

Stakeholder-Konsultation zum Scoping-Bericht:

Treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease patients with proton pump inhibitors

Dieses Dokument bietet eine Übersicht aller erhaltenen Antworten der Stakeholder-Konsultation sowie der Stellungnahmen von Autoren und BAG zu den eingegangenen Kommentaren.

Datum: 30.09.2019

Kontaktierte Stakeholder:

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

MTK - Medizinaltarif-Kommission

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SMB - Swiss Medical Board

SPO - Patientenschutz

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie SGG SSG

Magendarmliga Schweiz

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

Die Kommentare der Stakeholder sind in der Reihenfolge der korrespondierenden Kapitel im Bericht aufgelistet (allgemeine Kommentare zuerst):

Nr.	Kapitel, Seite, Tabelle, etc.	Stakeholder	Stakeholder-Kommentar	Von Stakeholder vorgeschlagene Änderung	Stellungnahme Autoren und BAG/implementierte Änderung
1	Allgemeiner Kommentar	santésuisse	<p>Der hier vorgelegte Scoping-Bericht adressiert die Fragestellung der heutigen Therapie von Patienten mit GERD sowie NERD mittels PPI. Es wird ausführlich und nachvollziehbar aufgezeigt, welche Informationen zur Wirksamkeit aber auch zur Wirtschaftlichkeit nach einer ersten Recherche vorliegen.</p> <p>Es zeigt sich, dass die hier formulierte Fragestellung mit diversen RCT Studien seit einigen Jahren bereits aufgenommen wurde und Hinweise für die optimale Therapie mit PPI bei GERD und NERD durchaus bestehen. Entsprechende Algorithmen zur Beurteilung und Therapie entsprechender Patienten wurde auch bereits in der Schweiz publiziert. Wichtig wird es daher auch sein, im Rahmen eines full HTA insbesondere die bestehenden Leitlinien mitzubersichtigen, um die heutige Praxis zu berücksichtigen.</p> <p>In Kapitel 5 und 6 werden die zentrale Frage-</p>		<p>Existing Swiss guidelines and their recommendations will be considered while assessing the impact of long-term on-demand PPI therapy in the current practice in Switzerland in the full HTA process.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>

			<p>stellung für ein full HTA aufgezeigt und ausführlich dargelegt. Diese sind nachvollziehbar und erlauben entsprechende Aussagen.</p> <p>Auf Basis aller im Scoping Bericht zusammengestellten Daten ist santésuisse der Meinung, dass ein full-HTA vielversprechend ist. Die Durchführung eines full HTA wird somit von santésuisse begrüsst und unterstützt.</p>		
2	allgemeiner Kommentar	Schweizerischen Gesellschaft für Gastro-enterologie SGGSSG	<p>"Proton pump inhibitors (PPIs) are the most common prescribed drugs for (gastric) acid related health disorders. Given their availability, low costs, high efficacy, few side effects and positive safety profile there is a risk of over-utilisation of PPIs. The Swiss office of Health (Bundesamt für Gesundheit – BAG) is considering to conduct a health technology assessment (HTA) on the continuous use of PPI vs. on-demand use of PPI in patients with non-erosive reflux disease (NERD) and patients with "uninvestigated GERD". Patients with "uninvestigated GERD" are patients with symptoms of reflux disease – such as heartburn, chest pain, epigastric pain – who responded to a PPI trial but did not undergo further investigations.</p>		<p>The definition of the uninvestigated GERD and NERD population was discussed in detail with the FOPH team during the protocol phase. This agreed definition is used in the systematic reviews. Functional dyspepsia and high-risk patients for gastrointestinal bleeding indeed will not be included in the HTA, since for these patients the on-demand therapy is not recommended.</p> <p>The SGGSSG acknowledges the potential uncertainty in the clinical and cost-effectiveness evidence. However, one of the aims of the full HTA is to quantify the existent uncertainty of the evidence and how it might impact the decisions.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>

		<p>While the initiative of the BAG should be commended, it is unclear to what extent it would provide meaningful conclusions beyond the already adopted "choosing wisely" statements of the Swiss Gastroenterological Association (Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie – SGG) with regard to the use of PPIs. Physicians are encouraged to review the use of PPIs in all their patient and, in clinical practice, patients often ask if the PPIs are needed and if the dosage is not too high.</p> <p>Given the fact that PPI are also a primary choice in treating related entities such as functional dyspepsia or have to be used as continuous treatment in high-risk patients for gastrointestinal bleeding, the suggested initiative would exclude important indications of PPI, thereby not being generally applicable. In addition, the Scoping report highlighted the paucity and quality issues of existing data, making a further analysis with meaningful conclusions highly uncertain from a technical standpoint.</p> <p>In the light of the current situation, we consider that the HTA proposed by the BAG is not necessary."</p>		
--	--	--	--	--

3	allgemeiner Kommentar	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	<p>Tout d'abord, le problème est posé de façon incomplète :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune mention n'est faite de la révolution apportée par les IPP qui ont fait disparaître des hôpitaux la très grande majorité des complications graves du reflux gastro-oesophagien, et en particulier les sténoses peptiques de l'oesophage (et aussi des ulcères gastro-duodénaux). • Il n'y a aucun détail sur les perturbations physiologiques : aucune mention de l'axe cerveau-intestin dans le contrôle du reflux, alors qu'anxiété et hyper vigilance sont des facteurs de réponse aux IPP indépendants de l'exposition de l'oesophage à l'acide. 		<p>The trends in the decrease in hospitalizations for serious complications of gastroesophageal reflux caused by PPIs is a topic which is out of scope for the current project and physiological disturbances were not included as an outcome of interest. It is an option to include more details on the history and positive developments caused by PPIs and a short section on physiological disturbances in the medical background of the full HTA. In case that evidence or clinical consensus shows that physiological disturbances have an effect on the impact of PPI on the indication, these might be incorporated to the economic model either in the base-case or in the scenario analyses.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>
4	allgemeiner Kommentar	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	<p>En conclusion, cette évaluation proposée ne semble ni utile ni pertinente. Elle ne va apporter aucun renseignement supplémentaire sur l'efficacité clinique des IPP, puisque les deux groupes sont définis par un traitement qui dans chaque cas est déjà efficace. Et par ailleurs, il est assez facile de savoir quel groupe</p>		<p>No changes were made in the scoping report.</p>

			est le moins coûteux, entre des patients qui prennent des médicaments tous les jours, et des patients qui ne prennent pas les mêmes médicaments tous les jours. Il vaudrait mieux réserver le temps, l'énergie et les ressources à des questions plus pertinentes.		
5	allgemeiner Kommentar	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	D'une façon générale, les HTA pourraient sembler partir d'une intention louable de réévaluation de l'efficacité et des coûts des différentes pratiques médicales, mais à la lumière de ce scoping report, on voit que pour envisager des études pertinentes la tâche est bien plus rude et plus longue, et donc bien plus coûteuse, pour en fin de comptes amener éventuellement à des recommandations qui n'apporteront probablement pas de changement par rapport à celles déjà existantes de la part des sociétés savantes, basées sur des études robustes et à large échelle, et qui garantissent déjà une pratique clinique de qualité.		No changes were made in the scoping report.
6	allgemeiner Kommentar	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	Et surtout, quelle pertinence y a-t-il à comparer l'efficacité clinique dans deux groupes chez qui le traitement est déjà considéré comme efficace (différence entre dose mini-		No changes were made in the scoping report.

			male continue efficace et dose minimale dis-continue efficace).		
7	Allgemeiner Kommentar	Interpharma	<p>Im Scoping Report ist kein Entscheidungsproblem im Sinne einer Policy Question formuliert, so dass unklar bleibt, ob, bzw. in welcher Form eine Entfernung der kontinuierlichen PPI aus dem Leistungskatalog angestrebt wird.</p> <p>Sowohl ein kontinuierliches als auch ein on-demand Dosierschema wird in medizinischen Leitlinien als Therapieoption für unterschiedliche Patientengruppen genannt. Zur Kostenreduktion stellt sich vielmehr die Frage, ob sich im Ordnungsverhalten der Ärzte eine Optimierungsmöglichkeit finden lässt.</p>		<p>The full HTA is going to provide sufficient information on the relevant HTA domains (e.g. clinical effectiveness, cost-effectiveness, budget impact, ethical and legal domains, etc.) for the comparison of on-demand PPI treatment versus continuous PPI treatment for NERD and uninvestigated GERD population in Switzerland. Based on sufficient evidence and arguments, the recommendations can be updated for some of the patient groups.</p> <p>A policy question has been formulated and inserted in the final version of the scoping report.</p>
8	allgemeiner Kommentar	Die Magendarmliga Schweiz	<p>Die Magendarmliga Schweiz hat es sich zur Aufgabe gemacht verlässliche, unabhängige und wissenschaftlich fundierte Information für Patienten, Betroffene und somit Laien über Erkrankungen des Magendarm-Traktes zur Verfügung zu stellen. Die betrifft sowohl medikamentöse wie auch interventionelle Behandlungen von Erkrankungen des Verdauungstraktes. Das Thema Reflux, Refluxbeschwerden und dyspeptische Beschwerden betrifft eine Vielzahl unserer Patienten. Die Magendarm-</p>		<p>No changes were made in the scoping report.</p>

liga Schweiz hat zum Thema Reflux eine Basisinformation erstellt, die auf der Homepage und als Flyer erhältlich ist und regelmässig revidiert wird. Wir begrüßen daher jede Aktivität, die die Qualität und Sicherheit der medikamentösen Behandlung dieses Krankheitsbildes und dieser Symptome verbessern will. Die Protonenpumpenblocker (PPI) sind die Basis der Behandlung bei diesen Patienten und werden, wegen der Häufigkeit dieser Symptome entsprechend breit eingesetzt.

Die Einführung der PPI hat die chirurgische Behandlung der Refluxkrankheit massiv reduziert und damit Kosten gespart und chirurgische Morbidität und Mortalität all den Patienten erspart, die nicht operiert wurden.

Refluxsymptome sind tückisch, weil sich dahinter sowohl harmlose Dyspepsie wie auch eine als Präkanzerose einzustufende Barrettmucosa verbergen kann. Selbst eine bereits bestehende maligne Erkrankung kann dieselben Symptome verursachen.

Genau da sehen wir ein Problem im vorliegenden Scoping Bericht: Der Bericht legt den Fokus auf Patienten mit bestätigter, nicht erosiver Refluxkrankheit (=NERD) oder vermuteter

		<p>Refluxkrankheit ohne vorhergehende Diagnostik. Diese Ungenauigkeit ist aus wissenschaftlicher Sicht und im Interesse der Patienten nicht akzeptabel. Ausserdem verhindert dieser Ansatz eine klärende Aussage zur klinischen Effizienz oder zur Kostenwirksamkeit einer Protonenpumpenblocker Therapie.</p> <p>Die Magendarmliga unterstützt im Interesse der Patienten korrekte Abklärungen und korrekte Behandlungsansätze. Selbstverständlich sind wir auch gegen jede Art von unnötiger Therapie. Gerade zur Frage der PPI Therapie wurde von der Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Zusammenarbeit mit der Fachgesellschaft der Schweizer Gastroenterologen im Rahmen der Projektes «smarter medicine - Choosing Wisely» bereits Stellung bezogen (siehe: https://www.smartermedicine.ch/de/daten-sammlung/detail/empfehlung/fachperson/9.html). Die Magendarmliga unterstützt die darin propagierte Stellungnahme. Die in dem Scopingbericht ausgearbeiteten Meinungen sind inkorrekt und nicht im Interesse der Patienten und kann von uns in der vorliegenden Form nicht akzeptiert werden.</p>		
--	--	---	--	--

9	allgemeiner Kommentar	die Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	<p>Wie Sie wahrscheinlich wissen, befasst sich die Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin bzw. ihre Vorgängerorganisation die SGIM schon länger mit der Frage, welche Behandlungen für die Patient/innen effektiv einen Nutzen bringen und welche ihnen eher schaden. Der Umgang mit Protonenpumpen Hemmer fand deshalb bereits in der ersten Liste unnötiger oder schädlicher Behandlungsmethoden Eingang, welche die SGIM 2014 veröffentlicht hat. Sie finden diese Empfehlung mit den entsprechenden Referenzen auch auf der Website des Vereins smarter medicine – Choosing Wisely Switzerland, welcher von der SGAIM zusammen mit anderen Verbänden gegründet worden ist.</p> <p>Aus diesem Grund unterstützt die SGAIM die vom BAG vorgesehene Modellstudie uneingeschränkt.</p> <p>Beilage: Smarter medicine Empfehlung Nr. 5 zur Abgabe von Protonenpumpenhemmer https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/ambulante-allgemeine-innere-medicin.html</p>		No changes were made in the scoping report.
---	-----------------------	---	---	--	---

10	allgemeiner Kommentar (gesamter Bericht)	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	Les deux groupes (traitement continu et traitement discontinu) sont mal définis, et correspondent principalement à une distinction artificielle, purement déterminée par l'intention initiale du prescripteur ; finalement, c'est le patient qui décide, avec une attitude pragmatique : les oublis de traitement conduisent aux traitements séquentiels ou à la demande, les recrudescences aux traitements continus.		No changes were made in the scoping report.
11	allgemeiner Kommentar (gesamter Bericht)	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	Il y a une redondance entre « effectiveness » et « efficacy », ou alors il faut en expliquer la nuance.		<p>The evaluation of the overall effectiveness of the technology encompasses its efficacy, its effectiveness and its safety.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy is the extent to which a specific health technology produces a beneficial, reproducible result under study conditions compared with alternative technologies (internal validity). • Effectiveness is the extent to which a specific health technology, when applied in real world circumstances in the target group, does what it is intended to do for a diagnostic or therapeutic purpose regarding the benefits compared with alternative technologies (external validity). • Safety is a judgement of the harmful effects and their severity using the health technology. Relevant adverse events are those that result in death, are life-threatening, require inpatient hospitalisation or cause prolongation of existing hospitalisation (serious adverse events) and those that occur repetitively and the most frequent (highest rate).

					The above definition will be included in the full HTA report.
12	Titel, Seite 1	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	La population d'étude est restreinte, ou alors il faut changer le titre de l'étude : on exclut les patients avec maladie érosive soit 30%, les opérés et les non-répondeurs aux IPP soit 30%, les répondeurs aux antiacides ne consultant pas, les asymptomatiques, les symptomatiques atypiques, et les traitements séquentiels ; de ce fait on ne peut pas dire qu'on va évaluer tous les patients sous IPP, et il faudrait le préciser dans le titre du scoping report.		Indeed we have several exclusion criteria that results in a restricted population. Non-reponding to a treatment is not included as this is not an exclusion criteria or specified population but as an outcome, it will eventually be considered in the economic model. We adjusted the title to: "Treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease patients with proton pump inhibitors"
13	Kapitel 1, Medical Background, Seite 8	santésuisse	PPI verursachen namhafte Kosten im Umfang von Franken176 Millionen (2017) pro Jahr, welche vollumfänglich von der Krankenversicherung übernommen werden muss.	Der Bericht ist mit den Kostendaten für die PPI zu ergänzen. Diese Einbettung ist im Rahmen der Budgetrelevanz wichtig.	We included this in the medical background section. For the full HTA an extensive search will be conducted for recent cost data on PPI prescriptions in Switzerland.
14	Kapitel 1, Medical Background, Seite 8	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	La présentation comporte une erreur: la difficulté à avaler (« difficulty swallowing ») n'est pas un signe clinique habituel du reflux gastro-oesophagien, c'est au contraire un signe d'alerte qui fait poser l'indication à une évaluation endoscopique.		We deleted this error in the medical background section.
15	Kapitel 1, Medical	santésuisse	Considerable clinical experience with PPIs endorses their efficacy and safety with long-term use.	Die wichtigsten Studien, welche die langfristige Wirksamkeit von PPI zeigen,	At the end of the medical background section the definition of long term treatment is added: Long-term is defined as therapy taken during a period of six

	Back-ground, Seite 9			sind im HTA-Bericht aufzuführen. Diesbezüglich ist eine einheitliche Definition des Begriffs Langzeittherapie mit PPI vorzunehmen.	months to five years. More details on the definitions of the treatments are described in chapter 5 of the scoping report. No changes were made in the scoping report.
16	Kapitel 2, Seite 9	santésuisse	Die Überschrift dieses Kapitels lautet Technologie. Begrifflich ist ein Arzneimittel keine Technologie.	Anstelle von Technologie ist bei Medikamenten von Wirkmechanismus zu sprechen.	In einem HTA-Bericht wird auch bei Medikamenten von einer Technologie gesprochen. Keine Adaptierung im Scoping Report.
17	Kapitel 2, Technology, Seite 9 und 10	Interpharma	Ergänzend sei erwähnt, dass für die im HTA Scoping Report berichteten Bedenken „...and a proportion of patients expressed concerns about the cost and/or inconvenience of continuous maintenance treatment with PPIs.“ (3, S. 9) weder die Art der Unannehmlichkeiten, noch der Prozentsatz an Patienten mit diesen Bedenken, noch eine Quelle für diese These angegeben wird. Damit ist diese Aussage als spekulativ anzusehen.		The statement the stakeholder refers to was taken from an opinion paper from Pace & Porro (2008). We specified that this sentence was based on their paper and included the reference.
18	Kapitel 3.1.1. Clinical effectiveness, S. 10	santésuisse	The core of the clinical effectiveness systematic review was a PubMed literature search complemented with a search in Embase.	Im vorgelegten Scoping Bericht wurden lediglich zwei Datenquellen berücksichtigt. Dennoch fanden sich mehrere Studien, die die Fragestellung adressieren. Wird ein full HTA durchgeführt,	The choice for the literature databases was discussed and agreed upon by the FOPH project team. As an additional quality check, reference lists of relevant systematic reviews or meta-analyses found with the literature search were reviewed for possibly missed articles. No additional articles were included by this process in the scoping phase as all articles referred to in these systematic reviews were retrieved in our search.

				<p>müssten weitere Datenquellen berücksichtigt werden.</p> <p>U.a. Google Scholar ist eine breit akzeptierte Literaturquelle.</p>	<p>It was chosen not to search in Cochrane Library as additional database, because RCTs and non-RCTs are sufficiently covered with the two databases Medline (i.e. searched using Pubmed) and Embase. Besides, the RCTs reported in Cochrane library are retrieved from Medline and Embase.</p> <p>We disagree that Google Scholar is a widely accepted literary source for systematic reviews. It is not possible to search systematically with Google scholar, because amongst others the search results are not necessarily reproducible.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>
19	<p>Kapitel</p> <p>3.1.1. Clinical effectiveness,</p> <p>Seite 10,</p> <p>Table 1</p>	santésuisse	<p>Meta-analysis and systematic review are excluded for the clinical effectiveness systematic review.</p>	<p>Der Ausschluss von Metaanalyse sowie systematische Reviews bei der Beurteilung der Wirksamkeit ist nicht nachvollziehbar. Metaanalysen sind wichtige Quellen und entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>Positiv zur Kenntnis nehmen wir jedoch, dass zumindest die Literaturangaben überprüft wurden. In einem full HTA sind Metaanalysen wie auch Reviews jedoch aus unserer Sicht in die tiefere</p>	<p>Please see explanation above (No. 18).</p>

				<p>Beurteilung einzubeziehen.</p> <p>Solche Arbeiten insbesondere aus der Schweiz weisen oft auf die heute gängige Praxis hin, was im Rahmen eines HTA durchaus relevant ist.</p>	
20	<p>Kapitel 3, Systematic search strategy, 3.1 Data- bases and Search Strategy, Seiten 10 und 11</p>	Interpharma	<p>Durchgeführt wurde eine „PubMed literature search completed with a search in Embase“.</p> <p>Diese Formulierung ist an zwei Stellen unklar. PubMed ist eine Meta-Datenbank, die in mehreren Datenbanken (Medline, Oldmedline und PubMed Central) recherchiert. Wenn an dieser Stelle eine Recherche in Medline gemeint war, dann sollte dies durch eine präzisere Formulierung dargestellt werden, da in Medline auch über andere Suchoberflächen gesucht werden kann. Darüber hinaus fehlt die Angabe über welche Suchoberfläche in der Datenbank Embase gesucht wurde und wie genau die Recherche über Pubmed durch eine Recherche von Embase „vervollständigt“ wurde. Aus der Beschreibung bleibt unklar, welche Aspekte der Recherche über Pubmed unvollständig waren und durch eine Recherche in Embase vervollständigt werden sollte. Methodische</p>		<p>The first sentence in the search strategy section is: The core of the efficacy, clinical effectiveness and safety systematic review was a PubMed literature search <u>complemented</u> with a search in Embase; i.e. not <u>completed</u> (as stated by the stakeholder). This is in line with the stakeholder comment: Methodological standards recommend research in Medline as well as at least one <u>complementary</u> biomedical database (Embase, among others). First the search was conducted in PubMed and imported in Endnote. Secondly, the search in Embase was conducted and the hits were also imported in Endnote. All Embase hits in duplicate with PubMed were deleted in Endnote, resulting in all hits from PubMed and the unique additional hits from Embase.</p> <p>The details of the search strategy, including the date of the search are already included in Appendix 9.1 of the scoping report.</p> <p>We agree with the stakeholder to include the more precise description of PubMed and the interface of Embase and included these details throughout the report: PubMed (MEDLINE) and Embase.com.</p> <p>The specific search day and month was also inserted in the main text of the report.</p>

			Standards empfehlen eine Recherche in Medline, als auch mindestens einer komplementären biomedizinischen Datenbank (u.a. Embase). Das Datum der Recherche sollte immer angegeben werden.		
21	Kapitel 3, Systematic Search Strategy, Seite 12	Interpharma	Sowohl die Intervention als auch die Vergleichsintervention sollten im HTA-Protokoll eindeutig definiert werden. In Tabelle 1 wird die Vergleichstherapie definiert als „on demand PPI long-term therapy (i.e. 6 months to 5 years) on 30-50% of the days per year with the minimal efficacious dose“. Eine Begründung oder eine Ableitung aus medizinischen Leitlinien für diese Definition wird nicht angegeben. Insbesondere die Festlegung auf 30-50% der Tage müsste begründet und die minimal efficacious dose spezifiziert werden.		NERD patients may be managed with on-demand PPI long-term treatment and it has been reported that these patients take on average one PPI pill in every 3-4 days, which corresponds to ≥ 120 tablets per year. That's why the 30-50% rule was included as an approximation. No changes were made in the scoping report.
22	Kapitel 3.1.2 Cost-effectiveness, Seite 13	santésuisse	After formulating the review question based on the agreement with the BAG the literature search was conducted using the databases PubMed, Embase and NHS/EED.	Die Literaturquelle HTAiVortal wird breit angewendet. Diese ist ebenfalls zu berücksichtigen.	In our full HTA we will include the source HTAiVortal to see whether additional studies can be found. No changes were made in the scoping report, but we will include this in the full HTA process.

23	Kapitel 3, Systematic search strategy, 3.1.2 Cost-effectiveness, Seite 14	Interpharma	Ein- und Ausschlusskriterien für ökonomische Studien wurden aufgrund der niedrigeren Anzahl an Treffern als „less stringent than those for the clinical effectiveness systematic search“ angegeben. In keinem Fall entspricht es methodischen Standards, die Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien abhängig von der Anzahl an Treffern zu definieren. Wären die Ein- und Ausschlusskriterien vorab definiert worden, wäre dieses Vorgehen auch nicht möglich gewesen.		<p>The modified inclusion and exclusion criteria in the cost-effectiveness search were meant to increase the sensitivity of the search. The cost-effectiveness studies differ a lot from the clinical-effectiveness studies and the methodological standards for HTA can differ from typical clinical effectiveness studies (e.g. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609481)</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>
24	Kapitel 3.2, other sources, Seite 16	Interpharma	<p>Auf Seite 16 wird angeführt, dass für rechtliche Aspekte die Swiss legislative database recherchiert wird. Eine entsprechende URL der benannten Datenbank wird nicht angegeben. Eine aktive Seite dieser Datenbank kann online nicht identifiziert werden. Für das HTA Protokoll ist die Zugriffsmöglichkeit und die Begründung für die Benutzung dieser Datenbank anzugeben.</p> <p>Seite 16: Bei der Bezeichnung Leitlinien sollte klarer unterschieden werden in medizinische Leitlinien und Bewertungen einer Technologie im Kontext von Erstattungsentscheidungen.</p>		<p>For Swiss legislation, the following website has been searched: https://www.admin.ch/opc/search/search.php?lang=en</p> <p>The website is added to the scoping document.</p> <p>Furthermore a distinction between clinical guidelines and technology assessments are made in the scoping document.</p>

25	<p>Kapitel</p> <p>3.3.1 Clinical effectiveness systematic review, Seite 17</p>	santésuisse	<p>The main reasons for exclusion were no data on objectives (n=20), no population of interest (n=5; i.e. GERD population who had a prior endoscopy (n=3), population with erosive reflux esophagitis (n=1) and population with NERD and erosive reflux esophagitis (n=1)), duplicate data (n=3), and systematic review (n=3).</p>	<p>Es wird grundsätzlich nachvollziehbar aufgezeigt, welche Studien zu welchem Zeitpunkt ausgeschlossen wurden. Dennoch bleiben rein fachliche Unklarheiten bestehen. U.a. ist nicht klar, warum die Studien mit GERD-Patienten nach einer Endoskopie nicht näher betrachtet wurden. Es ist hier eine ähnliche Therapieabfolge zu erwarten. Ebenso kann der Grund für den Ausschluss von Studien mit einer systematischen Überprüfung (systematic review) nicht nachvollzogen werden (siehe auch Pkt. 6). Die Studien mit einer systematischen Überprüfung sind wichtige Informationsquellen und demnach zu berücksichtigen.</p>	<p>The definition of the GERD and NERD population is included in the 'HTA Pre-Scoping Report Proton Pump Inhibitors and Gastroesophageal Reflux Disease' and was discussed in detail with the FOPH project team during the protocol phase. This population definition is based on the fact that the continuous PPI treatment is the most appropriate for patients with an erosive disease or who are at risk of erosive disease. These definitions were applied in the systematic reviews.</p> <p>Relevant meta-analyses and systematic reviews were selected during the screening of title and abstract phase. During the full-text phase, reference lists of these meta-analyses and systematic reviews were checked for possibly missed relevant individual articles (see explanation below Table 1). The reviews were excluded and if relevant individual studies were found within these reviews, these studies would have been included as individual study. However, no additional articles were included by this process as all articles referred to in these systematic reviews were retrieved in our search.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>
26	<p>Figure 2. PRISMA</p>	Interpharma	<p>In Abbildung 2 müsste im Kästchen „selected based on title and abstract“ n=89 stehen und</p>		<p>We adjusted the Figure 2 with the correct number (89).</p>

	flowchart cost-effectiveness systematic review, Seite 19		nicht n=88		
27	Kapitel 4, Synthesis of evidence base, Tabelle 3, S. 21/22	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	Il n'y a aucune étude prévue des facteurs confondants pour évaluer l'efficacité, par exemple les facteurs alimentaires, le tabac, l'évolution du poids, et encore une fois l'anxiété et l'hypervigilance.		<p>For the systematic review a broad search strategy was used, without limitations for study design. Nevertheless, all included studies were RCTs; no non-randomized studies (i.e. non-randomized controlled trials, cohort studies or case-control studies) were identified on the clinical effectiveness of continuous versus on-demand PPI long-term therapy in adult patients with NERD or uninvestigated GERD.</p> <p>The patient characteristics of the treatment arms of the RCTs and possible differences between the treatment arms will be reported in the full HTA. RCT populations might differ from real-life populations, e.g. caused by the strict inclusion and exclusion criteria in a RCT. The stakeholder acknowledges the impact of the possible confounding factors in the real clinical practice. We will elaborately discuss these with clinical experts and we will highlight this issue in the discussion section of the full HTA.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>
28	4.1 Evidence	santésuisse	When it will be decided to proceed with a full GRADE review on the clinical effectiveness of continuous versus on-demand PPI long-term	Jedoch unter Population sollte erneut geprüft werden, ob auch Daten von Studien	See our answer on comment 25. We focus on uninvestigated GERD. If an uninvestigated GERD patient receives endoscopy and no erosion is detected, that patient would be considered as NERD.

	Base Pertaining to Efficacy, Effectiveness and Safety, Seite 26		therapy in adult patients with NERD or uninvestigated GERD	mit GERD-Patienten berücksichtigt werden, welche eine Endoskopie erhalten haben. Je nach Endoskopie-Zeitpunkt gehört diese Population ebenfalls zu den GERD.	No changes were made in the scoping report.
29	4.2 Evidence Base Pertaining to Costs, Budget Impact and Cost-Effectiveness, Seite 48	santésuisse	A de novo model-based economic evaluation will be conducted for assessing the cost-effectiveness of long term on-demand versus continuous PPI therapy for uninvestigated GERD and NERD populations in Switzerland.	Eine neue Studie zur Beurteilung der Kosteneffizienz und Wirtschaftlichkeit einer Langzeittherapie mit PPI von GERD und NERD-Patienten wird in Betracht gezogen. Dabei sollen die Verhältnisse in der Schweiz und insbesondere die Auswirkungen auf die OKP untersucht werden. Dieses Vorgehen wird in Anbetracht der uneinheitlichen und beschränkten Aussagekraft der aktuellen Studienlage unterstützt. Auch wenn die im Rahmen der Kostenfrage gefundenen Studien älteren Datums	We extended the reasoning for a de novo model-based economic evaluation with the stakeholder's suggestion. <<A de novo model-based economic evaluation will be conducted for assessing the cost-effectiveness of long term on-demand versus continuous PPI therapy for uninvestigated GERD and NERD populations in Switzerland. The model will focus on the Swiss context and the impact from a payer's perspective in its base-case>>.

				<p>sind, zeigen sie zumindest die geringeren, direkten Kosten bei einer On-demand Therapie vorwiegend über wenige Monate bis 1 Jahr, dies bei vergleichbarem therapeutischen Outcome. Dies zeigt umso deutlicher die Relevanz der hier formulierten Fragestellung sowie die notwendige umfassende Beurteilung in der Langzeitbehandlung</p>	
30	<p>General conclusion from the cost-effectiveness search, Seite 48</p>	<p>Interpharma</p>	<p>Es sollte unbedingt vermieden werden, im HTA Scoping bereits Aussagen zu möglichen Ergebnissen eines HTA zu machen, z.B. „From both trial-based and model-based studies, the evidence suggests that on-demand therapy in general seems to result in similar or lower costs, but it is far from conclusive.“</p>		<p>We agree that preliminary conclusions should not be stated in the scoping report.</p> <p>The respective sentence was removed.</p>
31	<p>Kapitel 4.2, Evidence Base Pertaining to Costs,</p>	<p>la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF</p>	<p>Il n'y a aucune précision sur la façon dont vont être traités les coûts des différents IPP, que ce soient les princeps ou les génériques.</p>		<p>Actual practice will inform our decision on how to treat the costs of the different PPIs. This information we aim to retrieve from national data sources. The scoping report aimed at providing information about the available studies on effects and costs and whether these were sufficient for making a decision on on-demand PPIs, whereas in the full HTA we will describe the methods of the HTA process in detail.</p>

	Budget Impact and Cost-Effectiveness, General conclusion from the cost-effectiveness search, Seiten 48/49				No changes were made in the scoping report.
32	General conclusion from the cost-effectiveness search, Seiten 48 und 49	Interpharma	<p>Im Kontext der Bewertung der Kosteneffektivität wird die Effektseite nicht klar definiert. Entweder fehlen Angaben hierzu in den methodischen Beschreibungen gänzlich (S. 48) oder es werden Outcomes genannt, die nicht konsistent mit der Bewertung der Effektivität sind.</p> <p>Bspw. setzt der Endpunkte „Kosten pro Life year gained“ zur Bewertung der Kosteneffektivität voraus, dass der Einfluss der untersuchten Interventionen auf die Mortalität bekannt ist. Diese wird jedoch zur Bewertung der Effektivität nicht erhoben. Für den Fall, dass Daten zur Mortalität aus klinischen Studien nicht</p>		<p>We acknowledge that these are the questions that will be elaborated in the full HTA protocol, especially in the economic model input search & analysis phase. For mortality, the reviewer is right that the trials will provide limited information (since their follow-up times were restricted). Therefore, these information will be sourced from (Swiss-based) epidemiological studies.</p> <p>The clinical and cost-effectiveness search & method differences can be due to the fact that both searches aim at answering different questions. The cost-effectiveness search not only tries to answer the question on whether or not a technology is more cost-effective or not, but also try to identify plausible model inputs for the economic model.</p> <p>No changes were made in the scoping report.</p>

		<p>identifiziert werden können, sollte das methodische Vorgehen beschrieben werden, wie Daten alternativ generiert werden. Für das geplante HTA wird angenommen, dass im Rahmen eines ökonomischen Modells Therapieoptionen auch indirekt verglichen werden können (S. 49). Begründet werden sollte, warum dies in der ökonomischen Bewertung möglich ist, jedoch bei Bewertung der Effektivität nicht. Grundsätzlich sind in einem HTA gepoolte oder ungepoolte Ergebnisse aus einem direkten Vergleich zwischen den Interventionen zu erwarten, die dann im Modell eingesetzt werden können. Damit wäre die Bewertung der Effektivität und der Kosteneffektivität in einem HTA konsistent. Sollte auf einen indirekten Vergleich im Rahmen ökonomischer Modelle bestanden werden, muss vorab im HTA-Protokoll festgelegt werden, welche Voraussetzungen zur Vergleichbarkeit der Studien im Fall eines indirekten Vergleichs erfüllt sein müssen (z.B. Patientencharakteristika, Studiendauer, Endpunkte). Das Vorgehen zur Erhebung von Kosten sollte im HTA Protokoll festgelegt und begründet werden. Insbesondere ist aus Transparenzgründen eine Unterscheidung von</p>		
--	--	--	--	--

			<p>Mengen, Preisen und daraus resultierenden Kosten notwendig. In der gegenwärtigen Darstellung</p> <p>im HTA Scoping Report wird nicht deutlich, welche aggregierten Kosten in einem Modell eingesetzt werden sollen, wie die Mengenerhebung erfolgt, welche Quellen für Preise verwendet und wie die Kosten berechnet werden.</p>		
33	<p>4.4 Evidence Base Pertaining to Organizational Issue, Seite 50</p>	santésuisse	<p>... Also, stakeholder meetings involving clinical, HTA experts, pharmacists and patients will inform further on the legal, social and ethical issues.</p>	<p>Der Einbezug von Stakeholder zur Klärung der entsprechenden Fragestellung kann unterstützt werden. Wir erachten es jedoch als wichtig, auch die Kostenträger in der Thematik zu berücksichtigen.</p>	<p>We agree that the payer should be considered as well.</p>
34	<p>Kapitel 5, Central Research Question(s), Seite 50</p>	Interpharma	<p>Bei der Formulierung der Fragestellung sollten Begrifflichkeiten eindeutig definiert und erschöpfend sein. In Abschnitt 5.1 wird der Begriff der clinical effectiveness verwendet, wobei nicht definiert wird, ob damit die effectiveness und/oder efficacy, also die Effektivität unter Alltags- resp. Studienbedingungen gemeint ist. Die Sicherheit der Intervention sollte als Forschungsgegenstand in der Fragestellung (und auch an allen geeigneten Stellen</p>		<p>In the PICO (Section 5.5), costs related to hospitalizations take into account the number of hospitalizations as well as the hospital stay.</p> <p>The terms efficacy (where appropriate) and safety are added to the clinical effectiveness throughout the report.</p> <p>Definitions for efficacy, effectiveness, safety, and cost-effectiveness are included in chapter 5 of the scoping report.</p> <p>Point 2 in 6.2 has been removed.</p>

			<p>des HTA Scoping Reports) ebenfalls vollumfänglich genannt werden.</p> <p>Für das HTA-Protokoll sollten die in Abschnitt 6.1ff. aufgeführten Key Questions auf Sinnhaftigkeit und Beantwortbarkeit hin überprüft werden. Zur Beantwortung von Punkt 8 Abschnitt 6.1 sind Angaben zur Anzahl von Krankenhausaufenthalten notwendig.</p> <p>Dieser Outcomeparameter findet sich jedoch nicht in der entsprechenden Auflistung in Abschnitt 5.1. zu den PICO-Kriterien. Punkt 2 in Abschnitt 6.2 sollte obsolet sein, da beide Therapieoptionen bereits im Versorgungsalltag etabliert sind und keine Notwendigkeit der Implementierung der Technologie besteht.</p> <p>Auch bei Punkt 1 Abschnitt 6.3 sind Überlegungen zur Implementierung/Nicht-Implementierung nicht relevant.</p>		<p>Similarly, implementation related words in the first point of 6.3 are also removed.</p>
35	Kapitel 5, Central Research Question(s), Seite 51 und 52	Interpharma	<p>Die Outcomeparameter „compliance and adherence to PPI long-term therapy“ und „PPI pill consumption“ sind nicht sinnvoll. Die Compliance/Adhärenz und die Anzahl eingenommener Tabletten wird direkt von der festgelegten Therapie bestimmt, insbesondere bei einem on-demand Therapieschema und kann</p>		<p>The outcomes of interest were determined before conducting the systematic review in the scoping phase. However, the detailed definition of the outcomes will also be based on the applied definitions and assessment methods reported in the included studies, because there might be heterogeneity between the studies.</p> <p>The outcome 'compliance and adherence to PPI long-term therapy' was added</p>

			<p>so nicht als Ergebnis einer Therapie interpretiert werden. Für alle Outcomeparameter sollte vorab festgelegt werden, wie diese operationalisiert sein sollten. Die Mortalität ist nicht als Outcomeparameter aufgeführt. Diese soll jedoch offenbar bei der Modellberechnung zur Kosteneffektivität berücksichtigt werden (life years gained). Es ist zu empfehlen, Angaben zur Mortalität ebenfalls im Rahmen der Datenextraktion zur Effektivität der PPIs systematisch und transparent zu extrahieren. Relevante unerwünschte Nebenwirkungen und Nebenwirkungskategorien (z.B. Schwere unerwünschter Nebenwirkungen, unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben) sollten klar definiert werden.</p> <p>Aus den Ausführungen wird nicht eindeutig klar, ob die Durchführung einer quantitativen Informationssynthese (Metaanalyse) geplant ist.</p>		<p>as outcome of interest at request of FOPH. In the scoping phase no data was found for this outcome.</p> <p>Mortality inputs for the model can be sourced from other epidemiological studies and Swiss life-tables, as well.</p>
36	Kapitel 5, Central Research Questinon, 5.2 PICO,	la Société de Médecine du Canton de Fribourg SMCF	Les critères de définition de l'efficacité clinique des deux bras de traitement comparés ne sont pas précisés, ni la façon dont elle va être mesurée.		Definitions for efficacy, effectiveness, safety, and cost-effectiveness are included in chapter 5 of the scoping report.

	Seite 52				
37	Kapitel 5, Central Research Questinon, 5.2 PICO, Safety, Seite 52	Schweizerische Gesellschaft für Nephrologie	<p>Protonenpumpenhemmer werden auch in der Schweiz häufig eingesetzt. Es wird geschätzt, dass zwischen 25% und 70% der Verschreibungen ohne geeignete Indikation erfolgen (1)). In der Schweiz sind diese Medikamente auch für die Selbstmedikation freigegeben (2). Damit müssen die Protonenpumpenblocker hohe Sicherheitsanforderungen erfüllen. Die „dunklen Seiten“ dieser Medikamentenklasse ist im Gegensatz zum gastrointestinalen Sicherheitsprofil deutlich weniger gut belegt (2). Die beabsichtigte HTA-Studie untersucht den Einsatz von Protonenpumpenhemmern bei gastroösophagealen Refluxerkrankungen. Insbesondere interessiert die Effektivität einer Langzeittherapie von täglicher Einnahme versus Einnahme „on Demand“, d.h. bei Auftreten von Symptomen. Die Schweizerische Gesellschaft für Nephrologie begrüsst diese Studie, weil sie die Chance bietet, bisher weniger gut belegte Seiten der Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern zu untersuchen. Sie ist speziell interessiert an den Auswirkungen der Protonenpumpenhemmer auf Knochen und Niere. Ein erhöhtes Frakturrisiko, verminderte</p>		Safety aspects of PPIs will be investigated in the full HTA report.

Knochendichte, aber auch eine erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen, chronischer Niereninsuffizienz oder beschleunigter Progression der chronischen Nierenkrankheit wurde in Einzelfallberichten, Beobachtungsstudien, Kohortenstudien, Case-Control-Studien sowie Expertenreviews beschrieben (3-7). Die Schweizerische Gesellschaft für Nephrologie möchte anregen, diese Ereignisse in der vorgesehenen Studie zu erfassen, in beiden Studiengruppen auszuwerten und zu vergleichen, damit die Datenbasis für die erwähnten Nebenwirkungen dieser Medikamente gefestigt werden kann und die erwähnten Ereignisse in die Kosten-Nutzen-Überlegungen einfließen können.

Literaturauswahl:

1. Forgacs I, Loganayagam A., Overprescribing proton pump inhibitors, MJ 2008; 336: 2-3
2. Borovicka J, 30 Jahre Protonenpumpenhemmer: "the dark side", Swiss Medical Forum 2018; 18: 1085-1086
3. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. Kidney Int 2017; 91: 1482-1494
4. Freedberg D.E, Kim L S, Yang Y-X, The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association, Gastroenterology 2017; 152: 706-715
5. Lazarus B, Chen Y, Wilson F P, San Y, Chang A R, Coresh J, Grams M, Proton Pump

			<p>Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease, JAMA Intern Med 2016; 176: 238-246</p> <p>6. Nassar Y, Richter S, Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, J Bone Metab 2018; 25 : 141-151</p> <p>7. Rodriguez-Poncelas A, Barcelò M A, Saez M, Coll-de-Tuero G, Duration and dosing of Proton Pump Inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population –based cohort, PLoS ONE 13(10) : e0204231. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204231</p>		
38	Kapitel 5, Central Research Questinon, 5.2 PICO, Seite 52	Interpharma	<p>Wie unter Abschnitt 5.2 (PICO-Box) Punkt O (costs) dargestellt, sollen neben den direkten medizinischen Kosten auch indirekte Kosten aufgrund von Produktivitätsverlusten, Reisekosten und Pflegekosten erhoben werden.</p> <p>Diese sollen jedoch nicht in eine Modellrechnung zur Kosteneffektivität eingehen, entsprechend wird weiterhin ausgeführt, dass im geplanten HTA erwartet wird, dass eine Kostenträgerperspektive eingenommen wird. Damit werden in der Kostenanalyse nicht alle relevanten Kosten abgebildet. Methodische Standards empfehlen neben einer eingeschränkten Perspektive (Kostenträgerperspektive) immer auch eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen.</p>		<p>Since the focus is on the impact on the payer we chose for a payer's perspective.</p> <p>Considering the methodological guidelines we will add productivity costs and other relevant costs in a scenario analysis. This was adjusted in the report.</p> <p><<Non-health related care costs (will be evaluated with a scenario analysis)>></p>
39	Kapitel 5, Central Research	la Société de Médecine du Canton de Fribourg	<p>Il n'y a pas la moindre justification sur la volonté de ne pas prendre en compte les coûts indirects des deux bras de traitement.</p>		<p>In our answer to comment 38 above, we stated that we would add the productivity costs/other costs that would fall under perspectives other than payer perspective in a scenario analysis.</p>

	Question, 5.2 PICO, Seite 53	SMCF			
40	Kapitel 7, Feasibility, Seite 55	Interpharma	<p>Grundsätzlich sollte es auch im Rahmen eines HTA Scoping vermieden werden, Annahmen zu äußern, die nicht mit Quellen belegt werden. So wurde im Kontext des Alters der ökonomischen Modelle und der Begründung, warum ein eigenes ökonomisches Modell erstellt werden soll, ausgeführt „Considering the changes in the clinical practice [...]“ (3, S. 55). Welcher Art diese Veränderungen in der Versorgungspraxis sind, müsste zumindest beschrieben und mit Quellen belegt werden.</p>		<p>We adjusted the sentence to indicate our uncertainty about the changes and added a sentence explaining that the use of generics was not yet incorporated in the older models.</p> <p><<Generic options for PPIs were therefore, not yet available to consider in the models. Considering the potential changes in the clinical practice and the poor reporting of the model details and uncertainty/budget impact analysis results, a de-novo model that incorporates the most recent effectiveness/cost and utility evidence seem to be necessary.>></p>