

## **Stakeholderrückmeldungen zum HTA Bericht “Treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease patients with proton pump inhibitor therapy”**

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum HTA Bericht angeschrieben.

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

Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars

MTK - Medizinaltarif-Kommission

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie SGG SSG

Magendarmliga Schweiz

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

**Folgende neun Stakeholder haben Stellungnahmen zum HTA Bericht eingereicht:**

Curafutura, Eisai Pharma AG, H+, Interpharma, KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztgesellschaften), santésuisse, SGAIM (Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin), Société de médecine du canton de Fribourg – SMCF, SMVS - Société Médicale du Valais

Die individuellen Kommentare der Stakeholder sowie die Würdigung der Sektion HTA und vom Auftragnehmer sind hier aufgeführt.

STAKEHOLDER	STAKEHOLDER COMMENT	RESPONSE PALLAS/IMTA
	<b>General comment</b>	
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztgesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	Die Autoren weisen selber auf die schlechte Datenlage und die Inhomogenität und schwere Vergleichbarkeit der dem Bericht zugrunde gelegten Studien hin (S.142). Auf diesen Daten dann ein rein theoretisch-mathematisches Rechnungsmodell zur Beantwortung der gestellten Fragen zu konstruieren kann nicht überzeugen und ist inakzeptabel.	The heterogenous outcomes, difference of quality of studies and therefore the lack of comparability between identified studies do not negate the necessity of analysing the cost-effectiveness of on-demand versus continuous PPI therapy using a decision analytical model. They were reasons why quantitative evidence synthesis was not conducted. One of the identified trials (Szucs et al.) provided sufficient evidence for cost-effectiveness modelling fit for purpose in Switzerland.
Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	<p>Der SGAIM ist es ein grosses Anliegen unnötige Behandlungen zu vermeiden, um eine optimale Behandlung für unsere Patienten sicherzustellen und so gleichzeitig die Kosten-effizienz zu verbessern. Aus diesem Grund engagiert sich die SGAIM im Verein smarter medicine – Choosing Wisely Switzerland, um genau diese Ziele proaktiv umzusetzen.</p> <p>Bereits heute behandeln viele ärztliche Kollegen die NERD mit einer on-demand-Therapie. Aus diesem Grund akzeptiert die SGAIM auch das Resultat, dass eine on-demand-Therapie in der Regel eine gleich gute Qualität erbringt wie eine Dauertherapie.</p> <p>Einer Einschränkung der Vergütung auf 200 Pillen pro Jahr können wir jedoch keines Falls zu-stimmen. Statistische Resultate können nicht auf das einzelne Individuum übertragen werden. Wenn im Schnitt maximal 200 Pillen geschluckt wurden, heisst dieses nicht, dass ein Individuum nicht mehr als 200 benötigt. Gut aufgeklärt, werden Patienten nicht unnötig PPI einnehmen, aber wenn sie sie benötigen, müssen die Medikamente auch weiterhin seitens der OKP rückerstattet werden – ohne Limitation!</p> <p>Grundsätzlich empfehlen wir, die Guidelines für NERD Patienten zu einer on-demand-Therapie anzupassen. Die individuelle Entscheidung, welche Therapie im Einzelfall vorzuziehen ist, muss jedoch weiterhin beim behandelnden Arzt bleiben und darf nicht durch eine Kostenübernahme-Reglementierung beeinflusst werden.</p>	<p>We thank the stakeholder for this feedback.</p> <p>We would like to point out that in the HTA, the cost impact of different reimbursement restriction levels was investigated for the on-demand PPI therapy not only for 200 pills per year but also other restriction levels. On demand therapy is different from continuous therapy with lower frequency since it is based on patient's perceived symptoms. But it can indeed even result in more pill usage for some patients. Therefore, we acknowledge that some of the on-demand therapy patients might use PPIs quite frequently. For those patients we investigated a scenario where they can switch from on-demand to continuous PPI therapy (hence unrestricted reimbursement) at the end of six months.</p>

Eisai Pharma AG	Ausführliche Recherche sowie Aufbau eines cost-effectiveness Modell, welches versucht die Wirklichkeit wieder zu spiegeln.	We thank the stakeholder for this positive feedback.
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Il est dommage qu'il n'ait pas été tenu compte de notre précédent avis concernant l'inutilité de cette consultation. Pourquoi avoir confié un audit sur une pratique médicale suisse à une structure privée étrangère à la Suisse ? Il est incohérent qu'aucun médecin spécialiste du reflux gastro-œsophagien n'ait été inclus dans ce projet. De ce fait le problème est mal posé, sans aucune prise en compte des recommandations médicales en vigueur, et en affirmant de façon fallacieuse et sans aucune référence que les IPP pourraient être prescrits de façon excessive dans le GERD. Cela conduit inévitablement à une analyse inadaptée et à n'envisager qu'une seule politique de réduction des coûts (plafonnement du remboursement).	We would like to point out that we searched not only for the clinical guidelines for GERD/NERD in Switzerland, but also the clinical guidelines from other European countries as well as international guidelines from professional groups.  Additionally, we were in close contact with two internationally renowned clinical experts in gastroenterology throughout the project.
santésuisse	Der vorgelegte Bericht ist gut und übersichtlich strukturiert. Die Komplexität der Thematik wird mit Kapitel 3 nur andeutungsweise aufgezeigt. Die Beschreibung der Vergütung in verschiedenen Ländern zeigt, dass die Frage einer begrenzten Vergütung je nach Krankheitsbild berechtigt ist. - In der Fragestellung aufgenommen werden die zwei Therapiemöglichkeiten "Dauertherapie" und "On-Demand-Therapie". Nicht eingegangen wird u.a. auf die intermittierende Gabe von PPI. Der Grund ist unklar (keine Studien?). Die Fragestellung wird zusätzlich auf Langzeittherapien von > 6 Monate eingeschränkt, was nicht nachvollziehbar ist, da eine Initialtherapie 4 bis 8 Wochen dauert, gefolgt vom Entscheid einer Folgetherapie.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. We thank the stakeholder for this feedback.</li> <li>2. We thank the reviewer, hinting on the complexity of the matter was possible in Chapter 3 ("Medical background"), since we follow the report format from FOPH, and the justification of the remuneration requires some details, which would have been too soon (without providing sufficient context) in previous chapters.</li> <li>3. Intermittent therapy was not considered in the HTA report as intervention or comparator, since intermittent therapy equals the initial therapy before the patient starts his/her maintenance trajectory. Since our focus was on long-term maintenance, we did not compare different approaches in the initial therapy. Intermittent therapy, however, is considered in the model when the patient relapses. He/She is then assigned to a 4 week therapy with a higher PPI dose. If symptoms are still not controlled the patient is referred to endoscopy. If symptoms are controlled the maintenance dosage is adjusted and the patient continues that dose.</li> <li>4. For the scope of this HTA the FOPH defined long-term PPI therapy as a period of 6 months to 5 years.</li> </ol>
H+	Interessante Erkenntnisse bezüglich einer medizinisch und ökonomisch relevanten Fragestellung.	We thank the stakeholder for this comment.
Interpharma	Dem HTA fehlt eine konsistente und präzise Formulierung der Fragestellungen, die sich aus der Policy Question ableitet. Das Entscheidungsproblem ist die Frage einer Limitierung der Erstattung von PPI bei NERD oder endoskopisch nicht untersuchten GERD-Patienten auf max. 200 Tabletten pro Jahr. Dieser Umstand sollte in den Fragestellungen explizit aufgegriffen und in der Operationalisierung der on-demand Therapie berücksichtigt werden	We would like to point out that in the HTA, the cost impact of different reimbursement restriction levels was investigated for the on-demand PPI therapy not only for 200 pills per year but also other restriction levels. The therapy specifics (i.e. On-demand therapy) remain unchanged under different restriction levels, which are related to the operationalization of the policy. Hence the key questions are still relevant.

	<p>(z.B. on-demand entspricht Therapie mit &lt;200 Tabletten/Jahr). In der Folge führt die fehlende Klarheit in Fragestellung und Definition der on-demand Therapie durchgehend zu methodischen Fehlern, die in den entsprechenden Abschnitten dargestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die key questions sollten konsistent deutlich machen, dass ein Vergleich zwischen zwei Behandlungsarmen stattfindet, z.B. Frage 1b und 1d.</li> <li>• Die on-demand Therapie entspricht einer kontinuierlichen Therapie in niedrigerer Frequenz. Die Studienfragen 2 c und 2d bringen somit keinen Erkenntnisgewinn.</li> </ul>	<p>* In questions 1b and 1d, the comparison between continuous and on-demand PPI therapy were emphasized</p> <p>*On demand therapy is different from continuous therapy with lower frequency since it is based on patient's perceived symptoms. It can even result in more pill usage for some patients.</p>
<b>Efficacy, Effectiveness &amp; Safety - Methods</b>		
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztesgesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	<p>Beim Lesen der Interpretationen/Schlussfolgerungen der einzelnen Studien überrascht, dass die Daten, die vermehrte Hospitalisationen in der 'on demand'-Gruppe zeigen im Verlauf des Berichts einfach ignoriert werden, obwohl sie doch Fragen zum Bereich 'Safety' aufwerfen. Ebenso die Daten, die festhalten, dass in der 'continuous therapy' relevant weniger Symptome auftreten. Es scheint ein Bias und eine Bewertungsasymmetrie vorzuliegen.</p>	<p>Number of hospitalisations was not an outcome of interest in our systematic review, only the costs related to hospitalisations were extracted from the identified studies. Only in the Szucs et al. study the costs for (and number of) hospitalisations were reported for both on-demand and continuous PPI therapy. In that study, it was found that hospitalisation costs were higher for the on-demand PPI arm than for the continuous PPI arm, however the number of hospitalisations were extremely low, the difference was not clinically relevant and it was not clear if the observed hospitalisations were associated with the treatment.</p>
Eisai Phama AG	<p>Die Daten der einzelnen Studien sind sehr heterogen und lassen sich schlecht einander gegenüberstellen.</p> <p>Die Patientenzufriedenheit war für on-demand Therapie vs continuous Therapie zwar ähnlich, jedoch sollte der statistisch signifikante Verbesserung des klinisch äusserst unangenehmen Symptom des Sodbrennens unter continuous Therapie mehr Rechnung getragen werden (S. 39).</p> <p>Dass ein grösserer Anteil Patienten unter on-demand Therapie zufriedener war (S. 52), erklärt sich von selbst durch den Umstand, dass die Therapie eigenständig gesteuert werden kann. Zudem besteht bei chronischen Erkrankungen und einer konstanten Einnahme einer Medikation immer das Problem der Compliance, welche per se schon mit einem gewissen Grad an Unzufriedenheit einhergeht.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. We agree with the stakeholder on the heterogeneity of the data and therefore we highlighted this in multiple sections in the HTA report.</li> <li>2. In the results text we explained that relatively high general patient satisfaction and HRQoL levels were found at the end of continuous as well as on-demand PPI therapy with small differences between both treatment modalities. Therefore, the statistically significant differences found in favour of continuous therapy have limited clinical relevancy and it was decided not to rate continuous therapy as superior compared with on-demand PPI therapy.</li> <li>3. We thank the stakeholder for this input.</li> </ol>
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	<p>Le travail de recherche bibliographique aurait dû commencer par la sélection de toutes les revues de la littérature et surtout des recommandations en cours, afin d'avoir une pleine compréhension du problème essentiel, qui est le diagnostic différentiel du véritable reflux gastro-œsophagien. Il est inconcevable de ne pas avoir cité l'article de référence actuel sur le diagnostic moderne du reflux gastro-œsophagien et datant de 2018.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. For the current HTA it was out of scope to first start with a systematic review on the diagnosis/definition of gastroesophageal reflux. This HTA builds on the definitions used in the prescoping report and extensive discussions with the FOPH.</li> <li>2. At request of the FOPH it was decided to also include data from non-comparative studies, to give a full overview of the available evidence.</li> </ol>

	Pour répondre à la question posée, qui était de comparer traitement continu et traitement à la demande, seules les études comparant directement ces deux stratégies de traitement auraient dû être incluses. Aucune conclusion ne pouvait être tirée des études non comparatives.	
curafutura	Auf den ersten Blick ist die Literatursuche und -auswahl breit und transparent. Allerdings ist dann aufgefallen, dass bezüglich der Nebenwirkungen von PPI viele Quellen nicht berücksichtigt worden sind. Am 3.12.19 ist bei DocCheckNews unter dem etwas reisserischen Titel "Die tödliche Seite der PPIs" ein gut in der Fachliteratur abgestütztes Paper zu Nebenwirkungen von PPI von Sophie Christoph erschienen. Der Abgleich der Literatur zwischen Bericht und Paper hat ergeben, dass nur minimale Überschneidungen zu finden sind (einzelne Autoren). Dies erstaunt etwas, erfüllen doch die meisten der von S. Christoph verwendeten Quellen die im Assessment-Bericht definierten Auswahlkriterien. Das Paper von Christoph zeigt verschiedene Nebenwirkungen bei der Einnahme von PPI auf und bestätigt die Kernaussage des Assessmentberichtes.	We agree with the stakeholder that other safety data has been published on PPIs and is not included in the report. In this HTA we specifically searched for safety data in studies which complied to our predefined inclusion criteria. PPI use in other populations than patients with NERD or uninvestigated GERD, in patients with comorbid diseases, or in patients who use other medicines with potential severe side effects were out of scope. The results reported in the mentioned studies include safety issues that are not the direct effect of PPI use in NERD or GERD patients, but can be caused by interactions with for example other diseases or medication. In order to keep the results as specific for NERD and uninvestigated GERD patients, these publications were not included.
santésuisse	Die Methodik zur Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Sicherheit wurde nachvollziehbar dargelegt. Ob es effektive ausreichend war, nur zwei Datenbanken für die Recherche zu nutzen, ist unklar. Normalerweise werden neben den Datenbanken Medline sowie Embase auch die Cochrane Library und die "Clinical Trails Registries" verwendet. Es muss angenommen werden, dass durch die bereits oben erwähnte Einschränkung auf PPI-Therapien >6 Monate einige relevante Studien zur Thematik nicht berücksichtigt wurden (in u.a. s2k-Leitlinie aufgeführt). Zudem darf erwartet werden, dass in der Schweiz mindestens die dritte Landessprache, Italienisch in der Literatursuche mitberücksichtigt wird.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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.</li> <li>2. For the scope of this HTA the FOPH defined long-term PPI therapy as a period of 6 months to 5 years. Studies with a shorter treatment duration were excluded.</li> <li>3. It was agreed upon with the FOPH to search in four languages.</li> </ol>
H+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungünstig, dass aufgrund mangelnder Anzahl an Vergleichsstudien zwischen long-term versus on-demand-Therapie auch nicht-vergleichende Studien herangezogen werden mussten.</li> <li>- Auch eher ältere Studien herangezogen (Publikationsperiode insgesamt 2000-2019).</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. At request of the FOPH it was decided to also include data from non-comparative studies, to give a full overview of the available evidence.</li> <li>2. Important comparative studies on on-demand versus continuous PPI therapy would have been missed, when we restricted the search period to more recent years.</li> </ol>
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Einschluss von nicht vergleichenden Studien/-armen bringt keinen Erkenntnisgewinn. Diese Studientypen sollten ausgeschlossen werden.</li> <li>• Die Qualitätsbewertung dieser Studientypen ist zudem unzureichend. Zur Qualitätsbewertung von nicht-vergleichenden Studien kann die folgende Checkliste dienen: Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics; 2012. Ein einzelner Arm eines RCTs entspricht nicht mehr</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. At request of the FOPH it was decided to also include data from non-comparative studies, to give a full overview of the available evidence.</li> <li>2. We agree with the stakeholder that non-comparative studies or a single arm of an RCT does not correspond to an RCT. At request of the FOPH we critically appraised these studies as regular RCTs and highlighted this in the report: «Single arms of RCTs made up the large part of the non-comparison studies. These were also critically appraised using the RCT</li> </ol>

	<p>einem RCT, so dass auch die Qualitätsbewertung entsprechend der Checkliste für RCTs nicht sinnvoll ist. Grundsätzlich ist die Qualität dieser nicht-vergleichenden Studien/-arme als niedrig einzustufen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßig sollten zwei Reviewer die Selektion der Literaturstellen vollständig durchführen. Wir bitten um Angabe einer qualitativ hochwertigen Quelle, die das gewählte methodische Vorgehen rechtfertigt.</li> </ul>	<p>GRADE approach, even though data was only extracted from one of these RCT arms and the (irrelevant) comparison was not taken into account.»</p> <p>3. Two reviewers were involved in the selection process. The applied quality control measures are described in the methods section of the report.</p>
	<b>Efficacy, Effectiveness &amp; Safety – Results</b>	
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	<p>La synthèse des résultats n'est pas conforme à la présentation exhaustive des résultats : les tableaux 13, 14, 17, 18, 19 et 20 montrent que les études comparatives sélectionnées donnent des résultats systématiquement en faveur du traitement continu lorsque le paramètre en question a été étudié ; seul le tableau 11 donne un résultat en faveur du traitement à la demande (mais aucun besoin de faire une étude pour dire que les patients consomment moins de comprimés en cas de prescription de traitement à la demande...). Comment expliquer que le tableau 32 qui fait la synthèse ne reprenne qu'un seul résultat en faveur du traitement continu ?</p>	<p>In the results text we explained that relatively high general patient satisfaction and HRQoL levels were found at the end of continuous as well as on-demand PPI therapy with small differences between both treatment modalities. Therefore, the statistically significant differences found in favour of continuous therapy have limited clinical relevancy and it was decided not to rate continuous therapy as superior compared with on-demand PPI therapy.</p> <p>For the overall decision on which PPI therapy modality was in favour for each outcome of interest, we did not only look at the statistical significance but also judged the clinical relevancy and we took into account if other studies reported inconclusive results</p>
santésuisse	<p>Die Resultate zur Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Sicherheit wurden nachvollziehbar dargelegt. Die gefundenen Publikationen zur Thematik und die unterschiedlichen Resultate widerspiegeln u.a. die Komplexität der Thematik. Die daraus erfolgten Konklusionen zur Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Sicherheit können unterstützt werden. Die Gründe, weshalb kein Gesamtschätzer für die untersuchten "Outcome" hergeleitet werden konnte, sollten detaillierter dargelegt werden.</p>	<p>1. We thank the stakeholder for this positive feedback.</p> <p>2. For the overall decision on which PPI therapy modality was in favour for each outcome of interest, we did not only look at the statistical significance but also judged the clinical relevancy and we took into account if other studies reported inconclusive results.</p>
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Fehlerrisiko für einzelne Arme aus RCTs ist als hoch einzuschätzen.</li> <li>• Szucs, 2009 berichtet für den OD-Arm von 0,66 eingenommenen Tabletten/Tag und damit von 241 Tabletten pro Jahr. Damit liegt die Anzahl über 200 Tbl/Jahr und damit ist zu diskutieren, ob die Studie ausgeschlossen werden müsste.</li> <li>• Dabholkar, 2011 berichtet im OD-Arm eine doppelt so hohe Dosierung wie unter kontinuierlicher Therapie. Bei gleicher Wirkstoffstärke pro Tablette würde im OD-Arm, die doppelte Tablettenanzahl anfallen. Basierend auf 0,3 Tabletten/Tag würde dies <math>0,3 \times 2 \times 365</math> Tabletten pro Jahr = 219 Tabletten/Jahr bedeuten.</li> <li>• Es empfiehlt sich, auch die eingenommene Wirkstoffmenge in der Ergebnisdarstellung zu berücksichtigen.</li> <li>• Die Ergebnisdarstellung auf S. 64 zeigt sich tendenziell ergebnisgesteuert. Die kontinuierliche Therapie zeigt sich zumindest</li> </ul>	<p>1. We agree with the stakeholder.</p> <p>2. We decided to include this relevant comparative study.</p> <p>3. We decided to include this relevant comparative study.</p> <p>4. The PPI doses are reported in the study characteristics tables and it is described in the text that all studied PPIs reflect the minimal efficacious dose. Since (differences in) PPI dosage was not a specific study objective, it was chosen to keep the main summary tables and text in the results section concise, without repeating the details of the PPI doses. For readers who would like to gain a more detailed insight in the results, we refer to Appendix 15.3 summary tables where the PPI doses are included.</p> <p>5. In the results text we explained that relatively high general patient satisfaction and HRQoL levels were found at the end of continuous as well as on-demand PPI therapy with small differences between both treatment modalities. Therefore, the</p>

	im Trend hinsichtlich der verschiedenen Zufriedenheitsaspekte als auch für das Symptom „regurgitation“ als überlegen.	statistically significant differences found in favour of continuous therapy have limited clinical relevancy and it was decided not to rate continuous therapy as superior compared with on-demand PPI therapy
	<b>Cost-effectiveness model - Methods</b>	
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztgesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	Die Hochrechnung auf 5 Jahre von Studienergebnissen, die zum Grossteil nur über 6 Monaten erfolgten (1 Studie 11 Monate) ist höchst bedenklich. Es scheint kaum zu glauben, dass ein Patient in der Schweiz über 5 Jahre kontinuierlich PPI verordnet bekommen würde, ohne dass eine diagnostische Abklärung erfolgen würde im Sinne eines 'uninvestigated GERD'. Die entsprechenden Hochrechnungen sind umso fiktiver und realitätsfremd. Ebenso befremdet die Kosten-Nutzen-Rechnung basierend auf PPI-Kosten aufgrund der Marktanteile aus dem Tarifsuisse-Pool... im Wissen, dass es relevante Unterschiede gibt zwischen kostengünstigen Generika – und die gesamte 'Kosteneffizienzberechnung' dadurch komplett verändert würde. Die Modellisierung entspricht in keiner Weise dem, was im 'real life' bei 'uninvestigated GERD' gemacht wird - wo die Patienten eben gemäss ihrem Verlauf und Symptomansprechen oder nicht stratifiziert und abgeklärt werden. Es wird hier sozusagen das Pferd von hinten aufgezäumt.	<p>We would like to emphasize that one of the reasons why we use economic modelling was to extrapolate the results from clinical trials to lifetime horizon. Also, we would like to touch upon a possible misconception while interpreting the results of the CE model. In the 5-year results, not all patients were on continuous and on demand PPI therapy, actually a majority of the patients either relapsed, stopped PPI or referred to endoscopy in the first five years.</p> <p>We would like to emphasize that the cost of generic PPIs (and their market share in Switzerland) were reflected in the model, since the unit costs were calculated based on the market share data and the prices of all available PPI doses and formulations, including generics.</p> <p>The projections in the model were in line with the clinical guidelines and the observations from the identified clinical trials (e.g. Szucs et al.) as well as long-term observations (e.g. PROGERD study)</p> <p>We acknowledge that PPI cost calculations from TarifSuisse pool (for all indications) as a cost proxy for “uninvestigated GERD” is a limitation of the study, however since GERD indication specific PPI usage data was not available, this was the most representative input source data available.</p> <p>It is worth repeating that different pathways of an uninvestigated GERD patient were modelled using multiple resources including clinical guidelines and clinical expert opinion. The response of the patients to PPI were not modelled explicitly, since it is assumed that they already responded to their empirical PPI therapy previously. The response upon relapse (for the new therapy) was incorporated implicitly. Upon relapse, if a patient would not respond to his/her new PPI course, then s/he is referred to endoscopy.</p>
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Il n'y a aucune justification acceptable au changement de la population d'étude : il aurait fallu garder les NERD ou les GERD non explorés	We would like to mention that 'uninvestigated GERD' population might include both NERD and low grade ERD patients.



	<p>comme pour les études d'efficacité, sans ajouter les ERD de bas grade.</p> <p>Les études de modélisation à partir de données économiques extérieures à la Suisse ne peuvent permettre aucune extrapolation fiable des coûts de la santé pour la Suisse. C'est d'ailleurs la raison de l'utilisation de la l'étude de Szucs (2009) pour le modèle proposé plus loin.</p> <p>Il n'est pas normal que les coûts indirects n'aient délibérément pas été pris en compte dans le modèle, alors qu'ils sont supérieurs dans le groupe de traitement à la demande.</p>	<p>We used Szucs et al. (2009) study mainly for the short-term model and the PROGERD study (where Switzerland was one of the participating countries) for the long-term model.</p> <p>Indirect costs were not included in the base case in line with the perspective (health care payer/insurer). Additionally, the authors have conducted scenario analyses, which included additional productivity related costs due to on-demand PPI therapy and it did not have significant impact on the cost-effectiveness results.</p>
santésuisse	<p>Die entsprechenden Methoden wurden zielführend eingesetzt. Daraus ergibt sich eine tragfähige Grundlage für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Studienfrage auch aus Sicht des Krankenversicherers.</p>	<p>We thank the stakeholder for this positive feedback.</p>
H+	<p>Auch eher ältere Studien herangezogen (Publikationsperiode 2000-2019).</p>	<p>We consider that the time frame is informative enough.</p>
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wesentliche Datenquelle für das eigens entwickelte entscheidungsanalytische Modell ist die Studie von Szucs, 2009. Wie oben beschrieben ist der on-demand Arm fraglich geeignet, um die Studienfrage zu beantworten. Entsprechend Tabelle 95 haben lediglich 50% der Patienten eine Tablettenzahl von 0-0,6 Tabletten/Tag (0-219 Tabletten pro Jahr) eingenommen. Damit haben 50% der Patienten mehr als 219 Tabletten/Jahr und 18% haben <math>\geq 365</math> Tabletten/Jahr eingenommen.</li> <li>• Die Darstellung der Modellstruktur ist schwer verständlich und entspricht nicht der gängigen Darstellung von entscheidungsanalytischen Modellen (Darstellung als bubble diagram wünschenswert).</li> <li>• In Abschnitt 8.1.1 wird beschrieben, dass die Recherche zu Kosten-Effektivität-Studien in die Recherche zu Effektivität und Sicherheit eingebettet war. Auf S. 154 und S. 155 steht abweichend jedoch als Recherchedatum 11-07-2018.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We believe that the on-demand effectiveness data as well as the drug use patterns from Szucs et al. 2009 would reflect the real world on-demand drug use in Switzerland, since the study was open-label and the administration of on demand PPI therapy was left to the patients, as they were given 200 pills at the start of the therapy, similar to how on demand PPI therapy would have been implemented in the practice. Some patients might have received more pills on the average, even though this is not expected, this would be seen in the clinical practice.</li> <li>• The representation of the model includes a short term model (decision tree) and a long term model (Markov model) Bubble type representation was used in the long term model.</li> <li>• The search data has been updated and clarified in the report.</li> </ul>
	<b>Cost-effectiveness model - Results</b>	
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	<p>Absolut nicht. Es wird komplett ausser Acht gelassen, dass die vorgeschlagene Änderung der Vergütungspraxis zu massiven Mehrkosten führen würde:</p> <p>Um zu verhindern, dass ein Patient, der evtl. tgl PPI brauchen würde (was im real life eben leider nicht vorhersagbar ist bei inhomogenem Patientenkollektiv), keiner willkürlichen Limitation der PPI-Vergütung unterstellt würde, würden paradoxer Weise mehr Gastroskopien - und diese evtl. mit verzögertem Beginn der PPI, um den Befund nicht zu vertuschen, durchgeführt – was einen negativen Impact auf das Risiko und die Kostenanalyse hätte. Ebenfalls wurde in der Kostenanalyse ausser Acht gelassen, dass eine neue Regelung zu einem Anstieg von</p>	<p>It is unclear to the authors how reimbursement restrictions for on-demand PPI therapy would lead to more endoscopies. A patient should be referred to endoscopy if there are alarm symptoms or if the patient has persistent symptoms despite medication therapy (on-demand or continuous).</p> <p>Furthermore, it was considered that implementing these reimbursement restrictions would not incur additional costs, since the proposed reimbursed levels (100 pills or 200 pills per year) can be already achieved by the available package sizes in the</p>

	<p>Rückfragen zur Indikation der PPI-Gabe krankenkassenseits führen würde und damit sinnlos Mehrkosten generiert würden. Ebenso wurde skotomisiert, dass es bei der Gruppe mit unregelmässiger Einnahme der PPI sehr grosse Schwankungen gibt - d.h. man nimmt bewusst in Kauf, dass man nicht nur in der Gruppe, die regelmässige PPI-Einnahme braucht, um eine adäquate Symptomkontrolle zu erreichen willkürlich die Vergütung auf nur 200 Tbl/Jahr begrenzt, sondern auch in der Gruppe mit on demand-Therapie einen Teil der Patienten von einer Vergütung der Therapie ausschliesst. Dies ist umso bedenklicher, als die Autoren darauf hinweisen, dass die nächtliche Abschirmung der Refluxproblematik bekannter Weise bei der on-demand-Therapie schlechter sei. Ethisch und sozial ist die Empfehlung zur Limitation auf 200 Tbl PPI (unabhängig von der benötigten Dosis!?) inakzeptabel, umso mehr als davon ausgegangen wird, dass dies mehr als 100'000 Patienten betreffen wird</p>	<p>market, and the necessitated data records should be already traceable with the existing IT framework.</p> <p>It is assumed that a patient would follow the PPI usage pattern in the Szucs trial, even if the reimbursement level is restricted, and the patient would pay the PPIs above the reimbursement restriction level out of pocket. It is also assumed that there were no wastage costs (hence if there are left over PPIs from a patient, they would be either brought back to the pharmacy or they would be used by that patient in the next years). These limitations were transparently reported in the discussions section of the HTA report.</p> <p>We acknowledge that some of the on-demand therapy patients might use PPIs quite frequently. For those patients we investigated a scenario where they can switch from on-demand to continuous PPI therapy (hence unrestricted reimbursement) at the end of six months.</p>
<p>Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)</p>	<p>Des Weiteren besteht das Risiko, dass durch eine solche Limitation künftig die Anzahl der Ösophago-Gastro-Duodenoskopien deutlich steigen könnte. Behandelnde Ärzte würden gezwungen die Diagnose NERD zu dokumentieren, was ohne Endoskopie nicht möglich ist. Dies und der zu erwartende administrative Aufwand würde zu einer Kostenzunahme führen, welche in der Studie keine Berücksichtigung fand.</p>	<p>As already mentioned above, it is unclear to the authors how reimbursement restrictions for on-demand PPI therapy would lead to more endoscopies. A patient should be referred to endoscopy if there are alarm symptoms or if the patient has persistent symptoms despite medication therapy (on-demand or continuous).</p>
<p>Eisai Pharma AG</p>	<p>Für on-demand Therapie werden die Kosten per QALY mit Euro 744.15 (Rabeprazol 10mg) bis zu Euro 1'340.54 (Omeprazol 10mg) angegeben (S. 87).</p> <p>Somit besteht ein deutlicher Unterschied im Markt bezüglich der zugrundeliegenden Arzneimittel, welche zur Generierung von hohen Kosten beitragen - einige Arzneimittel generieren offensichtlich mehr Kosten als andere.</p> <p>Zudem ist nicht eindeutig nachvollziehbar auf welchen Annahmen die Beschränkung auf 200 Tabletten pro Jahr vorgenommen wurde und es erweckt den Eindruck der Willkür. Als Alternative könnten die Preise der einzelnen PPIs angeglichen werden um einen fairen Markt zu ermöglichen und schlussendlich den Therapieentscheid auf Basis des Patientenwohles und der individuellen Verträglichkeit der einzelnen Wirkstoffe zu stützen. Anstatt Dosen zu berechnen, wäre es auch denkbar den Betrag zu berechnen, den ein Patient beziehen kann und somit Gleichheit hinsichtlich der Kostenunterschiede zu schaffen.</p>	<p>We thank the stakeholder for this comment, and we would like to point out that these results, even though the costs were inflated/converted to 2019 CHF values, are originating from early 2000 when the drug prices between different PPI formulations doses vary substantially. Currently, all of the PPIs have generic versions, and therefore the price differences between different formulations/ doses do not differ that much, therefore the authors consider that the proxy costs obtained from Swiss databases reflect the PPI market shares for "uninvestigated GERD" plausibly.</p> <p>The restriction levels were based on the average PPI usage in the on-demand arm observed from the Szucs trial. Around 50% of the patients in the Szucs trial receive 200 pills or less. We tested different restriction levels (such as 100 pills per year, 200 pills per year, 365 pills per year and no restriction) and the corresponding out of pocket costs.</p> <p>Individual patient level model (which would take individual preference/tolerability into consideration) was not possible due to lack of patient level data.</p>

<p>la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)</p>	<p>Le tableau 42 donne un taux de conversion fantaisiste de l'euro vers le franc suisse, qui n'a jamais été &gt;2 en 2018 !</p> <p>L'hypothèse en 8.3 qui consiste à dire que la politique de limitation du remboursement du nombre de comprimés ne va pas impacter l'effet clinique chez les patients ayant besoin d'un traitement continu est malhonnête.</p> <p>En 8.3.1, les spécialistes néerlandais du reflux gastro-œsophagien consultés ne sont même pas cités.</p> <p>Figure 4 : pourquoi les patients sans GERD sont-ils inclus dans ce modèle ?</p>	<p>In Table 42 the costs that were stated in the articles were converted from the year in which the article stated the costs (e.g. 2003, 2005, 2007) to year 2018. Since none of the cost were in CHF, the currency was also adjusted from Pounds, Euros or (Canadian) Dollars. Inflation rates from the Swiss Federal Statistical Office were used, which we consider a reliable source for converting costs.</p> <p>We transparently reported the assumptions, and even though this could be considered as a limitation, we consider that this would be more plausible given the lack of any evidence in the literature. Any claim on the effectiveness of such a restriction on the on-demand PPI therapy would be speculative.</p> <p>Please see page 95 for the consult of Dutch clinical expert: "The structure of the economic model and the overall selection of the input sources were presented to two clinical GERD experts from the Netherlands. The experts agreed that the conceptual model represented the natural history of the disease, validated the structure of the model, and considered the preliminary choice of the inputs as plausible".</p> <p>We thank the stakeholder for the comment. We explained the model structure in Section 8.3. In the model, we consider endoscopically uninvestigated GERD patients. This is the patient population of interest that is in line with the clinical pathway in Switzerland. These patients initiate their PPI therapy. Endoscopic investigation is mostly conducted after PPI therapy failure or after alarm symptoms and it is only after endoscopic investigation that a patient's gastroesophageal reflux can be classified as erosive or non-erosive. After endoscopic investigation and other additional tests, some of these patients can be re-diagnosed as other diseases than GERD such as functional dyspepsia. This is included in the model as it was considered to reflect the Swiss clinical pathway.</p>
<p>curafutura</p>	<p>Wie in den meisten Fällen ist die Anzahl gesundheitsökonomischer Quellen kleiner und weniger einheitlich (vgl. Drummond-Checklist S. 76/77). Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgt sehr transparent. Die Aufgrund der Datenlage erarbeiteten De-Novo-Cost-Effectivness-Models (kurzfristig und langfristig) sind gut nachvollziehbar und widerspiegeln die Situation in der Schweiz ausreichend.</p>	<p>Thank you for your comment.</p>
<p>santésuisse</p>	<p>Die Resultate werden transparent aufgeschlüsselt. Dabei werden die Gesamtkosten und die einzelnen Bestandteile sauber pro Behandlungsarm dargestellt. Die umfassenden Szenarioanalysen</p>	<p>We thank the stakeholder for the feedback.</p>

	zeigen plausible Resultate. Die Aussagen hinsichtlich der Kosteneffizienz und der Kostenfolgen einer "On-demand"-Behandlung mit PPI sind nachvollziehbar.	
Interpharma	<p>Im entscheidungsanalytischen Modell wird in Sensitivitätsanalysen der Schwellenwert für die Erstattung von Tabletten (n=200) variiert. U.a. wird diesen Patienten im Modell ermöglicht von OD- Therapie bei voller Erstattung auf eine kontinuierliche Therapie zu wechseln, wenn das Tablettenkontingent nach 6 Monaten erschöpft ist. Diese Annahme greift einer Entscheidung zur Limitierung und der praktischen Umsetzung derselben voraus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei vergleichbarer Lebensqualität, erhoben durch den EQ-5D ist die Berechnung der inkrementellen Kosten-Effektivität nachvollziehbar. Allerdings ist bekannt, dass der EQ-5D indikationsabhängig zu wenig differenziert. Die Ergebnisse müssen deshalb ausführlich vor dem Hintergrund diskutiert werden, dass kein krankheitsspezifisches Erhebungsinstrument genutzt wurde und die Vorteile der kontinuierlichen Therapie (wie oben erwähnt) nicht abgebildet sind.</li> </ul>	<p>* We thank the stakeholder for the comments. Indeed, in our scenario analyses, we tried to reflect the impact of different reimbursement restriction levels as well as the implications of allowing to switch from on-demand to continuous treatment (unrestricted reimbursement) was allowed for patients using PPIs almost every day.</p> <p>* EQ-5D values were only used for the decrement in utility associated with endoscopy. We used the anxiety and depression domain of the UK EQ-5D value set to obtain a utility decrement for the discomfort of endoscopy. We acknowledged the lack of disease specific surveys and we also presented cost-effectiveness results where the outcomes were different from QALYs.</p>
<b>Social, ethical, legal and organizational aspects - Methods</b>		
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztgesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	Es ist inadäquat, die Frage nach ethischen, sozialen und legalen Aspekten auf die Analyse zu reduzieren, ob zu diesen Themen in diesem sehr spezifischen Thema bereits Publikationen bestehen oder nicht. Es ist dank Umfragen des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums bekannt, dass in der Schweiz immer mehr Menschen auf eine Behandlung verzichten, aus finanziellen Gründen. Eine Empfehlung zur willkürlichen Limitierung der Rückerstattung der Anzahl PPI-Tbl bei symptomatischer Behandlung im Rahmen der Grundversorgung zu erlassen, ohne diese Aspekte zu diskutieren ist nicht zulässig. Umso mehr als die Empfehlung nicht auf Erfahrungswerten oder nachvollziehbaren Studienresultaten basiert, sondern auf divergierenden, sehr inhomogenen Studien mit verschiedenen Designs und Patientenkollektiven basiert und auf einem Berechnungsmodell, dass auf vielen Annahmen basiert.	<p>We conducted a reproducible systematic search on the ethical, social, legal and organizational aspects to inform about the potential impact on these areas that has been already studied. The input of the Swiss Health Observatory was not found in the literature search.</p> <p>Note that in the HTA report we would like to guide the decision makers from scientific analyses based on the findings from the literature. Even though the cost-effectiveness model is based on assumptions (like all decision analytical models), these assumptions are transparently reported, and the parametric uncertainties and structural uncertainty types are challenged in many scenario analyses and the assumptions used in the model are elaborately discussed with clinical experts.</p>
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Il est inconcevable que les auteurs n'aient pas trouvé cette référence qui aurait pu un peu changer la présentation des résultats : WHO Model List of Essential Medicines 21st Edition. <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1&amp;ua=1">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1&amp;ua=1</a> L'oméprazole y est en bonne position.	We thank the stakeholder for the reference, but the findings of our study would not change with the fact that omeprazole is in the list of essential medicines, since the list is not specific for "uninvestigated GERD/NERD" population.
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Il aurait fallu partir soit des recommandations ou revues de la littérature existantes, soit de l'avis d'un expert reconnu dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.	A selection of questions provided by the EUnetHTA on the social, ethical, legal and organizational aspects in HTAs were deemed as enough. The experts were consulted while writing the HTA report for the clinical and cost-effectiveness parts. Additional

		interviews with local experts/ethicists/patients might have added to a richer discussion.
curafutura	Eine eng auf PPI fokussierte Literatursuche ist nicht zielführend und wird der generellen Problematik nicht gerecht	Even though a search on the implication of reimbursement restrictions would be interesting, this search would be too broad for the purpose of this report.
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Abschnitt 15.2.1 fehlen Angaben zum Recherchedatum und zur Anzahl der Treffer.</li> <li>• Die Herangehensweise zur Beantwortung ethischer, sozialer und legaler Aspekte erscheint aufgrund der alleinigen Berücksichtigung von identifizierten Literaturstellen als unzureichend. In erster Linie fehlt eine systematische Herangehensweise zur Aufbereitung der Problematik. Das Methodenhandbuch für HTA des Ludwig Helmholtz Institutes, (<a href="http://www.lbg.ac.at">www.lbg.ac.at</a>) gibt eine ausführliche Beschreibung möglicher methodischer Ansätze – jenseits reiner Literaturarbeit - um sich dem Thema anzunähern (S. 241 ff. ebenda).</li> </ul>	<p>The research date and number of hits were added.</p> <p>A selection of questions provided by the EUnetHTA on the social, ethical, legal and organizational aspects in HTAs were considered sufficient. Additional interviews with local experts/ethicists/patients might have added to a richer discussion.</p>
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Herangehensweise zur Beantwortung organisatorischer Aspekte erscheint aufgrund der alleinigen Berücksichtigung von identifizierten Literaturstellen als unzureichend. In erster Linie fehlt eine systematische Herangehensweise zur Aufbereitung der Problematik. Das Methodenhandbuch für HTA des Ludwig Helmholtz Institutes, (<a href="http://www.lbg.ac.at">www.lbg.ac.at</a>) gibt eine ausführliche Beschreibung möglicher methodischer Ansätze – jenseits reiner Literaturarbeit - um sich dem Thema anzunähern (S. 249 ff. ebenda).</li> <li>- Da z.B. auch bei ökonomischen Themen des HTA auf Expertenmeinungen zurückgegriffen wurde, ist eine Expertenbefragung oder Verwendung von Routinedaten hier vorstellbar.</li> <li>- Insbesondere sollten mögliche Veränderungen in der Verschreibungspraxis durch Ärzte bei einer Limitierung auf 200 Tabletten pro Jahr diskutiert werden. Ebenso müssen zumindest Einflüsse auf die Anzahl verordneter endoskopischer Untersuchungen diskutiert werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- We thank the stakeholder for the reference. For the organizational aspect we will take this reference into consideration.</li> <li>-We would like to note that different reimbursement restriction levels were analysed (including no restriction) in the HTA report.</li> <li>-There were no conclusive findings on the impact of on-demand PPI therapy on the number of endoscopic investigations.</li> </ul>
	<b>Social, ethical, legal and organizational aspects - Results</b>	
la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Dire que la limitation de la consommation des IPP par un plafonnement des remboursements n'entraîne aucun problème éthique ou social, alors que les IPP font toujours partie de la liste de l'OMS des médicaments indispensables prouve que soit les auteurs n'ont pas beaucoup cherché soit ils prennent trop de libertés dans la présentation des résultats, qu'ils confondent avec leur interprétation. L'absence de preuve d'un dommage éthique ou social d'une politique de santé n'est pas la preuve de l'absence de dommage éthique ou social de cette politique.	-We consider that the list of essential drugs list is not indication specific and reimbursement restriction is just a way of operationalisation of the on-demand PPI therapy. One should not forget the non-quantifiable potential benefits of reduced polypharmacy, as well.

la Société de Médecine du Canton de Fribourg (SMCF)	Au moins les auteurs disent qu'on ne peut tirer aucune conclusion du seul article retenu.	We thank the stakeholder for this comment.
H+	Da keine diesbezüglich relevanten Informationen gefunden wurden wäre eine eigene Analyse der möglichen sozialen und ethischen Aspekte einer Reimbursement-Restriktion wichtig (v.a. auch weil der 5-Jahres Budget-Impact stark differiert zwischen den verschiedenen "Abstufungen" der Reimbursement-Restriktion (von 70-127 Mio. CHF zu 50-85 Mio. CHF)).	We would like to thank the stakeholder for this comment. Indeed, a broader research in this area beyond the scope of this HTA would be interesting.
Interpharma	Die Resultate sind entsprechend der angewandten Methoden zutreffend. Allerdings ist eine Aufbereitung möglicher ethischer, sozialer und legaler Aspekte methodisch möglich, so dass für diesen Bereich Ergebnisse zu erwarten gewesen wären.	We would like to thank the stakeholder for this comment. Indeed, a broader research in this area beyond the scope of this HTA would be interesting.
Interpharma	Die Resultate sind entsprechend der angewandten Methoden zutreffend. Allerdings ist eine Aufbereitung möglicher organisatorischer Aspekte methodisch möglich, so dass für diesen Bereich Ergebnisse zu erwarten gewesen wären.	We would like to thank the stakeholder for this comment. Indeed, a broader research in this area beyond the scope of this HTA would be interesting.
<b>Discussion &amp; Conclusion</b>		
KKA (Konferenz der Kantonalen Ärztgesellschaften), SMVS - Société Médicale du Valais	Die Schlussfolgerungen sind aufgrund der schwachen Datenlage und der Modellierung, die sich nicht mit den Prozessen, wie sie in der Schweiz im 'real life' angewendet werden nicht brauchbar. Wir erlauben uns, auf eine noch nicht publizierte Studie der Walliser Ärztgesellschaft hinzuweisen, die sich gerade mit dieser Problematik im 'real life' in der Schweiz befasst. Deren Resultate führen zu komplett anderen Schlüssen, als jene, die hier mathematisch konstruiert werden und die verhindern würden, die mit Umsetzung der hier empfohlenen HTA-Umsetzung verbundenen ethischen, juristischen und sozialen Probleme der Ungleichbehandlung von Patienten mit ähnlichen Gesundheitsproblemen aber höherem Medikamentenbedarf zu verhindern.	Our conclusions were based on reproducible systematic searches and quantitative analyses. The underlying assumptions and the inputs and more importantly the limitations are transparently reported. We would like to thank for the reference, but since it was not published, it was not identified in our literature search.
Eisai Pharma AG	Ein generelles Capping der Rückerstattung von PPIs auf 200 Tabletten pro Jahr bei on-demand Therapie erachten wir als nicht gerechtfertigt, da die Kosten bei einer on-demand Therapie durch die aktuell rückerstattungsfähigen PPIs zu einem unterschiedlichen Ausmass generiert werden.	Unfortunately, this comment was not clear to us. We also provided different reimbursement restriction levels (including no restriction), as well.
SMCF	C'est le seul moment (un peu tardif) de prise de conscience par les auteurs : le problème essentiel est de porter le diagnostic positif de GERD. Les études médico-économiques ont jusqu'ici poussé à des prescriptions de traitement sans explorations, mais les techniques modernes nous montrent que de nouveaux diagnostics ont vu le jour, pour lesquels les IPP ne sont pas recommandés. En conclusion, aucune preuve de surprescription ou de surconsommation pour le GERD n'a ici été apporté. Le problème est celui du manque de moyens globaux pour l'exploration correcte d'un	These diagnosis pathways were already discussed in previous chapters and incorporated in the economic model. Empirical PPI use before endoscopy is very common and one should consider that reimbursement cap is just a way of operationalisation of the on-demand PPI therapy.

	problème extrêmement fréquent. La volonté de plafonner la consommation des IPP risque de produire des dommages chez les patients avec GERD qui en ont besoin.	
curafutura	Diskussion und Schlussfolgerungen stützen sich auf die Ergebnisse der verschiedenen Analysen ab und sind gut nachvollziehbar.	We thank the stakeholder for this positive feedback.
santésuisse	Die Diskussion und die Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar. Es wird erwähnt, dass aufgrund von Heterogenität der Studienresultate kein Gesamtschätzer berechnet werden kann. Es wäre wünschenswert, die Gründe für die Heterogenität etwas detaillierter zu erläutern. Die Beurteilung einer Mengenlimitation wird ausdrücklich begrüsst. Die berechneten Kostenersparnisse sind plausibel.	We thank the stakeholder for pointing out this unclarity and we would like to suggest to include some examples of factors which caused heterogeneity in the discussion section. “Heterogeneity was for example caused by differences in population (i.e. endoscopically proven NERD, endoscopically uninvestigated GERD, or a mixed population of endoscopically proven NERD and low grade GERD), prescribed PPIs (i.e. esomeprazole, omeprazole, rabeprazole, pantoprazole, lansoprazole, or any PPI), PPI dosages (i.e. varying from 10 mg to 60 mg), or differences in the definition, measurement, units, or stratification of outcomes.
H+	Die juristischen, sozialen und ethischen Auswirkungen einer Reimbursement-Restriktion müssten vor einer allfälligen Restriktion noch analysiert werden.	We thank the stakeholder for this recommendation.
Interpharma	Die Diskussion adressiert eine Reihe von Punkten unzureichend: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Fragestellungen des HTA sollten abschliessend beantwortet werden. Stattdessen wird primär darauf eingegangen, welche Ergebnisse für eine Limitierung der Anzahl der Tabletten sprechen (ergebnisgesteuertes Berichten)</li> <li>• Die methodischen Stärken und Schwächen der Arbeit müssen ausgiebiger und kritischer diskutiert werden.</li> <li>• Die Ergebnisse der eigenen Arbeit müssen mit den Ergebnissen anderer Übersichtsarbeiten (frühere HTA anderer Arbeitsgruppen, systematische Reviews) verglichen und diskutiert werden.</li> <li>• Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der eingenommenen Dosierungen und nicht der Anzahl Tabletten.</li> <li>• Rechtliche, soziale, ethische und organisatorische Punkte wurden nicht diskutiert. Auch wenn keine Evidenz aus publizierter Literatur vorliegt, könnten mögliche Auswirkungen durch eine Limitierung der Anzahl an Tabletten in diesen Bereichen diskutiert werden.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. We followed a HTA report format, and answered the HTA questions throughout the report. In the discussions we focused on main conclusions and the discussions.</li> <li>2. We consider that the strengths and limitations of the study are described sufficiently in the discussion section of the HTA report.</li> <li>3. In Section 8.2.4, it was discussed that the previous reviews/cost-effectiveness analyses could not inform the decision problem of this HTA. The added value of this HTA was an elaborate, transparent systematic review on several domains and the de novo model which was applied to the Swiss setting specifically. To date cost-effectiveness studies were conducted in Canada, China, Italy, the UK and US. Guidelines on PPI treatment from the US and UK showed differences in treatment paths which would have not been representative for the Swiss setting. Similarly, cost-effectiveness studies did not compare on-demand with continuous treatment directly and often did not capture the entire treatment pathway of the GERD prognosis, which includes endoscopy, change in treatment modalities, PPI drugs and evolution of the erosive disease. Our model does capture the entire treatment/disease pathway but also represents the natural disease history of GERD. A life-long time horizon was only applied by one study. This study was conducted in the UK and had a mixed population with low</li> </ol>

		<p>grade GERD and endoscopically proven NERD, thus similar to our population of interest. However, this study was conducted 15 years ago and compared continuous treatment to laparoscopic surgery. Therefore, our de novo model does not only provide a cost-effectiveness analysis for the specific setting fit for purpose of decision making, but also provides an updated view on treatment pathways, available of the state-of-the-art evidence and a direct comparison between on-demand and continuous PPI therapy.</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1184 440 1908 521">4. We consider different doses and the formulations in to account by taking the weighted average from the PPI market shares in Switzerland.</li><li data-bbox="1184 521 1908 659">5. For the legal, social, ethical and organisational issues, we preferred not to make speculations, and wanted to keep the discussions/conclusions based on literature findings. However, we made this limitation (i.e. lack of relevant studies) clear in the discussion, especially in the last paragraph of Section 12.</li></ol>
--	--	--