

# Auswertung Stakeholder Befragung

## Inhaltsverzeichnis

Verteiler .....	2
Aims of the Health Technology Assessment report.....	3
PICO-Question.....	6
Outcomes .....	8
Health economic evaluation.....	16
Ethical considerations / Ethical issues .....	19
Allgemeine Bemerkungen.....	26

11.05.2020, Geschäftsstelle Cancer Screening Committee: [office@cancerscreeningcommittee.ch](mailto:office@cancerscreeningcommittee.ch)

## Verteiler

<b>Angeschriebene Stakeholder</b>	<b>Antworten</b>
BAG Abteilung Leistungen Krankenversicherung	Ja
Swiss Lung Cancer CT Screening Interest Group	k. A.
Centre universitaire de médecine générale et santé publique Lausanne, unisanté	Ja
SGMO	k. A.
Dr. med. J.M. Habicht	k. A.
Prof. T. Krueger	k. A.
Prof. Dr. I. Schmitt-Opitz	k. A.
Dr. med. Gregor Kocher	k. A.
Prof. emeritus Dr. med. Thomas Cerny	k. A.
Stiftung für Lungendiagnostik	Ja
santesuisse	Ja
Astra Zeneca	Ja
MSD Switzerland	keine Kommentare
INTERFACE Politikstudien Forschung Beratung	k. A.
Krebsliga Schweiz	Ja
Swiss Cancer Screening	Ja
Nationale Strategie gegen Krebs NSK	k. A.

## Aims of the Health Technology Assessment report

### Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
Die Zielsetzung sollte dabei explizit darauf ausgerichtet sein, als Entscheidungsgrundlage für das Schweizerische Gesundheitssystem (Präventive Leistungen der obligatorischen Krankenversicherung gemäss Artikel 12d KLV) zu dienen	Die Evaluation vom LDCT-Lungenkrebscreening wurde nicht vom BAG beantragt und wird auch nicht vom BAG finanziert. Die Empfehlung versteht sich als eine breiter aufgefasste Empfehlung, die verschiedenen Zwecken dienen kann. Es ist also nicht das einzige Ziel, eine Entscheidungsgrundlage für die ELGK zu sein. Es kann aber durchaus dafür eingesetzt werden.	Keine Änderung
Selon le chapitre 4 « Health economic evaluation », je propose de mentionner directement dans les objectifs : <u>to assess the cost-effectiveness and potential budget impact of several screening scenarios</u> of LDCT screening programs for lung cancer	Cet objectif est déjà mentionné à la page 5 « Aims of the HTA report »	Pas d'adaptation nécessaire des buts principaux de l'ETS, car cette précision est déjà mentionnée au chapitre 4.
Die Ziele sind für mich klar und plausibel. Allerdings frage ich mich, ob es nicht der Verständlichkeit dienen würde, wenn neben dem Ziel hier auch kurz notiert würde, wie die Ergebnisse generiert werden sollen (im Sinne: will be assessed by using...).	Das wird in den Methoden erklärt. An dieser Stelle geht es um die übergeordneten Ziele der einzelnen Berichts-Teile.	Keine Änderung
«The <b>clinical effectiveness</b> (benefit and harm) of lung cancer screening with LDCT compared to no screening or any other screening method» ist mittlerweile ausreichend «systematically assessed», und es ist bisher nicht dargelegt worden, worin der Nutzen weiterer vertiefter Erhebungen und Erwägungen besteht, die «relevant for the Swiss setting» sind. Nach derzeitigem Wissensstand bestehen keine Anzeichen, dass sich das «Swiss setting» signifikant von den bereits erhobenen Settings unterscheidet. Der Aufwand ist somit strikte zu minimieren, um weitere Fehlallokationen von Ressourcen zu vermeiden.	Der Nutzen und die Risiken von LDCT-Lungenkrebscreening wurden noch nicht systematisch im Rahmen eines HTAs untersucht, da die Resultate der langerwarteten NELSON-Studie erst vor kurzem veröffentlicht wurden. Ausserdem hat die Trägerschaft des Expertengremiums Krebsfrüherkennung (bestehend aus Vertretern von BAG, GDK, Onco-suisse und Public Health Schweiz) entschieden, das Thema LDCT-Screening aufzunehmen und zu evaluieren. Das Expertengremium bearbeitet das Thema gemäss dem definierten Vorgehen.	Keine Änderung

<p>«...to assess the <b>cost-effectiveness and potential budget impact</b> of LDCT screening programs for lung cancer.» Bei den Erwägungen zu «cost-effectiveness and potential budget impact» ist zu beachten, dass es nicht nur die Möglichkeit der Kostenübernahme durch die Obligatorische Krankenpflegeversicherung OKP – mit oder ohne Franchisenbefreiung – gibt, sondern auch die Möglichkeit von Selbstzahlerprogrammen. Diese geniessen in Bereichen wie dem vorliegenden eine hohe Akzeptanz, wenn ein Angebot verfügbar ist, das wissenschaftlich validiert ist, das die Gebote der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erfüllt und für jedermann erschwinglich und damit niederschwellig erreichbar ist. Einfach und zum allgemeinen Verständnis ausgedrückt: Raucher haben ihre Zigaretten selber und zu hohen Kosten selber bezahlen können; sie werden i.d.R. auch ein erschwingliches Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm selber zu bezahlen vermögen. Die Lungenkrebsfrüherkennung über Selbstzahlerprogramme ist deshalb in die Erwägungen einzuschliessen.</p>	<p>Ein Lungenkrebs-Screening mit LDCT ist teuer und im Sinn eines gerechten Zugangs zur Gesundheit sollte jeder die Möglichkeit haben, an einem Screeningprogramm teilzunehmen.</p> <p>Bei den ethischen und gesamtgesellschaftlichen Betrachtungen (s. 5.2 Ethical issues, Wider public) ist eine Diskussion zur Frage “Wer bezahlt?” vorgesehen.</p> <p><b>Aufgaben Expertengremium Krebsfrüherkennung</b> Das Expertengremium entwickelt und kommuniziert evidenzbasierte Empfehlungen zur bevölkerungsbezogenen Früherkennung, inkl. Quantifizierungen und Überlegungen zu Nutzen und Schaden (z. B. in Form eines «balance sheet»). Weiter macht es auch grundsätzliche Aussagen, wie ein empfohlenes Screening durchgeführt werden sollte (Grundsätze für eine sinnvolle Umsetzung). Konkrete Fragen zur Umsetzung eines Lungenkrebs-Screenings gehören jedoch nicht zu den Aufgaben des Expertengremiums.</p> <p>Nach der Kommunikation einer Empfehlung durch das Expertengremium müssen andere Akteure (z. B. Fachgesellschaften, die ELGK usw.) aktiv werden.</p> <p>Fragen zur Finanzierung und Kostenübernahme sollten sicher auch in dieser Phase in die Diskussion eingebracht werden.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>«...to address the <b>ethical issues</b> raised by LDCT screening.» Unter diesem Titel schlagen wir vor, die umfassende «ethische Bedeutung» von Selbstzahlerprogrammen sorgfältig zu erwägen.</p>	<p>Die Aufgabe des Komitees ist es, bevölkerungs-bezogene breite Empfehlungen (dafür oder dagegen) zu erarbeiten.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>While we largely agree with the formulated aims of the report, we would like to point out that a greater focus should be given to the health economic evaluation in the Swiss context</p>	<p>The aim of this HTA is not only to evaluate the effect of LDCT screening on lung cancer mortality but also to assess the risks of LDCT screening, such as false-positive or invasive diagnostic procedures.</p>	<p>No change.</p>

<p>than to the evaluation of the clinical effectiveness. Large randomised trials on low-dose CT screening have demonstrated significant reductions in lung cancer mortality.</p> <p>It is somewhat unclear what additional value will be derived from the meta analysis of clinical effectiveness, bearing in mind the well-understood variations in approach of studies which will require pragmatic decisions to be taken on the targeted population and approach for screening in Switzerland (particularly the screening interval). Expert discussion of these decisions may be a more appropriate focus of resource in this review.</p> <p>On the basis of existing evidence, a European expert panel recommended to European policy makers to develop and implement LDCT lung cancer screening programs (Field et al 2019). At the same time, the expert panel also concluded that particular consideration should be given to the topic of cost-effectiveness.</p>	<p>Furthermore, this HTA will incorporate the new evidence from the NELSON study which might suggest changes to earlier consensus statements.</p>	
<p>Die Ziele sind knapp aber weitgehend klar formuliert und die Stossrichtung kann grundsätzlich unterstützt werden. Es fehlt jedoch die Klärung der Frage hinsichtlich einer allenfalls selektiven Indikationsstellung für bestimmte (Risiko-) Gruppen, welche von der LDCT eher profitieren könnten als andere und damit eine bessere Kosten-Effektivität erreicht würde (z.B. gemäss PICO: «high risk of lung cancer», gemäss LUCI: Frauen HR 0.31, Altersgruppen etc.). Möglicherweise wäre eine Einschränkung im Hinblick auf Raucher mit hohem Risiko bereits bei der Zielformulierung sinnvoll.</p>	<p>Die Definition der Risikogruppe wurde noch nicht präzisiert, um den Einschluss von Studien nicht zu sehr einzuschränken. Mittels Subgruppen-Analysen wird dann untersucht, wie sich Teilnehmercharakteristika (z.B. Geschlecht, Alter, Anzahl pack years, etc.) auf die Wirksamkeit auswirken.</p>	Keine Änderung
<p>Eine kontextuelle Einbettung mit Erläuterung der mit dem HTA zu beantwortenden Entscheidungsfragen wäre hilfreich. Gemäss Kapitel 3.2. Aim wird die Information der Entscheidungsträger über Nutzen und Schaden angestrebt. Zu klären ist dabei insbesondere, ob das HTA als Basis für Guidelines und/oder für die Diskussion im Hinblick auf eine Klärung bzw.</p>	<p>Das HTA versteht sich als eine unabhängige, wissensbasierte Empfehlung. Es wird angestrebt, dass der erarbeitete Bericht als Grundlage für klinische Guideline benützt werden kann oder auch als Grundlage für einen Entscheid einer allfälligen Kostenübernahme von LDCT Screening durch die OKP.</p>	Keine Änderung

Regelung einer allfälligen Kostenübernahme der LDCT dienen soll (z.B. i.R. kantonaler Programme, allenfalls KLV Art. 12d/e?).		
Mit den genannten Zielen wird die für die allfällige praktische Umsetzung eines LDCT-Screenings relevante Frage nach der sinnvollen Wiederholungsfrequenz bei negativen Befunden nicht adressiert.	Das Intervall zwischen LDCT-Untersuchungen wird, soweit das möglich ist, mittels Subgruppen-Analysen untersucht (siehe S. 12 subgroup analyses: single versus multiple screening).	Keine Änderung

## PICO-Question

### Haben Sie Bemerkungen zu der im Bericht formulierten «PICO-Question»?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
Es sollte spezifiziert werden, was unter «usual care» zu verstehen ist. Üblicherweise und speziell bei dieser Thematik im Schweizer Kontext wäre der Komparator zu einem Screening «kein Screening». Der Komparator «chest X-ray» ist im Rahmen einer NMA hingegen sinnvoll.	Usual care bedeutet, dass keine Screening-Einladung erfolgt. «Usual care» ist kontext-spezifisch und dies wird bei den Diskussionen im Expertengremium bei der Übertragbarkeit von Studienresultaten in die Schweiz zu diskutieren sein.	Keine Änderung
Wir sehen nicht, weshalb zu diesem Thema weitere vertiefte, eigene Erwägungen angestellt werden sollten: Diese Frage erscheint uns ausreichend und schon vor Jahren geklärt. Wir schlagen Ihnen vor zu bedenken, dass mit der wachsenden Zahl weiterer Erhebungen der Vorwurf erhoben werden könnte, die mit der vorliegenden Angelegenheit Betrauten ergingen sich zu lange und auf kostspielige Weise in bereits andernorts angestellten Erwägungen, obwohl nun die Zeit des Handels gekommen sei.	Siehe unsere Antwort zu dieser Frage unter dem Punkt oben «Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen?»	Keine Änderung
<b>Population</b>	Wir möchten die Definition der Population für die Literatursuche nicht zu sehr einschränken, damit wir alle relevanten Studien	Keine Änderung

<p>«Any asymptomatic adult population (<math>\geq 18</math> years) at high risk of lung cancer due to smoking will be eligible.» Wir fragen uns, welches bei der Beschreibung der Patientengruppe für das HTA der Nutzen des Einschlusses von Personen ab 18 Jahren ist.</p>	<p>einschliessen können. Die HTA Auswertung wird sich ziemlich sicher auf Personen über 40 Jahre oder sehr starke RaucherInnen beziehen.</p>	
<p>In relation to <b>clinical effectiveness</b>, the analysis – including the network meta-analysis – will be challenged by the variation between the different RCTs (including difference in patient follow-up after the trials). It is critical that the evaluation appropriately addresses these challenges and focuses on the highest-quality evidence.</p>	<p>Thank you for this comment. We will address the effect of study methodology and quality on the results.</p>	No change
<p>In relation to the <b>inclusion criteria</b> for the population, it is not clear how being at high risk of lung cancer is defined.</p>	<p>Studies evaluating the effectiveness of LDCT lung cancer screening defined target population differently. To avoid excluding relevant studies we chose not to define the population too specifically. We will then with subgroup analysis evaluate the effect of population characteristics on the effectiveness of LDCT screening.</p>	No change
<p>We further propose to set the age requirement to an age well above 18 years.</p>	<p>We decided not to define the study population too strictly to avoid missing relevant studies (see comment above).</p>	No change
<p><u>Population</u>: Es fehlen Angaben und Kriterien zur Eingrenzung der Population bzgl. dem Risiko auf «high risk of lung cancer». Ohne klarere Eingrenzung können die offenen <b>Einschlusskriterien</b> ohne Präzisierung oder Eingrenzung potenziell zu einer hohen <b>Heterogenität</b> der einbezogenen Studien mit letztendlich fehlender oder <b>ungenügender Aussagekraft</b> (Qualität der Evidenz) führen. Dabei können sich beispielsweise der Einbezug von früheren Rauchern ohne Präzisierung (z.B. Zeitpunkt des Rauchstopps, Dauer und Menge des Rauchens etc.) sowie die fehlende Präzisierung bzw. Eingrenzung der Raucher (z.B. Dauer, Menge etc.) aber</p>	<p>Asymptomatisch heisst, dass eine Person nicht wegen Symptomen wie z.B. Husten, eine LDCT-Untersuchung bekommt. Die Einschlusskriterien bezüglich Population wurden absichtlich nicht zu präzise definiert, um zu vermeiden, dass relevante Studien nicht eingeschlossen werden können. Es stimmt, dass diese Vorgehensweise zu einer gewissen Heterogenität der Studien führen wird. Allerdings kann die Heterogenität mittels Subgruppen-Analyse untersucht werden und somit wird die Qualität der Evidenz nicht darunter leiden.</p>	Keine Änderung

<p>auch die fehlende altersmässige Begrenzung negativ auswirken. Die Einschränkung der Population auf «asymptomatic adult» ist ungenau und bei gleichzeitigem Fokus auf «high risk of lung cancer» in einem gewissen Sinne widersprüchlich. Sie muss präzisiert werden.</p>		
<p><b>Intervention:</b> Allenfalls könnte sich eine Restriktion auf Studien mit mehr als einem Screening und einem definierten diagnostischen Vorgehen (inkl. Kriterien, diagnostic work-up) positiv auf die hohe Anzahl falsch positiver Resultate und die daraus hervorgehenden Folgen auswirken (z.B. diagnostische / therapeutische Interventionen, QoL etc.). Unterschiede bzgl. der diagnostischen Kriterien bzw. im diagnostic work-up (s.a. Fleischner Society Guideline Update 2017, nodules size and number etc.) können die Aussagekraft des HTA einschränken. Daher müssten diese präzisiert bzw. definiert werden.</p>	<p>Es wird untersucht, welche Auswirkungen ein einziges Screening versus multiple screening auf die Wirksamkeit und Risiken (z. B. falsch-positive Resultate oder Follow-up Untersuchungen) hat. Die Unterschiede in den diagnostischen Kriterien in den eingeschlossenen Studien werden extrahiert und ihre Auswirkung auf die Wirksamkeit wird auch mittels Subgruppen-Analysen untersucht (siehe Seite 12-13 vom scoping report).</p>	Keine Änderung

## Outcomes

### Sind alle wichtigen Outcomes (relevant für die Fragestellung und die Patienten) erwähnt?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
<p>Alle relevanten Outcomes sind erwähnt, allerdings würden wir den Outcome «quality of life» zu den important Outcomes zählen.</p>	<p>Quality of life wird zu den «important outcomes» gezählt.</p>	<p>Der Endpunkt QoL wurde den « important outcomes » zugefügt.</p>
<p>Is not Psychological distress (depression, anxiety, stress, other) partially the same as Quality of life?</p>	<p>No, it is not really the same. Psychological distress can affect QoL, but QoL is a much broader construct than psychological distress.</p>	<p>See above</p>



<p>Einige Outcomes bedürfen weiterer Definition resp. Operationalisierung. Eine Präzisierung wäre bereits im Rahmen des Scopes wünschenswert, um die Liste besser beurteilen zu können (siehe nächste Frage).</p>	<p>Es handelt sich hier erst um ein Studienprotokoll. Wenn man die Outcomes zu stark definiert resp. operationalisiert läuft man die Gefahr, dass man dann gewisse Studienresultate ausschliessen muss, da sie die ursprüngliche Definition nicht entsprechen.</p>	<p>Keine Änderung nötig.</p>
<p>Der Aspekt Overdiagnosis sollte für eine Empfehlung des EGF relevant sein. Deshalb sollte er in diesem HTA dezidiert untersucht werden (nicht nur Aussagen von Studienpublikationen dargestellt werden). Es sollte im Scope eine Definition und Operationalisierung dargelegt werden, die für das Assessment massgeblich sein soll.</p>	<p>Das ist schwierig, da Overdiagnosis in den Screening-Studien unterschiedlich definiert und untersucht wird. Unsere Idee ist es, die verschiedenen Definitionen von Überdiagnose in den Studien aufzulisten und dann separat auszuwerten. Eine qualitative Übersicht über die Aussagen zu Überdiagnosen soll erstellt und im Expertengremium besprochen werden.</p>	<p>Keine Änderung nötig.</p>
<p>Warum not important Outcomes nennen, wenn diese nicht extrahiert werden?</p>	<p>Damit es klar ist, dass man den Endpunkt nicht vergessen hat, sondern ihn in Erwägung gezogen hat und sich danach entschieden hat ihn nicht zu evaluieren.</p>	<p>Siehe auch oben QoL</p>
<p>Zudem ist die hier gemachte Annahme, dass der maindriver für QoL von den entdeckten Krebsfällen abhängt, nicht aber von all den Untersuchungen und Komplikationen aus Biopsien etc.) noch nicht überprüft worden und sollte im Scope deswegen nicht so dargestellt werden.</p>	<p>Es wird angenommen, dass die entdeckten Fälle und die falsch-positiven Resultate (welche dann zu weiteren Untersuchungen (wie z. B. Biopsie) führen können) den grössten Einfluss auf die Lebensqualität haben.</p>	<p>Siehe oben QoL</p>
<p>Le « Smoking cessation rate » est considéré comme un outcome important. Est-ce qu'il ne faudrait pas mentionner quelque part dans le document qu'une offre visant à cesser la consommation de tabac doit être intégrée dans l'offre de dépistage (ce qui sera le cas, normalement)? Sinon, on peut avoir l'impression que le fait d'arrêter de fumer est un outcome attendu par l'offre de dépistage elle-même.</p>	<p>Le rapport d'ETS a pour but d'évaluer les preuves générées par les études. La plupart des études évaluant l'efficacité du dépistage par LDCT ont intégré une intervention d'aide au sevrage du tabac. La nécessité d'offrir une intervention d'aide au sevrage du tabac peut être formulée dans les recommandations finales du groupe d'expert ou lors de la mise sur pied d'un programme.</p>	<p>Pas de changement.</p>
<p>Est-ce que les résultats, si possible, vont être traités/présentés selon une analyse « per protocol » et en « intention to screen » ?</p>	<p>L'analyse des résultats se fera principalement en intention de dépister. Les analyses per protocole ne sont pas définies de manière cohérente et ne sont d'autre part souvent pas publiée.</p>	<p>Pas de changement.</p>

<p>Wir sind der Ansicht, der Aufwand für diese Erhebungen oder Auswertungen sei strikte zu minimieren, weil nicht zu erwarten ist, dass sich in der Schweiz andere Erkenntnisse zeigen als in den Ländern, in denen diese Erhebungen bereits vorgenommen worden sind.</p>	<p>Siehe unsere Antwort oben unter dem Punkt «Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen?»</p>	
<p>Under important outcomes, incidental findings (i.e. diagnosis of any other diseases than lung cancer) should be included.</p>	<p>Incidental findings would be nice to have but are probably inconsistently defined and reported in the available studies. Therefore, the HTA focuses on «number of follow-up investigations (invasive and non-invasive)».</p>	<p>No change</p>
<p>The number of false-positive scans needs to be extracted with care as to the definition of a false-positive (discussed further below) – care should be taken to distinguish from indeterminate results, or to note where no such finding was allowed for in the protocol (which will inflate the reported “false-positive” rate).</p>	<p>The definition of a false-positive result in the different studies will be extracted as well as the definition of indeterminate results.</p>	<p>The definition of false-positive resp. indeterminate scans of the trials will be extracted.</p>
<p>Ein Follow-up von lediglich mindestens 5 Jahren ist im Hinblick auf die Mortalität (LuCa, all cause) möglicherweise zu kurz. Je nach Literatur beginnt die Abnahme der Karzinom bedingte Mortalität erst nach 5-6 Jahren (ITALUNG). Allenfalls müssten für einen längeren Follow-up auch Beobachtungsstudien berücksichtigt werden.</p>	<p>Ein längeres Follow-up als 5 Jahre ist wünschenswert, aber es werden auch Studien eingeschlossen welche Resultate nach «nur» 5 Jahre-Follow-up evaluiert habe. Es werden nur randomisierte und quasi-randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Ergänzend zum Staging / Grading könnte auch die Histologie von Bedeutung sein: Beispielsweise wird die unterschiedliche HR der LuCa-Mortalität von Frauen im Zusammenhang mit einem höheren Anteil der Adeno-Ca diskutiert (Becker et al., 2019).</p>	<p>Vielen Dank für den Vorschlag.  Antwort Scoping Team: Trials do not report lung cancer related mortality by cancer type. Besides, analysis of cancer type (histology) related mortality would require individual patient data and hence cannot be assessed. However, the type of cancers in screening and control groups will be extracted.</p>	<p>A sentence was included in the scope in Chapter 3.3.4.</p>

<p>Aus dem Kommentar wird nicht klar, warum der Psychological distress nicht aber die QoL als important outcome einbezogen wird. Es stellt sich die Frage, ob nicht auch die QoL bzw. die QALY als Outcome miteinbezogen werden müssten. Bei der «Health economic evaluation» mit dem «MISCAN model» finden die QALY im Zusammenhang mit der Ermittlung der ICER ebenfalls Berücksichtigung.</p>	<p>Diese Frage wurde an das Scoping Team weitergeleitet. Antwort Scoping Team: - QALYs are usually calculated by multiplying years of life with utility values (representing the QoL). QoL has been assessed in the NELSON trial using the 12-item Short Form (SF-12) and the EuroQoL Questionnaire, EQ-5D. Ideally, we would like to directly implement the QoL-results of the NELSON trial in the new model. If not possible, utility values will be extracted from the published literature.</p>	<p>Siehe oben.</p>
<p>Ergänzend sollen auch weitere Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sowie gleichzeitig durchgeführte Raucherentwöhnungsprogramme berücksichtigt werden.</p>	<p>Gleichzeitig durchgeführte Raucherentwöhnungsprogramme werden erfasst und bei der Diskussion der Resultate berücksichtigt. Weitere Risikofaktoren (z. B. berufliche Exposition) werden nicht erfasst.</p>	<p>This information was added in Chapter 3.3.4.</p>

### Soll die Outcome-Liste ergänzt/modifiziert werden? Und wenn ja, wie?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
<p><b>Erwünschte Präzisierungen</b> Was ist unter “scan” im Zusammenhang mit den critical/important Outcomes zu verstehen.</p>	<p>Unter “scan” wird low-dose CT scan verstanden.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Hier wäre generell zu definieren, welche Untersuchungen zum Screeningtest gehören und ab wann dieser als positiv oder inkonklusiv zu werten ist (d. h. Abklärungsuntersuchungen nach sich zieht).</p>	<p>Es wird nicht a priori definiert, wann eine LDCT-Untersuchung positiv oder negativ ist, da in den Studien z. T. unterschiedliche Kriterien eingesetzt worden sind. Die Kriterien für eine positive Untersuchung werden in den eingeschlossenen Studien extrahiert und bei der Evaluation der Resultate berücksichtigt (z.B. 2D-Evaluation der Befunde im NLST und 3D-Evaluation der Befunde im NELSON trial).</p>	<p>Keine Änderung</p>

<p>Zumindest beim NELSON-Trial scheint der Screening-Test ja auch follow-up LDCT-Scans bei primär unklaren Befunden zu beinhalten. Es sollte eine Definition/Terminologie für den Screening-Test gewählt werden, die eine Vergleichbarkeit über verschiedene Studien erlaubt.</p>	<p>Die Vergleichbarkeit wird möglich sein indem Subgruppen Analysen gemacht werden mit den Studien welche die gleiche Definition für ein positives Resultat benützen (z. B. separate Analyse der Resultate vom NLST und von den europäischen Studien, welche ähnliche Kriterien benützt haben)</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Wie sollen die Überdiagnosen betrachtet werden (Definition und Operationalisierung für eine Abschätzung anhand der Studiendaten)?</p>	<p>Siehe oben beim Punkt 4</p>	
<p>Was wird unter «follow-up investigations» verstanden? Im grauen Kasten wird der Begriff im Zusammenhang mit «burden of treatment» gebracht. Nach unserem Verständnis wäre in Bezug auf das Screening darunter aber nur weiterführende Diagnostik bei positivem Screeningtest zu verstehen (Abklärungsuntersuchungen).</p>	<p>Unter follow-up investigation verstehen wir die weiterführende Diagnostik (nach einem positiven oder unklaren Befund). Sie haben recht, es handelt sich demnach nicht um “burden of treatment” sondern um “burden of screening”.</p> <p>Der Begriff wird im Scoping-Bericht nicht verwendet.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>What is the difference between number of follow-up investigations and “Number of false-positive scans with invasive procedures (e.g. fine-needle biopsy, bronchoscopy or surgery)” or “Number of indeterminate scans/number of follow-up assessment with LDCT”</p>	<p>Thank you for your comment. These three outcomes need clarification by the scoping team.</p>	<p>See revision of Chapter 3.3.2.4</p>
<p>Number of false-positive scans with complications: How will complications be defined?</p>	<p>Again here, the definition will be different among the various studies. The definition of complications will be recorded and considered when evaluating the results.</p>	<p>See revision of Chapter 3.3.2.4</p>
<p><b>Vorschläge für Modifikationen</b> Bei den Outcomes jeweils von false-positive “Screeningtest” anstatt «Scan» sprechen?</p>	<p>Wir denken der Begriff «scan» ist passend für das Lungenkrebs-Screening mit LDCT.</p>	
<p>Zu den detektierten Krebsen sollte neben Anzahl und Stadium auch der histologische Subtyp erfasst werden (relevant zur Einschätzung betreffend Overdiagnosis und differenzierte Therapie</p>	<p>Vielen Dank für den Vorschlag.</p>	<p>Siehe oben.</p>

<p><b>Sonstige Anmerkungen</b> Im Zusammenhang mit dem Outcome «smoking cessation rate» wäre es wichtig, die für diesen Endpunkt relevanten Studiencharakteristika systematisch zu extrahieren</p>	<p>Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien werden systematisch erfasst.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Zu bedenken ist beim Outcome «smoking assessment» zudem der mögliche Bias durch soziale Erwünschtheit, insbesondere wenn Befragungen anstelle von laboranalytischen Methoden (Cotinin-Messungen in Urin oder via Blutentnahme) gewählt werden.</p>	<p>Wir sind uns bewusst, dass es ein social desirability bias geben kann bei der Erfassung vom Endpunkt “self-reported smoking cessation” in einer Studie.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Wie von Guido vorgeschlagen, könnte man die Raucherentwöhnungsrate noch mit aufnehmen.</p>	<p>Dieses Outcome ist bereits bei den «important outcomes» dabei.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>La prise en charge du patient &amp; clarté des informations fournies</p>	<p>La prise en charge est incluse dans les outcomes: nb and type of lung cancer treatment. La clarté des informations sera discutée dans la partie éthique “informed consent/shared decision making”.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>la prise en charge du patient avec résultat positif (vrai ou faux)</p>	<p>Voir réponse ci-dessus.</p>	
<p>Pour les vrais positifs, quelles sont les interventions, mesures prises ? Quelle est le résultat de l'intervention en terme de survie ?</p>	<p>Voir réponse ci-dessus: nb and type of lung cancer treatment. La survie lors d'un diagnostic de cancer par dépistage n'est utile pour évaluer le bénéfice d'un dépistage en raison de la présence de biais (lead and length time bias, and overdiagnosis).</p>	
<p>Total radiation dose received (given that not all diagnostic CT are LDCT)</p>	<p>We will see how to include radiation “impact” in the evaluation.</p>	<p>The issue of radiation dose will be discussed in the HTA by integrating results of existing literature.</p>
<p>Number of incidental findings requiring additional clinic visits, imaging procedures and/or invasive procedures</p>	<p>Incidental findings will be covered indirectly by the outcomes “nb of follow-up investigations”.</p>	<p>No change</p>

Acceptance of screening (i.e. number consenting to screening / number eligible for screening)	Yes, this will be integrated in the ethical part of the evaluation (acceptance of screening, adherence rate)	No change
«Critical outcomes: ... at least 5 years follow-up» – Wir gehen davon aus (siehe «at least»), dass Sie neben dem «5 years follow up» auch die Erkenntnisse (u.a. NLST, I-ELCAP) auswerten werden, die längere Follow-ups befolgen.	Ja, es heisst «mindestens 5 Jahre», d.h. dass die Studien mit längerem Follow-up auch eingeschlossen werden.	Keine Änderung
«Critical outcomes» und «Important outcomes» – Bitte beachten Sie unsere Ausführungen zum Thema «falsch positiv» unter «Allgemeine Bemerkungen».	Siehe Antwort unter «Allgemeine Bemerkungen»	
«Important outcomes: Smoking cessation rate»: Bitte beachten Sie unsere Erläuterungen unter «Ethical issues in screening modalities: ... smoking cessation».	Wurde gemacht.	
<b>All-cause mortality</b> The evaluation of all-cause mortality will be difficult as many of the studies were not designed and powered to show the impact on all-cause mortality (f. ex. NELSON). Consequently, the evaluation of all-cause mortality needs to be done very carefully, taking into account the diversity between the different studies included. Please see also comments on ethical considerations.	Thank you for your comment, we are aware of the issues in evaluating the impact on overall mortality.	No change
<b>False positive rates</b> A clear differentiation must be made between false positive rates and false discovery rates, and a clear definition of both is required to ensure joint understanding and, if done later by other stakeholders, appropriate comparisons to screening programmes in other cancer types. Our proposed definitions are as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>The false positive rate is defined as the number of false positives as a proportion of the total number of screening examinations conducted (Le et al 2016)</li> </ul>	Thank you for your suggestions. We will be able to calculate the positive predictive value which is the ratio of all “true positives” over all positive screenings. We think the positive predictive value is more useful than false “discovery” rate.	See above our response to the definition of false-positive.

<ul style="list-style-type: none"> <li>The false discovery rate is defined as the ratio of the number of false positive results to the number of total positive test results (Partnership for Assessment and Accreditation of Scientific Practice 2016)</li> </ul>		
<p>Furthermore, an explanation and differentiation in terms of the different follow-up steps implemented for a false discovery scan versus a false positive scan is then required. The draft scoping report references a false positive rate for NLST of 96.4%. With the proposed definitions as described above, this would not be the false positive rate but the false discovery rate. The false positive rate was 23.3% across all three screening rounds (Aberle et al 2011).</p>	See comment above	No change
<p>Further, it should be noted in the HTA report that the management protocol for positive or unclear scans applied in the NLST is now outdated and does not reflect current clinical practice. With the implementation of LUNG-RADS and other lung nodule management protocols, the false positive rates have declined (Pinsky et al 2018). For example, in NELSON, based on the above suggested definitions, the false positive rate was 1.2 percent and the false discovery rate 56.5 percent.</p>	<p>Yes, this will be discussed in the HTA. The scoping report is only a protocol for the HTA. Transferability of the HTA results to the current situation in Switzerland will be an issue for the appraisal part.</p>	No change
<p><b>Lung cancer stage at discovery</b> It should be considered that with continuous screening implemented over many years, cancer will be increasingly diagnosed at earlier stages. This will lead to a better prognosis and better health outcomes for those individuals identified through the screening programme. The 5-year survival rates for NSCLC in 2016, based on the IASLC Lung Cancer Staging Project, were 76% in stage 1, 57% in stage 2, 25% in stage 3 and 5% in stage 4 (The IASLC Lung Cancer Staging Project 2016).</p>	Lung cancer stage is one of the important outcomes that will be extracted in the studies.	No change

## Health economic evaluation

Haben Sie Kommentare zur geplanten «Health economic evaluation»?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
<p>On page 24 it is described that “The improvement of the model will consist in implementing QALY estimates in the model and, if possible, potential effects of smoking cessation programs.” How will the Q in QALYs be estimated if not extracted as described in the PICO-&gt; Outcomes?</p>	<p>Thank you for your comment. We will ask the scoping team to better describe how QALY will be assessed.</p> <p>Answer Scoping Team: QALYs are usually calculated by multiplying years of life with utility values (representing the QoL). QoL has been assessed in the NELSON trial using the 12-item Short Form (SF-12) and the EuroQol Questionnaire, EQ-5D. Ideally, we would like to directly implement the QoL-results of the NELSON trial in the new model. If not possible, utility values will be extracted from the published literature.</p>	<p>See above.</p>
<p>Je trouve qu’une courte argumentation pour le choix de la perspective (4.4.4) serait utile. Est-ce que la perspective proposée est la seule à prendre en considération ?</p>	<p>Nous demanderons à l’équipe d’évaluation de justifier la perspective d’évaluation dans le rapport de scoping.</p>	<p>The main analyses will be performed from a third-party payer perspective, see Chapter 4.4.4. A societal perspective will be added only if possible. In any case the potential effects of screening on indirect costs will be discussed.</p>
<p>4.4.3 : Il est question de « different LDCT screening strategies ». Qu’est-ce qui est entendu par là ? Il pourrait être utile de mentionner quelques exemples pour savoir le « range » des stratégies prises en considération (programme géré par un hôpital vs programme cantonal, par exemple).</p>	<p>Actuellement, la majorité des études ayant évalué le dépistage par LDCT n’a pas évalué de programme organisé mais une intervention dans le cadre d’une étude (essai contrôlé randomisé). Nous entendons par « different LDCT screening strategies » les différences quant à la fréquence des CT-scan ou quant à l’intervalle choisi ainsi que le processus de suivi après un examen positif.</p>	<p>Pas de changement.</p>



<p>I am surprised by the little mention in the protocol and in the Tomonaga 2018 article about costs associated with the investigation of incidental findings. This is a major concern for general practitioners considering lung cancer screening for their patients.</p>	<p>Thank you for your comment, we will ask the scoping team.</p> <p>Scoping Team: Incidental findings are basically covered by the outcome of overdiagnosis (important outcome listed in Chapter 3.2.2.4), i.e. the number of cases that are identified by screening, which in the absence of screening would not have come to medical attention and would not have resulted in additional diagnostic work-up procedures.</p>	
<p>In die «Health economic evaluation» sind auch Selbstzahlerprogramme einzuschliessen. Bitte beachten Sie unsere Ausführungen zur Frage der Kostenübernahme unter «Aims of the Health Technology Assessment, Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen?».</p>	<p>Siehe Antwort unter dem Punkt «Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen».</p>	
<p>We welcome the potential collaboration with the Erasmus Medical Center in Rotterdam as well as the intention to undertake the cost-effectiveness analysis on the basis of the existing MISCAN model.</p>	<p>Thank you for your comment</p>	
<p><b>Cost-benefit and budget impact analysis &amp; perspective</b> We would recommend to include a discussion of the reasons and implications for the cost perspective chosen for the economic evaluation.</p> <p>For a public health programme like lung cancer screening, possibly even two analyses should be done: one from the perspective of the obligatory health insurance (or healthcare system) and one from a societal perspective. As a matter of fact, the US Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine recommends to perform analyses from two reference case perspectives (Sanders et al 2016). In any case, a clear overview of the scope of the chosen cost perspective(s), and as such the included and excluded costs, should be given.</p>	<p>Thank you for the suggestion. We will discuss the perspective of the evaluation with the scoping team and include a discussion of the implications of this choice.</p>	<p>The main analyses will be performed from a third-party payer perspective, see Chapter 4.4.4. A societal perspective will be used only if possible. In any case the potential effect of screening on indirect costs will be discussed.</p>

<p>We fully support and emphasize the importance of updating Swiss input parameters for the MISCAN model. As standard of care has progressed rapidly in recent years, this should also include an update on the standard of care for the treatment of lung cancer and most recent survival data.</p>	<p>The MISCAN model will be updated with the most recent swiss survival data.</p>	<p>No change</p>
<p><b>Budget impact analysis</b> The base case for the budget impact analysis should be built on reasonable and realistic assumptions. For example, a 100% attendance rate in the base case of the analysis appears to be overly optimistic in relation to attendance rates. In determining a realistic attendance rate for the base case, one should also consider that attendance rates will vary depending on the method of recruitment and that most likely they will vary over time in different regions, depending on the timing, type and location of recruitment.</p>	<p>In the sensitivity analyses the attendance rates will be assumed to be much lower (35%, 50% and 65%).</p>	<p>No change</p>
<p>Die Beschreibung der «Health economic evaluation» scheint soweit beurteilbar plausibel und nachvollziehbar.</p>		
<p>Die Verwendung des «MISCAN model» bzw. dessen Update scheint grundsätzlich plausibel, wobei das Modell und seine Eignung für die spezifische Fragestellung ohne nähere Angaben dazu nicht beurteilt werden kann. Die fehlende Transparenz des Modells ist aus wissenschaftlicher Sicht zu bedauern. Es können sich dadurch Probleme bei der Akzeptanz der Resultate ergeben. Die Zusammenarbeit mit Prof. Harry de Koning ist sinnvoll.</p>	<p>Die mangelnde Transparenz des MISCAN Modells ist dem scoping Team bewusst und wird auch im Rahmen der Diskussionen zum HTA berücksichtigt.</p> <p>Answer Scoping Team: The MISCAN model is one of the six CISNET lung cancer models that have been developed for the National Cancer Institute in the US.</p> <p>The profiles of these model have been described (<a href="https://cisnet.cancer.gov/lung/profiles.html">https://cisnet.cancer.gov/lung/profiles.html</a>), and the structure/results have been compared (Meza R, ten Haaf K, Kong CY, et al. Comparative analysis of 5 lung cancer natural history and screening models that reproduce outcomes of the NLST and</p>	<p>See revision in Chapter 4.4.2. No change in the document.</p>

	<p>PLCO trials. <i>Cancer</i>. 2014;120(11):1713–1724. doi:10.1002/cncr.28623</p> <p>McMahon PM, Hazelton WD, Kimmel M, Clarke LD. Chapter 13: CISNET lung models: comparison of model assumptions and model structures. <i>Risk Anal</i>. 2012)</p> <p>It is true that the MISCAN modelling codes have not been published. However, it is questionable to talk about a lack of transparency (otherwise most of the published literature could be judged as “non-transparent”).</p>	
Die Kosten von allfälligen wiederholten Screenings müssen ebenfalls berücksichtigt werden	Das wird im Rahmen von verschiedenen Szenarien mit verschiedenen Screening-intervallen im MISCAN berücksichtigt werden.	Keine Änderungen

## Ethical considerations / Ethical issues

### Welche zentralen Fragen sollten im ethischen Teil der Evaluation behandelt werden?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
<b>Vorbemerkung: Die hier aufgeworfenen Fragen und Punkte werden gesammelt für die spätere Bearbeitung (möglicherweise in einem Workshop oder in einer Fokusgruppe).</b>		
Public perspectives on justice – should those suffering from ‘self-inflicted’ disease be allocated resources funded by whole population? (particularly given cost-effectiveness questions). This unfortunately prevalent view among the Swiss population needs to be addressed in a constructive way if public support for a screening program is to be sought (and if you want to finance it via OKP you will need public support)	This is an important ethical issue that will be evaluated in the HTA. The ethical issues will be first evaluated by literature search and if there is not sufficient information, additional data will be generated with other methods such as workshops or focus groups.	We are well aware of the negative connotation of the term “self-inflicted”, therefore it was put into quotation marks. However, see revision in Table 5.

<p>Population: «Any asymptomatic adult population (≥18 years) at high risk of lung cancer due to smoking...» according to scope would include passive-smokers and occupational exposure? Definition of high risk?</p>	<p>No, in this evaluation high-risk population are smokers and former smokers. Passive smokers have a higher risk for lung cancer, but this risk is lower than for active smokers. Further, we are not aware of studies evaluating LDCT screening that includes individuals exposed to second-hand smoke exposure. Some occupational exposures, such as exposure to asbestos, increase lung cancer risk. However, this HTA has the aim to evaluate the effectiveness of LDCT screening among smokers and former smokers and the evaluation of occupational exposure would be part of another evaluation.</p>	<p>No change</p>
<p>Secondary “Issues in recruitment to screening – ‘reluctant’ patient population, stigmatisation”. Seems important for the individual ethical aspects.</p>	<p>We agree, these issues seem important and will be evaluated.</p>	<p>No change</p>
<p>Stellenwert von Rauchentwöhnung vs. Früherkennung: hier sind insbesondere die opportunity costs zu berücksichtigen (Rauchstopp-Programme wirken nicht nur auf Lungenkrebs, sondern auch auf die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen, COPD etc., die eine höhere Morbidität und Kosten aufweisen als Lungenkrebs).</p>	<p>The cost-effectiveness of smoking cessation intervention compared to the cost-effectiveness of lung cancer screening will be discussed in the ethical part.</p>	<p>No change</p>
<p>Darf ein Screeningprogramm mit einem Zwang zur Teilnahme an einer Rauchentwöhnungs-massnahme verbunden werden (Bedingung für die Kostenübernahme)?</p>	<p>In den meisten Studien wurde die Teilnahme am LDCT-Screening gekoppelt mit der Information und der Möglichkeit zur Teilnahme an einer Rauchentwöhnungsmassnahme. Ob es ethisch vertretbar ist, einen Raucher zu einer Rauchentwöhnungsintervention zu zwingen, kann im Rahmen dieser HTA nicht geklärt werden.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Welches Potenzial zur sozialen Diskriminierung resultiert aus einem spezifischen Screening-Programm? Insbesondere, da Rauchen bei Menschen mit niedrigerem sozio-ökonomischen Status häufiger ist und diese Menschen oft schwierig zu er-</p>	<p>Das ist eine Frage, welche bei einer eventuellen Implementierung eines LDCT Screeningsprogramms zu klären wäre. Aus den Erfahrungen aus den USA weiss man, dass “konventionelle” Programme, welche in Zentrumsspitaler angesiedelt sind eine</p>	<p>Keine Änderung</p>

reichen sind für Screening-Programme, sei es aus finanziellen, zeitlichen Gründen (frei nehmen von der Arbeit etc.) oder aufgrund einer niedrigeren Health Literacy.	tiefe Teilnehmerate haben. Unkonventionelle und dezentralisierte Programme könnten dieses Problem möglicherweise zum Teil lösen (siehe <a href="#">Manchester Lung Health Checks</a> ).	
Welche ethischen Fragen stellen sich betreffend einer möglichen zeitlichen Begrenzung des Screenings (z.B. maximal x Runden pro Person) und eines maximalen Alters, bis zu dem die letzte Screening-Runde stattfinden würde?	Diese Frage ist interessant, allerdings geht sie über das Ziel dieser Evaluation. Ausserdem ist eine Begrenzung des Screeningalters zuerst eine Frage der Wirksamkeit (bis welches Alter ist ein Screening wirksam?) und der Kosten-Wirksamkeit bevor es zu einer ethischen Frage wird. Die cost-effectiveness Analysen werden voraussichtlich von einer limitierten Zahl Screeningrunden ausgehen.	Keine Änderung
Dans le point « Ethical issues in screening modalities: intervals, travel to hospital, radiation exposure, and smoking cessation. », (ou ailleurs), est-ce qu'il faudrait ajouter la question des éventuels coûts à charge des participant-e-s?	La liste des « ethical issues » n'est pas exhaustive et elle sera complétée sur la base de ce qui sera trouvé dans la littérature et éventuellement à l'aide d'un workshop ou focus group.	Pas de changement.
Est-ce que le thème de l'acceptabilité de la démarche de dépistage de la part des potentiel-le-s participant-e-s serait un thème à ajouter aux considérations éthiques ? En fonction de l'acceptabilité (ou pas), les réflexions sont différentes. Idem pour le taux de fidélisation.	Oui tout à fait, c'est un sujet qui sera discuté et qui figure déjà dans le tableau 5 (issues in recruitment to screening).	Pas de changement.
Est-ce que l'outcome « Quality of life » devrait être intégré dans les réflexions ? Dans plusieurs analyses économiques, il est question de QALY, ce qui signifie que des données sont à disposition à ce sujet.	Les quality-adjusted life years seront prises en compte dans la partie économique du rapport ETS.  Voir commentaires concernant QoL et QALY ci-dessus.	Pas de changement.
Je comprends le sens de la question "Public perspectives on justice – should those suffering from 'self-inflicted' disease be allocated resources funded by whole population? (particularly given cost-effectiveness questions).", mais je propose de réfléchir à une autre manière de formuler la problématique, ou d'ajouter d'autres exemples ou points d'observation relatifs à	Comme précisé auparavant, le rapport de scoping est un protocole pour élaborer une ETS. Une discussion élaborée sur les problématiques éthiques aura lieu dans le cadre de l'ETS.	Voir ci-dessus.

la question de la perception de la justice sociale, ou alors simplement ajouter « for example ».		
Concernant le formulaire de consentement, inclure aussi et insister sur le taux de faux positifs. Cela aura clairement un impact psychologique sur les participants et induira de la peur.	Cet aspect est déjà inclus dans le rapport de scoping (voir tableau 5: risk/benefit analysis..)	Pas de changement.
Die Verwendung der Daten für Forschungszwecke sollte auch thematisiert werden.	Das ist Implementationsfrage und nicht teil dessen was im Detail erarbeitet wird.	Keine Änderung
Il y a un taux de faux positif relativement élevé (>50% chez Nelson) de ce fait, le taux de rappel des participants sera aussi élevé pour les examens complémentaires.	La discussion de la problématique des tests faux-positifs sera incluse dans l'évaluation éthique (voir point 1)	Pas de changement.
Wo wird der Endpunkt des Screenings gesetzt (LDCT oder Nachfolgeuntersuchungen, Pathologie etc)?	Siehe Liste der definierten outcomes.	-
Kann man z.B. eine Franchisenbefreite Teilnahme an einen Rauchstopp binden?	Es ist ein interessanter Vorschlag, diese Idee wäre aber eher im Rahmen einer eventuellen Implementation eines Screeningsprogramms zu diskutieren. Franchisenbefreiung und mögliche Bedingungen wird evtl. Teil der ethischen Aspekte sein, aber definitive Entscheide diesbezüglich werden vom BAG getroffen.	Keine Änderung
I would specify informed consent / shared decision making. Shared decision making implies the possibility to discuss with a health professional and obtain help in decision-making	We will add "shared decision making" to informed consent and add incidental findings to the ethical issues that should be addressed.	This was added in Table 5.
Again, there is much concern among general practitioners about incidental findings. It is difficult to explain that incidental findings can be beneficial, but can also lead to overdiagnosis and harm.	See responses above.	This was added in Table 5.

<p>Balance of resources allocated to screening vs smoking cessation</p>	<p>Issues in ethical resource allocation will be addressed, we will specify to address the balance of resources allocated to screening versus smoking cessation.</p>	<p>No change</p>
<p>«Risk/benefit analysis from the perspective of the potentially screened person: ... false positives.» – Bitte beachten Sie unsere Ausführungen zum Thema «falsch positiv» unter «Allgemeine Bemerkungen».</p>	<p>Danke, unsere Antwort steht unter «Allgemeine Bemerkungen».</p>	
<p>«Ethical issues in screening modalities: ... <b>smoking cessation</b>» – Wenn Sie folgende Gedanken und Erkenntnisse aus der Praxis in Ihre Erwägungen einschliessen würden: Unseres Erachtens soll den Programmteilnehmern zu Beginn und im Verlaufe der Untersuchungsreihe deutlich gemacht werden, dass es empfehlenswert ist, sich vom Tabakkonsum zu befreien, und es soll ihnen Hilfe angeboten werden. Es ist allerdings sorgfältig darauf zu achten, dass der «Druck» nicht zu hoch ist, um die Teilnehmer nicht zu «vergrämen», und es ist den Teilnehmern klarzumachen, dass sie am Programm auch (weiter) teilnehmen dürfen und sollen, wenn es ihnen nicht gelingt, sich vom Rauchen zu befreien, wenn sie weiter rauchen oder wieder mit dem Rauchen beginnen.</p>	<p>Diese Thematik der Hilfe zur Rauchentwöhnung wird im ethischen Teil der Evaluation diskutiert.</p> <p>Danke für diesen Hinweis. Die Erkenntnisse aus der Praxis sind wichtig, falls es zu einem späteren Zeitpunkt in einem politischen Prozess zu einer Entscheidung für eine Umsetzung eines Screenings kommt.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>«Issues in ethical resource allocation: ...» – Bitte beachten Sie unsere Ausführungen zur Frage der Kostenübernahme unter «Aims of the Health Technology Assessment, Haben Sie Bemerkungen zu den formulierten Zielen?».</p>	<p>Danke, unsere Antwort steht unter «Allgemeine Bemerkungen».</p>	
<p>We consider the ethical issues proposed in the draft scoping report to be important issues. We further have the following comments. Ethical considerations – “Self-inflicted disease” The consideration of this element needs to look separately at the different subpopulations. A large number, if not the majority, of screening participants will be ex-smokers.</p>	<p>We agree that the ethical considerations may be different for current smokers and past smokers and that this should be discussed in the ethical part.</p>	<p>See above</p>

<p><b>Ethical considerations – socioeconomic differences</b> Equality considerations will need to be taken into account: the lung cancer screening target population tends to include a disproportionate share of individuals from lower socioeconomic groups as compared to the average population and as compared to the target population for other screening programmes (f. ex. breast cancer or colon cancer screening programmes).</p>	<p>We agree – access to care, in this case, access to screening is influenced by socioeconomic status. This issue should be discussed in the ethical part of the HTA. Not all important ethical issues were listed in the table 5, as this is not the goal of the scoping report.</p>	<p>No change</p>
<p><b>Ethical considerations – all-cause mortality</b> Consideration should also be given to how all-cause mortality will be taken into account in the HTA evaluation and further decision steps. Ethical questions in this regard are whether it would it be ethical to require data on all-case mortality before a screening programme is implemented, considering existing data on reduction in lung cancer mortality, and whether it would even be ethical to implement needed, large-scale trials with a comparator arm of no screening or chest x-ray.</p>	<p>All-cause mortality will be looked at in the clinical-effectiveness part and will not be the only decisive outcome. However, there is need for further discussion if reduction in lung-cancer mortality seems inconsistent with reduction in all-cause mortality. This ethical consideration is about the implementation of a screening program. The discussion of ethical issues of the implementation of a program is interesting, but it is beyond the scope of this HTA.</p>	<p>No change</p>
<p><b>Ethical consideration - definition of high-risk/eligible population</b> The definition of the eligible population for the screening programme and as such the definition of the high-risk population should also be discussed from an ethics perspective, as individuals with increased risk due to certain risk factors beyond age and smoking (for example history of respiratory diseases, previous malignancy, family history of lung cancer; exposure to asbestos; passive smoking) are possibly or likely to be excluded from the eligible screening population.</p>	<p>Absolutely, the definition of the eligible population should be carefully discussed. As mentioned above not all important ethical issues were listed in the table 5, as this is not the scope of the scoping report.</p>	<p>No change</p>



<p>Die vorgeschlagene Adressierung der aufgeführten ethischen Fragestellungen wird begrüsst.</p> <p>Aus Sicht der Kostenträger und insbesondere der sozialen Krankenversicherung kommt dem ethischen Aspekt der Gerechtigkeit sowie der Gleichbehandlung von Rauchern und Nicht-Rauchern eine besondere Bedeutung zu. Dies einerseits im Zusammenhang mit dem Rauchen als «freiwilliges» und bewusstes Risikoverhalten und andererseits dem Screening als präventive Leistung.</p>	<p>Vielen Dank für den Kommentar.</p>	
<p>Zudem stellt das in unterschiedlichen sozioökonomischen Gruppen und Schichten ungleich verteilte Risikoverhalten</p>	<p>Dieser ethische Aspekt wird diskutiert. Die Tabelle 5 ist nicht vollständig, sie wird mit Themen ergänzt, welche in den zwei ersten Teilen des HTA aufkommen werden</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>sowie das Präventionsparadox ein weiterer wichtiger Themenbereich dar, welcher in der ethischen Analyse ebenfalls berücksichtigt werden soll.</p>	<p>Dieses Thema könnte ebenfalls diskutiert werden. Vielen Dank für den Vorschlag.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Wir begrüßen insbesondere auch die vorgesehene Berücksichtigung des Einflusses von falsch positiven Resultaten. Hier sollte namentlich die Bedeutung für die Lebensqualität untersucht werden.</p>	<p>Siehe oben.</p>	

## Allgemeine Bemerkungen

### Sehen Sie allgemeinen Anpassungsbedarf?

Kommentar	Beurteilung	Entscheidung
The question arises if screening should only be for smokers or former smokers. Many non-smoking people are confronted with passive smoking. Should they not also be offered screening?	Please see our answer under Ethics	
Die Auswahl der Merkmale für Subgruppenanalysen sollte auch die gebräuchlichen Risikofaktoren berücksichtigen, die in relevanten Risk-Assessment-Tools verwendet werden. Idealerweise sollte der Bericht eine Aussage zu einer möglichen Risikostratifizierung als Kriterium für eine sinnvolle Screeningpopulation machen.	Subgruppen-Analysen sind geplant (siehe Seite 12-13). Es werden Subgruppen-Analysen gemacht mit den Populationscharakteristiken (Alter, Geschlecht, Raucheranamnese), Häufigkeit des Screenings und der Definition eines positiven Scans.	Keine Änderung
Im Zusammenhang mit der Zielsetzung sollte der Bericht auch eine Aussage betreffend sinnvolle Screening-Strategie und Rahmenbedingungen enthalten. Dies betrifft insbesondere Intervall, Beurteilung auf Basis z.B. Volumen und Verdopplungszeit vs Durchmesser, allfällige weitere Bedingungen eines erfolgreichen Screenings, sowie eine mögliche Altersbegrenzung.	Das sollte anhand der Resultate vom HTA möglich sein. Der HTA untersucht die Auswirkungen des Alters, des Screeningintervalls, der Kriterien für die Definition eines positiven Befundes auf die Wirksamkeit, resp. Kosten-Wirksamkeit des Screenings.	Keine Änderung
Die Aussage betreffend QoL auf S.9 "Low event rates for cancer detection or false-positives are very unlikely to result in a measurable difference for this outcome" bedarf allenfalls einer Überprüfung. Sind die zugrundeliegenden Annahmen genügend sicher? Siehe auch Kommentar zu Outcomes	Siehe Antwort oben zu QoL.	See above.
<b>Grundsätzliches I</b> Wir begrüßen diese schriftliche Erhebung und danken Ihnen, dass Sie den damit zusammenhängenden Aufwand betreiben.	Vielen Dank. Wir werden auf die eingegangenen Kommentare und Fragen antworten und das Dokument allen eingeladenen Stakeholdern zukommen lassen.	

<p>Die schriftliche Erhebung vereinfacht die Übermittlung präziser Stellungnahmen und deren lückenlose Verarbeitung. Wenn wir Sie bitten dürften, bei der Verarbeitung der Stellungnahmen das Vorgehen bei Vernehmlassung zu befolgen und somit den Vernehmlassungsteilnehmern die Zusammenstellung der Antworten mit den Angaben zu deren Urhebern zukommen zu lassen.</p>		
<p><b>Grundsätzliches II</b> Wir betrachten es als vorteilhaft, die bekannten Erkenntnisse auf die Schweiz zu übertragen, um darzustellen, welchen Nutzen die Lungenkrebsfrüherkennung in der Schweiz bringen dürfte, wir stellen uns aber nach den Erkenntnissen und Erfahrungen aus NLST und NELSON und I-ELCAP gegen vertiefte eigene Studienarbeiten, um «das Schweizer Setting besonders zu berücksichtigen». Unseres Erachtens ist jetzt die Zeit des Handelns gekommen.</p>	<p>Vielen Dank für Ihre Meinung. Auf diese Fragen wurde weiter oben bereits eingegangen.</p>	
<p><b>«Background»</b> In diesem Kapitel finden sich mehrere Fehler:</p> <p>“Several countries, including Switzerland, have not yet implemented such programs...”: Wir weisen zum wiederholten Mal darauf hin, dass diese Aussage inhaltlich und bezüglich Wirkung falsch ist. Es sollte mittlerweile jedem in dieser Angelegenheit Beschäftigten zu Wissen gekommen sein, dass es in der Schweiz das von der Stiftung für Lungendiagnostik betriebene gemeinnützige Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs® gibt, das, um Ihren Begriff zu verwenden, «in a real-world setting» arbeitet. Wir verstehen,</p>	<p>Wir werden den Abschnitt wie folgt anpassen: «Several countries, including Switzerland, have not yet implemented <b>population-based</b> programs.»</p>	<p>This sentence was accordingly revised.</p>

<p>dass es für Vertreter universitärer und anderer öffentlicher Institutionen schwer ist zu akzeptieren, dass eine private Institution ein Programm betreibt, aber derlei persönlichen Empfindungen ist in einer solchen Angelegenheit kein Raum zu gewähren, wenn man professionelle Massstäbe anlegt, denn auch private Programme betreiben gute Programme – zurzeit ist das einzige Programm zur Lungenkrebsfrüherkennung, das der Bevölkerung in der Schweiz zur Verfügung steht, ein privates Programm. Wenn Sie bitte die falsche Aussage korrigieren liessen und darauf achteten, dass dieser peinliche Fehler auch in Ihren Kreisen nicht ständig und wohl wider besseres Wissen wiederholt wird. Die ablehnende Haltung gewisser Personen und Institutionen gegenüber privatem Engagement ist der wohl gemeinsamen Sache höchst abträglich und wirft zudem ein schlechtes Licht auf die mit der Sache betrauten (de facto) öffentlichen Bediensteten.</p>		
<p>«For example, the NLST trial reported that a quarter of all LDCT scans were positive, thereof 96.4% were false-positives scans.» – Der (zu Recht) negativ konnotierte Begriff «falsch positiv» bedarf in diesem Zusammenhang einer Präzision und vor allem einer Anpassung an das von Ihnen erwähnte «real-world setting» – an Alltagsbedingungen: Es ist etabliert, dass sich in der hochauflösenden Computertomografie bei Personen ab 50 Jahren in bis zu 95 Prozent der Fälle irgendeine Veränderung zeigt. Diese bezüglich Lungenkrebsfrüherkennung als «positiv» zu bezeichnen, wäre falsch. Wird somit bei einer (ersten) LDCT-Untersuchung eine Veränderung erkannt, ist das grundsätzlich nicht ein «positiver», sondern ein «zu beobachtender» Befund: Dem Teilnehmer wird mitgeteilt, es sei eine Veränderung erkannt</p>	<p>Part of the HTA work will be to better understand important differences of the results of the US and European trial.</p>	<p>Keine Änderung</p>

<p>worden, für die es eine Vielzahl von Erklärungen gebe; die Verlaufskontrolle werde ergeben, ob sich eine Konfigurationsänderung oder Grössen- beziehungsweise Volumenänderung zeige. Sei das nicht der Fall, dürfe man von der Harmlosigkeit der Veränderung ausgehen. Dieses unseres Erachtens korrekte Vorgehen gegenüber Programmteilnehmern entspricht nicht der «real-world»-Definition von «falsch positiv». Ohne Gewebeprobe lässt sich nicht sagen, ob eine Veränderung bösartig ist, somit ist ohne Gewebeprobe kein «falsch positiver» Befund möglich. Der Begriff «falsch positiv» soll somit erst verwendet werden, wenn dem Teilnehmer beschieden worden ist, es sei eine krebsartige Veränderung erkannt worden, sich diese aber in einer späteren Untersuchung entgegen der vorherigen Annahme als harmlos erweist.</p>		
<p>«...whereas for early stages the five-year survival is up to 50 %.» – Nach den uns vorliegenden Informationen ist ein deutlich höherer als der von Ihnen genannte Anteil der Patienten, deren Lungenkrebs im Frühstadium erkannt und behandelt wurde, nach zehn Jahren noch immer krebsfrei – unter der Voraussetzung, dass die Früherkennung im Rahmen eines Programms erfolgt, das sicherstellt, dass die Untersuchungen korrekt durchgeführt, interpretiert und nachverfolgt und dass die entdeckten Fälle gemäss den aktuellen Richtlinien behandelt werden. Beachten Sie bitte N Engl J Med 2006; 355:1763–1771.</p>	<p>Die Überlebensrate hängt nicht nur vom Stadium ab, sondern auch davon, um welche Tumorart es sich handelt.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>«Preliminary results of the ... trial NELSON» – Nach unserem Wissen ist die o.e. Studie mittlerweile publiziert, und es liegen mittlerweile mehr als «preliminary results» vor.</p>	<p>Das stimmt, der scoping report wurde aber verfasst bevor diese Resultate veröffentlicht wurden.</p>	<p>See revisions in the scope.</p>

<p><b>Formulierung der Empfehlungen</b></p> <p>Wir sind der Ansicht, den jetzt zur Vernehmlassung eingeladenen Stakeholdern seien die Empfehlungen vor Verabschiedung und Publikation zur Stellungnahme vorzulegen.</p>	<p>Der Prozess der Formulierung der Empfehlung wurde bereits definiert. Es ist vorgesehen den Stakeholdern nach dem Assessment-Bericht noch einmal die Möglichkeit für eine Stellungnahme gegeben. Diese Rückmeldungen können vom Expertengremium beim Appraisal berücksichtigt werden.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>In general, we would recommend to discuss the proposed HTA scope with international experts, including experts on the implementation of lung cancer screening programmes. This would enable a ‘reality check’ and as such ensure that relevant aspects in relation to the implementation of such programmes are taken into account in the HTA assessment.</p> <p><b>References</b></p> <p>Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. <i>N Engl J Med.</i> 2011;365(5):395-409.</p> <p>Field JK, de Koning H, Oudkerk M, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. <i>ESMO Open</i> 2019;4:e000577.</p> <p>IASCL Lung Cancer Staging Project. <i>J Thorac Oncol.</i> 2016 Jan;11(1):39-51.</p> <p>Le MT, Mothersill CE, Seymour CB, McNeill FE. Is the false-positive rate in mammography in North America too high? <i>Br J Radiol</i> 2016; 89 (1065): 20160045.</p> <p>Partnership for Assessment and Accreditation of Scientific Practice. The False Discovery Rate (FDR) – an important</p>	<p>Thank you very much for the suggestion and the references. This HTA will evaluate the effectiveness of LDCT screening. Unfortunately, it is beyond the scope of this HTA to define the best modalities for the implementation of a program.</p>	<p>No change</p>

statistical concept. Partnership for Assessment and Accreditation of Scientific Practice, accessed on 24 March 2020, <https://paasp.net/the-false-discovery-rate-fdr-an-important-statistical-concept/>

Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making. *J Med Screen.* 2018 Jun;25(2):110-112.