezessiv vererbte Mutationen bekannt, die zu einem Mangel des Enzyms Fumarylacetoacetase (FAA) führen können [3,4]. FAA ist für den Abbau der Aminosäure Tyrosin im letzten Schritt notwendig. Fehlt dieses Enzym, werden die toxischen Stoffe Succinylaceton (SA), Succinylacetoacetat und Maleylacetoacetat gebildet. Diese können zu verschiedenen akuten, subakuten und chronischen Erscheinungsformen führen, indem sie Leber, Niere, Gehirn und / oder Nerven schwerwiegend schädigen [4-8].

Es gibt verschiedene laborchemische Methoden, anhand von Blut- oder Urinproben eine Tyrosinämie Typ I zu diagnostizieren. In einigen Ländern wird oder wurde der Tyrosinspiegel im regelhaften Screening während der ersten Lebensstage bestimmt. Der Tyrosinspiegel muss zu diesem frühen Zeitpunkt jedoch (noch) nicht erhöht sein [4,6,8]. Daher wurden vermehrt falsche Ergebnisse beobachtet [5,9,10] und ein anderer Ansatz wurde entwickelt [11,12]. Dieser Screeningtest beruht auf der Bestimmung des SA-Spiegels aus (getrockneten) Blutproben. Da SA nur bei einem Mangel des Enzyms FAA gebildet wird, gilt ein erhöhter SA-Spiegel als pathognomonisch für eine Tyrosinämie [3,9,13,14]. Gegenwärtig wird daher auch in Deutschland bei Verdacht auf Tyrosinämie die Diagnose mit dem Nachweis von SA in (getrocknetem) Blut und / oder Urin gestellt [4]. Zur initialen Diagnosestellung eine Genmutation nachzuweisen ist auch möglich, wird in der Praxis aber nur bedingt eingesetzt [3,4]. Positive Befunde werden durch genetische Analyse bestätigt [6].

Es kann zwischen akuter (neonataler), subakuter und chronischer (infantiler) Tyrosinämie Typ I unterschieden werden. Beim akuten und subakuten Typ können Erbrechen, Blutungen, Sepsis, Hypoglykämien, renale Tubulopathie und akutes Leberversagen in den ersten Lebensmonaten auftreten. Bei chronischer Tyrosinämie Typ I kann sich das Erscheinungsbild verzögern und im Laufe der ersten Lebensjahre auch in Form von Hepatomegalie, Leberzirrhose, Wachstumsstörungen, Rachitis, Hämatomen, Tubulo- und Neuropathie sowie neurologischen Krisen auftreten. Auch das Risiko hepatozellulärer Karzinome (HCC) steigt [6]. Bei unbehandelten Kindern, die vor dem 2. Lebensmonat Symptome entwickeln, wurde eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 29 % beobachtet [15]. Regelmäßig gelten die Überlebensraten als umso geringer, je früher die Symptome auftreten [7,15].

Die Therapie kann neben einer proteinarmen Diät die medikamentöse Behandlung mit Nitisinon (NTBC) beinhalten. Seitdem diese zur Verfügung stehen, spielen Leber- und Nierentransplantationen eine nachgeordnete Rolle, können aber dennoch für einige Patienten notwendig sein [6,7].

In Deutschland wird im Rahmen der Kinder-Richtlinien das erweiterte Neugeborenen-Screening durchgeführt. Dieses dient der Früherkennung von Krankheiten, „die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden“ (Anlage 2, § 1 [16]). Die Zielkrankheiten des Screenings sowie der jeweils anzuwendende Test werden in den Kinder-Richtlinien [16] festgelegt. Gemäß diesen wird Blut des Neugeborenen auf Filterpapierkarten aufgebracht und getrocknet. Diese werden sowohl mittels konventioneller Laboruntersuchungsverfahren als auch mit der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) analysiert. Die Tyrosinämie Typ I ist bislang keine Zielkrankheit im Sinne der Richtlinie; mit der MS/MS könnte jedoch auch die Konzentration von biochemischen Markern für Tyrosinämie Typ I bestimmt werden.

Das Neugeborenen-Screening soll bei erkrankten Kindern eine unverzügliche Therapieeinleitung ermöglichen (Anlage 2, § 1 [16]). Bei frühzeitiger Diagnosestellung könnte bei Patienten mit Tyrosinämie Typ I durch den umgehenden Beginn therapeutischer Maßnahmen vor allem Leber- und Nierenschäden begegnet werden, um so das Risiko von Organversagen und -transplantation sowie Tod zu vermindern.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I konnte auf 2 Wegen nachgewiesen werden: Zum einen hätte dieser anhand von vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden können. Zum anderen war es möglich und wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt, die einzelnen Bausteine der Screeningkette zu bewerten. Dazu wurden vergleichende Studien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Die Zielpopulation von Studien zum Therapiebeginn bildeten Patienten mit Tyrosinämie Typ I. Die Prüfintervention stellte ein früherer Therapiebeginn dar. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation übertragbar sein. Dazu mussten Patienten im Neugeborenen-Screening identifiziert und / oder die Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein. Die eingesetzten Interventionen mussten in Art (NTBC) und Startzeitpunkt (maximal 2 Monate nach Diagnose) dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Leberversagen, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom, neurologische Krisen),
- Krankenhausaufenthalte,
- Entwicklungsstörungen (zum Beispiel Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen zum Beispiel durch Proxy-Rating).

Es wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die einen früheren mit einem späteren Therapiebeginn verglichen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Bei Studien zur diagnostischen Güte bildeten Neugeborene die Zielpopulation. Indextest war die Untersuchung von Blutproben unter Verwendung von Filterpapierkarten auf die SA-Konzentration mit der MS/MS. Referenztest waren die genetische Analyse und / oder die Nachbeobachtung der unauffälligen Befunde. Zielgrößen bildeten personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte. Es wurden diagnostische Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien einbezogen.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht, durch den G-BA übermittelte Dokumente und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Auf eine weitere statistische Auswertung wurde verzichtet.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden vor“ getroffen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 7 Publikationen zu 6 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 14.06.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden keine zusätzlich relevanten Dokumente bzw. Studien identifiziert.

Es wurde 1 Studie zur Therapie der Tyrosinämie identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden keine laufenden Studien identifiziert.

Es lag keine vergleichende Interventionsstudie zur Screeningkette vor. Insgesamt wurden somit 5 Studien (5 Dokumente) zum Therapiebeginn und eine Studie zur diagnostischen Güte (2 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Arbeiten zum Vergleich eines früheren vs. späteren Therapiebeginns sowie die Studie zur diagnostischen Güte werden im Folgenden kurz skizziert. In allen eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn wurden Patienten mit NTBC behandelt.

Die Autoren von **Bartlett 2014** analysierten retrospektiv alle 38 Patienten, die 1989 bis 2009 in einer Klinik in Birmingham behandelt wurden. Es wurde zwar ein früherer mit einem späteren Therapiebeginn verglichen, aber in der Publikation fanden sich widersprüchliche Angaben zu Alter bei Therapiebeginn und Diagnose (angeblich 4 Patienten mit Therapie vor Diagnose). Diese Inkonsistenz konnte auch durch eine Autorenanfrage nicht geklärt werden, sodass die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden konnten.

In **Larochelle 2012** wurden 78 Patienten mit Tyrosinämie Typ I beschrieben, die in Kanada über das Neugeborenen-Screening diagnostiziert worden waren. Die Patienten wurden je nach NTBC-Therapiebeginn in Gruppen eingeteilt. Bei 24 Patienten begann die Therapie bis zum 30. Lebensjahr, bei 26 Patienten später. 28 Patienten wurden nicht mit NTBC behandelt und waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die Gruppen wurden sowohl miteinander verglichen und es wurden auch individuelle Patientendaten angegeben. Die Patienten wurden bis zur Durchführung einer Lebertransplantation oder 5 Jahre beobachtet, die Datenbank am 01.08.2009 geschlossen. 22 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, wurden vor dieser für ca. 2 bis ca. 85 Monate diätisch therapiert; 4 Patienten erhielten trotz Diagnose keine Therapie. Es ist nicht auszuschließen, dass NTBC in diesem Zeitraum noch nicht verfügbar war. Nur bei 3 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, lag zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn

ein maximaler Zeitraum von 2 Monaten. Der Vergleichsgruppe wurden demzufolge 3 Patienten zugeordnet. Die Interventionsgruppe umfasste 24 Patienten. Es waren Ergebnisse zu Mortalität, Lebertransplantation, neurologische Krisen, Nierenversagen, tyrosinämie-induzierte Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse in Form der Photophobie relevant. HCC und Leberversagen wurden nur für die Patienten mit Lebertransplantationen dargestellt.

Die Autoren von **Masurel-Paulet 2008** beschrieben retrospektiv alle erreichbaren 46 Tyrosinämie-Patienten, die in Frankreich behandelt wurden. Es wurde zwar ein früherer mit einem späteren Therapiebeginn verglichen, aber in der Publikation wurde die frühere Therapie bis zum 6. Monat begonnen. Das war nicht die für die Nutzenbewertung definierte Prüfintervention. Es wurden aber auch patientenbezogene Angaben gemacht. Mit diesen konnten die Patienten in Gruppen, wie für die Nutzenbewertung nötig, zugeordnet werden: Bei 3 Patienten wurde die NTBC-Therapie im ersten Lebensmonat begonnen, bei 39 Patienten später. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 4,9 Jahren. HCC, Lebertransplantationen und unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Die Mortalität konnte abgeleitet werden.

Für **Mayorandan 2014** wurden Fragebögen an 22 Stoffwechsel-Zentren in Europa, der Türkei und Israel verschickt; 21 dieser Zentren stellten auch individuelle Daten für 168 Patienten zur Verfügung. Aus diesen wurden – unter anderem entsprechend dem Alter bei Therapiebeginn – Gruppen gebildet und verglichen. Es fehlten Angaben zur Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe und zur Vollständigkeit des Kollektivs. Daher konnten die Daten nicht herangezogen werden.

In **McKiernan 2015** sollten 12 Patienten, die durch Screening diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden, mit 5 erkrankten Geschwisterkindern verglichen werden. Bei einem der erkrankten Geschwister war NTBC noch nicht verfügbar und wurde daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. 2 der 12 Patienten, die durch Screening diagnostiziert wurden, wurden nach dem ersten Lebensmonat mit NTBC behandelt und daher auch der Patientengruppe mit späterem Therapiebeginn (Vergleichsgruppe) zugeordnet. Diese umfasste für die Nutzenbewertung 6 Patienten, die Interventionsgruppe 10. Die Patienten wurden mindestens 4,5 Jahre nachbeobachtet und Lebertransplantationen, Leberversagen und Todesfälle berichtet. Die Vollständigkeit des Kollektivs und die Kohortenzusammensetzung konnten nicht abgeschätzt werden.

In der diagnostischen Kohortenstudie von **La Marca 2011** werden Ergebnisse aus einem Neugeborenen-Screening-Programm in der Toskana, Italien, berichtet. Dazu wurde der SA-Gehalt in Blutproben auf Filterpapierkarten von 136 075 Neugeborenen ab 2007 bestimmt. Testpositive Befunde (insgesamt  $n = 2$ ) wurden durch eine genetische Analyse verifiziert. Für testnegative Befunde wird keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben, sodass die Daten allein eine Berechnung des positiven prädiktiven Werts (PPV) erlauben.

### 4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 3 von 5 **Studien zum Vergleich früherer vs. späteren Therapiebeginn** konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Daten zu den Endpunkten Entwicklungsstörungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten aus keiner Studie verwertet werden.

Aus den 3 Publikationen konnten relevante Daten zu Mortalität und Lebertransplantationen entnommen werden. **Masurel-Paulet 2008** gibt auch verwertbare Daten zu HCC. Unerwünschte Ereignisse wurden lediglich über alle Patienten hinweg beschrieben und konnten so nicht herangezogen werden. Daten zu Leberversagen konnten **McKiernan 2015** entnommen werden. Aus **Larochelle 2012** konnten auch Daten zu neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen herangezogen werden.

Tabelle 1: Matrix der vorhandenen und anwendbaren Endpunkte der Studien zum Therapiebeginn

Studie	Endpunkte										
	Morbidity										
	Mortalität	Leberversagen	Lebertransplantation	HCC	Neurologische Krisen	Epilepsie	Nierenversagen	Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheits-bezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
<b>Bartlett 2014</b>											
<b>Larochelle 2012</b>	•		•		•		•	•		•	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	•		•	•							
<b>Mayorandan 2014</b>											
<b>McKiernan 2015</b>	•	•	•								
HCC: hepatozelluläres Karzinom											

Da in der **Studie zur diagnostischen Güte La Marca 2011** allein die positiven Testergebnisse verifiziert wurden, konnte lediglich der PPV als Maß der diagnostischen Güte berechnet werden.

#### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

Die zur Nutzenbewertung relevanten Studien zum Vergleich früherer vs. späteren Therapiebeginn wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da es sich unter anderem um nicht randomisierte Studien handelt.

Die Studie zur diagnostischen Güte von La Marca wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag an fehlenden Angaben bezüglich der Auswahl der Patienten, zum Indextest sowie der unzureichenden Beschreibung von Patientenfluss und zeitlichem Ablauf.

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien zum Therapiebeginn sind im Folgenden dargestellt.

##### **4.5.1 Ergebnisse zu Mortalität**

Es lagen Daten aus 3 Studien vor. Keiner der 24 bzw. 3 bzw. 10 der Patienten mit früherem Therapiebeginn (Interventionsgruppe) verstarb. Unter den Patienten mit späterem Therapiebeginn (Vergleichsgruppe) wurden 0 von 3 bzw. 1 von 39 bzw. 1 von 6 (0 % bzw. 3 % bzw. 17 %) Todesfälle berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.2 Ergebnisse zu Leberversagen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Leberversagen wurde für keinen Patienten der Interventionsgruppe (0 von 10) beschrieben. Bei 3 von 6 (50 %) der Patienten der Vergleichsgruppe trat ein Leberversagen auf. Es ist erkennbar, dass dies – insbesondere aufgrund der geringen Anzahl der Patienten – keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.3 Ergebnisse zu Lebertransplantation**

Es lagen Daten aus 3 Studien vor. Bei 0 von 3 bzw. 2 von 39 bzw. 1 aus 6 (0 % bzw. 5 % bzw. 17 %) der Patienten in den Vergleichsgruppen wurde eine Lebertransplantation nötig. In den Interventionsgruppen wurden keine berichtet (0 von 24 bzw. 0 von 3 bzw. 0 von 10). Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.4 Ergebnisse zu HCC**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 3) und bei 1 von 39 (3 %) Patienten der Vergleichsgruppe wurde ein HCC diagnostiziert. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.5 Ergebnisse zu neurologischen Krisen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurden neurologische Krisen berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.6 Ergebnisse zu Nierenversagen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurde Nierenversagen berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurde ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Tyrosinämie Typ I notwendig. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.8 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurden unerwünschte Ereignisse in Form von Photophobie berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte**

Aus den Angaben aus **La Marca 2011** wurde für den Indextest ein PPV von 100 % (95 %-KI: [15,8 %; 100 %], bei 2 positiven Testergebnissen) berechnet. Es fehlten notwendige Angaben für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität. Weder, eine Sensitivitäts- oder noch eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt.

#### **4.7 Studien unklarer Relevanz**

Für einen Eintrag in der Studienregisterrecherche konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Der Eintrag bezieht sich auf eine Studie, die ggf. für den Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns relevant gewesen sein könnte. Aus dem Studieneintrag ist nicht ersichtlich, ob die Studienpopulation auch solche Patienten enthält, die für die Nutzenbewertung relevant wären. Die Studie wurde 2006 komplettiert und Ergebnisse bis zum Ende der Bearbeitung des Vorberichts nicht veröffentlicht. Es wurde keine Autorenanfragen gestellt.

#### **4.8 Landkarte der Beleglage**

Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung von einem früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn und zur Bewertung der diagnostischen Güte liegt keine ausreichende Datenbasis vor. Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird verzichtet.

## **5 Einordnung des Arbeitsergebnisses**

Die Tyrosinämie Typ I stellt eine sehr seltene Erkrankung dar, die Bewertungsmethodik wurde daher entsprechend angepasst. Dennoch lagen für die Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette lediglich eine Studie zur diagnostischen Güte und 3 relevante retrospektive Kohortenstudien zum Therapiebeginn vor. Studien zum grundsätzlichen Vergleich zwischen Therapie und keiner Therapie waren nicht relevant.

Für die Nutzenbewertung lagen keine Daten zu gesundheitlichen Schäden, die das Screening mit sich zieht, vor. Positive Screeningbefunde können durch genetische Analyse abgeklärt werden. So könnten relevante gesundheitliche Folgen positiver Screeningbefunde vermutlich auf negative psychische Folgen und Belastungen der Eltern für den Zeitraum zwischen positivem Screeningergebnis und negativem Befund der Abklärungsdiagnostik eingegrenzt werden.

## 6 Fazit

Da zum Vergleich Screening versus kein Screening keine vergleichenden Kohortenstudien vorlagen, wurden die diagnostische Güte des Screeningtests und der Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung geprüft. Lediglich die Ergebnisse aus einer diagnostischen Testgütestudie und 3 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien enthielten berichtsrelevante Ergebnisse. Diese Studienergebnisse zeigten keinen dramatischen Effekt, der aufgrund der geringen Ergebnissicherheit für einen Nutznachweis nötig gewesen wäre.

Mangels aussagekräftiger Evidenz sind Nutzen oder Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie unklar.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.08.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines „Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie“ beauftragt.

Der Auftrag geht auf einen Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V vom 14.05.2014 zurück [17]. Dort wird die Methode als Ergänzung des bisherigen erweiterten Neugeborenen-Screenings im Rahmen der Kinder-Richtlinien [16] beschrieben. Außerdem sollen auch die im Rahmen dessen eingesetzten Filterpapierkarten zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I verwendet und die Konzentration des Metabolits SA soll bestimmt werden. Aus diesem Grund wird auch im vorliegenden Bericht die Methode als Neugeborenen-Screening, unter Verwendung von Filterpapierkarten, MS/MS und der Bestimmung der SA-Konzentration, beschrieben. Dies wird bei der Definition der Prüfindervention in den Abschnitten A2.1.1.2, A2.1.2.2 und A2.1.3.2 berücksichtigt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.11.2015 wurde am 20.11.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.12.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 26.01.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 09.06.2016, wurde am 16.06.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.07.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in der Stellungnahme vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird.

Die zum Vorbericht eingegangene Stellungnahme wird in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- In Abschnitt A2.1.2.2 wurde für vergleichende Studien zum Therapiebeginn die Intervention konkretisiert: Sie muss dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.
- In Abschnitt A2.1.5.3 wurde ergänzt, dass Konferenzabstracts im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

#### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [18]. Liegen weder solche randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) noch nicht randomisierte Interventionsstudien vor, können im Rahmen dieser Fragestellung vergleichende Studien mit niedrigerem Evidenzniveau hinzugezogen werden. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

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 die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest entsprechend der Gegenüberstellung eine hinreichende diagnostische Güte aufweist. Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Liegen zur Vorverlegung des Therapiebeginns weder RCTs noch nicht randomisierte Interventionsstudien vor, können vergleichende Studien mit niedrigerem Evidenzniveau hinzugezogen werden. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

## **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung**

### **A2.1.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I. Dafür werden die im Rahmen der Neugeborenen-Untersuchung eingesetzten Filterpapierkarten verwendet und die SA-Konzentration mit der MS/MS bestimmt (siehe auch Abschnitt A1.1). Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Leberversagen, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom, neurologische Krisen),
- Krankenhausaufenthalte,
- Entwicklungsstörungen (zum Beispiel Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen zum Beispiel durch Proxy-Rating).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

### **A2.1.1.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung scheinen RCTs und nicht randomisierte Interventionsstudien für die unter A2.1.1.2 genannte Intervention kaum erwartbar. Gleichzeitig

erscheint es denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten Interventionsstudien basierende Datenlage nicht hinreicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls stärken. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I unter Verwendung von Filterpapierkarten, MS/MS und der Bestimmung der SA-Konzentration (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Tyrosinämie Typ I (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCT, nicht randomisierte Interventionsstudien, Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INS6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [20], TREND- [21] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SA: Succinylaceton; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## **A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung**

Studien, die einen früheren versus einen späteren Therapiebeginn vergleichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

### **A2.1.2.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit Tyrosinämie Typ I aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn muss auf die Screeningsituation übertragbar sein.

### **A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Bezüglich der Definitionen von „früherem Therapiebeginn“ und „späterem Therapiebeginn“ bestehen keine Einschränkungen, jedoch dürfen die eingesetzten Therapiemethoden keine wesentlichen Unterschiede aufweisen und müssen dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

### **A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden die in Abschnitt A2.1.1.3 aufgeführten patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

### **A2.1.2.4 Studientypen**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung scheinen RCTs und nicht randomisierte Interventionsstudien für die unter A2.1.2.2 genannte Intervention und alle unter A2.1.2.3 genannten Endpunkte kaum erwartbar. Gleichzeitig erscheint es denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Daher werden zu dieser Fragestellung auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

### **A2.1.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patienten mit Tyrosinämie Typ I (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
INT5	Studientypen: Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INT6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [20], TREND- [21] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung**

#### **A2.1.3.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

#### **A2.1.3.2 Indextest**

Indextest ist die Untersuchung von Blutproben unter Verwendung von Filterpapierkarten auf die SA-Konzentration mit der MS/MS. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein.

#### **A2.1.3.3 Referenztest**

Referenztest sind die genetische Analyse und / oder die Nachbeobachtung der unauffälligen Befunde.

#### **A2.1.3.4 Zielgrößen**

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Tyrosinämie Typ I ableitbar sind.

#### **A2.1.3.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und mit der MS/MS gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht werden. Als Referenztest für unauffällige Befunde wird auch die Nachbeobachtung akzeptiert. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in die vorliegende Bewertung sowohl diagnostische, retrospektive Kohorten- als auch diagnostische Fall-Kontrollstudien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im VOPT-Design (VOPT: Verification of only positive Testers) herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [23]. Eine Bewertung der negativ getesteten Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit einer solchen Studie nicht möglich.

### A2.1.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
D2	Indextest: Bestimmung des SA-Gehalts aus Blutproben auf Filterpapierkarten mittels MS/MS (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
D3	Referenztests: genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.1.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4)
D5	diagnostische Kohorten- und Fall-Kontrollstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.3.5)
D6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [24] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; SA: Succinylaceton; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

### A2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **A2.1.5 Informationsbeschaffung**

### **A2.1.5.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

### **A2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.5.3).

#### **A2.1.5.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

#### **A2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

#### **A2.1.5.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

#### **A2.1.5.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **A2.1.5.2.5 Informationen aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.1.5.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Konferenzabstracts werden in diesem Schritt ausgeschlossen. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **A2.1.6 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **A2.1.6.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

#### **A2.1.6.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte**

##### **Datenextraktion**

Aus den Unterlagen zu den Studien, die die unter A2.1.3 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen, werden Informationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [25]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A2.1.7 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

##### **A2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (bei Interventionsstudien) und Zielgrößen (bei Studien zur diagnostischen Güte) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [26].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [27].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.1.7.2 Meta-Analysen**

#### **A2.1.7.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [28]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [29].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [30]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.7.5).

#### **A2.1.7.2.2 Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [31] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Meta-Analyse durchgeführt [32]. Die

Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [33,34]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [35].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt. Sollten Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein, zum Beispiel weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen wurden, wird der positive prädiktive Wert (PPV) dargestellt und meta-analytisch zusammengefasst.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

#### **A2.1.7.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen. Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen und ihrer Wahrscheinlichkeit zusammen mit einer

Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich. Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzensaussage abgeleitet.

Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

#### A2.1.7.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

#### A2.1.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz

zu den in Abschnitt A2.1.7.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Ethnie.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- Studien zum Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns
  - Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation übertragbar sein (siehe Abschnitt A2.1.2.1). Dazu mussten Patienten im Neugeborenen-Screening identifiziert worden sein und / oder die NTBC-Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein.
  - Die eingesetzte Therapie musste dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen (siehe Abschnitt A2.1.2.2). Als aktueller Behandlungsstandard wurde eine NTBC-Therapie angenommen. Diese sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beginnen [4,6]. Für die Nutzenbewertung sollte daher bei Patienten mit späterem Therapiebeginn zwischen dem Diagnosezeitpunkt und NTBC-Therapiebeginn nicht mehr als 2 Monate vergangen sein, um dem aktuellen Behandlungsstandard zu entsprechen.
  - Eingeschlossen wurden Kohortenstudien, die Patienten mit früherem Therapiebeginn und Patienten mit späterem Therapiebeginn verglichen (siehe Abschnitt A2.1.2.4). Sofern der angestellte Vergleich nicht dem der Nutzenbewertung entsprach, wohl aber patientenbezogene Daten gegeben waren, wurden Patienten den geforderten Gruppen

zugeordnet. Der Interventionsgruppe wurden dann Patienten zugeordnet, die über ein Neugeborenen-Screening diagnostiziert und / oder ab dem ersten Lebensmonat mit NTBC behandelt wurden. Der Vergleichsgruppe wurden Patienten zugeordnet, die nach dem ersten Monat mit NTBC behandelt wurden, sofern zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn nicht mehr als 2 Monate lagen oder davon ausgegangen werden konnte, dass NTBC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verfügbar war.

#### **Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

#### **Spezifizierungen und / oder Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es wurden keine Spezifizierungen und / oder Änderungen vorgenommen.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Suchquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Recherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.06.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

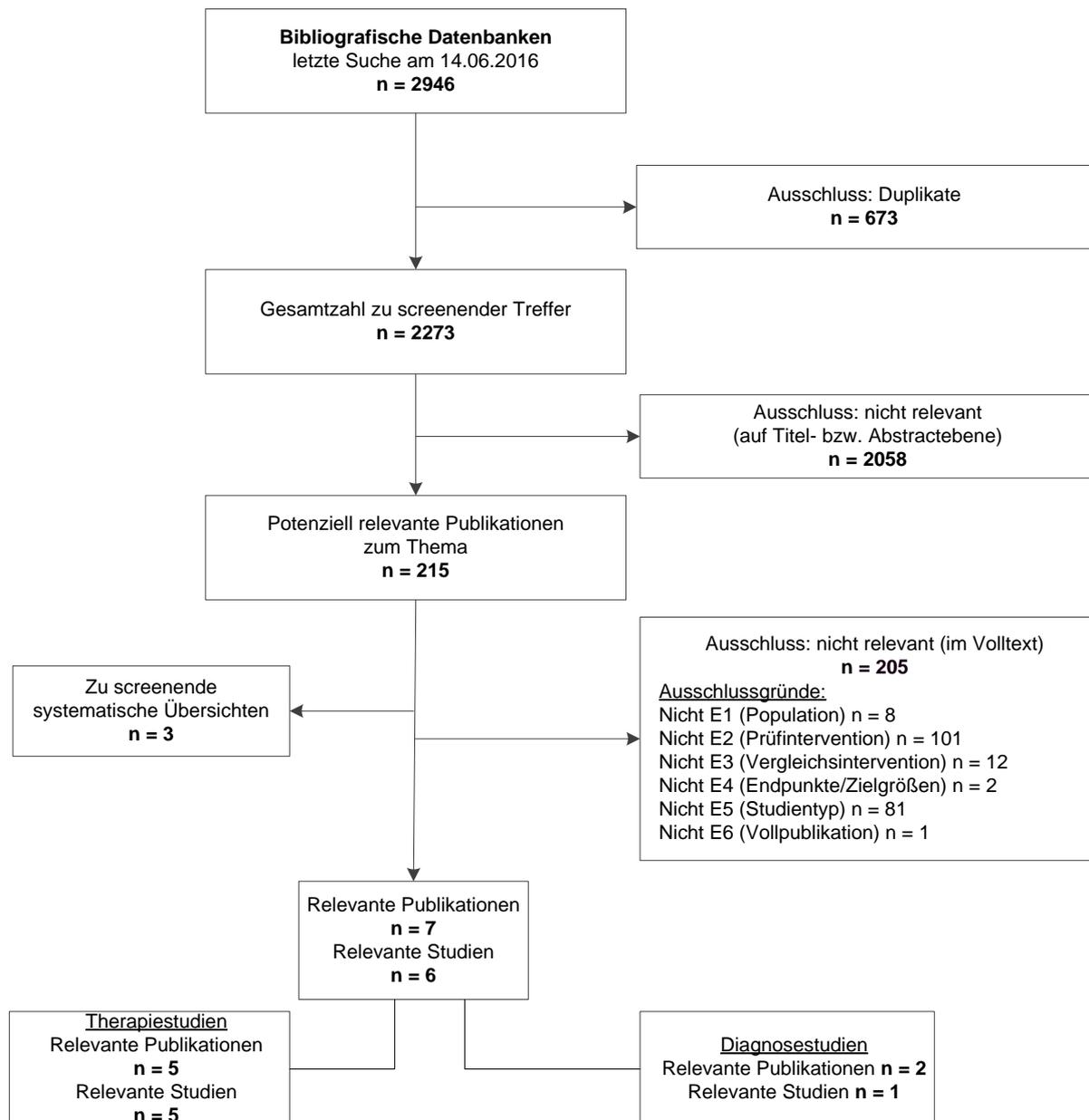


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Für die in Tabelle 6 dargestellte Studie konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Die Studie wurde 2006 komplettiert und Ergebnisse nicht veröffentlicht. Es wurde keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00004443	Study of NTBC for Tyrosinemia I	ClinicalTrials.gov [36]	abgeschlossen	nein
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 2, Tabelle 3 oder Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 14.06.2016 statt.

### A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Die individuellen Patientendaten konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da Angaben über die Nachbeobachtungsdauer pro Patient bzw. pro Gruppe und über die Vollständigkeit des Kollektivs fehlten, sowie aufgrund der Tatsache, dass augenscheinlich inkonsistente Daten zum Alter bei Therapiebeginn und / oder Diagnosealter vorlagen.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>Bartlett 2014</b>	Inkonsistente Daten: Grund für Therapiebeginn vor Diagnosestellung	nein	entfällt
<b>Larochelle 2012</b>	Grund für verspäteten NTBC-Therapiebeginn trotz Diagnose im Neugeborenen-Screening	nein	entfällt
<b>Mayorandan 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überschneidung des Patientenkollektivs mit anderen eingeschlossenen Studien des Vorberichts (Herkunft des Patientenkollektivs)</li> <li>▪ Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe / pro Patient</li> <li>▪ individuelle Patientendaten</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Überschneidung</li> <li>▪ Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe: keine Antwort</li> <li>▪ Übermittlung individueller Patientendaten</li> </ul>
<b>McKiernan 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter der einzelnen Patienten bei Studienende (Gruppe 1)</li> <li>▪ Alter bei NTBC-Therapiebeginn (Gruppe 2)</li> <li>▪ Alter bei Diagnosestellung (Gruppe 2)</li> <li>▪ Details zur Kohortenzusammensetzung</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ individuelle Angaben</li> <li>▪ Alter bei Vorstellung in Klinik entspricht Alter bei Diagnose und Alter bei NTBC-Behandlungsbeginn</li> <li>▪ Identifikation der gescreenten Kinder über behandelte Geschwister</li> </ul>

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 6 relevante Studien (7 Dokumente) identifiziert werden – 5 Dokumente beziehen sich auf 5 Studien zum Therapiebeginn, 2 Dokumente auf eine Studie zur diagnostischen Güte (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Keine dieser Studien konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Individuelle Patientendaten
<b>Studien zum Therapiebeginn</b>			
<b>Bartlett 2014</b>	[37]	nein	entfällt
<b>Larochelle 2012</b>	[38]	nein	entfällt
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	[39]	nein	entfällt
<b>Mayorandan 2014</b>	[40]	nein	ja
<b>McKiernan 2015</b>	[41]	nein	ja (siehe Inhalt Autorenanfrage)
<b>Studie zur Testgüte</b>			
<b>La Marca 2011</b>	[42,43]	nein	entfällt

### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Für einen Eintrag in der Studienregisterrecherche konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (siehe Abschnitte 4.7 und A3.1.1.2).

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Autoren von **Bartlett 2014** analysierten retrospektiv alle 38 Patienten mit Tyrosinämie Typ I, die zwischen 1989 und 2009 im Birmingham Children's Hospital behandelt wurden. Es wurden Patienten verglichen, die ohne und mit NTBC behandelt wurden. Patienten mit NTBC wurden nach frühem (bis 2. Monat), mittlerem (2. bis 6. Monat) und spätem (nach 6. Monat) Therapiebeginn unterteilt. Es wurden auch Angaben pro Patient gemacht. Anhand dieser konnten Patienten der für die Nutzenbewertung relevanten Interventions- bzw. Vergleichsgruppe zugeordnet werden. Die Studienpopulation von 38 Patienten umfasste 7 Patienten, die nicht mit NTBC behandelt wurden. 10 Patienten wurden zu einem Zeitpunkt diagnostiziert und therapiert, der auf die Screeningsituation übertragbar war, und wurden der Interventionsgruppe zugeordnet. Der Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten zugeordnet. Für 4 dieser 25 Patienten wurde ein Therapiebeginn angegeben, der vor dem Diagnosezeitpunkt gelegen haben soll. Ob bei den 4 Patienten die Therapie infolge eines Verdachts eingeleitet wurde, wird nicht beschrieben, würde aber auch nicht erklären, warum bei einem Patienten die Therapie 45 Monate vor Diagnose begann. Des Weiteren fehlten Angaben zur Nachbeobachtungsdauer. Eine Autorenanfrage konnte diese Punkte nicht klären. Daher konnten die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und dargestellt werden.

In **Larochelle 2012** wurden 78 Patienten mit Tyrosinämie Typ I beschrieben, die in Kanada über das Neugeborenen-Screening diagnostiziert worden waren. Die Patienten wurden je nach NTBC-Therapiebeginn in Gruppen eingeteilt. Bei 24 Patienten begann die Therapie bis zum 30. Lebensjahr, bei 26 Patienten später. 28 Patienten wurden nicht mit NTBC behandelt und waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die Gruppen wurden miteinander verglichen und es wurden individuelle Patientendaten angegeben. Die Patienten wurden bis zur Durchführung einer Lebertransplantation oder 5 Jahre beobachtet, die Datenbank wurde am 01.08.2009 geschlossen. 22 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, wurden vor dieser für ca. 2 bis ca. 85 Monate diätisch therapiert; 4 Patienten erhielten in den ersten 6 bis 12 Monaten nach Diagnose keine Therapie. Es scheint nicht auszuschließen, dass NTBC in diesem Zeitraum noch nicht verfügbar war. Nur bei 3 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, lag zwischen Diagnose und NTBC-Therapiestart ein maximaler Zeitraum von 2 Monaten. Der Vergleichsgruppe wurden demzufolge 3 Patienten zugeordnet. Die Interventionsgruppe umfasst 24 Patienten. Es waren Ergebnisse zu Mortalität, Lebertransplantation, neurologische Krisen, Nierenversagen, tyrosinämieinduzierte Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse in Form der Photophobie relevant. HCC und Leberversagen wurden nur für die Patienten mit Lebertransplantationen dargestellt.

Die Autoren von **Masurel-Paulet 2008** beschrieben retrospektiv die Langzeitergebnisse von 46 Tyrosinämie-Patienten, die in Frankreich mit NTBC und Diät behandelt wurden. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 4,9 Jahren. Sie verglichen Patienten, bei denen die Behandlung vor dem 6., zwischen dem 6. und 24. sowie nach dem 24. Lebensmonat begann. Es werden auch individuelle Patientendaten angegeben. Mit diesen konnten Patienten in Interventions- bzw. Vergleichsgruppe zugeordnet werden, wie sie für die Nutzenbewertung relevant sind. Die Kohorte umfasste 4 Patienten, bei denen die NTBC-Behandlung zwischen dem 6. Monat und 15. Jahr nach Diagnosestellung begann. Dies entspricht nicht dem aktuellen Behandlungsstandard. Bei 3 Patienten begann die Therapie zu einem Zeitpunkt, der auf die Screeningsituation übertragbar war; diese konnten der Interventionsgruppe zugeordnet werden. Der Vergleichsgruppe wurden 39 Patienten zugeordnet. Für alle Patienten wurden HCC und Lebertransplantationen berichtet. Die Mortalität konnte abgeleitet werden. Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden für alle Patienten zusammengefasst.

Für **Mayorandan 2014** wurden Fragebögen an 22 Stoffwechsel-Zentren in Europa, der Türkei und Israel verschickt, um allgemeine Informationen und Behandlungsprinzipien der Zentren zu erfragen. 21 Zentren stellten auch individuelle Daten für 168 Patienten zur Verfügung. 158 von diesen wurden mit NTBC behandelt, für 148 Patienten waren NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt. Für die Publikation wurden Gruppen unter anderem entsprechend dem Alter bei Therapiebeginn gebildet und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Es werden auch Angaben zu Lebertransplantation, Leberversagen, Karzinomen, neurologische Krisen, Epilepsie und Mortalität gemacht. Die Autoren stellten auf Anfrage die Sammlung individueller Patientendaten zur Verfügung. Weder aus der Publikation noch aus den individuellen Patientendaten ließen sich die Dauer und Vollständigkeit der Nachbeobachtung pro Gruppe und die Patientenselektion einschätzen. Daher konnten die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

In **McKiernan 2015** sollten Tyrosinämie-Patienten, die durch Screening diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden, mit erkrankten Geschwisterkindern verglichen werden. 12 Patienten wurden aufgrund eines erkrankten Geschwisterkindes, durch Screening auf PKU oder in einem anderen Land im Neugeborenen-Screening entdeckt. 2 Patienten wurden zwar im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf PKU entdeckt, aber die NTBC-Therapie wurde erst im 2. Lebensmonat begonnen. Sie wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet. Es wurden 5 ältere, erkrankte Geschwister beschrieben, die mit einem medianen Alter von 4 Monaten symptomatisch in der Klinik vorstellig und von denen 4 mit NTBC therapiert wurden. Diese 4 wurden auch der Vergleichsgruppe zugeordnet. Diese umfasste demzufolge 6 Patienten. Es wurde kein Zeitraum genannt, in dem Patienten erfasst wurden. Die Vollständigkeit des Kollektivs und die Kohortenzusammensetzung konnten nicht abgeschätzt werden. Die Patienten wurden mindestens 4,5 Jahre nachbeobachtet und Lebertransplantationen, Leberversagen und Todesfälle berichtet.

Details der Studien sind in Tabelle 9 bis Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

Studie	Studiendesign	Patientenzahl	Früherer Therapiebeginn Zahl der Patienten	Späterer Therapiebeginn Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Bartlett 2014</b>	retrospektive vergleichende Kohortenstudie <sup>b</sup>	N = 38 <sup>c</sup>	n = 10 <sup>d</sup>	n = 15 <sup>d</sup>	Großbritannien, Birmingham 1989–2009 <sup>e</sup>	k. A.	Lebertransplantationen, HCC, Nierenversagen
<b>Larochelle 2012</b>	(retrospektive) vergleichende Kohortenstudie <sup>e</sup>	N = 78 <sup>f</sup>	n = 24 <sup>g</sup>	n = 3 <sup>h</sup>	Kanada, Provinz Québec 1984–2009	Patienteneinschluss 1984–2004  Nachbeobachtung 5 J oder bis zu einer Lebertransplantation oder bis zum 01.08.2009	Mortalität, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte, unerwünschte Ereignisse
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	retrospektive vergleichende Kohortenstudie <sup>i</sup>	N = 46 <sup>j</sup>	n = 3 <sup>d</sup>	n = 39 <sup>d</sup>	Frankreich 1990–k. A.	mittlere Behandlungsdauer 4,9 J	Mortalität, HCC, Lebertransplantationen, unerwünschte Ereignisse
<b>Mayorandan 2014</b>	retrospektive Kohortenstudie <sup>k</sup>	N = 168 <sup>l</sup>	n = 37 <sup>m</sup>	n = 111 <sup>m</sup>	21 Zentren in Europa, Israel, Türkei k. A.	mittlere Nachbeobachtungsdauer: 9,1 J +/-6,3 J	Lebertransplantationen, Leberversagen, Karzinome, neurologische Krisen, Epilepsie, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
<b>McKiernan 2015</b>	vergleichende Kohortenstudie <sup>n</sup>	N = 17 <sup>o</sup>	n = 10	n = 6	Großbritannien, Birmingham k. A.	Nachbeobachtungsdauer: ≥ 3 J <sup>p</sup>	Mortalität, Lebertransplantationen, Leberversagen

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn (Fortsetzung)

- a: In den Publikationen wurde nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Hier wurden ausschließlich Endpunkte angegeben, die für diese Nutzenbewertung relevant waren.
- b: In der Publikation wurden Patienten ohne NTBC-Therapie und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 2., zwischen 2. und 6. sowie nach dem 6. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.
- c: Die Studienpopulation von 38 Patienten umfasste auch 7 Patienten ohne NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.
- d: Für diese Nutzenbewertung wurden die Patienten gemäß individuellen Angaben in der Publikation der Gruppe zugeordnet. Der Gruppe der Patienten mit einem früheren Therapiebeginn wurden dabei die Patienten zugeordnet, deren Therapie zu einem Zeitpunkt beginnt, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist.
- e: Ereignisse bis 1994 wurden retrospektiv erhoben.
- f: 28 der 78 Patienten erhielten keine NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.
- g: Die Gruppe umfasst Patienten mit einem Therapiebeginn im ersten Lebensmonat.
- h: 26 Patienten wurden erst nach dem 30. Lebensstag mit NTBC therapiert. Einer Grafik der Publikation kann entnommen werden, dass bei nur 3 dieser Patienten die Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn kleiner als 2 Monate war und der aktuellen Behandlung entspricht.
- i: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 6., zwischen 6. und 24. sowie nach dem 24. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.
- j: Bei 4 Patienten erfolgte die NTBC-Therapie zwischen 6 Monaten und 15 Jahren nach Diagnosestellung. Die Daten dieser Patienten blieben für die Nutzenbewertung unberücksichtigt.
- k: Es wurden Fragebögen an 22 Zentren verschickt. 21 dieser stellten individuelle Patientendaten für 168 Patienten zur Verfügung.
- l: Die Studienpopulation von 168 Patienten umfasste auch 10 Patienten ohne NTBC-Therapie, die für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieben. Für 148 Patienten sind NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt.
- m: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und in die Patientengruppe mit früherem und späterem Therapiebeginn zugeordnet.
- n: In der Publikation wurden Patienten, die im Screening entdeckt und behandelt wurden, mit erkrankten Geschwistern verglichen. Es wird nicht beschrieben, ob die Daten retrospektiv oder prospektiv erhoben wurden.
- o: Die Gruppe der Patienten mit späterem Therapiebeginn enthält auch einen Patienten, der nicht mit NTBC behandelt und von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde. 2 Patienten wurden zwar im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf PKU entdeckt, aber die NTBC-Therapie wurde erst im 2. Lebensmonat begonnen. Sie wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet.
- p: 12 Patienten der Gruppe der Patienten mit früherem Therapiebeginn der Publikation werden bis zu einem medianen Alter von 8,5 J (3–12,5) nachbeobachtet; die 4 Patienten der Gruppe mit späterem Therapiebeginn bis zum 10., 17., 19 J.
- HCC: hepatozelluläres Karzinom; J.: Jahr / Jahre; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl der Patienten in Gruppe; NTBC: Nitisinon

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien zum Therapiebeginn

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Bartlett 2014</b>	Behandlung im Birmingham Children's Hospital zwischen 1989 und 2009	k. A.
<b>Larochelle 2012</b>	bekannte Patienten in Québec, Kanada <u>Für NTBC-Gruppen:</u> ▪ mindestens 2 Wochen Therapie mit NTBC	<u>Für NTBC-Gruppen:</u> ▪ Dokumentation von fehlender Compliance ▪ Transplantation
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	k. A.	k. A.
<b>Mayorandan 2014</b>	k. A.	k. A.
<b>McKiernan 2015</b>	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; NTBC: Nitisinon		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn

Studie	N	Geschlecht [w / m], %	Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD)	Alter bei Therapiebeginn [Monate], MW (SD)	Zeitabstand zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn [Monate], MW (SD)
<b>Bartlett 2014</b>	38 <sup>a</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>b</sup>	10	40 / 60 <sup>c</sup>	< 1 (n. b.)	< 1 (n. b.)	< 1 (n. b.)
späterer NTBC-Therapiebeginn	15	53 / 47 <sup>c</sup>	11 (14) <sup>c</sup>	8 (10) <sup>c</sup>	n. b. <sup>d</sup>
<b>Larochelle 2012</b>	78 <sup>e</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>f</sup>	24	k. A.	≤ 1 <sup>g</sup> (k. A.)	≤ 1 (k. A.)	≤ 1 (k. A.)
späterer NTBC-Therapiebeginn	3 <sup>h</sup>	k. A.	≤ 1 <sup>g</sup> (k. A.)	k. A.	≤ 2 (k. A.)
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	46 <sup>i</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>b</sup>	3	k. A.	< 1 (1) <sup>c</sup>	< 1 (1) <sup>c</sup>	0,2 <sup>c</sup> (0,3)
späterer NTBC-Therapiebeginn	39	k. A.	9 (16) <sup>c</sup>	9 (16) <sup>c</sup>	0,4 <sup>c</sup> (0,5)
<b>Mayorandan 2014</b>	168 <sup>j</sup>	40 / 60 <sup>c</sup>			
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>k</sup>	37	k. A.	< 1 <sup>f</sup> (k. A.)	< 1 (k. A.)	k. A.
späterer NTBC-Therapiebeginn	111	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>McKiernan 2015</b>	17 <sup>l</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>m</sup>	10	30 / 70 <sup>n</sup>	8 Tage (8)	8 Tage (8)	0 (n. b.)
späterer NTBC-Therapiebeginn <sup>o</sup>	6	67 / 33 <sup>c</sup>	k. A.	5 (6)	0 (n. b.)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn  
(Fortsetzung)

- a: 7 der 38 Patienten erhielten keine NTBC-Therapie. Diese waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. 6 Patienten wurden erst nach mehr als 2 Monaten nach Diagnosestellung mit NTBC behandelt und sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.
- b: Dieser Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, deren Therapie zu einem Zeitpunkt beginnt, der auf die Screeningsituation übertragbar ist.
- c: eigene Berechnung
- d: Bei 4 von 15 Patienten war das Alter bei Therapiebeginn kleiner als das Alter bei Diagnose. Aufgrund dieser Dateninkonsistenz wurden keine eigenen Berechnungen durchgeführt.
- e: Die Studienpopulation von 78 Patienten umfasste auch 28 Patienten ohne NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die Nutzenbewertung nicht relevant.
- f: Die Gruppe umfasst Patienten mit einem Therapiebeginn im ersten Lebensmonat.
- g: Es fehlen spezifische Angaben. Jedoch kann angenommen werden, dass die Patienten im Neugeborenenalter diagnostiziert wurden.
- h: 26 Patienten wurden erst nach dem 30. Lebenstag mit NTBC therapiert. Einer Grafik der Publikation kann entnommen werden, dass bei nur 3 dieser Patienten die Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn kleiner als 2 Monate war und der aktuellen Behandlung entspricht.
- i: Bei 4 Patienten erfolgte die NTBC-Therapie zwischen 6 Monaten und 15 Jahren nach Diagnosestellung. Die Daten dieser Patienten blieben für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.
- j: Die Studienpopulation von 168 Patienten umfasste auch 10 Patienten ohne NTBC-Therapie, die für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieben. Für 148 Patienten sind NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt.
- k: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und der Gruppen von Patienten mit früherem und späterem Therapiebeginn zugeordnet.
- l: Ein Patient wurde nicht mit NTBC behandelt und wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
- m: Die Gruppe umfasste Patienten, die im Neugeborenen-Screening diagnostiziert und bei denen zwischen dem 2. und 52. Tag die NTBC-Behandlung begann.
- n: Die Angabe wurde der Tabelle entnommen; im Text finden sich andere Angaben.
- o: Die Gruppe umfasste ältere, erkrankte Geschwister von Patienten mit früherem Therapiebeginn, die in der Klinik symptomatisch vorstellig wurden.
- k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NTBC: Nitisinon; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Bartlett 2014</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>a</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>a</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis 1995 zu Beginn 0,6 mg/kg tgl.</li> <li>▫ ab 1995 zu Beginn 1,0 mg/kg tgl.</li> <li>▫ Anpassung je nach klinischem und biochemischen Ansprechen</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: k. A.</li> </ul>	
<b>Larochelle 2012</b>	NTBC-Therapiebeginn vor 30. Lebenstag für mindestens 2 Wochen	NTBC-Therapiebeginn nach 30. Lebenstag für mindestens 2 Wochen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn 0,6 bzw. 1,0 mg/kg tgl. in 2 Einzeldosen</li> <li>▫ in den ersten 2 Jahren Studienpräparat, danach kommerziell produziertes NTBC-Präparat</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ phenylalanin- und tyrosinarme Diät; Ziel: Tyrosinspiegel im Plasma 200–400 µmol/l</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>b</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>b</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn: 1,17 mg/kg tgl. MW (Spanne: 0,5–2,5)</li> <li>▫ nach mittlerer Behandlungsdauer von 4 Jahren und 9 Monaten: 0,95 mg/kg tgl. MW (Spanne: 0,5–1,7)</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ proteinarme Diät und Ersatztherapie mit phenylalanin- und tyrosinlosen Aminosäuren; Ziel: Tyrosinspiegel im Plasma &lt; 500 µmol/l</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Mayorandan 2014</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>c</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>c</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn: 1,7 mg/kg tgl. MW (SD:0,5, Spanne: 0,2–5)</li> <li>▫ im 1. Lebensjahr: 1,2 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,7–2)</li> <li>▫ zwischen 1. und 6. Lebensjahr: 1,1 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,3–2)</li> <li>▫ zwischen 6. und 10. Lebensjahr: 1,0 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,05–2,6)</li> <li>▫ nach 10. Lebensjahr: 0,91 mg/kg tgl. MW (SD: k. A., Spanne: 0,2–2,6)</li> <li>▫ zum Erhebungszeitpunkt: 1,0 mg/kg tgl. MW (SD: 0,3, Spanne: 0,3–2)</li> <li>▫ aufgeteilt in 1–3 Dosen tgl.</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zentrumsspezifische Diät mit einer mittleren Proteinzufuhr von 0,5–1,4 g/kg tgl.<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul>	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn (Fortsetzung)

<b>McKiernan 2015</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat, nach Diagnose im Screening	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Standardprotokoll der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1 mg/kg tgl. für mindestens die ersten 3 Monate</li> <li>▫ Dosisanpassung nach Körpergewicht bis zu 10 kg, danach nach NTBC-Konzentration im Blut</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Vitaminersatz-Therapie für mindestens die ersten 3 Monate</li> <li>▫ phenylalanin- und tyrosinarme Diät</li> </ul> </li> </ul>		
<p>a: In der Publikation werden Patienten ohne NTBC-Therapie und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 2., zwischen 2. und 6. sowie nach dem 6. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.</p> <p>b: In der Publikation werden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 6., zwischen 6. und 24. sowie nach dem 24. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.</p> <p>c: In der Publikation werden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und Gruppen zugeordnet.</p> <p>d: Proteinzufuhr sinkt mit zunehmendem Alter der Patienten</p> <p>g: Gramm; g/kg: g pro Körpergewicht in kg; k. A.: keine Angaben; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mg/kg: mg pro Körpergewicht in kg; MW: Mittelwert; NTBC: Nitisinon; SD: Standardabweichung; tgl.: täglich; <math>\mu\text{mol/l}</math>: Mikromol pro Liter</p>		

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 3 von 5 Studien zum Therapiebeginn herangezogen (siehe Abschnitt A3.2.1). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung				Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
<b>Larochelle 2012</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>f</sup>	hoch <sup>d</sup>

a: In der Publikation finden sich keine ausreichenden Angaben.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden (retrospektiv) aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Definition der Endpunkte.  
d: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
e: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung, Definition der Endpunkte, der Nachbeobachtungsdauer. Es fehlen auch Angaben zu den 11 „Lost-to-Follow-up-Patienten“, die kein NTBC bekamen.  
f: Es fehlen Angaben zur Vollständigkeit der Kohorte und zum Zeitraum, in dem die Daten gewonnen wurden.  
NTBC: Nitisinon

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte – Studien zum Therapiebeginn

Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden Daten aus 3 Studien zu Mortalität und Lebertransplantation. Zu Leberversagen, HCC, neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen (Photophobie) lagen jeweils Daten aus einer Studie vor.

Tabelle 14: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten aus Studien zum Therapiebeginn, Datenverfügbarkeit

Studie	Endpunkt	Morbidität							Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
	Mortalität	Leberversagen	Lebertransplantation	HCC	Neurologische Krisen	Nierenversagen	Epilepsie					
<b>Bartlett 2014</b>	-	-	(-)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	-	
<b>Larochelle 2012</b>	● <sup>a</sup>	(-)	● <sup>a</sup>	(-)	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	-	● <sup>a</sup>	-	● <sup>a</sup>	-	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	● <sup>b</sup>	-	● <sup>b</sup>	● <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	(-)	-	
<b>Mayorandan 2014</b>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	-	-	(-)	-	
<b>McKiernan 2015</b>	● <sup>c</sup>	● <sup>c</sup>	● <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	

a: während einer Mindestnachbeobachtung von 5 Jahren  
b: während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren  
c: während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren  
-: Keine Daten vorhanden, (-): Daten nicht anwendbar; ●: Daten vorhanden und anwendbar  
HCC: hepatozelluläres Karzinom

### A3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte, die in den 3 relevanten Studien berichtet werden, wird in Tabelle 15 dargestellt. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien schlägt sich direkt nieder auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse zu Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen sind hoch verzerrt.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Larochelle 2012</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	nein <sup>g</sup>	hoch <sup>e</sup>

a: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden (retrospektiv) aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.  
d: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Definition der Endpunkte.  
e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
f: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung, zur Definition der Endpunkte, zur Nachbeobachtungsdauer. Es fehlen auch Angaben zu den 11 „Lost-to-Follow-up-Patienten“, die kein NTBC bekamen.  
g: Es fehlen Angaben zur Vollständigkeit der Kohorte und zum Zeitraum, in dem die Daten gewonnen wurden.

HCC: hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention to treat

### A3.3.2 Ergebnisse zu Mortalität

Ergebnisse der relevanten Studien zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 16 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Mortalitätshäufigkeiten von 0 von 24 (0 %) zu 0 von 3 (0 %) und 0 von 3 (0 %) zu 1 von 39 (3 %) sowie 0 von 10 (0 %) zu 1 von 6 (17 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 16: Ergebnisse – Mortalität

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	1 (3) <sup>a</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	1 (17) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.3 Ergebnisse zu Leberversagen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 17 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Da die Studie von zu wenigen Patienten berichtet, kann aus den Häufigkeiten eines Leberversagens von 0 von 10 (0 %) zu 3 von 6 (50 %) kein dramatischer Effekt abgeleitet werden.

Tabelle 17: Ergebnisse – Leberversagen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	3 (50) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.4 Ergebnisse zu Lebertransplantation

Ergebnisse der relevanten Studien zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 18 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu

erkennen, dass die Häufigkeiten einer Lebertransplantation von 0 von 24 (0 %) zu 0 von 3 (0 %) und 0 von 3 (0 %) zu 2 von 39 (5 %) sowie 0 von 10 (0 %) zu 1 von 6 (17 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 18: Ergebnisse – Lebertransplantation

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	2 (5) <sup>a</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	1 (17) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.5 Ergebnisse zu HCC

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 19 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten einer Lebertransplantation von 0 von 3 (0 %) und 1 von 39 (3 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 19: Ergebnisse – HCC

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	1 (3) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.6 Ergebnisse zu neurologischen Krisen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 20 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 20: Ergebnisse – neurologische Krisen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.7 Ergebnisse zu Nierenversagen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 21 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 21: Ergebnisse – Nierenversagen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.8 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 22 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 22: Ergebnisse – Krankenhausaufenthalte

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	tyrosinämieassoziierte Krankenhausaufenthalte während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.9 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 23 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Photophobie)

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	Photophobie während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.10 Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### A3.3.11 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### A3.3.12 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da keine ausreichenden Daten vorlagen.

### A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Testgüte

#### A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden Tabellen wird die eingeschlossene Studie charakterisiert. Zur Studienpopulation wurden keine Angaben gemacht, die über die Anzahl hinausgehen. Es wurden weder Ein- / Ausschlusskriterien, das Alter noch die Geschlechtsverteilung beschrieben.

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl	Studienziel	Evidenzstufe <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
<b>La Marca 2011</b>	diagnostische Kohortenstudie, VOPT	136 075 <sup>b</sup>	Bericht über Patienten mit positivem Testergebnis im Screening	III	Italien, Toskana 2007–2010 <sup>c</sup>	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse, PPV <sup>d</sup>
<p>a: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.  b: Anzahl der untersuchten Kinder seit Einführung von SA als erhobener Marker im Januar 2007  c: Bis 2010 wurden erkrankte Kinder beschrieben.  d: In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber falsch-positive und richtig-positive Testergebnisse angegeben. Der PPV kann selbst berechnet werden.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPV: positiver prädiktiver Wert; VOPT: Verification of only positive Testers</p>						

Tabelle 25: Charakterisierung von Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest		
	Definition	Cut-off	bei positivem Testergebnis	bei negativem Testergebnis
<b>La Marca 2011</b>	simultane Messung von Acylcarnitinen, Aminosäuren und SA im Neugeborenen-Screening mittels MS/MS	SA $\geq$ 2 $\mu\text{mol/l}$	Genmutationsanalyse des FAH-Gens	k. A.
<p>k. A.: keine Angaben; <math>\mu\text{mol/l}</math>: Mikromol pro Liter; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; SA: Succinylaceton</p>				

Die Publikation **La Marca 2011** berichtet auch von einem retrospektiven Vergleich, allerdings wurden dafür keine patientenrelevanten Endpunkte angegeben. In dem Teil der Publikation, der eine diagnostische Kohortenstudie im VOPT-Design beschreibt, wurden Blutproben auf Filterpapierkarten von 136 075 Neugeborenen untersucht und der SA-Gehalt wurde mittels MS/MS erhoben. Die Methode ist in älteren Publikationen beschrieben [11]. Für positive Testergebnisse wurden genetische Mutationen dargestellt und die Anzahl von Falsch-positiven wurde angegeben. Auf dieser Grundlage konnte der PPV selbst berechnet werden.

Die untersuchten Personen in **La Marca 2011** stammten aus einem Neugeborenen-Screeningprogramm in Italien. Es wurde nicht beschrieben, wie die Neugeborenen ausgewählt wurden, denen das Screening angeboten wurde; Angaben zur Probenzusammenstellung fehlen. Es ist unklar, ob die untersuchten Proben tatsächlich von sämtlichen für das Screeningprogramm in der Toskana infrage kommenden Neugeborenen stammten. Es wurde auch nicht dargestellt, bei wie vielen Personen keine Durchführung des Tests möglich war, der Test wiederholt werden musste und / oder deren Ergebnisse bei der Erhebung nicht (mehr) vorlagen.

#### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und die Bedenken der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts sind in der folgenden Tabelle dargestellt. In der Studie **La Marca 2011** fanden sich keine Angaben über die Probenherkunft, die Auswahl der Eltern, denen der Test angeboten wurde, sowie deren Anzahl. Daher wurde das Verzerrungspotenzial der Studie mit hoch bewertet. Größere Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit lagen nicht vor.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit

Studie		Patienten- selektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenztest <sup>a</sup> (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammen- fassende Einschätzung
<b>La Marca 2011</b>	Verzerrungs- potenzial	hoch <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch
	Bedenken bzgl. Übertragbarkeit	unklar <sup>f</sup>	gering	gering	-	gering
<p>a: Da es sich um eine Studie im VOPT-Design handelt, wird der Referenztest hier nur für Indextestpositive bewertet.</p> <p>b: Es werden keine Angaben zu Ausschlüssen und Konsekutivität der Stichprobe gemacht.</p> <p>c: Es fehlen Angaben dazu, ob der Indextest ohne Wissen über die Ergebnisse des Referenztests ausgewertet wurde und ob der Grenzwert prospektiv festgelegt wurde.</p> <p>d: Es ist unklar, ob die Ergebnisse des Referenztests ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet wurden.</p> <p>e: Es wurde nicht zwischen eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten unterschieden. Es fehlen Angaben, welchen Eltern das Screening angeboten wurde, und Tests ohne Ergebnis.</p> <p>f: Es fehlen Angaben dazu.</p> <p>VOPT: Verification of only positive Testers</p>						

### A3.5 Zielgrößen in Studien zur Testgüte

#### A3.5.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Testgüte aus der Studie werden in der folgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 27: Ergebnisse – Studien zur Testgüte

Studie	n	RP	FN	FP	RN	PPV (%), [95 %-KI]	Sensitivität (%), [95 %-KI]	Spezifität (%), [95 %-KI]
La Marca 2011	136 075	2	k. A.	0	k. A.	100 <sup>a</sup> [15,8; 100]	n. b.	n. b.

a: eigene Berechnung  
FP: Anzahl der falsch-positiven Testergebnisse; FN: Anzahl der falsch-negativen Testergebnisse;  
KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; n. b. nicht berechenbar; RN: Anzahl der richtig-negativen  
Testergebnisse; RP: Anzahl der richtig-positiven Testergebnisse; PPV: positiver prädiktiver Wert

#### Meta-Analyse

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### Sensitivitätsanalyse

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### Subgruppenanalyse

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

## **A4 Kommentare**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.4.

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten [44-46] identifiziert. In diesen wurden andere bzw. weitere Studien eingeschlossen als in die vorliegende Nutzenbewertung. Das ist vor allem dadurch begründet, dass für die systematischen Übersichten auch Studien mit Tyrosin als Marker relevant waren. Keine der systematischen Übersichten kommt zu dem Ergebnis, dass SA kein geeigneter Marker für ein Neugeborenen-Screeningprogramm sei.

### **A4.2 Bericht im Vergleich zu anderen Ländern und internationalen Leitlinien**

Insgesamt lässt sich weltweit kein einheitliches Bild in der Bewertung und der Anwendung eines Tyrosinose-Screenings erkennen. Im Folgenden werden daher Empfehlungen, Erfahrungen mit und Programme für Neugeborenen-Screening aus einzelnen Ländern beschrieben.

2013 hat eine internationale Arbeitsgruppe Literatur gesichtet und eine Empfehlung zur Behandlung von Tyrosinämie Typ I publiziert. In diesem wird Neugeborenen-Screening mit SA und eine frühe Therapie mit NTBC und Diät als „medical management of choice“ beschrieben [4].

Das australische National Health and Medical Research Council (NHRMC) empfiehlt ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie [47]. Die Health Resources and Services Administration (HRSA) des Department of Health and Human Services (DHHS) in den USA geht von einer effektiven Therapie für Tyrosinämie Typ I aus und empfiehlt u. a. daher ein Neugeborenen-Screening. Es wird auch betont, dass bei einem negativen Screeningergebnis aufgrund eines erhöhten Tyrosinspiegels die Diagnose nicht regelhaft ausgeschlossen werden sollte, da der Marker nicht als zuverlässig gilt [48]. 50 von 51 Staaten in den USA screenen auf Tyrosinämie; 38 Staaten verwenden dabei SA als Marker [3]. In [49] wird beschrieben, dass im portugiesischen Neugeborenen-Screeningprogramm bei erhöhten Tyrosinwerten SA im Urin untersucht wird. Auch für Teile Italiens wird ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie beschrieben [50,51]. Nach falschen Ergebnissen in der Toskana bei Tyrosin-Bestimmung wird dort seit 2007 SA als Marker erhoben [11,42,43]. Auch für Dänemark wird ab 2009 ein routinemäßiges Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie mit SA beschrieben [52,53].

Neugeborene in (Teilen) Kanadas werden auf Tyrosinämie unter Verwendung von SA gescreent [38,54]. Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mit SA wird auch in den Niederlanden empfohlen [55].

In Großbritannien empfiehlt das nationale Screening Komitee (National Screening Committee, NSC) des National Health Service (NHS) kein Screening hinsichtlich Erkrankungen des Aminosäurestoffwechsels. Tyrosinämie Typ I wurde aber als potenziell relevante Erkrankung für das Neugeborenen-Screening identifiziert und soll auch im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden diagnostischen Tests bewertet werden [56]. Tyrosinämie ist auch nicht in der Liste der Erkrankungen für das französische Neugeborenen-Screening enthalten, die die dortige Regierung 2010 veröffentlicht hat [57]. Auch in der Schweiz ist die Erkrankung nicht Gegenstand des Screeningprogramms [58].

#### A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Insgesamt ist die Evidenz aller 3 Studienarten, die für die Fragestellung relevant waren, unerwartet gering:

Es fanden sich keine **vergleichenden Interventionsstudien über die gesamte Screeningkette**. In [9] beispielsweise wird für den Staat New York ein Neugeborenen-Screening unter der Verwendung von SA als primärem Marker beschrieben, allerdings kein Vergleich angestellt. Auch für Dänemark wird ab 2009 ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie mit SA beschrieben [52]. Eins von 140 565 gescreenten Kindern wies einen erhöhten SA-Gehalt auf, der Cut-off wurde nicht festgelegt [52]. Zur Nutzenbewertung lag keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette vor.

Daher sollte die Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für diese konnte lediglich **eine Studie zur diagnostischen Güte** herangezogen werden. Es konnten im Wesentlichen 2 Gründe für die geringe Studienzahl identifiziert werden:

- 1) Die Bestimmung des SA-Gehalts bildet einen zentralen Bestandteil der in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Intervention, da der Antrag der Patientenvertreter explizit auf diesen abzielt (siehe Abschnitt A1.1). In einigen Publikationen (beispielsweise [59]) wurde Tyrosin als Marker verwendet. In Deutschland wird Tyrosin gegenwärtig im Neugeborenen-Screening auf PKU bestimmt. 1998 sollte dieser auch für das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie verwendet werden. Nach 4-jähriger Evaluation wurde die Erkrankung aber wegen unzureichender Spezifität und Sensitivität des Tests wieder aus dem Katalog der zu screenenden Krankheiten genommen [60]. Auch in der Toskana wurden Neugeborene mit Tyrosin auf Tyrosinämie Typ I gescreent. Nach falschen Ergebnissen wurde dort 2007 SA als Marker im Neugeborenen-Screeningprogramm eingeführt [11,42,43,61]. Für das Neugeborenen-Screeningprogramm in Australien wurden 2009 – unter Verwendung von Tyrosin als einzigem Marker – unerkannte Kinder beschrieben [62] und 2003 ein PPV von lediglich 2 % für Tyrosin als Marker für Tyrosinämie Typ I und Typ II angegeben [59]. Mit anderen Ansätzen – wie beispielsweise für Griechenland beschrieben [63] – soll den falschen Ergebnissen entgegengewirkt werden, indem bei erhöhten Tyrosinwerten im Screening der SA-Spiegel untersucht wird. In einem deutschen Pilotprojekt hatten jedoch 25 % der Patienten mit Tyrosinämie Typ I im Neugeborenen-Screening unauffällige Tyrosinwerte [60].

- 2) Bei einigen Studien wurde der Cut-off für SA nicht prospektiv festgelegt. Eine Anpassung desselbigen kann die Studienergebnisse aber bedeutend beeinflussen: In einer Untersuchung von Filterblutkarten von rund 4 600 Neugeborenen war der SA-Gehalt in 5 Fällen bei der ersten Messung erhöht. In keiner dieser 5 Proben bestätigte eine zweite Messung diesen erhöhten Wert [64]. In rund 500 000 Filterblutkarten aus einem Screeningprogramm wurde die Diagnose lediglich in 2 von 5 Proben mit initial erhöhtem SA-Spiegel bestätigt [9]. In einer Publikation aus Deutschland wurden im Rahmen eines Neugeborenen-Screeningprogramms 61 344 Proben analysiert [5]. 99,6 % der Proben wiesen eine SA-Konzentration von maximal 5  $\mu\text{mol/l}$  auf; in 245 Proben lag der SA-Spiegel darüber. Wurde der Cut-off auf 10  $\mu\text{mol/l}$  angehoben, lag der SA-Gehalt lediglich in 2 der prospektiv gesammelten Fälle darüber und es wurden keine falsch-positiven Befunde beschrieben. Ohne die Anpassung des Cut-offs wären demzufolge 243 falsch-positive Testergebnisse im Screening aufgetreten. In der eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte wurde ein SA-Gehalt von unter 2  $\mu\text{mol/l}$  als normaler Wert angegeben. Hierbei konnten die unterschiedlichen Häufigkeiten von positiven Testergebnissen, die daraus resultierten (2 von 136 075 [42] und 245 von 61 344 [5]), nicht erklärt werden. Zur Nutzenbewertung konnte die Studie [5] nicht herangezogen werden: Die beschriebene datengesteuerte Festlegung des Cut-offs kann insbesondere bei kleinen Stichproben zu einer Überschätzung der Testgüte führen. Auch bei Einbezug der Daten für den angepassten Cut-off ist nicht zu erwarten, dass diese das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung relevant verändert hätten, da auch dann insgesamt lediglich von 4 positiven Testergebnissen berichtet wurde und Neugeborene mit negativen Testergebnissen nicht nachbeobachtet wurden.

Zum **Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns** wurden wegen der Seltenheit der Erkrankung und der Annahme, dass dramatische Effekte denkbar seien und RCTs und nicht randomisierte Studien kaum erwartbar schienen, auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Es wurden 5 solcher Studien gefunden. Jedoch konnten nur 3 zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Gründe dafür werden in Abschnitt A3.2.1 erläutert. Auf Basis dieser konnte kein dramatischer Effekt beobachtet werden.

Ein wesentlicher Grund, die Ergebnisse der Studien nicht oder nur teilweise heranziehen zu können, war die lange Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn mit NTBC, was nicht aktuellen Therapiestandards entspricht. Damit sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. Lässt man diesen Umstand unberücksichtigt und betrachtet auch Ergebnisse aus Studien, in denen die Patienten längere Zeit ohne NTBC-Therapie bleiben, zeigen die Studien in dieser Gruppe – wie im Folgenden dargestellt – häufiger Lebertransplantationen und Todesfälle.

In der Publikation zu der Befragung von 22 Stoffwechsel-Zentren wurden 3 Todesfälle unter den 111 Patienten, für die ein NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat bekannt war, berichtet. Keine Todesfälle wurden unter den 37 Patienten beobachtet, die innerhalb des

ersten Lebensmonats diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden [40]. Aus den individuellen Patientendaten, die zu dieser Publikation zur Verfügung gestellt wurden, ist erkennbar, dass nicht für jeden der 3 Todesfälle davon ausgegangen werden kann, dass der NTBC-Therapiebeginn dem aktuellen Behandlungsstandard entsprach und in den 2 Monaten nach Diagnosestellung liegt.

Die Studie [37] wertete die 38 Patienten eines Krankenhauses aus. Unter allen 10 Patienten mit konsistenten Daten und bei denen die Therapie zu einem Zeitpunkt begann, der auf die Screeningsituation übertragbar ist, wurde keine Lebertransplantation berichtet. 7 Lebertransplantationen wurden unter den 17 Patienten berichtet, deren Daten hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts und Therapiebeginn konsistent waren und bei denen die NTBC-Therapie – ungeachtet der Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn – nach dem 1. Lebensmonat eingeleitet wurde bzw. die symptomatisch diagnostiziert wurden. Todesfälle wurden nur für 2 von 7 Patienten beschrieben, die nicht mit NTBC behandelt wurden.

Unter 26 Kindern, die im Neugeborenen-Screeningprogramm in Québec diagnostiziert, aber nach dem 30. Lebensstag mit NTBC behandelt wurden, nachdem sie teilweise bis zu ca. 85 Monate diätisch therapiert wurden, traten während der Nachbeobachtung 7 Lebertransplantationen und 2 Todesfälle auf. Bei 24 Kindern aus der gleichen Publikation startete die NTBC-Therapie bis zum 30. Lebensstag; es wurde kein Todesfall und / oder Transplantation dokumentiert [38].

In der Recherche zu dieser Nutzenbewertung wurden auch Fallserien gefunden, die individuelle Patientendaten mit unterschiedlichen Therapiebeginnen enthielten (beispielsweise [65-67]). Eine berichtet von 4 Patienten, bei denen zwischen dem 25. Lebensstag und 8. Lebensmonat die NTBC-Therapie beginnt. In den 1 bis 3 Jahren Nachbeobachtung trat kein Todesfall auf [65]. In einer anderen Publikation werden HCC, Lebertransplantationen und Todesfälle von 38 Patienten, die 1993 bis 2014 in der Kinderklinik der Universität Istanbul diagnostiziert wurden, berichtet. Ein Patient wurde im Alter von einem halben Monat diagnostiziert und behandelt. Am Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten ist kein HCC aufgetreten oder eine Lebertransplantation nötig geworden. Andere Patienten wurden zwischen dem 3. und 49. Lebensmonat diagnostiziert und die Therapie wurde innerhalb des Folgemonats eingeleitet. Diese Patienten wurden zwischen 2 und 113 Monaten nachbeobachtet. In dieser Zeit wurde unter ihnen ein Todesfall beobachtet und eine Lebertransplantation durchgeführt [67]. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unzureichenden Daten ist nicht zu erwarten, dass diese das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung relevant verändert hätten.

Gegenstand dieser Nutzenbewertung war nicht der grundsätzliche Vergleich einer Therapie mit NTBC gegenüber keiner Therapie, wenngleich die eingeschlossenen Studien (auch) dazu Ergebnisse zeigen.

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings sollte dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screening-test (siehe Abschnitt A2.1.3.2) entsprechend der Gegenüberstellung von gesundheitsbezogenen Konsequenzen je nach Befund eine hinreichende diagnostische Güte aufweist (siehe Abschnitt A2.1). Die direkten Folgen des diagnostischen Tests konnten auf Grundlage der Studien nicht mitbetrachtet werden. Durch die genetische Analyse als Abklärungsdiagnostik ist mit einer langfristigen Behandlung nicht erkrankter Kinder nicht zu rechnen. Auch da für eine genetische Untersuchung das Einverständnis der Eltern notwendig ist (§§ 8, 14 GenDG), sind diese über das positive Screeningergebnis zu informieren und es kann von einer entsprechenden Beunruhigung ausgegangen werden. Unerwünschte Ereignisse und Schäden durch die NTBC-Therapie wurden in den eingeschlossenen Studien nicht in ausreichendem Maße für im Screening diagnostizierte bzw. asymptomatisch behandelte Patienten dargestellt. Über alle Patienten und Studien hinweg wurden insbesondere vorübergehende Blutbildveränderungen, seltener Beschwerden der Augen und Haut beschrieben [38-40].

Grundsätzlich wäre es möglich und sinnvoll, den Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I zu überprüfen. Dafür wären vermutlich auch nicht randomisierte Studien, insbesondere solche Analysen geeignet, die eine gescreente Kohorte mit einer ungescreenten Kohorte vergleichen und patientenrelevante Endpunkte berichten. Es ist nicht nachvollziehbar, warum aus Ländern, die ein Screening teilweise oder flächendeckend eingeführt haben, kaum vergleichende Daten – ggf. auch im historischen Vergleich – vorliegen.

#### **A4.4 Würdigung der Stellungnahmen**

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

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

Die in der Stellungnahme angesprochenen Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.4 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 beziehungsweise A2.2 dargestellt.

##### **A4.4.1 Würdigung des Arguments dramatischer Effekt**

*Die stellungnehmende Gesellschaft merkt an, dass die Daten einen dramatischen Effekt für den Endpunkt Leberversagen zeigten, da Leberversagen eine Transplantation oder den Tod nach sich ziehe.*

Zum Endpunkt Leberversagen lagen Daten aus 1 Studie vor (siehe Abschnitt A3.3.3). Dort trat Leberversagen bei 0 von 10 Patienten der Interventions- und bei 3 von 6 Patienten der Vergleichsgruppe auf. Auch wenn der geschätzte Effekt mit 0 vs. 50 % deutlich und das Ergebnis statistisch signifikant ist ( $p = 0,011$ , eigene Berechnung, unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [68]]), ist bei einer Fallzahl von nur 16 Patienten keine halbwegs präzise Schätzung möglich und ein dramatischer Effekt somit nicht ableitbar.

#### **A4.4.2 Würdigung der Argumente zum relevanten Studienpool**

##### **A4.4.2.1 Berücksichtigung von Mayorandan 2014 und McKiernan 2015**

*Die stellungnehmende Gesellschaft merkt an, dass der vollständige Ausschluss der Studien Mayorandan 2014 und McKiernan 2015 nicht nachvollziehbar sei.*

Die Studie Mayorandan 2014 wurde eingeschlossen, jedoch konnten die Daten aufgrund der in Abschnitt A3.2.1 dargestellten Gründe nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Studie McKiernan 2015 wurde eingeschlossen und Ergebnisse für die Endpunkte Mortalität, Lebertransplantation und Leberversagen wurden zur Nutzenbewertung herangezogen.

##### **A4.4.2.2 Berücksichtigung von Holme 2000**

*Die stellungnehmende Gesellschaft kritisiert, dass die Studie Holme 2000 hätte berücksichtigt werden sollen.*

Die zitierte Publikation wurde im Rahmen des Volltextscreenings wegen des Studientyps ausgeschlossen (siehe Abschnitt A6.3). Sie bezieht sich auf eine frühere Publikation von Holme et al. 1998 [69]. In dieser finden sich auch Angaben zu dem Vergleich eines früheren vs. späteren Therapiebeginns. Für den vorliegenden Bericht musste bei Patienten mit einem früheren Therapiebeginn die Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein, damit sie auf die Screeningsituation übertragbar war und die Daten zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. In der genannten Publikation wird als jüngstes Alter bei Therapiebeginn 6 Monate angegeben. Daher konnte auch diese Studie nicht herangezogen werden.

##### **A4.4.3 Würdigung des Arguments zusätzlicher Endpunkt**

*In der Stellungnahme wird bemängelt, dass die Vermeidung unnötiger diagnostischer Maßnahmen, von Fehlbehandlungen und hoher diagnostischer Kosten bis zur Diagnosestellung nicht berücksichtigt worden seien.*

Der Nutzen wurde auf Basis patientenrelevanter Endpunkte bewertet. Als patientenrelevant ist definiert, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [18]. Der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand kann ergänzend dargestellt werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben [18].

#### **A4.4.4 Würdigung des Arguments bezüglich potenziellem Schaden**

*Die stellungnehmende Gesellschaft kommt zu dem Schluss, dass der potenzielle Schaden des Screenings auf Tyrosinämie Typ I falsch eingeschätzt worden sei, da die Diagnostik über die SA-Bestimmung eine Sensitivität und Spezifität von 100 % aufweise und daher keine weitere Probenentnahme zur Bestätigungsdiagnose nötig sei. Hierfür verweist sie auf die Publikation Röschinger 2015 [60].*

Die genannte Studie konnte in die Nutzenbewertung aufgrund des fehlenden Referenztests für Testpositive nicht eingeschlossen werden (siehe Abschnitt A6.3). Für die Nutzenbewertung lag lediglich 1 Studie zur Testgüte im VOPT-Design vor (siehe Abschnitt A3.4). So lag keine Studie vor, die eine Sensitivität und Spezifität von 100 % begründen würde.

Wie im Bericht in Abschnitt A4.3 adressiert, sind je nach Cut-off falsch-positive Ergebnisse zu beobachten. Auch das begründet die Notwendigkeit einer genetischen Analyse als Abklärungsdiagnostik. Zu dieser ist, wie in Abschnitt A4.3 beschrieben, das Einverständnis der Eltern einzuholen, sodass eine – zumindest vorübergehende – Beunruhigung der Eltern nicht auszuschließen ist.

## A5 Literatur

1. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data; prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) [online]. 07.2015 [Zugriff: 27.10.2015]. (Orphanet Report Series; Band 1/2015). URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
2. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10.02.2015 [Zugriff: 27.07.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe10/I?I=702:17977026D>.
3. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 67-75.
4. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 8.
5. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52(3): 482-487.
6. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH et al (Ed). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.
7. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7(6): 726-732.
8. Mitchell G, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. S. 1777-1805.
9. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab* 2011; 103(2): 191-192.
10. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(1): 76-85.
11. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(6): 812-818.

12. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010-1015.
13. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265-272.
14. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Jacob M, Al-Ahaideb LY, Al-Amoudi M, Rahbeeni Z et al. Improved method to determine succinylacetone in dried blood spots for diagnosis of tyrosinemia type 1 using UPLC-MS/MS. *Biomed Chromatogr* 2008; 22(11): 1181-1185.
15. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187-1191.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 05.09.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL\\_Kinder\\_2010-12-16.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf).
17. Patientenvertretung des G-BA. Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB): Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V Neugeborenen-Screening zur Früherfassung der Tyrosinose Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie nach § 26 SGB V [online]. 14.05.2014 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2950/2014-09-18\\_SN\\_Tyrosinose\\_Antrag.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2950/2014-09-18_SN_Tyrosinose_Antrag.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
19. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
20. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

23. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
25. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
26. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
27. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
29. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
30. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
31. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
32. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
33. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
34. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
35. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
36. University of Washington. Study of NTBC for tyrosinemia I: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.03.2015 [Zugriff: 19.11.15]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00004443>.
37. Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(5): 745-752.

38. Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 49-54.
39. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(1): 81-87.
40. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, De Baulny HO, Van Spronsen F et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 107.
41. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015; 100(8): 738-741.
42. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011; 1: 107-109.
43. La Marca G, Malvagia S, Funghini S, Pasquini E, Moneti G, Guerrini R et al. The successful inclusion of succinylacetone as a marker of tyrosinemia type I in Tuscany newborn screening program. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23(23): 3891-3893.
44. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism; part II: methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I [Spanisch] [online]. 04.2014 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.
45. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8(12): iii, 1-121.
46. Makni H, St-Hilaire C, Robb L, Larouche K, Blancquaert I. Tandem mass spectrometry and neonatal blood screening in Quebec: summary report [online]. 2007 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-2369.tb01677.x>.
47. Barlow-Stewart K, Emery J, Metcalfe S. Genetics in family medicine: the Australian handbook for general practitioners. [Canberra]: Commonwealth of Australia; 2007. URL: [https://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/g11\\_genetics\\_in\\_family\\_medicine.pdf](https://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/g11_genetics_in_family_medicine.pdf).
48. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [online]. [Zugriff: 04.04.2016]. URL: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/uniformscreening.pdf>.

49. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S133-S138.
50. Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie, Società Italiana Screenings Neonatali. Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica: 2008 [online]. 30.07.2008 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.simmesn.it/it/documents/glexpnbs2008.pdf>.
51. Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale. Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia anno 2014: 24a Conferenza Nazionale sui Programmi di Screening Neonatale in Italia; Firenze, 18 dicembre 2015 [online]. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: [http://www.simmesn.it/it/documents/rt\\_screening/rt\\_screening\\_2014.pdf](http://www.simmesn.it/it/documents/rt_screening/rt_screening_2014.pdf).
52. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland: experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3): 281-293.
53. Statens Serum Institut. Tyrosinæmi type 1 [online]. 30.03.2015 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=Tyrosin%c3%a6mi-type-1&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fDiagnostik%2fCenter+for+Neonatal+Screening%2fSygdomme+som+indgaer+i+screeningen%2fTyrosinaemi+type+1.aspx%3fpdf%3d1>.
54. Newborn Screening Ontario. Disease fact sheets [online]. [Zugriff: 21.03.2016]. URL: [http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content\\_page.asp?cid=7-21](http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content_page.asp?cid=7-21).
55. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Afkap/beslissingscriteria neonatale screening [online]. 01.04.2016 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <https://webshare.iprova.nl/ksw2y7t5ocy5cvv8/Document.aspx>.
56. UK National Screening Committee. UK NSC amino acid metabolism disorders recommendation [online]. 05.2015 [Zugriff: 21.03.2016]. URL: [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=509](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=509).
57. Ministère de la Santé et des Sports. Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal. *Journal officiel de la République française* [online] 30.01.2010. URL: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000021763691](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000021763691).
58. Neugeborenen-Screening Schweiz. Neugeborenen Screening [online]. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: [http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100078/disp\\_type/dmssimple/pageID/79190](http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100078/disp_type/dmssimple/pageID/79190).
59. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-2312.

60. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163(2): 142-149.
61. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(Suppl 2): S395-S404.
62. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009; 124(2): e241-e248.
63. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S341-S348.
64. Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukacin R, Herkner KR et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1259-1264.
65. Castello F, Riudor E, Arranz JA, Enriquez G, Redecillas SE, Mate MA et al. Hereditary tyrosinemia type I: response to treatment with NTBC [Katalanisch]. *Pediatrics Catalana* 2000; 60(2): 70-75.
66. Koelink CJ, Van Hasselt P, Van der Ploeg A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Wijburg FA, Bijleveld CM et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006; 89(4): 310-315.
67. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015; 57(2): 281-289.
68. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
69. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(5): 507-517.
70. Cochrane Library. How CENTRAL is created [online]. [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.cochranelibrary.com/help/central-help.html>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Studien zum Therapiebeginn

Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(5): 745-752.

Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 49-54.

Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(1): 81-87.

Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, De Baulny HO, Van Spronsen F et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 107.

McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015; 100(8): 738-741.

#### Studien zur diagnostischen Güte

La Marca G, Malvagia S, Funghini S, Pasquini E, Moneti G, Guerrini R et al. The successful inclusion of succinylacetone as a marker of tyrosinemia type I in Tuscany newborn screening program. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23(23): 3891-3893.

La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011; 1: 107-109.

### A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Makni H, St-Hilaire C, Robb L, Larouche K, Blancquaert I. Tandem mass spectrometry and neonatal blood screening in Quebec: summary report [online]. 2007 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.10001>

2. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8(12): iii, 1-121.

3. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism; part II: methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I [Spanisch] [online]. 04.2014 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1 (Population)**

1. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inher Metab Dis* 1998; 21(5): 507-517.
2. Joshi SN, Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24(3): 259-265.
3. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(3): 334-339.
4. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340(8823): 813-817.
5. Mizuno T, Abe N, Teshima H, Yamauchi E, Itagaki Y, Matsumoto I et al. Application of a gas chromatography mass spectrometry computer system for clinical diagnosis. *Biomed Mass Spectrom* 1981; 8(12): 593-597.
6. Nikeghbalian S, Nejatollahi SM, Salahi H, Bahador A, Dehghani SM, Kazemi K et al. Experience of living donor liver transplantation in Iran: a single-center report. *Transplant Proc* 2009; 41(7): 2868-2871.
7. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernandez E et al. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC) [Spanisch]. *Rev Med Chil* 2012; 140(2): 169-175.
8. Vondrackova A, Tesarova M, Magner M, Docekalova D, Chrastina P, Prochazkova D et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics in 11 Czech children with tyrosinemia type I [Tschechisch]. *Cas Lek Cesk* 2010; 149(9): 411-416.

#### **Nicht E2 (Intervention / Indextest)**

1. Newborn screening for metabolic disorders. *N Engl J Med* 1973; 288(24): 1299-1300.
2. Orphan Drug: Nitisinon zur Behandlung der Tyrosinämie. *Dtsch Apoth Ztg* 2005; 145(22): 26-27.
3. Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. *Med Princ Pract* 2007; 16(3): 215-221.
4. Adam BW, Lim TH, Hall EM, Hannon WH. Preliminary proficiency testing results for succinylacetone in dried blood spots for newborn screening for tyrosinemia type I. *Clin Chem* 2009; 55(12): 2207-2213.

5. Al-Dehaimi AW, Asmari A. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry and fluoroimmunoassay in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(Suppl 1): S157.
6. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2015; 28: 127-135.
7. Alonso JB, Gomez RG, Nieto JS, Martin MG, Lopez VMN, Manso GM et al. Inborn errors of metabolism in a pediatric hospital: substantial differences between the extended neonatal pre- and post screening era [Spanisch]. *Rev Esp Pediatr* 2015; 71(5): 281-285.
8. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011; 15(4): 400-405.
9. Bahador A, Dehghani SM, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Bahador M, Malekhosseini SA et al. Liver transplant for children with hepatocellular carcinoma and hereditary tyrosinemia type 1. *Exp Clin Transplant* 2015; 13(4): 329-332.
10. Baumann U, Rodeck B. Lebertransplantation bei Tyrosinämie Typ I. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152(10): 1102-1106.
11. Cerone R, Cassanello M, Caruso U, Schiaffino MC, Lorini R. Neonatal screening for congenital errors of metabolism by means of tandem mass: Italian experience [Italienisch]. *Minerva Pediatr* 2007; 59(5): 488-489.
12. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95(2): 40-46.
13. Chiaratti de Oliveira A, Dos Santos AM, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J* 2001; 119(5): 160-164.
14. Chrastina P, Stastna S, Myskova H, Kosarova M, Elleder M, Zeman J. Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry [Tschechisch]. *Klinicka Biochemie a Metabolismus* 2005; 13(2): 77-80.
15. Couce ML, Bana A, Boveda MD, Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: impact and long-term results. *Pediatr Int* 2011; 53(1): 13-17.
16. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): 470-475.
17. Couce ML, Dalmau J, Del Toro M, Pintos-Morell G, Aldamiz-Echevarria L. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int* 2011; 53(6): 985-989.

18. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Karamnejad H, Malekpour A. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation. *Int J Prev Med* 2013; 4(12): 1380-1385.
19. Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, Zughayar G, Ronen S, Fisher D et al. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. *Hum Mutat* 2002; 19(1): 80-81.
20. Esquivel CO, Marino IR, Fioravanti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17(1): 167-175.
21. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(6): 881-887.
22. Fernandez-Lainez C, Ibarra-Gonzalez I, Belmont-Martinez L, Monroy-Santoyo S, Guillen-Lopez S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265-272.
23. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006; 117(5 Pt 2): S261-S269.
24. Fingerhut R, Silva Polanco ML, Silva Arevalo Gde J, Swiderska MA. First experience with a fully automated extraction system for simultaneous on-line direct tandem mass spectrometric analysis of amino acids and (acyl-)carnitines in a newborn screening setting. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2014; 28(8): 965-973.
25. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(1): 76-85.
26. Golbahar J, Altayab DD, Carreon E. Short-term stability of amino acids and acylcarnitines in the dried blood spots used to screen newborns for metabolic disorders. *J Med Screen* 2014; 21(1): 5-9.
27. Gu XF, Han LS, Gao XL, Yan YL, Ye J, Qiu WJ. A pilot study of selective screening for high risk children with inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in China [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2004; 42(6): 401-404.
28. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 507-514.
29. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Jin J et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry and gas chromatography mass spectrometry [Chinesisch]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2008; 88(30): 2122-2126.
30. Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(1-2): 11-21.

31. Hoffmann GF, Machill G. 25 Jahre Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland: Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994; 142(11): 857-862.
32. Holme E, Lindstedt PS, Lock EA. Treatment of tyrosinemia type I with an enzyme inhibitor (NTBC). *Int Pediatr* 1995; 10(1): 41-43.
33. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr* 2012; 12: 18.
34. Huang XW, Yang JB, Tong F, Yang RL, Mao HQ, Zhou XL et al. Screening for neonatal inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry and follow-up [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2011; 49(10): 765-770.
35. Human Genetics Society of Australasia Newborn Screening Committee. Newborn screening for metabolic disorders in Australia and New Zealand: results for 1983. *Med J Aust* 1985; 143(4): 159-160.
36. Hutchesson AC, Hall SK, Preece MA, Green A. Screening for tyrosinaemia type I. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(3): F191-F194.
37. Hutchesson ACJ, Bunday S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet* 1998; 35(5): 366-370.
38. Ito T. Mass screening for inborn errors of metabolism [Japanisch]. *Rinsho Byori* 2015; 63(4): 441-449.
39. Jekova N, Ivanova M, Dimitrov D. Metabolomic approach for diagnosis of inherited errors of metabolism in neonatal life. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(Suppl 1): 84.
40. Johnson AW, Mills K, Clayton PT. The use of automated electrospray ionization tandem MS for the diagnosis of inborn errors of metabolism from dried blood spots. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(3): 932-938.
41. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Expanded newborn screening in the Region of Murcia, Spain: three-years experience [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(13): 566-571.
42. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V et al. The National Austrian Newborn Screening Program: eight years experience with mass spectrometry; past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(21-22): 607-613.
43. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6(4): 295-300.

44. Kitagawa T, Owada M, Sakiyama T. Experience and problems of newborn mass screening for inborn errors of metabolism in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1981; 23(1): 24-34.
45. Kremensky I, Jordanova A, Michaylova E, Todorova A, Ivanova M, Petkova R et al. Laboratory diagnosis of inherited disorders and congenital anomalies in Bulgaria. *Balkan J Med Genet* 2000; 3(4): 13-21.
46. Krieger IE, Nigro M, Sarnaik A, Taqi Q. Screening of high risk infants for metabolic disease in a metropolitan hospital. *J Inherit Metab Dis* 1981; 4(2): 81-82.
47. Kuhara T. Present status of expanded newborn screening project for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry [Japanisch]. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2014; 69(1): 60-74.
48. Lampret BR, Murko S, Tansek MZ, Podkrajsek KT, Debeljak M, Smon A et al. Selective screening for metabolic disorders in the Slovenian pediatric population. *Journal of Medical Biochemistry* 2014; 34(1): 58-63.
49. Lee HC, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chan AO, Shek CC et al. Analysis of inborn errors of metabolism: disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(7): 983-989.
50. Lemonde H, Cleary M, Chakrapani A. Newborn screening for inborn errors of metabolism. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2015; 25(3): 103-107.
51. Liebl B, Fingerhut R, Röschinger W, Muntau A, Knerr I, Olgemöller B et al. Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern: Konzeption und erste Ergebnisse. *Gesundheitswesen* 2000; 62(4): 189-195.
52. Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP et al. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42(4): 224-230.
53. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 522-529.
54. Lo SF, Young V, Rhead WJ. Identification of urine organic acids for the detection of inborn errors of metabolism using urease and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Methods Mol Biol* 2010; 603: 433-443.
55. Lodh M, Kerketta A. Inborn errors of metabolism in a tertiary care hospital of eastern India. *Indian Pediatr* 2013; 50(12): 1155-1156.
56. Luks FI, St.-Vil D, Hancock BJ, Laberge JM, Bensoussan AL, Russo P et al. Surgical and metabolic aspects of liver transplantation for tyrosinemia. *Transplantation* 1993; 56(6): 1376-1380.

57. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland: experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3): 281-293.
58. Marsden D, Larson C, Levy HL. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006; 148(5): 577-584.
59. McCurdy RS. Newborn screening for genetic/metabolic diseases in Colorado. *Colo Med* 1983; 80(2): 48-50.
60. Mieles LA, Esquivel CO, Van Thiel DH, Koneru B, Makowka L, Tzakis AG et al. Liver transplantation of tyrosinemia: a review of 10 cases from the University of Pittsburgh. *Dig Dis Sci* 1990; 35(1): 152-157.
61. Miller JHt, Poston PA, Karnes HT. A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 903: 142-149.
62. Mitchell G, Laroche J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322(7): 432-437.
63. Murcia FJ, Vazquez J, Gamez M, Santamaria ML, De la Vega A, Diaz MC et al. Liver transplantation in type I tyrosinemia. *Transplant Proc* 1995; 27(4): 2301-2302.
64. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R. Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: study in high-risk Indian population. *Clin Biochem* 2010; 43(6): 581-588.
65. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Wildner M, Kries RV, Liebl B. Neue Herausforderungen für das Screeningzentrum im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. *Gesundheitswesen* 2004; 66(Suppl 1): S8-S12.
66. Nennstiel-Ratzel U, Luders A, Blankenstein O. Neugeborenen-Screening: ein Paradebeispiel für effektive Sekundärprävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(2): 139-145.
67. Perez-Cerda C, Merinero B, Sanz P, Castro M, Gangoiti J, Garcia MJ et al. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 119-122.
68. Pierik LJ, Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Dael CM. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6): 871-876.
69. Powell K, Van Naarden Braun K, Singh R, Shapira SK, Olney RS, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of developmental disabilities and receipt of special education services among children with an inborn error of metabolism. *J Pediatr* 2010; 156(3): 420-426.

70. Pronicka E, Oltarzewski M, Gradowska W, Sykut-Cegielska J, Pajdowska M, Jablonska E et al. Selective screening for inborn errors of metabolism: usefulness of organic acid GC-MS profiles and acylcarnitine and amino acid MS/MS profiles in dry blood spot [Polnisch]. *Pediatr Pol* 2003; 78(4): 265-271.
71. Qu Y, Miller JB, Slocum RH, Shapira E. Rapid automated quantitation of isoleucine, leucine, tyrosine and phenylalanine from dried blood filter paper specimens. *Clin Chim Acta* 1991; 203(2-3): 191-197.
72. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. *Semin Perinatol* 1999; 23(2): 183-193.
73. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006; 12(4): 255-261.
74. Robertson EF, Hill GN, Pollard AC. Evaluation of a state-wide neonatal screening programme. *Med J Aust* 1979; 1(9): 365-367.
75. Roscher AA, Olgemöller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism with tandem spectrometry in Bavaria, Germany. *LaboratoriumsMedizin* 2004; 28(6): 521-524.
76. Sahai I, Marsden D. Newborn screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(2): 55-82.
77. Sander J, Kattner E, Christoph J, Peter M. Analyse der Zeitabläufe des Neugeborenen Screenings. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212(1): 1-4.
78. Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(3): 399-402.
79. Sass JO. Selective screening for inborn errors of metabolism: assessment of metabolites in body fluids. *Clin Biochem* 2011; 44(7): 474-475.
80. Schulze A, Frommhold D, Hoffmann GF, Mayatepek E. Spectrophotometric microassay for delta-aminolevulinatase in dried-blood spots as confirmation for hereditary tyrosinemia type I. *Clin Chem* 2001; 47(8): 1424-1429.
81. Sokal EM, Bustos R, Van Hoof F, Otte JB. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: early transplantation following the patient's stabilization. *Transplantation* 1992; 54(5): 937-939.
82. Sovik O, Kvittingen EA, Steen-Johnsen J, Halvorsen S. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11): 1063-1068.
83. Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics* 2006; 118(2): 448-456.

84. Thalhammer O, Scheibenreiter S, Knoll E, Wehle E, Schön R. Zwölf Jahre österreichisches Programm zur Früherfassung angeborener Stoffwechselanomalien: Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie und Histidinämie. *Klin Padiatr* 1980; 192(6): 589-598.
85. Torres-Sepulveda Mdel R, Martinez-de Villarreal LE, Esmer C, Gonzalez-Alanis R, Ruiz-Herrera C, Sanchez-Pena A et al. Expand newborn screening using tandem mass spectrometry: two years'experience in Nuevo Leon, Mexico [Spanisch]. *Salud Publica Mex* 2008; 50(3): 200-206.
86. Tu W, Song X, Dai F, Ho JJ. Application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in screening of high risk children with inherited metabolic diseases in northern China. *J Pediatr Endocrinol* 2010; 23(12): 1245-1252.
87. Van Spronsen FJ, Smit GPA, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HSA. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 111-114.
88. Van Vliet D, Van Dam E, Van Rijn M, Derks TG, Venema-Liefaard G, Hitzert MM et al. Infants with tyrosinemia type 1: should phenylalanine be supplemented? *JIMD Rep* 2015; 18: 117-124.
89. Vazquez J, Gamez M, Santamaria ML, Murcia J, Diaz MC, Camarena C et al. Liver transplantation in small babies. *J Pediatr Surg* 1993; 28(8): 1051-1053.
90. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S133-S138.
91. Wang C, He XY, Feng ZC, Sun YQ. Neonatal screening of inherited metabolic diseases: analysis of 5,400 cases [Chinesisch]. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi* 2010; 12(9): 753-755.
92. Widhalm K. 25 Jahre Österreichisches Screening-Programm für angeborene Stoffwechselanomalien an der Universitätsklinik, Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(16): 510-513.
93. Wijburg FA, Reitsma Ch WC, Slooff MJH, Van Spronsen FJ, Koetse HA, Reijngoud DJ et al. Liver transplantation in tyrosinaemia type I: the Groningen experience. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 115-118.
94. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009; 124(2): e241-e248.
95. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-2312.
96. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months'experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(432): 48-51.

97. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J* 2012; 125(1348): 42-50.
98. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Webster D. The failure to diagnose inborn errors of metabolism in New Zealand: the case for expanded newborn screening. *N Z Med J* 2007; 120(1262): U2727.
99. Wright EL, Van Hove JL, Thomas J. Mountain States Genetics Regional Collaborative Center's Metabolic Newborn Screening Long-term Follow-up Study: a collaborative multi-site approach to newborn screening outcomes research. *Genet Med* 2010; 12(12 Suppl): S228-S241.
100. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005; 354(1-2): 167-180.
101. Zytovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001; 47(11): 1945-1955.

#### **Nicht E3 (Vergleich / Referenztest)**

1. Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk Omani patients. *Oman Med J* 2012; 27(6): 482-485.
2. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Zhang HW, Wang Y, Ji WJ et al. Application of succinylacetone levels measurement in the blood and urine in the diagnosis of tyrosinemia type 1 [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2012; 50(2): 126-130.
3. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(6): 812-818.
4. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): an 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 53-61.
5. Magera MJ, Gunawardena ND, Hahn SH, Tortorelli S, Mitchell GA, Goodman SI et al. Quantitative determination of succinylacetone in dried blood spots for newborn screening of tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab* 2006; 88(1): 16-21.
6. Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukacin R, Herkner KR et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1259-1264.

7. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab* 2011; 103(2): 191-192.
8. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen Screening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163(2): 142-149.
9. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): 1399-1406.
10. Sun W, Wang Y, Yang Y, Wang J, Cao Y, Luo F et al. The screening of inborn errors of metabolism in sick Chinese infants by tandem mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011; 412(13-14): 1270-1274.
11. Thimm E, Richter-Werkle R, Kamp G, Molke B, Herebian D, Klee D et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(2): 263-268.
12. Zytovicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: a four-year summary by the New England newborn screening program. *Clin Biochem* 2013; 46(7-8): 681-684.

#### **Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte / Zielgröße)**

1. El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M, El-Koofy N, El-Sayed R, Rashed MS et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7(3): 224-231.
2. Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: the first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 20.01.2016 [Epub ahead of print].

#### **Nicht E5 (Studientyp)**

1. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2003; 3(3): 1-36.
2. New lab test to screen infants. *FDA Consum* 2004; 38(6): 2-3.
3. Nitisinone: new drug; type 1 tyrosinemia; an effective drug. *Prescrire Int* 2007; 16(88): 56-58.
4. Adam BW, Hall EM, Meredith NK, Lim TH, Haynes CA, De Jesus VR et al. Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes. *Clin Biochem* 2012; 45(18): 1658-1663.

5. Al-Dirbashi OY, Fisher L, McRoberts C, Siriwardena K, Geraghty M, Chakraborty P. Identification of a neonate with hepatorenal tyrosinemia by combined routine newborn screening for succinylacetone, acylcarnitines and amino acids. *Clin Biochem* 2010; 43(7-8): 691-693.
6. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Brink HJ, Jakobs C, Filimban N, Al-Ahaidib LY et al. Determination of succinylacetone in dried blood spots and liquid urine as a dansylhydrazone by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 831(1-2): 274-280.
7. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Jacob M, Al-Ahaidib LY, Al-Amoudi M, Rahbeeni Z et al. Improved method to determine succinylacetone in dried blood spots for diagnosis of tyrosinemia type 1 using UPLC-MS/MS. *Biomed Chromatogr* 2008; 22(11): 1181-1185.
8. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010-1015.
9. AlObaidy H. Patterns of inborn errors of metabolism: a 12 year single-center hospital-based study in Libya. *Qatar Med J* 2013; 2013(2): 57-65.
10. AlObaidy H, Barkaoui E. Experience of a single center in NTBC use in management of hereditary tyrosinemia type I in Libya. *Iran J Pediatr* 2015; 25(5): e3608.
11. AlObaidy HA, Yahya NA, Said RM. Tyrosinemia type 1: clinical and biochemical analysis of cases with poor treatment outcome. *Jordan Medical Journal* 2011; 45(2): 205-212.
12. Autti-Rämo I, Laajalahti L, Koskinen H, Sintonen H, Mäkelä M. Screening for rare metabolic disease in newborn infants [Finnisch]. 2004. (FinOHTAn Raportti; Band 22). URL: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/77139/r022f.pdf?sequence=1>.
13. Bain MD, Purkiss P, Jones M, Bingham P, Stacey TE, Chalmers RA. Dietary treatment eliminates succinylacetone from the urine of a patient with tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr* 1990; 149(9): 637-639.
14. Bennett AJ. New England regional newborn screening program. *N Engl J Med* 1977; 297(21): 1178-1179.
15. Bickel H. Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten: Indikation und Ergebnisse. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983; 131(6): 323-327.
16. Bickel H, Bachmann C, Beckers R. Neonatal mass screening for metabolic disorders: summary of recent sessions of the Committee of Experts to Study Inborn Metabolic Diseases, Public Health Committee, Council of Europe. *Eur J Pediatr* 1981; 137(2): 133-139.
17. Buist NR, Jhaveri BM. A guide to screening newborn infants for inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1973; 82(3): 511-522.

18. Castello F, Riudor E, Arranz JA, Enriquez G, Redecillas SE, Mate MA et al. Hereditary tyrosinemia type I: response to treatment with NTBC [Katalanisch]. *Pediatr Catalana* 2000; 60(2): 70-75.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating newborn screening program data systems; Georgia, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(48): 1101-1104.
20. Chace DH, Lim T, Hansen CR, De Jesus VR, Hannon WH. Improved MS/MS analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots when combined with amino acids and acylcarnitine butyl esters. *Clin Chim Acta* 2009; 407(1-2): 6-9.
21. Chace DH, Naylor EW. Expansion of newborn screening programs using automated tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999; 5(2): 150-154.
22. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 67-75.
23. De Meyer R. Neonatal screening of inborn errors of metabolism in Belgium [Französisch]. *J Genet Hum* 1981; 29(1): 35-38.
24. Desposito F, Cho S, Frias JL, Sherman J, Wappner RS, Wilson MG. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98(3): 473-501.
25. Dhillon KS, Bhandal AS, Aznar CP, Lorey FW, Neogi P. Improved tandem mass spectrometry (MS/MS) derivatized method for the detection of tyrosinemia type I, amino acids and acylcarnitine disorders using a single extraction process. *Clin Chim Acta* 2011; 412(11-12): 873-879.
26. Fearing MK, Levy HL. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Adv Pediatr* 2003; 50: 81-111.
27. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis* 2003; 26(1): 13-16.
28. Golbahar J, Karamizadeh Z, Honardar Z. Selective screening of amino acid disorders in the south-west of Iran, Shiraz. *J Inher Metab Dis* 2002; 25(6): 519-521.
29. Gramer G, Lindner M, Burgard P, Hoffmann GF. Erweitertes Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen: hervorragende Langzeitergebnisse für Entwicklung und Intelligenz. *Gynakol Prax* 2013; 37(4): 641-649.
30. Gramer G, Lindner M, Burgard P, Hoffmann GF. Erweitertes Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen: hervorragende Langzeitergebnisse für Entwicklung und Intelligenz. *Padiatrische Praxis* 2013; 80(3): 357-365.
31. Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagne R, Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123(1-2): 93-99.

32. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21(4): 563-571.
33. Hesham A-Kader H, Balistreri WF. Nontransplant alternatives for the treatment of patients with metabolic disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18(3): 255-261.
34. Hoffman GL, Laessig RH. Screening newborns for congenital disorders. *Wis Med J* 2003; 102(6): 45-50.
35. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4(4): 805-814.
36. Holtzman NA. Newborn screening for inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 1978; 25(3): 411-421.
37. Ibarra-Gonzalez I, Fernandez-Lainez C, Belmont-Martinez L, Guillen-Lopez S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients [Spanisch]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80(5): 310-316.
38. Johnson DW, Gerace R, Ranieri E, Trinh MU, Fingerhut R. Analysis of succinylacetone, as a Girard T derivative, in urine and dried bloodspots by flow injection electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21(1): 59-63.
39. Joshi SN, Hashim J, Venugopalan P. Pattern of inborn errors of metabolism in an Omani population of the Arabian Peninsula. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22(1): 93-96.
40. Koelink CJ, Van Hasselt P, Van der Ploeg A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Wijburg FA, Bijleveld CM et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006; 89(4): 310-315.
41. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(Suppl 2): S395-S404.
42. La Marca G, Malvagia S, Materazzi S, Della Bona ML, Boenzi S, Martinelli D et al. LC-MS/MS method for simultaneous determination on a dried blood spot of multiple analytes relevant for treatment monitoring in patients with tyrosinemia type I. *Anal Chem* 2012; 84(2): 1184-1188.
43. Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J. Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 325-328.
44. Leonard JV, Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356(9229): 583-587.
45. Levy PA. Inborn errors of metabolism; part 2: specific disorders. *Pediatr Rev* 2009; 30(4): e22-e28.

46. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases: report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 44.
47. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50(6): 142-162.
48. Martinez-Morillo E, Prieto Garcia B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clin Chem* 2016; 62(5): 689-698.
49. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 585-592.
50. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13(3): 230-254.
51. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs* 2006; 66(6): 743-750.
52. Meng M, Zhang YP. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit: a 4-year report. *J Pediatr Endocrinol* 2013; 26(7-8): 689-693.
53. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 2): S49-S54.
54. Onyriuka AN. Inherited metabolic disease in the neonatal period: approach to clinical diagnosis. *Journal of Nepal Paediatric Society* 2012; 32(1): 57-64.
55. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(1): 157-176.
56. Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med* 1996; 19(5): 311-316.
57. Parini R, Corbetta C. Metabolic screening for the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(Suppl 2): 7-9.
58. Pitt JJ. Newborn screening. *Clin Biochem Rev* 2010; 31(2): 57-68.
59. Pollak A, Kasper DC. Austrian Newborn Screening Program: a perspective of five decades. *J Perinat Med* 2014; 42(2): 151-158.
60. Rose NC, Dolan SM. Newborn screening and the obstetrician. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4): 908-917.

61. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52(3): 482-487.
62. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(7): 1229-1236.
63. Schmid Rüter E. Ergebnisse des europäischen Screening Programmes auf hereditäre Stoffwechselstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1973; 121(5): 205-206.
64. Selim LA, Hassan SA, Salem F, Orabi A, Hassan FA, El-Mougy F et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: a 5 year report. *Clin Biochem* 2014; 47(9): 823-828.
65. Shah I, Shah F. Tyrosinemia type I: case series with response to treatment to NTBC. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(3): 229-231.
66. Shawky RM, Abd-Elkhalek HS, Elakhdar SE. Selective screening in neonates suspected to have inborn errors of metabolism. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2015; 16(2): 165-171.
67. Simonsen H, Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B. Design of a pilot study to evaluate tandem mass spectrometry for neonatal screening. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(Suppl 2): 166-169.
68. Solera Navarro E, Calzado Agrasot MA, Dalmau Serra J. Tyrosinemia type I: experience in the children's hospital "La Fe" [Spanisch]. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66(9): 455-458.
69. Sun A, Lam C, Wong DA. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. *Adv Pediatr* 2012; 59(1): 209-245.
70. Takats Z. Analysis of dried blood spot samples by high resolution mass spectrometry- from newborn screening to cancer diagnostics. *Clin Biochem* 2014; 47(9): 699.
71. Thalhammer O. Austria newborn screening programme for inborn errors of metabolism. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1973; 56: 79-82.
72. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ et al. Current status of newbornscreening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015; 39(3): 171-187.
73. Therrell BL Jr, Brown LO, Dziuk PE, Peter WP Jr. The Texas Newborn Screening Program. *Tex Med* 1983; 79(2): 44-46.
74. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20(3): 331-343.
75. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem* 2008; 54(4): 657-664.

76. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 90-93.
77. Visser G, Van Spronsen FJ, De Sain-van der Velden MG, Blom HJ, Wijburg FA. Extensive neonatal heel injection screening for metabolic diseases in the Netherlands [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(18): 848-853.
78. Wilcken B. Neonatal screening in Australia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(Suppl 2): 41-42.
79. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(12 Suppl): 13-15.
80. Yüksel H, Mete N, Kus S. Results of expanded newborn screening by tandem MS: Diyarbakir. *Turkish Journal of Biochemistry* 2014; 39(Special Issue): 50.
81. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015; 57(2): 281-289.

#### **Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. National Horizon Scanning Centre. Nitisinone for hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1): horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2004.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten**

##### **Nicht E2 (Intervention / Indextest)**

1. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet CSeminMed Genet* 2004; 125C(1): 35-41.
2. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187-1191.

##### **Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte / Zielgrößen)**

1. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Neugeborenen-Screening auf hepatorenale Tyrosinämie Typ 1 durch MS/MS Quantifizierung von Succinylaceton. *Monatsschr Kinderheilkd* 154(6): 610.

##### **Nicht E5 (Studientyp)**

1. Bazian. Screening for tyrosinaemia I: external review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC); version 3 [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=474](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=474).

**Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. Mitchell G. Studie [unveröffentlicht].

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2016 June 13

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Ausschluss von Tierstudien: Cochrane Library [70]

#	Searches
1	newborn/
2	exp infant/
3	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
4	or/1-3
5	tyrosinemias/
6	"inborn error of metabolism"/
7	(tyrosinemia* or tyrosinaemia*).ti,ab.
8	(metaboli* adj2 (error* or disorder*)).ti,ab.
9	or/5-8
10	newborn screening/
11	tandem mass spectrometry/
12	succinylacetone/
13	tandem mass spectrometry.ti,ab.
14	(succinylacetone* or suac*).ti,ab.
15	(newborn* adj1 screening*).ti,ab.
16	or/10-15
17	and/4,9,16
18	nitisinone/
19	tyrosinemia/dt, su
20	(nitisinone* or ntbc*).ti,ab.
21	or/18-20
22	9 and 21
23	17 or 22
24	case report/ not exp controlled study/
25	23 not 24
26	exp experimental organism/ or animal tissue/ or animal cell/ or exp animal disease/ or

#	Searches
	exp carnivore disease/ or exp bird/ or exp experimental animal welfare/ or exp animal husbandry/ or animal behavior/ or exp animal cell culture/ or exp mammalian disease/ or exp mammal/ or exp marine species/ or nonhuman/ or animal.hw.
27	26 not human/
28	25 not 27
29	28 not medline*.cr.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 13, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 13, 2016

#	Searches
1	exp Infant, Newborn/
2	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Tyrosinemias/
5	Metabolism, Inborn Errors/
6	(tyrosinemia* or tyrosinaemia*).ti,ab.
7	(metaboli* adj2 (error* or disorder*)).ti,ab.
8	or/4-7
9	Neonatal Screening/
10	(newborn* adj1 screening*).ti,ab.
11	exp Mass Spectrometry/
12	tandem mass spectrometry.ti,ab.
13	(succinylacetone* or suac*).ti,ab.
14	or/9-13
15	and/3,8,14
16	Nitrobenzoates/tu
17	Tyrosinemias/su
18	(nitisinone* or ntbc*).ti,ab.
19	or/16-18
20	8 and 19
21	15 or 20
22	animals/ not humans/

#	Searches
23	21 not 22

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (newborn* [TIAB] OR neonat* [TIAB] OR infan* [TIAB] OR pediatric* [TIAB])
#2	Search (tyrosinemia* [TIAB] OR tyrosinaemia* [TIAB])
#3	Search (metaboli* [TIAB] AND (error* [TIAB] OR disorder* [TIAB]))
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (newborn* [TIAB] AND screening* [TIAB])
#6	Search tandem mass spectrometry [TIAB]
#7	Search (succinylacetone* [TIAB] OR suac* [TIAB])
#8	Search (#5 OR #6 OR #7)
#9	Search (#1 AND #4 AND #8)
#10	Search (nitisinone* [TIAB] OR ntbc* [TIAB])
#11	Search (#4 AND #10)
#12	Search (#9 OR #11)
#13	Search (#12 NOT medline[SB])

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2016
- Health Technology Assessment Database: Issue 2 of 4, April 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
#2	newborn* or neonat* or infan* or pediatric*
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] this term only
#5	MeSH descriptor: [Metabolism, Inborn Errors] this term only
#6	tyrosinemia* or tyrosinaemia*
#7	metaboli* near/2 (error* or disorder*)
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Neonatal Screening] this term only
#10	newborn* near/1 screening*
#11	MeSH descriptor: [Mass Spectrometry] explode all trees
#12	"tandem mass spectrometry"
#13	succinylacetone* or suac*
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#3 and #8 and #14
#16	MeSH descriptor: [Nitrobenzoates] this term only and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
#17	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#18	nitisinone* or ntbc*
#19	#16 or #17 or #18
#20	#8 and #19
#21	#15 or #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
((nitisinone OR ntbc OR "tandem mass spectrometry" OR succinylacetone OR suac OR "newborn screening" ) AND ( tyrosinemia OR "Inborn Errors of Metabolism" OR "metabolic disorders"))

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
tyrosinemia OR tyrosinaemia OR "Inborn Errors of Metabolism" OR "metabolic disorders"

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
nitisinone OR ntbc OR tandem mass spectrometry OR succinylacetone OR suac OR newborn screening

## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

### A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Becker, Monika	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Borte, Michael	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Mathes, Tim	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pieper, Dawid	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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.