



Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie

Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag: S19-02
Version: 1.0
Stand: 30.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.07.2019

Interne Auftragsnummer

S19-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 29.07.2019 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 22.07.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.08.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

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

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

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP).....	A 2
A.1.2 – Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Bildgebung e. V.....	A 7
A.1.3 – Siemens Healthcare GmbH.....	A 11

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Autorinnen und Autoren

- Reinmuth, Niels

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
PD Dr. Niels Reinmuth, Leiter Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, 82131 Gauting
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Bei den häufigsten Tumorinzidenzen (Mammakarzinome, kolorektale Karzinome und Prostatakarzinome) konnten erfolgreich Screeningprogramme etabliert werden, die deutlich zur Reduktion der Mortalität beigetragen haben. Für das Lungenkarzinom, die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung in Deutschland und Europa, ist dies trotz bekanntem und eindeutig klassifizierbarem Risikofaktor bisher nicht eingeführt worden. Die späte Diagnose ist mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit an einem Lungenkarzinom. Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist daher unumstritten.

Im US-amerikanischen National Lung Screening Trial (NLST) konnte bereits 2011 erstmals in einer großen randomisiert-kontrollierten Studie eine signifikante relative Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit um 20 % (absolute Risikoreduktion: 1,3 % vs. 1,7 %) bei Risikopersonen für ein Lungenkarzinom durch eine jährliche Niedrigdosis-Computertomographie Untersuchung (Low-Dose CT) gezeigt werden. Auf der Basis dieser Daten haben mehrere US-amerikanische Fachgesellschaften Empfehlungen für ein flächendeckendes Lungenkarzinom-Screening ausgesprochen (1).

Die aktuelle Bewertung durch den IQWiG und den G-BA stellt eine bedeutsame und notwendige Chance dar, die Bedeutung eines Lungenscreening-Programms aufgrund neuer, aktueller Daten neu zu bewerten und die Diagnose, Therapie und medizinische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinoms in Deutschland signifikant zu verbessern.

Um eine Bewertung zum aktuellen Stand der Erfahrungen vornehmen zu können, sollten aktuelle Publikationen bzw. jüngst vorgestellte, relevante Studien wie die NELSON und LUSI Studien mit berücksichtigt werden. Zudem sollten Erfahrungen (beispielsweise durch Publikationen oder Stellungnahmen externer Sachverständiger) bereits implementierter Screening-Programme wie aus den USA und dem Vereinigten Königreich mit in die Diskussion einfließen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.1.3	<u>Anmerkung:</u> Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Bewertung möglicher Schäden durch Screeningprogramme sollte die Erfahrung der jeweiligen Behandlungszentren mit berücksichtigt werden. Da Studien teilweise auch kleinere Zentren mit einschließen, die nachweislich höhere Komplikationsraten berichten, sollte eine Bewertung hier differenziert erfolgen.
4.1.4-4.1.8	<u>Anmerkung:</u> Es werden die Auswahlkriterien der zu berücksichtigenden Studien definiert. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Gerade um die Bedeutung eines Screeningprogramms für Deutsche Patienten besser evaluieren zu können, sollten die beiden wichtigsten Studien, die europäische (NELSON) bzw. Deutsche (LUSI) Patienten eingeschlossen haben, mit berücksichtigt werden. Die niederländisch-belgische NELSON Studie stellt die größte europäische Studie dar und wurde auf dem WCLC-Kongress im Herbst 2018 vorgestellt (2). Eine Originalpublikation ist kürzlich zu erwarten. In der LUSI Studie wurden ausschließlich Patienten aus Deutschland eingeschlossen. Diese wurde bereits vollständig publiziert (3).
4.3.3.	<u>Anmerkung:</u> Bewertung der Ergebnisse <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Innerhalb der RCTs und anderer Studien unterscheiden sich die definierten Einschlußkriterien wie auch die Definitionen positiver, intermediärer und negativer Befunde teilweise erheblich. Daher sollten die jeweils gewonnen Ergebnisse und die daraus abgeleiteten Algorithmen differenziert bewertet werden. Dies gilt insbesondere für die Zahl der zu erwartenden positiven, also weiter abklärungsbedürftigen Befunde.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- 1) Aberle, D.R., et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
- 2) De Koning HJ et al. (2018) Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised Controlled Population Based Trial. J Thorac Oncol 13 (Suppl) Abstr PL02.05

- 3) Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA et al. (2019) Lung cancer mortality reduction by LDCT screening - results from the randomised German LUSI trial. *Int J Cancer* 2019 Jun 4. doi: 10.1002/ijc.32486 (Epub ahead of print).

**A.1.2 – Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Bildgebung e. V.
(DRG)**

Autorinnen und Autoren

- Kauczor, Hans-Ulrich

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Kauczor, Hans-Ulrich; Prof. Dr. med.; Ärztlicher Direktor, Klinik für Diagnostische & Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Bildgebung e.V.**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anzustreben ist, das Lungenkrebscreening nach dem Stand des heutigen Wissens zu bewerten. Dabei stellen sicherlich die großen randomisiert kontrollierten Studien (RCT) eine gute Basis da. Es sollte jedoch Sorge getragen werden, dass auch die in Kürze zu erwartende Originalpublikation der RCT NELSON Studie noch mit in die Bewertung aufgenommen wird.

Für methodische und technologische Teilaspekte, wie z.B. die diagnostische Genauigkeit, Strahlendosisexposition, Methodik der Detektion und der Algorithmus zur Bewertung der Lungenrundherde sollten neuere Studien herangezogen werden. Da RCTs hier weder das Studiendesign der Wahl noch den Stand der Technik darstellen, sollte die Recherche hier auch andere Studientypen zu lassen.

Weiterhin sollten aktuelle Erfahrungsberichte bzw. Stellungnahmen externer Sachverständiger bereits implementierter Screening-Programme, z.B. aus den USA und dem Vereinigten Königreich, mit in die Bewertung einfließen.

Die Bewertung sogenannter positiver Befunde sollte analog zu anderen, bereits zugelassenen Screeningverfahren erfolgen. Die Definition positiver, „intermediate“ und negativer Befunde unterscheidet sich innerhalb der RCTs und anderer Studien deutlich. Daher sollte hier eine differenzierte Bewertung der Algorithmen und damit der Zahl der zu erwartenden positiven, also weiter abklärungsbedürftigen Befunde erfolgen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.1.3 (S.5)	<p><u>Anmerkung:</u> Als relevante Endpunkte werden hier u.a. Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen ergeben, genannt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zur Beurteilung der Bedeutung der Ergebnisse der Screeninguntersuchung ist die Definition sogenannter positiver, „intermediate“ und negativer Befunde und der damit verbundener Abklärungsalgorithmen im Detail zu prüfen und zu bewerten.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.1.4 (S.5)	<p><u>Anmerkung:</u> Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da RCTs einen langen Beobachtungsdauer aufweisen, sind die technologischen und methodologischen Aspekte des Studiendesigns zumeist mittlerweile überholt. Weiterhin sind für einzelne Aspekte RCTs nicht der adäquate Studientyp. Daher sollte die Bewertung dieser Endpunkte auch auf der Basis anderer Studientypen, die z.B. auf die Daten von RCTs zurückgreifen oder diese zur Simulation nutzen, bewertet werden.</p>
4.1.7 (S.6)	<p><u>Anmerkung:</u> E7, Vollpublikation verfügbar Die Ergebnisse der NELSON Studie als größte europäische Studie wurde im Herbst 2018 als Präsentation auf einem Kongress vorgestellt. Mit der Veröffentlichung einer Vollpublikation ist demnächst zu rechnen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse der NELSON Studie sollten unbedingt Berücksichtigung finden. So könnten die verantwortlichen Prüfärzte kontaktiert werden, um die gewünschten Daten vorab zur Verfügung zu stellen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.3 – Siemens Healthcare GmbH

Autorinnen und Autoren

- Hartung, André

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

André Hartung, Executive Vice President Computed Tomography, Siemens Healthcare GmbH

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation: Siemens Healthcare GmbH, Henkestr. 127. D-91052 Erlangen

als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
--

Siehe Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Siehe Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Siehe Anlage

Siemens Healthineers
Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

1. Einführung

Lungenkrebs fordert von allen Krebserkrankungen in Deutschland die meisten Todesopfer. Dies ist vor allem der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit zuzuschreiben, die ungeachtet aller therapeutischen Fortschritte in Deutschland weiterhin unter 20%¹ nach fünf Jahren liegt. Zu einem wesentlichen Teil ist das darauf zurückzuführen, dass über 70% der Diagnosen in den fortgeschrittenen Stadien (III/IV nach UICC) erfolgen, wenn die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Behandlung bereits sehr gering ist.¹ Dies liegt daran, dass Lungenkrebs in frühen Stadien wenig oder kaum Symptome verursacht und somit erst spät erkannt wird. Jährlich erkranken ca. 50.000 Menschen in Deutschland an Lungenkrebs, zunehmend auch Frauen.¹

Dennoch existiert bis heute kein systematisches Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs in Deutschland. Aus diesem Grund ist es sehr zur begrüßen, dass das IQWiG dieses Thema betrachtet.

2. Besonderheiten von Screeningprogrammen

Die Einführung von Screeningprogrammen unterscheidet sich in einigen Aspekten von anderen Entscheidungen in Gesundheitssystemen. Insbesondere hängt **der Erfolg und der Nutzen eines Screeningprogramms im besonderem Maße von der Umsetzung ab** – dazu zählen Aspekte wie die Mobilisierung der Zielgruppe, Motivation und Zusammenarbeit der verschiedenen Beteiligten (sektorübergreifend) und die Qualitätssicherung. Diese Parameter haben einen entscheidenden Einfluss, nicht für alle diese Aspekte sind aber RCTs verfügbar oder sinnvoll.

3. Studienauswahl

Eine Beschränkung randomisierter klinischer Studien beim Krebscreening liegt in der Größe und Dauer dieser Studien und im Studiendesign. Alle relevanten randomisierten Studien haben eine Dauer von mehr als 10 Jahren, da früher keine Mortalitätsdaten sinnvoll erhoben werden können. Daher bilden die verwendeten Technologien und Methoden den Stand zum Zeitpunkt des Studiendesigns ab, der heute bereits bis zu 20 Jahren zurückliegt. Seitdem wurden aber wesentliche Verbesserungen erreicht, sowohl bei der Auswertung der Untersuchungen, als auch bei der Technologie.

Bewertet werden sollte der Nutzen und Schaden eines Screeningprogramms nach heutigem Stand der Wissenschaft, nicht nach dem Stand von 1999 bis 2002, der den meisten RCTs zu Grunde liegt.^{2 3}

Der mögliche Schaden eines Screening-Programms ist eng mit der diagnostischen Genauigkeit des verwendeten Tests verknüpft – eine geringe Spezifität führt zu falsch-positiven oder nicht-eindeutigen Ergebnissen, welche weitere Tests erforderlich machen, eine zu geringe Sensitivität zu falsch negativen.⁴ Daher ist die diagnostische Genauigkeit der Niedrigdosis-CT bei der Erkennung von Lungenkrebs ein entscheidender Parameter, um den Nutzen und Schaden eines Screening-Programms zu bewerten. Obwohl RCTs die erste Wahl sind, um evidenzbasierte Aussagen zum Patientennutzen der Intervention (Senkung der Mortalität durch Lungenkrebscreening) zu treffen, **sind randomisierte Studien nicht**

immer das Mittel der Wahl, um Aussagen zur diagnostischen Genauigkeit zu treffen, sondern es kommen hier eher Beobachtungsstudien in Frage, z.B. Querschnittsstudien, Kohortenstudien oder ähnliche Formen. Auch die renommierte Cochrane Society empfiehlt hier andere Studientypen (Querschnittsstudien), die im aktuellen Berichtsplan ausgeschlossen würden.⁵ Daher wäre es sinnvoll, neuere Studien zur diagnostischen Genauigkeit der Niedrigdosis-Computertomographie zu berücksichtigen, wenn sie methodisch hochwertig sind, auch wenn es sich nicht um RCTs handelt.^{6 7 8 9} Hier können die Empfehlungen der Cochrane-Gesellschaft zur Beurteilung der Qualität herangezogen werden.⁵ Das betrifft auch den Einsatz neuer Technologien der automatisierten Bildauswertung.¹⁰

4. Patientenkollektiv, Zielgruppe und Umsetzung

Ein weiterer entscheidender Parameter ist die **möglichst gute Definition der Zielgruppe** – je höher die Inzidenz in der Zielgruppe, desto besser funktioniert ein Screening. Auch hier gibt es neuere Erkenntnisse als sie aus den verfügbaren großen RCTs abgeleitet werden können.¹¹

Da eine Reihe von Ländern bereits über **echte Erfahrungen mit Lungenkrebs-Screening in der Routineversorgung** verfügen (in Europa vor allem England, weltweit USA), halten wir es auch für sinnvoll, Erfahrungen und bereits erfolgte Bewertungen aus vergleichbaren Gesundheitssystemen zu berücksichtigen^{25 26 27}. Bei der Bewertung des Gebärmutterhalskrebscreenings ist das erfolgt – es wäre demnach gut begründbar hier analog zu verfahren. Als global tätiger Lieferant von CT-Systemen sind wir an diesen Programmen beteiligt und sehr gerne bereit, den Kontakt zu den Organisatoren herzustellen, um einen Erfahrungsaustausch zu ermöglichen.¹² Deutschland verfügt bereits heute über gut organisierte und erfolgreiche Screening-Programme für andere Krebsarten, so dass auch die Erfahrungen mit diesen herangezogen werden können, um zu bewerten, wie gut ein Lungenkrebscreening im deutschen Gesundheitssystem funktionieren würde.

Eine weitere Problematik liegt darin, dass in RCTs in der Regel wenige Screening-Runden durchgeführt werden und im Anschluss eine längere Periode folgt (Follow-Up), in der die Personen nur beobachtet werden. Das muss aus praktischen Gründen so sein, entspricht aber nicht der Realität eines Screeningprogramms, in dem fortlaufend jährlich untersucht wird. Die Folge ist, dass der positive Effekt des Screenings tendenziell unterschätzt wird, weil in der fünf bis sieben Jahre dauernden Follow-Up-Periode auch im Screening-Arm der Studie neue Krebsfälle auftreten, die dann erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, die aber in einem „echten“ Screeningprogramm mit fortlaufendem Screening bereits in einem früheren Stadium erkannt und entdeckt würden, woraus sich bessere Heilungschancen ergäben. RCTs unterschätzen quasi **„per design“ die positiven Effekte auf die Mortalität**¹³. Dazu liegen Daten von langfristigen Kohortenstudien vor (z. B. I-ELCAP), deren Design „echten“ Screeningprogrammen viel näher kommt, die aber im aktuellen Berichtsplan nicht berücksichtigt sind, da sie keine RCTs sind.¹⁴

5. Wirtschaftlichkeit

Ein weiterer Aspekt betrifft die **Wirtschaftlichkeit des Verfahrens**: Hier sind heute gesundheitsökonomische Analysen verfügbar, die Kosten und Nutzen eines Screeningprogramms in Deutschland betrachten. Wie für gesundheitsökonomische Studien üblich, basieren diese zwar auf RCTs, sind aber selbst keine RCTs.^{15 16}

Auch aus anderen Ländern liegen derartige Studien vor, die regelmäßig zum Schluss kommen, dass die Kosten eines Screening-Programms unter der lokalen „Willingness to pay“ liegen.^{17 18 19}

Speziell könnte es interessant sein, die Kosteneffektivität mit anderen Interventionen im Bereich Lungenkrebs zu vergleichen, z.B. Therapien in späten Phasen der Erkrankung.

6. Terminologie

In der Bewertung sollte eine **einheitliche Terminologie** bezüglich „negativ“, „kontrollbedürftig“ und „positiv“, bzw. „falsch positiv“ verwendet werden²⁰, die mit Bewertungen anderer, bereits existierender Screeningverfahren konsistent ist, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Grundsätzlich erzeugt jeder Screening-Test primär drei mögliche Arten von Befunden:

1. „Negativ“ und damit nicht besonders kontrollbedürftig, die Person wird im normalen Screeningzyklus wieder untersucht. Dies entspricht einer Pap 1 oder 2 (bzw CIN 1)²¹ beim Zervixkarzinom, BiRads²⁴ 1 oder 2 beim Mammakarzinom und LungRads 1 oder 2 beim Lungenkrebscreening gemäß den Leitlinien des American College of Radiology.²³
2. Kontrollbedürftig: Eine Kontrolle in einem kürzeren Abstand ist sinnvoll, dies wäre Pap 3 / CIN 2, BiRads 3 und LungRads 3 oder 4a
3. Hohes Risiko: Eine invasive Abklärung ist sinnvoll bzw. nötig. Dies wäre Pap 4, Bi_Rads 4/5 und Lung Rads 4B/4X.

Beispielweise kann im Zervixkarzinomscreening der Befund „Pap 3 / CIN 2“ einen kontrollbedürftigen Befund bezeichnen, der nach einigen Monaten einer Nachkontrolle bedarf.^{21 22} Die Entsprechung beim Lungenkarzinomscreening wäre LungRads 3 oder 4 nach der aktuellen LungRads-Klassifikation²³ (Rundherd mit 6-8 bzw 8-15 mm Durchmesser), der ebenfalls nur nach 3-6 Monaten kontrollbedürftig wäre. Dennoch werden solche Befunde in einigen Studien abweichend als „falsch positiv“ gewertet.² Hier empfehlen wir, dass sich das IQWiG daran orientiert, wie die Bezeichnungen bei anderen Screening-Verfahren, speziell dem Zervixkarzinom oder beim Brustkrebscreening²⁴, gewählt wurden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Aus unserer Sicht hat ein strukturiertes Lungenkrebscreening einen deutlichen Patientennutzen, da es geeignet ist, die Mortalität an Lungenkrebs wesentlich zu senken, besonders, und dies für eine Krankheit, bei der sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten 40 Jahren kaum verbessert hat. Die wesentlichen Kritikpunkte an den Ergebnissen der älteren Studien, z.B. die im NLST² ermittelte Rate an falsch-positiven, sind durch Weiterentwicklungen der Methodik längst adressiert.

7. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist es aus unserer Sicht sinnvoll und wünschenswert, dass:

- Das IQWiG bewertet, welchen Nutzen ein Lungenkrebscreening hätte, wenn es nach dem **heutigen Stand des Wissens** implementiert würde, und nicht nach dem Stand, der einem Studiendesign von vor rund 20 Jahren der großen RCTs entspricht (1999-2002).
- Dazu sollten für Teilaspekte (z.B. **diagnostische Genauigkeit des Testverfahrens**) **neuere Studien** herangezogen werden, auch solche, die keine RCTs, da für diese Aspekte RCTs nicht das Studiendesign der Wahl sind
- **Erfahrungen aus anderen Ländern**, in denen es bereits Screening gibt, sollten berücksichtigt werden^{25 26 27}
- **Der Nutzen sollte für ein reales Screeningprogramm** mit fortlaufenden, regelmäßigen (z. B. jährlichen) Untersuchungen beurteilt werden, nicht für das theoretische Setup, welches in den RCTs verwendet wurde (Beendigung des Screenings nach 3 oder 4 Untersuchungszyklen mit anschließendem Follow-Up ohne CT-Untersuchungen).¹³
- Die Einteilung „positiver“ Befunde sollte **konsistent mit anderen Screeningverfahren** gewählt werden, auch wenn in verschiedenen Studien die Begriffe „False positive“, „intermediate finding“ usw. unterschiedlich verwendet

werden. Hier sollte eine Vergleichbarkeit der Bewertung mit den Bewertungen anderer Screeningverfahren das Ziel sein.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
1; S2	<p><u>Anmerkung:</u> Hier wird das Problem der „falsch positiven“ erwähnt, mit Verweis auf die Leitlinie. Aus medizinischer Sicht ist aber ein kleiner Rundherd kein „falsch positiver“ (das würde voraussetzen, dass die Diagnose „Malignom“ fälschlich gestellt wurde), sondern ein abklärungsbedürftiger Befund (s.o.). Auch hat es seit dem Design der RCTs erhebliche Fortschritte bei der Methodik gegeben, die die Zahl dieser abklärungsbedürftigen Befunde deutlich verringern.</p> <p>Wesentliche Methode zur weiteren Abklärung eines Rundherds ist zunächst eine Follow-Up Untersuchung mit CT, um das Größenwachstum zu beurteilen. In einigen Studien wird auch die PET-CT verwendet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nomenklatur der Einteilung in „negativ“, „kontrollbedürftig“ und „erfordert invasive Abklärung“ sollte analog zur Einteilung bei anderen Screening-Verfahren (Zervixkarzinom, Brustkrebs) erfolgen (s.o.). • Zur Häufigkeit dieser Befunde und damit der diagnostischen Genauigkeit des Testverfahrens sollten neuere Studien hinzugezogen werden, auch wenn diese keine RCTs sind, da zu Fragen der diagnostischen Genauigkeit RCTs nicht die Methode der Wahl sind.^{6 7 8 9} • Als Untersuchungsmethode zur Abklärung eines auffälligen Befunds wird die wiederholte Computertomographie (Follow-Up CT nach 3-6 Monaten) eingefügt, wie in den meisten Studien angewandt
2; S3	<p><u>Anmerkung:</u> Hier sollte deutlich gemacht werden, dass ein Lungenkrebscreening betrachtet wird, wie es entsprechend dem Stand der medizinischen Wissenschaft heute (2019) implementiert würde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nutzenbewertung berücksichtigt den aktuellen Stand der Forschung und die Erfahrungen aus anderen Ländern (Speziell USA und England) • Zu Grunde gelegt wird ein Aufbau eines Screeningprogramms, wie es in der Realität umgesetzt würde und in Leitlinien empfohlen ist (z. B. jährliches Screening innerhalb eines Altersintervalls), statt des künstlichen Designs der RCTs (3 bzw. 4 Screeningrunde mit anschließendem Follow-Up ohne weiteres Screening). • Um die Unterschiede zwischen Studiensituation und „realem“ Screening zu beurteilen, werden andere Datenquellen herangezogen, z. B. Kohortenstudien, Registerdaten oder Erfahrungen in anderen Ländern
3; S4	<p><u>Anmerkung:</u> Hier sollten auch Sachverständige aus anderen Ländern angehört werden, die bereits über z. T. langjährige Erfahrungen mit</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>Lungenkrebscreening verfügen. Entsprechende Kontakte können wir gerne vermitteln.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es werden auch externe Sachverständige aus Ländern eingebunden, in denen bereits Lungenkrebscreening durchgeführt wird, z. B. USA und England.
4.1.4; S5	<p><u>Anmerkung:</u> Im Punkt 4.1.3 werden Konsequenzen aus falsch-positiven und falsch-negativen Befunden als Schaden bewertet. Die Häufigkeit solcher Befunde hängt aber von der diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) des eingesetzten Testverfahrens ab. Zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests sind RCTs nicht die Methode der Wahl. Zudem bilden die in den RCTs verwendeten diagnostischen Methoden den Stand zum Zeitpunkt des Studiendesigns ab, sind also mindestens 12 Jahre alt (meist von 1999 bis 2002) (Siehe Anmerkung zu Kapitel 1)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es werden zur Beurteilung der Relevanz und Häufigkeit falsch-positiver und falsch-negativer Diagnosen auch neuere Studien herangezogen, die keine RCTs sind, soweit diese methodisch hochwertig sind. Die Nutzenbewertung erfolgt unter der Annahme, dass ein Screeningprogramm mit Methoden nach heutigem Stand durchgeführt würde
4.1.4; S5	<p><u>Anmerkung:</u> Die Begriffe „Falsch-positiv“ und „falsch negativ“ werden in den verschiedenen Studien unterschiedlich verwendet (z.T. mit Bezug auf die Detektion von Rundherden im CT, z.T. mit Bezug auf die Diagnose „Lungenkrebs“). Hier sollte eine einheitliche Nomenklatur gewählt werden, die konsistent mit der Nomenklatur anderer Screeningprogramme ist (Brustkrebs, Zervixkarzinom) (siehe auch Anmerkung zu Kapitel 1)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • An Stelle von „Falsch positiv“ und „falsch negativ“ sollte eine klare Nomenklatur der Einteilung verwendet werden, z.B. „Negativ“, „Kontrollbedürftig“, „Invasive Abklärung erforderlich“.
4.2.2; S7	<p><u>Anmerkung:</u> Die Ergebnisse der NELSON-Studie²⁸ wurden im September 2018 auf einem Kongress öffentlich vorgestellt²⁹, die Studie ausgewertet, die vollständige Publikation ist aber noch nicht erfolgt. Bis die Studie nach der Veröffentlichung bei Medline gelistet ist, können noch einige Monate vergehen. Da die NELSON-Studie die größte Studie in Europa zum Thema ist, und die zweitgrößte weltweit, kommt Ihr besondere Bedeutung zu. Bei der Herstellung eines Kontakts zu den Organisatoren können wir gerne unterstützen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> • Da der NELSON-Studie als größter Studie in Europa besondere Bedeutung zukommt, sollen die Organisatoren kontaktiert und gebeten werden, die Daten zur Verfügung zu stellen.²⁹
4.3.5; S11	<p><u>Anmerkung:</u> Da die betrachteten RCTs aufgrund der notwendigen Dauer relativ alt sind, nicht mehr den aktuellen Stand der Methodik und Technik darstellen, und das Design von der Umsetzung eines echten Screenings abweicht (3 oder 4 Runden statt kontinuierliches Screening) erscheint es hier sinnvoll, auch eine Analyse durchzuführen, wie sich die Bewertung von Nutzen und Schaden ändert, wenn ein Screening gemäß dem aktuellen Erkenntnisstand durchgeführt wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wird eine Analyse bzw. Simulation durchgeführt, wie groß der Nutzen und Schaden eines Lungenkrebscreenings in Deutschland wäre, wenn dieses mit aktuellen Methoden und Techniken durchgeführt würde (Diagnostische Verfahren mit besserer Genauigkeit und geringerer Strahlenbelastung^{30 31}). Fragen der Wirtschaftlichkeit werden ebenfalls betrachtet.^{15 16}

Literaturverzeichnis

- ¹ Kraywinkel, K. and I. Schönfeld (2018). "Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland." Der Onkologe 24(12): 946-951.
- ² The National Lung Screening Trial Research Team (2011). "Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening." New England Journal of Medicine 365(5): 395-409.
- ³ Katki, H. A., et al. (2018). "Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening Performance of Nine Lung Cancer Risk Prediction Models." Ann Intern Med 169(1): 10-19.
- ⁴ Henschke, C. I., et al. (2016). "The importance of the regimen of screening in maximizing the benefit and minimizing the harms." Ann Transl Med 4(8): 153.
- ⁵ Cochrane Screening and Diagnostic Tests Methods Group (SDTM) "Cochrane Methods: Screening and Diagnostic Tests." from <https://methods.cochrane.org/sdt/>.
- ⁶ Yip, R., et al. (2014). "CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the national lung screening trial and international early lung cancer action program databases." Radiology 273(2): 591-596.
- ⁷ Pinsky, P. F., et al. (2015). "Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: A Retrospective Assessment." Ann Intern Med 162(7): 485-491.
- ⁸ Henschke, C. I., et al. (2013). "Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study." Ann Intern Med 158(4): 246-252.
- ⁹ MacMahon, H., et al. (2014). "Lung cancer screening: what is the effect of using a larger nodule threshold size to determine who is assigned to short-term CT follow-up?" Radiology 273(2): 326-327.
- ¹⁰ Ardila, D., et al. (2019). "End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography." Nat Med 25(6): 954-961.
- ¹¹ Kovalchik, S. A., et al. (2013). "Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death." N Engl J Med 369(3): 245-254.
- ¹² Baldwin, D. R., et al. (2017). "Low dose CT screening for lung cancer." BMJ 359: j5742.
- ¹³ Yankelevitz, D. F. and J. P. Smith (2013). "Understanding the core result of the National Lung Screening Trial." N Engl J Med 368(15): 1460-1461.

-
- ¹⁴ Henschke, C. I., et al. (2006). "Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening." N Engl J Med 355(17): 1763-1771.
- ¹⁵ Hofer, F., et al. (2018). "Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach." Lung Cancer 124: 189-198. – Die Erstellung dieser Studie wurde von Siemens finanziell unterstützt.
- ¹⁶ Treskova, M., et al. (2017). "Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting." BMC Med 15(1): 162.
- ¹⁷ Field, J. K., et al. (2015). "UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening." Thorax.
- ¹⁸ Pedersen, J. H. and J. B. Sorensen (2015). "Long-term Oncologic and financial implications of lung cancer screening." Thorac Surg Clin 25(2): 223-229.
- ¹⁹ Shmueli, A., et al. (2013). "Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience." Value Health 16(6): 922-931.
- ²⁰ van Klaveren, R. J., et al. (2009). "Management of lung nodules detected by volume CT scanning." N Engl J Med 361(23): 2221-2229.
- ²¹ IQWiG (2017). "P15-02 Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung - Entscheidungshilfe." Retrieved 12.8.2019, 2019, from https://www.iqwig.de/download/P15-02_Entscheidungshilfe_Zervix_20-34_Version_aus_dem_Abschlussbericht_P15-02.pdf.
- ²² Griesser, H. e. a. (2014). "Münchener Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix." Münchener Nomenklatur Retrieved 12.8.2019, 2019, from <http://www.zytologie.org/media/data/Broschuere-Muenchener-Nomenklatur-III-fuer-die-gynaeko.pdf>.
- ²³ American College of Radiology (2019). "Lung-RADS Version 1.1." Retrieved 12.8.2019, 2019, from <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf?la=en>.
- ²⁴ Sickles, E., D'Orsi CJ, Bassett LW, et al (2013). ACR BI-RADS® Mammography - Reporting System. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology.
- ²⁵ Moyer, V. A. (2014). "Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." Ann Intern Med 160(5): 330-338.
- ²⁶ NHS England, Cancer Research UK and Macmillan Cancer Support (2018). "Accelerate, Coordinate, Evaluate (ACE) Programme." ACE Programme. Retrieved 12.8.2019, 2019, from https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/ace_proactive_lung_report_with_economic_evaluation_final_version_1.1a.pdf.
- ²⁷ NHS England - National Cancer Programme (2019). "Targeted Screening for Lung Cancer with Low Radiation Dose Computed Tomography." Retrieved 12.8.2019, 2019, from <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/targeted-lung-health-checks-standard-protocol-v1.pdf>.
- ²⁸ Horeweg, N., et al. (2014). "Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers." Lancet Oncol 15(12): 1342-1350.
- ²⁹ De Koning, H. V. D. A., DM; ten Haaf, K, Oudkerk, M (2018). PL02.05 - Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. World Conference on Lung Cancer. Toronto.
- ³⁰ Huber, A., et al. (2016). "Performance of ultralow-dose CT with iterative reconstruction in lung cancer screening: limiting radiation exposure to the equivalent of conventional chest X-ray imaging." Eur Radiol 26(10): 3643-3652.
- ³¹ Messerli, M., et al. (2016). "Computer-aided detection (CAD) of solid pulmonary nodules in chest x-ray equivalent ultralow dose chest CT - first in-vivo results at dose levels of 0.13mSv." Eur J Radiol 85(12): 2217-2224.