

# Stakeholder feedback on draft CS HTA report

## Contents

Stakeholder feedback on draft CS HTA report.....	1
ErgotherapeutInnen-Verband Schweiz.....	2
GDK .....	4
IBSA .....	5
Pierre Fabre Pharma AG .....	20
Santésuisse.....	25
SGPMR (Schweizerische Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation).....	28
Société de médecine du canton de Fribourg – SMCF .....	32
Swiss Orthopaedics .....	33

1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Sehr gut

Begründung

Ausführlich, klare Zusammenfassungen der Ergebnisse.

Sinnvoll, dass die PatientInnen und ÄrztInnen zusätzlich befragt wurden, obwohl dies nicht das Standard-Vorgehen darstellt, um mehr zur Schweizer Situation zu erfahren.

**No amendment(s) required.**

2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

Wenn CS von der Spezilitätenliste entfernt wird und Pat. dadurch mehr Schwierigkeiten im Krankheitsmanagement haben, empfehlen wir Ergotherapie, die durch Schienenbehandlung, Gelenkschutz, Hilfsmittelversorgung und Patienten-Edukation im Schmerz-Management einen wesentlichen Anteil im non-pharmakologischen Bereich bei der Behandlung von z.B. Hand-Osteoarthritis darstellt (Beasley, J., et al. (2019). Conservative therapeutic interventions for osteoarthritic finger joints: A systematic review. Journal of Hand Therapy, 32(2), 153-164. Geenen, R., et al. (2018). EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases, 77(6), 797-807. Aebischer, B., et al. (2016). Effectiveness of physical and occupational therapy on pain, function and quality of life in patients with trapeziometacarpal osteoarthritis—A systematic review and meta-analysis. Hand therapy, 21(1), 5-15.

No amendment(s) required.

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme zu

Begründung

Die Finanzierung von CS durch die Grundversicherung entspricht den WZW-Kriterien (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit, Wirtschaftlichkeit) ungenügend.

No major social, legal, ethical or organisational issues relating to CS were identified from the literature.

No amendment(s) required.

GDK

GDK has no objection to the HTA report "Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis" and therefore declines to comment.

IBSA

In addition to the stakeholder feedback provided by IBSA, the FOPH received responses from Professor Bruno Flamion and Professor Olivier Bruyere on request by IBSA. The over-arching comments provided in these separate responses are captured, and responded to, in the feedback below.

1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Ungenügend

Begründung

1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht

Im Kern geht es beim HTA im Betreff um eine allfällige Desinvestition der beiden SL-Arzneimittel Condrosulf® und Structum®. Die Aufgabe der Autoren des Drafts des HTA-Berichts hätte daher eigentlich darin bestanden, für diese beiden Arzneimittel die Grundlagen für eine allfällige spätere Überprüfung der WZW-Kriterien zu erarbeiten. Stattdessen haben die Autoren des Drafts nicht nur die klinischen Studien zu Condrosulf® und Structum® analysiert, sondern weitere Studien in das Assessment einbezogen, die mit Chondroitinsulfaten durchgeführt worden waren, die in der Schweiz nicht als Arzneimittel zugelassen sind, deren genaue chemische Zusammensetzung (Molekulargewichtsverteilung, Sulfatierungsgrad und Sulfatierungsmuster), Reinheit und biologische Aktivität nicht bekannt sind, zu denen keine Bioäquivalenz- oder klinische Non-inferiority-Studien vorliegen oder bei denen es sich möglicherweise sogar um nicht geprüfte Nahrungsergänzungsmittel handeln könnte.

Schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report haben wir darauf hingewiesen und mit Literaturreferenzen untermauert, dass es sich bei den Chondroitinsulfaten um eine Substanzklasse handelt und nicht um ein genau definiertes Biomolekül (Feedback Form Scoping/HTA Report, Seiten 25–29). Wer daran zweifelt, den verweisen wir gerne auf ein über 500-seitiges Lehrbuch (Advances in Pharmacology, Volume 53) zur Struktur, biologischen Funktion und pharmakologischen Aktivität von Chondroitinsulfaten, die nicht nur im Gelenk oder bei Arthrose eine Rolle spielen, sondern im ganzen Organismus.<sup>1</sup> Zwei vor Kurzem veröffentlichte Arbeiten belegen zudem erneut, dass sich die im Markt befindlichen Chondroitinsulfat-Präparate extrem in ihrer chemischen Struktur und Reinheit<sup>2</sup> sowie in ihrer biologischen/pharmakologischen Aktivität unterscheiden.<sup>3</sup> Letztere variierte je nach Chondroitinsulfat von zytotoxischer Wirkung auf die Chondrozyten und Synoviozyten über keine Aktivität bis hin zu einer Verbesserung der Viabilität unter dem in Condrosulf® enthaltenen Chondroitinsulfat sowie unter einem anderen als Arzneimittel registrierten Chondroitinsulfat.

Unter 5.2 Intervention schreiben die Autoren des Drafts: „In addition to these specific drugs (Anmerkung: Condrosulf® und Structum®), other pharmaceutical-grade CS products that deliver at least the same minimum dosage as Structum® and Condrosulf® will be included.“ Diese folgenreiche Entscheidung wird von den Autoren aber mit keinem einzigen Satz begründet. Die Kriterien „pharmaceutical-grade CS“ und „same minimum dosage“ reichen nicht für einen Einbezug von Studien in das HTA, die mit anderen Chondroitinsulfaten als jenen in Condrosulf® und Structum® durchgeführt worden waren.

Unmittelbar im Anschluss an den schon zitierten Satz schreiben die Autoren: „Combination therapies, including the use of CS and glucosamine in combination, are not relevant to the present investigation, as they are not commonly used in Switzerland; no combination products are available

on the Swissmedic database.“ Die Autoren liefern selbst die Begründung wieso Studien mit anderen Präparaten als Condrosulf® und Structum® nicht in das HTA einbezogen werden sollten, wenden ihre Begründung aber nur einseitig auf die Kombinationspräparate an. Das ist nicht nachvollziehbar.

CS, as a class of product, is publicly reimbursed in Switzerland, whereas glucosamine products are not. In evaluating the safety, efficacy and effectiveness of CS products, products with a minimum dosage of active ingredient from “pharmaceutical grade” products were included. The article cited in the stakeholder response above suggests that all “pharmaceutical grade” CS products have consistent purity and titre, and equivalent anti-inflammatory effects (noting that the sample of pharmaceutical grade CS was small, n=3, and anonymised).<sup>3</sup> Given there is at least some amount of uncertainty around the equivalence of “pharmaceutical grade” CS products, sub-group analysis was presented in the HTA report based on manufacturer. These analyses have been further expanded, showing the results by individual manufacturer. These results are highlighted in the results section, discussion and executive summary.

## 2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

### Begründung

#### 2.1 Efficacy, Effectiveness – allgemeine Bemerkungen

Wir haben schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report darauf hingewiesen, dass jede medikamentöse Therapie der Arthrose ein Zeitfenster maximaler Wirkung aufweist, das heisst, ein Zeitfenster mit maximalen Unterschieden gegenüber einer entsprechenden Placebo-Therapie (Feedback Form Scoping/HTA Report, Seiten 6 und 7). Damit sowie mit der Forderung in der Stellungnahme zum Scoping-Report, dass die (symptomatische) Efficacy nur zu den Zeitpunkten 3, 6 und 9 Monate beurteilt werden sollte, hatten wir vorweggenommen, dass es keinen Sinn macht, die Efficacy (und die Effectiveness) auch zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate genauer unter die Lupe zu nehmen. Denn nach 12 Monaten und mehr ist keine medikamentöse oder Substanz-basierte Therapie dem Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Was Brandt und Mazzuca schon vor einigen Jahren bei der Analyse von Langzeitstudien zur Evaluation einer potenziellen Struktur-erhaltenden Wirkung verschiedener Substanz-basierter Therapien festgestellt hatten,<sup>4</sup> wurde durch eine erst vor einem Jahr publizierte Netzwerk-Metaanalyse bestätigt.<sup>5</sup> – Die Langzeitstudien mit einem Follow-up von 12 Monaten und mehr wurden alle primär zur Evaluation einer möglichen strukturerhaltenden Wirkung durchgeführt und nicht zur Untersuchung der symptomatischen Wirkung. Aus ethischen Gründen und um die Anzahl der Dropouts tief zu halten wurden in diese Studien meist Patienten mit geringen bis mässigen Schmerzen (Symptomen) eingeschlossen, die entsprechend über ein geringes Verbesserungspotenzial verfügten.<sup>4</sup> Wir verweisen daher hier, wie schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report, noch einmal auf die EMA-Guideline CPMP/EWP/784/97 Rev. 1 zur Durchführung von klinischen Studien zu medikamentösen Therapien zur Behandlung der Arthrose: Diese verlangt, dass die Patienten, die in Studien zur Untersuchung der symptomatischen Wirkung eingeschlossen werden, symptomatisch sind, das heisst, bei Studienbeginn  $\geq 40$  mm Schmerzen auf einer VAS von 100 mm aufweisen, und dass die Wirkung zu dem Zeitpunkt bestimmt wird, zu dem die Differenz gegenüber Placebo am grössten ist.<sup>6</sup> Es erstaunt daher nicht, dass die Autoren des Drafts für die Subgruppe der Studien, in welchen die Patienten für einen Einschluss  $\geq 40$  mm Schmerzen haben mussten, zum Zeitpunkt 6 Monate eine stärkere Wirkung (einen höheren absoluten Wert für die SMD) fanden. Über das, was Chondroitin Sulfate HTA: Stakeholder Feedback

für die Durchführung von Registrierungsstudien gilt, dürfen sich auch die Autoren des Drafts des HTA-Berichts nicht einfach hinwegsetzen. Die Efficacy (SMD), die in der Subgruppen-Analyse gefunden wurde, reflektiert die wahre symptomatische Wirkung von Chondroitinsulfat (CS) eher.

The research question of the HTA aims to address the policy question, which deals with CS use in Switzerland. As per the registrations for Condrosulf and Structum on SwissMedic, neither product are limited by minimum pain score and can be used on any patient with OA-related pain; It is acknowledged, however, that minimum baseline pain scores enable more sensitive measurement of changes in pain. Acknowledging these points, the analysis includes both an overall analysis of all patients treated with CS, and sub-group analysis of patients with a minimum pain score of at least 40mm on a visual analogue scale (or equivalent measure).

The EMA recommends that at least 6 to 12 months may be considered appropriate to evaluate the efficacy of slow acting symptom modifying drugs. For structure modifying drugs, long-term studies, no shorter than two years is recommended for both for efficacy and safety assessment. The analysis of structure modifying effects has been updated in line with this guideline, and as such the time-points evaluated in the report are in accordance with EMA guidance.

European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products used in the Treatment of Osteoarthritis 2010 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-used-treatment-osteoarthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-used-treatment-osteoarthritis_en.pdf), Accessed 20 August 2019.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

Begründung

2.2 Risk of Bias-Assessment (Kapitel 8.4, Abbildungen 3 und 4 im Draft)

In Publikationen von Studien, die zur Untersuchung der Efficacy oder der Effectiveness einer medikamentösen Therapie durchgeführt wurden, sind die Angaben zu diesen Outcomes meist präziser und detaillierter als jene zum Outcome Safety. Aus diesem Grund sollte das Risk of Bias-Assessment für jeden Outcome (Efficacy, Effectiveness, Safety) separat erfolgen, eventuell sogar separat für jeden Messparameter. Dem Draft resp. den Figuren 3 und 4 sowie ihren Legenden lässt sich nicht entnehmen, auf welchen Outcome sich das im HTA vorgenommene Risk of Bias-Assessment bezieht. Da die Resultate des Assessments erheblich von jenen des Assessments der dieses Jahr veröffentlichten Metaanalyse von Honvo et al.<sup>7</sup> abweichen, ist anzunehmen, dass die Autoren des Drafts das Assessment global für alle Outcomes vornahmen, was in Bezug auf den Outcome Efficacy zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Studien mit CS führt. Dieser Mangel des Drafts des HTA-Berichts wird in der Expert Rapid Response von Professor Olivier Bruyère, die unserer Stellungnahme beiliegt, ausführlich erklärt und dargelegt. Ein globales Risk of Bias-Assessment für alle Outcomes, das vom Risk of Bias-Assessment für die Outcomes Efficacy und Effectiveness abweicht, darf natürlich auch nicht für Subgruppen-Analysen zur Efficacy oder zur Effectiveness von Studien mit „unclear randomization“, „unclear allocation concealment“, „unclear blinding of patients“ usw. verwendet werden. Die Richtigkeit der Resultate der im HTA zu diesen Outcomes durchgeführten Subgruppen-Analysen ist daher in Frage gestellt.

Blinding and randomisation are equally relevant to an analysis of safety as it is for efficacy/effectiveness. The domains of bias that may differ within a trial relate to measurement of the outcome measures and selective reporting. Acknowledging this, the report has been amended to include outcome-specific risk of bias assessments for safety and efficacy/effectiveness outcomes separately; the outcome of the overall GRADE scores did not change significantly.

### 2.3 GRADE-Übersichtstabellen (Kapitel 8.1, Tabellen 15-19 im Draft)

Das Risk of Bias-Assessment beeinflusst auch die Beurteilung der Outcomes in den GRADE-Übersichtstabellen. Somit ist anzunehmen, dass auch die in diesen Tabellen dargestellten Resultate zu Ungunsten von CS verfälscht sind. Professor Bruyère weist in seiner Expert Rapid Response zudem darauf hin, dass die Autoren des Drafts bei der Einstufung der Outcomes gemäss den GRADE-Guidelines Beurteilungskriterien beizogen und bewerteten, die gemäss der Originalarbeit von Guyatt et al., 8 gar nicht vorgesehen sind.

Comments regarding study sponsorship have been removed from the GRADE summary of findings and evidence table. Further, the overall risk of bias scores did not change for safety and efficacy/effectiveness outcomes and therefore, changes to the GRADE table are not warranted.

### 2.4 Effectiveness

Die Studie Morreale et al., 1996 (Ref. 84 im Draft) sollte nicht in die Effectiveness-Analyse eingeschlossen werden. Ziel dieser Studie war, nachzuweisen, dass die Symptome nach Absetzen von CS weniger schnell zurückkehren als nach Absetzen eines NSAIDs. Hierzu erhielten die Patienten im CS-Arm der randomisierten kontrollierten doppelblinden Double dummy-Studie während drei Monaten das Verum, anschliessend für weitere drei Monate Placebo. Demgegenüber wurde den Patienten in der NSAID-Gruppe während einem Monat 3-mal täglich 50 mg Natrium-Diclofenac verabreicht; danach während 5 Monaten Placebo. Nach 6 Monaten, dem Zeitpunkt, des Assessment im HTA, hatten die Patienten in der NSAID-Gruppe folglich schon 5 Monate lang kein Diclofenac mehr eingenommen. Die für diese Studie in Figur 21 übernommene SMD entspricht daher eher einem Vergleich versus Placebo als einem Vergleich versus NSAID, was den Ausreisser und die dadurch generierte Heterogenität erklärt. Wegen des eher aussergewöhnlichen Studiendesigns sollte der Trial von Morreale et al. auch nicht in die Efficacy-Analyse einfließen. Zur Figur 21 (Forest Plot) möchten wir noch folgendes festhalten: Die in der Metaanalyse berücksichtigten Studien beobachteten unterschiedlich viele Patienten: Morreale et al., 1996: 65/61 (CS/NSAID); Clegg et al., 2006: 318/318; Pelletier et al., 2016: 80/78; Reginster et al., 2017: 160/173. Trotzdem ist die Gewichtung für alle Studien beinahe die gleiche (24,0–25,7 %). Hier scheint ein Fehler vorzuliegen. Nicht plausible Resultate vom gleichen Typhaben wir auch noch bei ein paar anderen Metaanalysen festgestellt, z.B. auch beim Forest Plot in Figur 9. Die Untergewichtung grosser Studien kann die Heterogenität (I<sup>2</sup>) aufblähen.

It is acknowledged that Morreale 1996 is not suited to the NSAID comparison due to change-over to placebo and subsequent washout effect; further, the study is not suited to the placebo comparison due to the limited follow-up time (5 months). Therefore, the study has been removed from the report.

Study weighting is based on the inverse variance of their effect estimates, i.e. studies with narrower confidence intervals are given proportionally greater weight. This is related to sample size, but is not only impacted by sample size.



## 2.5 Beurteilung der klinischen Relevanz der gefundenen Resultate

In Tabelle 81 listen die Autoren über 30 Publikationen und die (vermeintlich) in diesen gefundenen MCID-Werte (minimally clinically important difference) auf. Bei etwas genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass sich darunter auch Arbeiten befinden, die sich mit der Herleitung von anderen Kriterien zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Studienresultaten auseinandersetzen, so z.B. mit dem MCII (minimum clinically important improvement) und dem PASS (patient acceptable symptom state) bei Fingergelenkarthrose (Tubach et al., 2012, Ref. 70 im Draft) oder bei Knie- und Hüftgelenkarthrose (Tubach et al., 2004, Ref. 155 im Draft). Die wahrscheinlich wichtigste Arbeit in dieser Reihe von Tubach et al., 2005 zum MCII bei Knie- und Hüftgelenkarthrose<sup>9</sup> fehlt allerdings im Draft des HTA-Berichts.

MCID, MCII und PASS reflektieren ganz verschiedene Konzepte. Letztere zwei sind Ansprechkriterien (Responder-Kriterien) zur Bestimmung von Ansprechraten. Der MCII bezieht sich immer auf die Veränderung bei einem einzelnen Individuum gegenüber Ausgangswert, während eine MCID zur Einschätzung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten von Studiengruppen beigezogen wird. – Nicht nur in Tabelle 81 unterscheiden die Autoren des Drafts nicht zwischen diesen verschiedenen Konzepten; sie scheinen sich der Unterschiede zwischen diesen Konzepten gar nicht bewusst oder im Klaren zu sein. Anders kann man nicht erklären, dass sie in Tabelle 16 und der dazugehörigen Legende fälschlicherweise den Wert für das MCII auf die Beurteilung der Differenz der Mittelwerte zwischen CS- und Placebo-Gruppe anwenden. Die von ihnen gemachte Aussage ist daher falsch! Differenz ist klinisch relevant.

MCIDs reflect a minimum clinically important difference in outcome measures (i.e. either positive or negative), whereas MCIIs reflect the minimum clinically important improvement (i.e. positive only). Both concepts can be applied to the interpretation of between-group mean differences. PASS has been removed from Table 81, and the Tubach 2005 reference has been added as suggested.

Kvien TK, Heiberg T, Hagen KB. Minimal clinically important improvement/difference (MCII/MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean? *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66 Suppl 3(Suppl 3):iii40-1.

Die wirklich relevante Arbeit zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Resultate von Studien zur Arthrose ist jene der IMMPACT Working Group, die von den Autoren des Drafts ebenfalls nicht referenziert wird (<http://www.immpact.org/index.html>).<sup>10</sup> Dworkin und Kollegen empfehlen für die Beurteilung der klinischen Relevanz von Studienresultaten mehrere Kriterien, die sie hierarchisch ordnen (Tabelle 1 in Ref. 10 dieser Stellungnahme). Die Anwendung von MCID wird von Dworkin und Mitarbeitern nicht empfohlen!

Die Autoren des Drafts listen in Tabelle 81 zwar viele Publikationen zum Thema klinische Relevanz auf. Sie äussern sich jedoch nicht dazu, wie die in der Tabelle zum Teil fälschlicherweise als MCID aufgelisteten Werte zu interpretieren und anzuwenden sind, und welchen Arbeiten mehr Gewicht zu geben ist.

Die Autoren behaupten im Draft des HTA-Berichts an mehreren Stellen, dass unklar sei, welche klinische Relevanz den anhand des algofunktionellen Lequesne-Indexes beobachteten Unterschieden zukomme. Dieser Frage sind Eberle und Ottillinger nachgegangen: Ein Unterschied von 0,7 Punkten im Lequesne-Index ist klinisch bedeutend.<sup>11</sup>

## 2.6 Efficacy und Effectiveness – diverse weitere Mängel

Die Autoren schreiben in Kapitel 8.4, Absatz 6: “Overall, the included studies were largely subject to inadequate reporting, rather than poor methodology per se.” Wir teilen diese Ansicht der Autoren, denn zu rund der Hälfte aller in das HTA eingeschlossenen Studien liegen uns die Original-Studienprotokolle und -Berichte vor. Das erlaubt uns für diese Studien die Richtigkeit der Aussage der Autoren zu überprüfen und zu bestätigen. Wie wir schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report aufzeigten (Feedback Form Scoping/HTA Report, Seiten 7–12), kann der Grund für ein unvollständiges Reporting auch einfach darauf zurückzuführen sein, dass Fachjournale, selbst renommierte, die Anzahl Zeichen für eine Publikation nach oben limitieren. Es ist daher nicht nachvollziehbar, weshalb die Autoren, trotz der zitierten Feststellung, das HTA einfach unbeirrt durchziehen, ohne die fehlenden Informationen zu beschaffen. Zumindest für Condrosulf® und Structum®, um die es im HTA letztlich geht, hätten die Autoren über das BAG Zugang zu den Original-Studiendokumenten haben können.

Requests for published and unpublished literature were submitted to IBSA and Pierre Fabre during the scoping phase. No study reports were provided, and as such they have been appraised against the same standard of reporting as the other published RCTs included in the HTA.

No amendment(s) required.

## 2.7 Safety

Alle in den Analysen zur Sicherheit evaluierten Interventionen (Placebo, Chondroitinsulfat, Paracetamol, Celecoxib, Diclofenac resp. NSAIDs i.A.) sind oral verabreichte resp. systemische Therapien und nicht topische. Wir verstehen daher nicht, weshalb die Autoren des Drafts die Studien nach untersuchtem Gelenk (Knie, Hüfte, Finger) gruppiert und separat analysiert haben. Wir sind der Ansicht, dass ein Pooling aller Studien unabhängig von den darin therapierten Gelenken adäquater wäre.

It is acknowledged that the three separate indications could have been pooled, as the treatments are systemic and not topical. A conservative approach was taken to the analysis in order to identify any differences between the populations. It is worth noting that, due to the small amount of evidence for hip and hand populations, combining all of the study populations into a single analysis does not affect the overall outcome.

Die CS vs. NSAIDs-Analysen zur Sicherheit wurden anhand der Daten in den Studien Clegg et al., 2006 (Ref. 75 im Draft), Sawitzke et al., 2010 (Ref. 88 im Draft), Pelletier et al., 2016 (Ref. 85 im Draft) sowie Morreale et al., 2006 (Ref. 84 im Draft) vorgenommen. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei Clegg et al. und bei Sawitzke et al. um die gleiche Studie handelt (Clegg et al.: Daten von Studienbeginn bis Ende Monat 6; Sawitzke et al.: Daten von Ende Monat 6 bis Ende Monat 24). Wie bei den meisten Effectiveness-Studien waren Risiko-Patienten, im Speziellen Patienten mit gastrointestinalen und/oder kardiovaskulären Risiken von einer Teilnahme in diesen Studien ausgeschlossen. Dazu findet man in den Publikationen die folgenden Angaben: Clegg et al. resp. Sawitzke et al.: “Patients were excluded if they had ... coexisting disease that could preclude successful completion of the trial.” Und: “Patients who had concurrent medical conditions that could confound evaluation of the knee joints or disease that would limit their successful completion of the trial were not eligible.” Pelletier et al. (Additional File 1): “Exclusion criteria related to patient characteristics: Known allergy to chondroitin sulfate, hypersensitivity to celecoxib, demonstrated allergic-type reactions to sulphonamides, experienced asthma, urticaria or allergic-type reactions after taking sulphonamides, ASA, lactose, or NSAIDs. History of heart attack or stroke, or serious chest pain related to heart disease, or serious diseases of the heart such as congestive heart failure. Chondroitin Sulfate HTA: Stakeholder Feedback

High risk of cardiovascular events, according to the AHA assessment of cardiovascular risk tables. History of recurrent upper gastrointestinal ulceration or active inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's disease or ulcerative colitis), a significant coagulation defect, or any other condition, which in the investigator's opinion might have precluded the chronic use of celecoxib. Patients may have, at the investigator's discretion, taken a proton pump inhibitor or antacids daily as required." Weitere Ausschlusskriterien, siehe Pelletier et al., Additional File 1.

Morreale et al.: "Patients with peptic gastroduodenal ulcers, diabetic diseases, renal dysfunction, hypertension, or known hypersensitivity to the test preparations were excluded from the study."

Es hätte den Autoren des Drafts einleuchten müssen, dass ein Safety-Assessment auf dieser Basis extrem biased ist!

Obwohl die Studie von Reginster et al., 2017 (Ref. 94 im Draft) einen Studienarm mit 200 Patienten hatte, die über 6 Monate 200 mg Celecoxib täglich erhielten, flossen die Daten dieser Studie nicht in das CS vs. NSAIDs-Safety-Assessment ein. Auch von dieser Studie waren Patienten mit gastrointestinalen und/oder kardiovaskulären Risiken ausgeschlossen.

Die CS vs. Paracetamol-Analysen zur Sicherheit beschränken sich auf die Daten einer einzigen Studie mit nur rund 35 Patienten pro Arm (Tio et al., 2017, Ref. 89 im Draft). Zudem waren Risikopatienten auch bei dieser Studie von einer Teilnahme ausgeschlossen. So heisst es in der Publikation: „Los principales criterios de exclusión incluye-ron cualquier enfermedad grave (tales como insuficiencia cardiaca descompensada, diabetes, fibromialgia, insuficiencia renal, enfermedad hepática o cáncer), ... “. Diese Ausschlusskriterien versteht man auch ohne Spanischkenntnisse.

Auch wenn es sich eigentlich erübrigen würde, weisen wir der Vollständigkeit halber noch darauf hin, dass eine Studie mit 33 Patienten unter Paracetamol, die zudem keine metabolischen, kardiovaskulären, renalen und/oder hepatischen Risiken aufweisen durften, für ein CS vs. Paracetamol-Assessment der Sicherheit nie ausreichen können!

It is acknowledged that these studies may under-report gastrointestinal AE due to their inclusion criteria. However, only Pelleiter reported upper gastrointestinal ulceration/active bowel disease as exclusion criteria in their study. Clegg and Reginster provided limited information regarding their exclusion criteria and did not specify whether gastrointestinal disorders preclude inclusion. Further, Clegg did not report exclusion criteria on clinicaltrials.gov. Morreale has been excluded and is therefore no longer relevant. Consequently, the discussion has been amended to reflect this:

“One study excluded patients with existing gastrointestinal disorders which may additionally contribute to the lack of adverse events associated with chronic NSAID use.”

Ein einfacher Vergleich der Fachinformationen von Condrosulf® und Structum® mit jenen eines Paracetamol-Präparates und ein paar stellvertretend und repräsentativ ausgewählten konventionellen NSAIDs und Coxiben wäre für die Beurteilung der relativen Verträglichkeit und Sicherheit der Komparatoren hilfreicher gewesen als die von den Autoren des Drafts durchgeführten Metaanalysen.

Wie wir schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report forderten (Feedback Form Scoping/HTA Report, Seiten 12 und 13), hätten die Autoren für das Safety-Assessment der Komparatoren auch auf die verfügbaren Pharmakovigilanz-Daten zurückgreifen müssen. Wir zitieren aus unserer Stellungnahme zum Scoping-Report: „Für einen genauen und fairen Vergleich von CS mit den Komparatoren reichen die Daten in den Studien nicht aus, erstens weil für die Feststellung von

selteneren, aber potenziell gravierenden unerwünschten Wirkungen auch das Total aller darin untersuchten Patienten noch zu klein ist, und zweitens weil bei einigen Studien mit einem oralen NSAID resp. Cox-2-Hemmer als Komparator Patienten mit erhöhten gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken ausgeschlossen worden waren (siehe z.B. Reginster et al., 2017 (17)). Für den Vergleich der Sicherheit sind daher alle in der Fachinformation der Komparatoren erwähnten unerwünschten Wirkungen zu berücksichtigen. Dabei sind diese anhand ihrer Häufigkeit und Schwere zu gewichten. Auch sind in den Vergleich der Sicherheit Daten aus weiteren relevanten Studien und Metaanalysen zu den Komparatoren sowie aus den PSURs (Periodic Safety Update Reports) einzubeziehen. Analog sind beim Vergleich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von CS mit jenem der Komparatoren bei letzteren auch die Folgekosten – bei den oralen NSAIDs z.B. für die Behandlung von Magenblutungen inklusive Hospitalisierungen oder bei Opioiden/Opiaten für Hospitalisierungen, Operationen und Rehabilitation nach Stürzen (siehe unten) – einzurechnen.“

Fazit zum Safety-Assessment: Wenn die Autoren des Drafts in ihren Schlussfolgerungen auf der Basis ihrer Metanalysen, die alleine auf den Daten in den Studien beruhen und für die die oben dargelegten Einschränkungen und Vorbehalte gelten, Placebo, Chondroitinsulfat, Paracetamol sowie konventionelle NSAIDs und Coxibe bezüglich Verträglichkeit und Sicherheit auf das gleiche Niveau stellen, dann untergraben sie damit selbst ihre Kompetenz und Glaubwürdigkeit.

The conclusion of the report was not intended to infer the safety profile of CS and the comparators is equivalent, rather that this is unclear due to the limitations in the available evidence base noted above. Any mention of equivalence will be amended.

All available evidence evaluating the safety of CS has been included in the report. It is acknowledged in the report that the included studies are not adequately powered to detect the rate of rare or very rare undesirable effects of CS. As such, the safety profile of CS is unclear. This is a key limitation in the evidence base for CS, which limits any evidence-based discussion regarding the impact of its relative safety profile on economic, ethical and organisational aspects.

As noted previously, all available comparative safety data for CS have been obtained. The inclusion of additional single-arm pharmacovigilance for comparator interventions is not appropriate, as the same data is not available for CS.

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

3.1 Chondroitinsulfat versus placebo-analyse

Wie wir unter 2.1 dieser Stellungnahme ausführten, findet man in klinischen Studien zur Evaluation der symptomatischen Wirkung wegen des natürlichen Verlaufs der Arthrose in Phasen mit starken Symptomen und Phasen mit geringen Symptomen nach 12 oder nach 24 Monaten keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen der untersuchten aktiven Therapie und Placebo.<sup>4, 5</sup> Das gilt nicht nur für CS, sondern für alle Substanz-basierten Arthrose-Therapien.<sup>5</sup> Deshalb ist die Cost-Utility-Analyse auf den Zeitraum 0 bis 6 Monate, ev. 0 bis 9 Monate einzugrenzen. Eine Analyse über einen Zeitraum von 0 bis 12 oder 0 bis 24 Monate verfälscht das Resultat zu Ungunsten von CS.

Placebo-Behandlung und keine Behandlung (no treatment) sind nicht Dasselbe.<sup>12</sup> Arthrose-Patienten unter Placebo erfahren einen „Placebo“-Effekt (contextual effect), der in klinischen Studien zu Wirkstoff-basierten Therapien durchschnittlich 75 % der Wirkung der aktiven Therapie ausmacht.<sup>13</sup> Demgegenüber wird bei Patienten ohne Behandlung, z.B. bei Patienten auf einer Warteliste, keine Verringerung der Symptome beobachtet.<sup>12</sup> Es wäre daher nur fair, wenn die Autoren des Drafts auch noch einen Vergleich CS versus no treatment vornehmen würden. Bei einem Vergleich nur versus Placebo wird der Gesamtnutzen (Veränderung gegenüber Ausgangssituation) unterschätzt.

No evidence comparing CS to no treatment was identified to inform such an analysis.

No amendment(s) required.

### 3.2 Chondroitinsulfat versus Cox-2 Hemmer

Der Vergleich basiert auf einer Studie, die nicht mit Condrosulf® oder Structum® durchgeführt worden war (siehe dazu 1. dieser Stellungnahme). Der Vergleich basiert auf der falschen Annahme, dass CS und Celecoxib gleich gut verträglich und gleich sicher sind (siehe dazu 2.7 dieser Stellungnahme). Die Autoren des Drafts hätten die Folgekosten der häufigsten gravierenden Nebenwirkungen, die eine Arztvisite oder gar eine Hospitalisierung erfordern, in das Modell aufnehmen müssen. Am Schluss von Kapitel E0010 des Drafts gestehen sie den Mangel ihres Modells selbst ein: „The exclusion of these costs is likely to favour the comparator (Anmerkung: Celecoxib) given high adverse event rates estimated in the Latimer<sup>14</sup> study.“ Wir verstehen nicht, wieso die Autoren des Drafts ihr Modell nur auf die Safety-Daten der für die Cost-Utility-Analyse verwendeten Studie (Pelletier et al., 2016, Ref. 85 im Draft) abstützen, wenn in der Literatur Angaben zu den Folgekosten von NSAIDs vorliegen, welche sich in das Modell hätten integrieren lassen. Die Autoren haben zwar die jährlichen Kosten für die gleichzeitige Einnahme eines PPI (Omeprazol-Generikum) berechnet. Eine Sensitivitätsanalyse für die Einnahme von Celecoxib mit einem PPI fehlt jedoch.

Pelletier et al., 2016 was the only study available that reported total WOMAC over 2 years. There was insufficient evidence available from the Condrosulf and Structum trials. PPI is included in the budget impact analysis.

No amendment(s) required.

### 3.3 Budget impact

Die Autoren legen ihrer Berechnung zugrunde, dass von den Patienten, die im Falle einer Desinvestition von CS zu einer anderen medikamentösen Therapie wechseln, ein Drittel einen Cox-2-Hemmer plus einen PPI einnehmen wird, ein Drittel ein konventionelles NSAID plus einen PPI und ein Drittel Paracetamol. – Welche Coxibe und welche konventionellen NSAIDs in der Schweiz wie häufig verordnet werden, lässt sich den Abverkaufdaten, z.B. von IQVIA, entnehmen. Diese Daten liegen dem BAG vor. Der Mehraufwand für eine genauere Abbildung der Realität wäre daher gering gewesen. Wir erachten die Annahmen der Autoren für geeignet, die realen Kosten zu unterschätzen. Die tiefen Kosten von Paracetamol sowie der Diclofenac-Generika ziehen die Gesamtkosten nach unten.

Patienten, die regelmässig höhere Dosen Paracetamol oder regelmässig konventionelle NSAIDs, Coxibe und PPIs einnehmen, benötigen auch häufiger Laborkontrollen (z.B. Leberwerte oder INR bei antikoagulierten Patienten). Diese Mehrkosten haben die Autoren in ihrem Modell nicht berücksichtigt.

Die Autoren legen ihren Berechnungen 125'000 Patienten unter CS zugrunde. Diese Anzahl Patienten basiert auf der Annahme, dass alle Patienten während 365 Tagen im Jahr täglich eine Tablette Condrosulf® oder zwei Kapseln Structum® zu sich nehmen. Diese Annahme ist nicht zutreffend. Gut die Hälfte der Patienten legen ein oder zweimal im Jahre eine mehrwöchige Pause ein. – CS hat eine nachhaltige symptomatische Wirkung. Dieser carry-over-Effekt von CS wurde in mehreren Studien untersucht, z.B. in Morreale et al., 1996 (Ref. 84 im Draft) oder in Uebelhart et al., 2004 (Ref. 90 im Draft). – Von einer Desinvestition dürften daher eher 200'000 Patienten betroffen sein.

Eine Desinvestition von CS kann kurzfristig bis zu maximal 200'000 zusätzliche Arztbesuche nach sich ziehen. Diese Kosten, wenn auch nur einmalig, werden von den Autoren des Drafts ausser Acht gelassen. 200'000 zusätzliche Arztbesuche zu CHF 100 pro Besuch entsprächen kurzfristigen Mehrkosten von CHF 20 Mio.

Wiederum nicht berücksichtigt wurden bei der Budget Impact-Analyse die Folgekosten der Nebenwirkungen von Paracetamol sowie jene der konventionellen NSAIDs und der Coxibe (siehe dazu auch 2.7 und 3.2 dieser Stellungnahme). Gerne möchten wir an dieser Stelle exemplarisch auf die Resultate der Arbeit von Vonkeman et al., 2007 hinweisen.<sup>14</sup> Die Daten wurden für die Niederlande erhoben, also ein Land, das sich bezüglich Bevölkerung (16,4 Mio. im Jahr 2007) und Status der Gesundheitsversorgung sicher für einen Vergleich mit der Schweiz beziehen lässt. Die Zahlen sind eindrücklich:

- 31,4 Hospitalisierungen pro 100'000 Einwohner und Jahr aufgrund von durch NSAID verursachten schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Mortalität der hospitalisierten Patienten: 10,6 %.
- Kosten pro Hospitalisierung: EUR 8'375.
- Gesamtkosten pro Jahr: EUR 42.750 Mio.

Der Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich von November 2001 bis Dezember 2003. Im November 2001 waren die ersten PPIs (z.B. Antramups®) und Coxibe bereits mindestens zwei Jahre auf dem Markt.

Die in der niederländischen Studie erhobenen Daten gelten für die breite Bevölkerung (Hospitalisierungen pro Einwohner). Die Dichte der Patienten in der breiten Bevölkerung, die ein NSAID einnehmen liegt wahrscheinlich im Bereich von 10 %. Würde man 200'000 Arthrose-Patienten unter CS auf NSAIDs umstellen, so wäre nicht nur mit rund 60 Hospitalisierungen pro Jahr zu rechnen, sondern mit einem Vielfachen davon (weil in diesem einfachen Modell nicht nur 10 % der umgestellten Patienten ein NSAID einnehmen, sondern alle).

Auch nicht berücksichtigt in der Budget Impact-Analyse, weil kaum quantifizierbar, sind die Auswirkungen einer Umstellung auf die psychische Lebensqualität der Patienten: Für einen Patienten macht es einen Unterschied, ob er für die Behandlung seiner Krankheit und seiner Symptome ein Medikament einnehmen kann, bei dem er keine gravierenden oder irreversiblen Nebenwirkungen befürchten muss, oder ob er für die Kontrolle seiner Symptome ein Medikament einnehmen muss, dessen potentielle gravierenden und irreversiblen Nebenwirkungen wie ein Damoklesschwert ständig über ihm schweben.

**Follow-up costs of potential side effects are not included based on limitations in the clinical evidence.**

No amendment(s) required.

### 3.4 Cost-utility-Analyse vs. Cost-effectiveness-Analyse

Nur in wenigen Studien wurden Daten erhoben, die eine Cost-utility-Analyse ermöglichen. In allen Efficacy- und Effectiveness-Studien wurden jedoch Parameter wie VAS, WOMAC, Lequesne-Index, u.a. erfasst. Cost-effectiveness-Analysen und Vergleiche mit solchen Analysen zu Komparatoren in der Literatur wären daher möglich, wurden jedoch nicht gemacht.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Kein kommentar

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

#### 4.1 Soziale Aspekte

Die Autoren schreiben in Kapitel 11.2: „Input from patient and physician groups was obtained through the FOPH’s formal engagement processes. A short list of questions was sent to targeted umbrella organisations representing patients with osteoarthritis, and physicians that treat osteoarthritis.“ Viel mehr erfährt der Leser darüber nicht. Insbesondere bleiben folgende Fragen offen:

- An welche Ärztesellschaften, Patientenligen und sonstige Organisationen wurde der Fragebogen zugestellt?
- Was haben diese Organisationen mit dem Fragebogen gemacht? Wurde er an alle Mitglieder der Organisation weitergeleitet? Hat die Organisation bei Ihren Mitgliedern nachgefasst, wenn diese den Fragebogen nicht ausgefüllt retournierten? Oder hat eine in der Administration der Organisation tätige Person den Fragebogen stellvertretend für die Organisation und ihre Mitglieder ausgefüllt? Hat diese Person dabei den Fragebogen in eigenem Ermessen ausgefüllt oder mit Experten und/oder Betroffenen Rücksprache genommen?
- Wie viele Fragebogen hat das BAG von welchen Organisationen ausgefüllt zurückerhalten?
- Wie viele der ausgefüllt zurückerhaltenen Fragebogen waren auswertbar?
- Wie detailliert waren die Antworten?
- Wieso wurden keine Multiple Choice-Fragen gestellt, die eine quantitative oder semiquantitative Auswertung erlaubt hätten?
- Wie wurden die Antworten aggregiert?
- Wie ist man mit widersprüchlichen Antworten umgegangen?



The organisations provided limited information regarding who completed the survey or among how many members the survey was disseminated. Consequently, the questions posed cannot be answered. The responses were sufficiently detailed to delineate key issues. The questions were not structured to enable quantitative or semi-quantitative responses as this did not reflect the purpose of the survey.

Wir haben per Telefon vereinzelt Anfragen von Ärzten zur Umfrage erhalten. Die Ärzte, die uns anriefen, waren verunsichert. Sie hatten die Fragebogen per E-Mail erhalten, z.T. von einer Fachgesellschaft, z.T. von einer Patientenorganisation. Die Ärzte beklagten sich z.T. darüber, dass ihnen der Grund für die Umfrage nicht klar ist, dass ihnen Hintergrundinformationen fehlen oder dass sie nicht verstehen, was von ihnen erwartet wird. Einige brachten auch zum Ausdruck, dass das Vorgehen unprofessionell sei. Diese Ansicht teilen wir, insbesondere auch in Anbetracht der oben aufgelisteten offenen Fragen und der mangelhaften Berichterstattung über die Umfrage im Draft des HTA-Berichts.

Die Autoren des Drafts schreiben im Kapitel 11.4, Abschnitt Limitations: „Patient and physician feedback should be interpreted with several limitations in mind. Questions were sent to targeted organisations; however, it is unclear how well the received feedback represents the opinion of individual physicians and patients.“

Da solche Vorbehalte gegenüber einer Umfrage, die über die Ärztesellschaften, Patientenligen und andere Organisationen abgewickelt wird, vorhersehbar waren, haben wir schon in unserer Stellungnahme zum Scoping-Report gefordert, dass von einer solchen Umfrage abgesehen wird und stattdessen repräsentative Umfragen direkt unter den Betroffenen, den Patienten unter CS und den CS verordnenden Ärzten, durchgeführt werden (Feedback-Form Scoping/HTA Report, Seite 15–18). Hier noch einmal die relevanteste Textpassage: „Damit die oben zitierten Versprechen (‘‘Patient and prescriber views are critical to the evaluation of patient and social issues related to the use of CS for osteoarthritis.’’ – ‘‘ ..., the concerns.’’) nicht bloss Lippenbekenntnisse bleiben, wird es unabdingbar sein, an einem bestimmten Punkt im HTA unter den Condrosulf und/oder Structum verordnenden Ärzten sowie unter Anwendern dieser Medikamente (Patienten) repräsentative Umfragen durchzuführen, in welchen sich diese persönlich zum von ihnen im klinischen Alltag resp. am eigenen Leibe perzeptierten Nutzen dieser Therapien sowie zu ihren Bedenken und Sorgen im Falle eines Desinvestment äussern können. Keine andere Informationsquelle als die Schweizer Ärzte und Patienten selbst kann diese Information liefern.’’ – Solche repräsentativen Studien stehen noch aus.

Zur Beurteilung der Sozialen Konsequenzen einer Desinvestition führten die Autoren des Drafts zudem eine Literaturrecherche durch und begutachteten die gefunden 16 Publikationen (Tabelle 65 im Draft). Alle Publikationen geben die Resultate von Umfragen und Interviews unter/mit Patienten und Ärzten wieder. Nur in einer einzigen Arbeit wurden Ärzte in einem Land (Frankreich) interviewt, in dem CS (auch) als Arzneimittel erhältlich ist. In allen anderen Erhebungen wurden Patienten und Ärzte in angelsächsischen Ländern resp. in Indien (1 Arbeit) befragt, in denen man CS nur als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) kennt. Die Autoren stellen denn auch selbst fest: „It is important to note, the applicability of these studies to the Swiss context is uncertain owing as the quality of CS may differ owing to its classification as a CAM or prescription medication.“

Das Statement der Autoren des Drafts bringt den wesentlichen Unterschied zwischen der Schweiz und den angelsächsischen Ländern aber nicht auf den Punkt. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass der Arzt dem Patienten Condrosulf® oder Structum® verordnen muss. Hierzu erklärt er dem Patienten das Medikament, z.B. dass die symptomatische Wirkung nicht sofort eintritt. Zudem



ist der Arzt für den Patienten eine Vertrauensperson. Die Verordnung kommt daher einer starken Empfehlung gleich. Das fördert die Therapietreue und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges. Aufgrund der Verordnung (Empfehlung) des Arztes fühlt sich der Patient sicher, dass er ein qualitativ hochwertiges und geprüftes Präparat erhält, nicht (nur) weil Condrosulf® oder Structum® registrierte Arzneimittel sind – den Unterschied zwischen Arzneimitteln und NEM kennen nur die wenigsten Patienten –, sondern weil es ihm der Arzt verordnet (empfohlen) hat. Zudem wird ihm, dem Patienten, das Medikament bezahlt. Mit anderen Worten, der Patient in der Schweiz mit Condrosulf® oder Structum® kann bei einer Desinvestition nur verlieren; nicht nur Geld, weil er nach der

Desinvestition das Medikament selber bezahlen muss, sondern auch Vertrauen in den Arzt und in die Therapie. Es ist zudem nicht garantiert, dass der Arzt dem Patienten das Medikament nach einer Desinvestition weiter verordnet, da er eventuell befürchtet, später für die Verordnung eines nicht kassenpflichtigen Präparates durch den Patienten (rechtlich) belangt zu werden. Demgegenüber kann ein Patient in einem angelsächsischen Land, der sich über NEM mit CS informiert und sich ein solches selber beschafft und bezahlt nur gewinnen, auch wenn die Chancen eher klein sind, da die meisten Präparate mit CS in diesen Ländern nicht die deklarierte Menge CS, ein verunreinigtes CS oder ein CS, das nicht resorbiert wird, weil es ein zu hohes Molekulargewicht hat, enthalten; weil der Patient möglicherweise falsche Erwartungen hat und die Einnahme nach ein oder zwei Wochen abbricht; und weil er keine Empfehlung durch einen Arzt erhalten hat, die sein Vertrauen in die Therapie stärken und seine Therapietreue fördern würden.

The ethical considerations raised in the HTA were derived from both a systematic and targeted search of the literature. The ethical assessment presented a principlist argument using published literature to support the claims. While it is acknowledged the patient-physician relationship may suffer due to disinvestment, the converse may equally be true; there is no evidence to suggest either direction of effect is more likely. This issue was not reported in the HTA as published literature was not found to support either assertion.

#### 4.2 Ethische Aspekte – im Speziellen Non-maleficence

Die Autoren des Drafts orten keine ethischen Probleme. Grundlage für ihre Einschätzung ist erneut der Umstand, dass sie die Verträglichkeit und Sicherheit von Placebo, CS und NSAIDs aufgrund ihrer Analysen, die lediglich auf den Daten in den Publikationen der Studien zu Efficacy und Effectiveness beruhen, für vergleichbar erachten. Darauf, dass dem nicht so ist, haben wir schon in Kapitel 2.7 dieser Stellungnahme hingewiesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Desinvestition der Gesundheit der Schweizer Bevölkerung, im Speziellen den Patienten, die aktuell Condrosulf® oder Structum® einnehmen, schadet, ist erheblich. Exemplarisch verweisen wir auf die in Kapitel 3.3. dieser Stellungnahme kurz zusammengefasste niederländische Studie.<sup>14</sup>

#### 4.3 Additional Issues – Tabelle 67

Die EULAR-Empfehlungen 2018 zur Behandlung der Fingergelenkarthrose (Ref. 26 im Draft), und zur Kniegelenkarthrose (Ref. 8 im Draft) sind falsch wiedergegeben:

- EULAR-Empfehlung 2018 zu CS: Level of Evidence: 1b, Grade of Recommendation: A, Level of Agreement: 7,3/10,0. "Chondroitin sulfate may be used in patients with hand OA for pain relief and improvement in functioning." – Die einzigen medikamentösen Therapien, die sonst noch empfohlen werden, sind die topischen und oralen NSAIDs, letztere mit den bekannten Vorbehalten.

- EULAR-Empfehlung 2003 zu CS: Level of Evidence: 1A, Strength of Recommendation: A. "SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure."

Table 67 and text discussing the management guidelines have been amended to reflect EULAR recommendations.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Kein kommentar

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme nicht zu

Begründung

5. Fazit

Unser Eindruck ist, dass die Autoren des Drafts einzig den „HTA-Analyse-Raster“ vor Augen hatten, die Krankheit, das heisst, die Arthrose, ihren Verlauf und ihre Eigenheiten aber nicht gut kennen und verstehen. Das überrascht nicht wirklich, hatte doch gemäss unseren Literaturrecherchen bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Scoping-Reports kein einziges Mitglied des Autorenteam auf dem Therapiegebiet Rheumatologie geforscht oder zu rheumatischen Erkrankungen publiziert. Die Autoren scheinen einige im Kontext mit dem HTA wichtige Publikationen nicht zu kennen oder bisher nicht gekannt zu haben. Auch scheinen sie mit den Konzepten zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Resultate klinischer Studien zur Arthrose (MCID, MCII, PASS, siehe Kapitel 2.6) wenig vertraut zu sein. Ebenso scheinen sie die Unterschiede zwischen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln nicht genau zu kennen oder einstufen zu können und sind mit den Verhältnissen in der Schweiz wenig vertraut. Ohne dieses Wissen, ist es schwierig, den „HTA-Analyse-Raster“ (klinisch) sinnvoll auf die grosse Menge an zu analysierenden Informationen und Daten anzuwenden.

Dass sie mit ihrer Einschätzung aufgrund ihrer Analysen, dass Verträglichkeit und Sicherheit von Placebo, Paracetamol, CS, Coxiben und konventionellen NSAIDs vergleichbar sind, mit Sicherheit falsch liegen, hätten sie aber in jedem Fall realisieren müssen. Da beinahe alle weiteren Analysen auf dieser falschen Hypothese basieren, sind deren Resultate und die auf diesen basierenden Schlussfolgerungen ebenfalls in Frage zu stellen.

Wir hoffen, dass die Autoren die vorliegende Stellungnahme (Rapid Response) und darin geäußerte Kritik ernst nehmen und den Draft des HTA-Berichts wie skizziert überarbeiten und ergänzen. Das bedingt auch die Bereitschaft, noch einmal einige Arbeitsstunden in den Report zu investieren.

**No amendment(s) required.**

1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Ungenügend

Begründung

Der vorgelegte HTA-Bericht weist insbesondere beim Vergleich der Sicherheitsprofile von CS und den Komparatoren (NSAIDs, COX-2-Hemmern oder Paracetamol) erhebliche methodologische Mängel auf (wie weiter unten ausgeführt). Bei der Beurteilung der Sicherheit von Komparatoren wurden bei weitem nicht alle vorhandenen Quellen ausgeschöpft. Daraus resultieren inkorrekte Modellberechnungen. So lässt die gesundheitsökonomische Analyse Folgekosten einer Substitution von CS durch Komparatoren unberücksichtigt. Auch die Bewertungen der ethischen und organisatorischen Aspekte einer Substitution bzw. einem Wegfall der Kostenerstattung von CS basieren auf inkorrekten Annahmen.

The safety profiles of CS and the comparators are based on the available direct comparative evidence. Indirect comparisons (i.e. comparing results from single arm studies) are not possible due to the absence of available data on the safety profile of CS. As such, clinical claims relating to the relative safety of CS cannot be supported by the available evidence, and therefore cannot be included in the economic, ethical or organizational aspects of the report.

No amendment(s) required.

2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Der Vergleich der Sicherheitsprofile von CS und den Komparatoren (NSAIDs, COX-2-Hemmern oder Paracetamol) fusst auf wenigen Studien (N=1-4, je nach Substanz und Endpunkt), bei denen CS direkt mit einem Komparator verglichen wurde. Das ist nicht nachvollziehbar. Diese Komparatoren sind seit Jahrzehnten auf dem Markt und ihre Sicherheitsprofile sind - wie auch für CS - bestens bekannt und bedürfen keiner Neuevaluation. Schon gar nicht, wenn man berücksichtigt, dass bei den zitierten Studien, aufgrund der Nebenwirkungsprofile der Komparatoren, Risikogruppen ausgeschlossen wurden und nicht den Durchschnittspatienten in Arztpraxen repräsentieren. Darüber hinaus war die untersuchte Patientenzahl zu klein, um seltene oder sehr seltene unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen oder andere Gefahren im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung zu detektieren. Ein Blick in die Fachinformationen hätte genügt, um festzustellen, dass sich die Nebenwirkungspotenziale erheblich unterscheiden.

All available evidence evaluating the safety of CS has been included in the report. It is acknowledged in the report that the included studies are not adequately powered to detect the rate of rare or very rare undesirable effects of CS. As such, the safety profile of CS is unclear. This is a key limitation in the evidence base for CS, which limits any evidence-based discussion regarding the impact of its relative safety profile on economic, ethical and organisational aspects.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Insbesondere die Bewertung der Sicherheit von CS im Vergleich zu den Komparatoren bei der Behandlung der Kniearthrose ist im HTA-Bericht inkonsistent und vor allem - aufgrund der genannten methodologischen Mängel - inkorrekt. Jeder Kliniker wird sich verwundert die Augen reiben, wenn er liest, dass CS, NSAIDs, COX-2-Hemmern und Paracetamol vergleichbare Sicherheitsprofile aufweisen sollen. In der Konklusion fehlt jeglicher Hinweis auf die bestens bekannten kardiovaskulären, renalen und hepatischen Risiken sowie Interaktionsrisiken von NSAIDs, COX-2-Hemmern und Paracetamol. Dies ist umso mehr beklemmend, als dass die Zielpopulation sehr oft mehrere Begleiterkrankungen aufweist und Polypharmazie eher die Regel als die Ausnahme darstellt. Weiterhin ist die Bewertung der Wirksamkeitsdauer von CS ohne die gleichzeitige Gegenüberstellung der Komparatoren, die auch nur über ein gewisses Zeitfenster wirksam sind, als unfair und irreführend anzusehen.

The conclusion of the report was not intended to infer the safety profile of CS and the comparators is equivalent, rather that this is unclear due to the limitations in the available evidence base noted above. Any mention of equivalence will be amended.

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Bei den Modellrechnungen werden lediglich die reinen Medikamentenkosten verglichen, was nicht korrekt erscheint. Die gesundheitsökonomische Analyse lässt komplett ausser Acht, dass bei einem Wechsel auf die genannten Komparatoren mit zusätzlichen Kosten zu rechnen ist, beispielsweise aufgrund zusätzlicher Arztbesuche/Hospitalisierungen bedingt durch gastrointestinale Beschwerden, renalen/hepatischen und/oder kardiovaskulären (z.B. Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall) unerwünschten Wirkungen. Diese können - entgegen der Behauptung im HTA-Bericht - schon früh auftreten und beschränken sich keineswegs nur auf milde gastrointestinale Nebenwirkungen. So ist das kardiovaskuläre Risiko bereits in den ersten Wochen einer NSAID-Einnahme erhöht (FDA 2015). Auch die Annahme, dass die Anzahl der Arztbesuche nach Wegfall eines Medikamentes, das von Patienten als wirksames Medikament zur Schmerzlinderung angesehen wird, gleich bleibt, ist nicht nachvollziehbar. Das Gegenteil ist zu erwarten.

Gastrointestinal complaints, renal, hepatic and/or cardiovascular impacts were not included based on the absence of available evidence to inform the inputs, as noted previously.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Chondroitin Sulfate HTA: Stakeholder Feedback

Es wird nicht gesagt, welches der skizzierten Szenarien das wahrscheinlichste ist. Basierend auf den Informationen, die mittels Fragebogen von Ärzten/Ärztinnen und Patienten/Patientinnen eingeholt wurden, erscheint Szenario 1 (25% of current CS patients would substitute to paracetamol, NSAIDs plus PPIs or COX-2 plus PPIs) als unrealistisch. Der Anteil wird höher sein und die Einsparungen geringer, was so aber nicht gesagt wird. Aufgrund der erwähnten methodologischen Mängel sind die Resultate per se kritisch zu hinterfragen.

It is not possible to estimate the likelihood of each scenario, as they are informed by stakeholder input and not quantitative market research.

No amendment(s) required.

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Die Beurteilung ethischer Aspekte erfolgte nach theoretischen Überlegungen. Aussagekräftiger wäre hier eine Befragung von Ärzten/Ärztinnen und Patienten/Patientinnen gewesen, gerade hinsichtlich der Unterpunkte "Benefit-harm balance" und "Autonomy". Mit einer Befragung hätte man auch klären können, für wie viele Patienten eine Umstellung auf die genannten Komparatoren gar nicht möglich ist, sei es wegen Begleiterkrankungen oder wegen der Gefahr von pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Interaktionen. Somit kommt der Aspekt einer erzwungenen Unterversorgung von Patienten, die einen erheblichen Leidensdruck aufweisen, zu kurz.

Targeted physician and patient input were sought on views around CS use and its possible disinvestment. The input was intended to supplement the available literature on the topic. Questions were limited because this type of data collection is typically beyond the scope of an HTA process; the results are difficult to validate and generalise, and therefore have questionable value to the assessment. The questions are reported in Appendix G.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Laut HTA-Bericht betrachten Patienten- und Ärztegruppen CS als ein wirksames Medikament; 50% der Patienten, die derzeit CS einnehmen, könnten das Medikament nicht selbst bezahlen, wenn die Kostenerstattung wegfallen würde. Sie würden aus finanziellen Gründen entweder das Medikament stoppen oder durch alternative Medikamente (Paracetamol, nicht-selektive NSAIDs, selektive NSAIDs) ersetzen. Berücksichtigt man, dass in der Schweiz - gemäss HTA-Bericht - nicht-selektive NSAIDs und selektive NSAIDs in Kombination mit PPIs gegeben werden, würden bei einem Wegfall der Kostenerstattung für CS bis zu 50% der Patienten, die aktuell CS als verschreibungspflichtiges Medikament einnehmen, dazu gezwungen werden, eine höhere Anzahl an Medikamenten mit teilweise potenziell gravierenden unerwünschten Wirkungen und/oder Interaktionen einzunehmen.

Ausserdem würde das für die Zielpopulation bekannte Problem der Polypharmazie noch geschürt werden. Das o.g. erachten wir als unethisch

As noted previously, the additional risk to patients that transfer to comparator interventions cannot be estimated from the available evidence base. Patients are offered alternative effective treatment and are free to maintain their current CS treatment through out-of-pocket payments.

No amendment(s) required.

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Die Frage des Impacts auf die Organisation der gesundheitlichen Versorgung wird massgeblich dadurch bestimmt, ob - wie im vorliegenden Fall - eine Substitution von CS durch alternative Medikamente (Komparatoren) organisatorische Auswirkungen hat (z.B. durch die Behandlungen von zusätzlichen unerwünschten Wirkungen). Die zur Beantwortung dieser Frage zugrunde gelegte Literaturrecherche ist insuffizient (wie bereits oben begründet) und führt zu falschen Schlüssen. Ein Blick in die jeweiligen Fachinformationen hätte genügt, um festzustellen, dass sich das Nebenwirkungspotenzial von CS erheblich von dem der Komparatoren unterscheidet (zugunsten von CS). Die im HTA-Bericht durchgeführte Sicherheitsbewertung von CS im Vergleich zu den Komparatoren lässt die über Jahrzehnte gesammelten Erfahrungen (mittels Beobachtungsstudien, Meldung im Rahmen der Pharmakovigilanz, etc.) komplett ausser Acht.

As stated previously, the organisational impacts of disinvesting CS related to adverse events is unclear due to limitations in the available evidence base.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Ein Aspekt bleibt unbeleuchtet. Es ist davon auszugehen, dass auch die Patienten, die sich CS leisten könnten, bei einem Wegfall der Kostenerstattung zumindest teilweise auf ein kostengünstigeres rezeptfreies Präparat (OTC) wechseln werden. Sie würden also dazu animiert werden, Präparate einzunehmen, für die keine behördenkonformen klinischen Studien durchgeführt wurden bzw. von Swissmedic nicht hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit evaluiert wurden, und die sich - gemäss HTA- Bericht - erheblich in Dosis und Qualität unterscheiden. Dies ist umso mehr relevant, als dass Unterschiede zwischen den Formulierungen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit und pharmakologische Wirkung von CS nicht ausgeschlossen werden können, entsprechende Äquivalenzstudien fehlen nämlich. Aufgrund der erwähnten methodologischen Mängel sind die Resultate per se kritisch zu hinterfragen.

This is not an organisational issue. The choice between pharmacologically certified and noncertified over-the-counter drugs lies within the autonomy of the patient. It is the role of the treating physician to alert patients of the risks and benefits of the different types of products.

No amendment(s) required.

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme nicht zu

Begründung

In der Diskussion werden Resultate diskutiert, die von Analysen herrühren, die erhebliche methodologische Mängel aufweisen. Dies schlägt sich auch in den Schlussfolgerungen nieder.

Die Ergebnisse der befragten Patienten- und Ärztegruppen werden gar nicht oder nur abwertend diskutiert.

Offensichtliche ethische und organisatorische Konsequenzen einer Substitution bzw. einem Wegfall der Kostenerstattung von CS werden lapidar als nicht-existent beurteilt, obwohl die Ergebnisse der Befragung Betroffener eine andere Schlussfolgerung nahelegt.

The targeted physician and patient input are discussed in brief due to the limited number of responses received (one from each group), and unclear generalisability to the broader Swiss patient and physician cohorts. The discussion of social, legal, ethical and organisational aspects reflects the findings of the report, based on the evidence available to evaluate these subjects.

No amendment(s) required.



1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Gut

Begründung

Die relevanten Fragen wurden adressiert. Es wurde ein umfassender Überblick über die Evidenz der Intervention geschaffen. Die Resultate sind nachvollziehbar. Lediglich für die Arthrose im Knie konnte die Wirksamkeit der Intervention gezeigt werden. Eine Wirkung konnte für 6 Monate nachgewiesen werden. Die Berücksichtigung von Studien mit längerem Untersuchungszeitraum wäre wünschenswert. Die ökonomische Beurteilung ist plausibel. Die Kostenfolgen einer Ablistung von Chondroitin Sulfat (CS) wurden erläutert.

No amendment required.

2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme zu

Begründung

Die Resultate sind nachvollziehbar. Die Literatursuche wurde in den relevanten Datenbanken vorgenommen. Die Darstellung der Wirksamkeit der Intervention im Vergleich mit den relevanten Komparatoren wurde transparent dargelegt. Sehr hilfreich sind dabei die graphischen Darstellungen der studienindividuellen Wirksamkeit ("Forest-plot"). Die Berechnung eines Gesamtschätzers erleichtert die Beurteilung der Wirksamkeit auch in den verschiedenen Untergruppen. Die relevanten Fragen zur Sicherheit der Intervention wurden adressiert. Es wurden nur Studien mit einer Laufzeit von maximal 24 Monaten berücksichtigt.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme zu

Begründung

Es wurde ein umfassender Überblick über die relevanten Resultate zur klinischen und praktischen Wirksamkeit sowie zur Sicherheit geschaffen. Die Resultate wurden transparent dargestellt. Die Resultate werden als plausibel beurteilt.

No amendment(s) required.

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

Das der Literatur entnommene Modell ist plausibel. Die Annahmen hinsichtlich Demographie und Kosten sind nachvollziehbar. Die Berechnung basieren auf einer rein weiblichen Population. Es sollten beide Geschlechter berücksichtigt werden. Relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind sehr wahrscheinlich und schränken die Relevanz der Resultate ein.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Die Kostendaten werden transparent dargelegt. Die Differenzen zwischen Intervention und Komparator werden absolut in Franken und Kosten pro QALY dargelegt. Die Kosteneffektivitätsberechnung inklusive die Sensitivitätsanalyse werden transparent dargelegt. Die Kostenfolgen eines Wechsels von der teuren (CS) zur günstigeren Therapie (NSAIDs, Paracetamol und COX-2) werden detailliert und in drei verschiedenen Szenarien dargestellt. Damit wird eine gute Entscheidungshilfe für allfällige Massnahmen geschaffen.

No amendment(s) required.

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Die Methodik wird transparent und nachvollziehbar dargelegt. Auf die begrenzte Studienlage wird hingewiesen.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Die Resultate werden nachvollziehbar dargelegt.

No amendment(s) required.

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Die relevanten Fragen wurden adressiert. Die Studienlage ist sehr limitiert.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Die Resultate werden transparent und nachvollziehbar dargelegt.

No amendment(s) required.

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme zu

Begründung

Die Schlussfolgerungen des vorliegenden HTA sind schlüssig. Die Intervention hat einen signifikanten schmerzlindernden Effekt von 6 Monaten. Die aktuellen Resultate decken sich mit den Resultaten von älteren Meta-Analysen. Die Qualität der berücksichtigten Studien war gemäss GRADE-Klassifikation tief bis sehr tief. Die Wirkung der Intervention konnte bei Arthrosen der Hüfte und Hand nicht gezeigt werden. Es besteht zudem ein grundsätzliches Problem bei der direkten Messung der Wirkung der Intervention. Aktuell scheint die Messung der Wirkung der Intervention mittels die Stärke des Schmerzes angebracht. Eine Limitierung von CS auf Arthrosen im Knie ist angezeigt. Zudem müsste der Preis von CS auf die Höhe der Vergleichstherapien (e.g. Paracetamol, Ibuprofen, COX-2) gesenkt werden.

No amendment(s) required.

1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Ungenügend

Begründung

Sichtweise des behandelnden Arztes/Ärztin in der Sprechstunde sowie Sichtweise der Patientinnen/Patienten nicht eingenommen.

The patient and physician perspectives are included in Sections 11 and 14 (albeit in a limited manner). An HTA report is not intended to collect primary data on the physician or patient perspectives, but rather provides an overview of the current evidence base.

No amendment(s) required.

Die Autoren des Reports sind vorwiegend Statistiker. Bekanntlich haben alle Studien Ausschlusskriterien, d.h. es werden nur gewisse Pat.-kollektive geprüft, während andere nicht berücksichtigt werden. Von diesen Studien auf die "user" zu schliessen ist ein Trugschluss.

The patient groups evaluated in the included studies are the only form of evidence available to assess CS. There are no other forms of evidence from which to infer the patient population.

No amendment(s) required.

Wenige Substanzen (Medikamente) haben in der Medizin klare Vorteile gegenüber "nichts tun".

Beispielsweise zeigte eine Studie mit Antihypertensiva, dass die Gruppe der Pat., welche regelmässig Tabletten einnehmen (unabhängig ob Placebo oder Verum) signifikant besser abschnitt als jene, welche die Tabletten unregelmässig einnahmen. Solche Beispiele zeigen die Grenzen (oder Irrelevanz) der Methode EBM auf.

Wie steht es mit der Wirksamkeit der Opiate bei Arthrose? Das finanzielle Einsparpotenzial wäre deutlich höher als bei Chondroitin, ganz zu schweigen vom Leid (und den Zusatzkosten) verursacht durch die Nebenwirkungen der Opiate.

Evaluating opioids is beyond the scope of the review.

No amendment(s) required.

Der Aspekt "geringe Nebenwirkungen" wird zu wenig gewichtet ("primum nil nocere").

No amendment(s) required.

Der Bericht ist einseitig um nicht zu sagen tendenziös: z.B. S.17: Reihenfolge der Guidelines zuerst negativ in USA und Australien, erst danach positiv in Europa: freilich stützen sich Schweizer Ärzte eher auf eine Europäische Richtlinie ab als auf eine Überseeische.

The discussion on guidelines on P.17 is part of the policy context, establishing the rationale for the review. A more detailed description of all available guidelines is provided in Section 13, which lists the guidelines in alphabetical order, and lists positive guidelines first, followed by negative guidelines, and then equivocal guidelines.

No amendment(s) required.

Auch S.25: "Physicians can prescribe the drug, without the need for additional training or credentialing" Die Autoren sind offenbar der Meinung, dass man für jedes Medikament einen separaten Fähigkeitsausweis erlangen müsse. Dies spricht für die Praxisferne des Reports.

The HTA report template is intended to be applicable to a range of pharmaceutical and surgical procedures, consequently, some questions are more appropriate to specific interventions than others. The quoted phrase is merely a statement of fact.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Kein kommentar

2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme nicht zu

Begründung

s.o.

In den folgenden Kätschen drucke ich nochmals die früher geäußerten und nicht in den Report eingeflossenen Gedanken ab (General Comments).

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Die Behandlung der Arthrose ist wissenschaftlich prekär:

- Seit 30 Jahren existieren Richtlinien zur Behandlung der Arthrose. Dabei steht bis heute immer das Medikament Paracetamol als "first line substance" an oberster Stelle. Bereits 1994 zeigte eine Studie bei Praktikern in England, dass 94 % der Praktiker NSAR und nur 1 % Paracetamol als erste Substanz verschreiben (5 % konnten sich nicht entscheiden). So klafft Theorie und Praxis auseinander! Dies ist nur möglich vor dem Hintergrund, dass die Wirkung beider Substanz(gruppen) minimal ist. Eine neue Studie hat nun die Ineffizienz von Paracetamol bei Arthrose gezeigt, fand aber in den Richtlinien noch keinen Niederschlag.

Vor diesem Hintergrund dürfte es schwierig sein, vernünftige (d.h. wissenschaftlich einwandfreie) Schlüsse hinsichtlich dieser Substanzen, zu denen CS auch gehört (siehe auch Richtlinien oder die Vergleichsstudie CS vs Celecoxib), zu ziehen.

It is acknowledged that guidelines may not reflect contemporary clinical practice. However, the objective of an HTA report, is to present the results from the literature. While it is acknowledged

that this may provide a limited portrayal of clinical practice, it is the highest level of evidence available to evaluate the safety, efficacy and effectiveness of CS products.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage: Wie sieht es mit der Zulassung von Paracetamol oder gar der Zulassung für Opioide in der Indikation Arthrose aus? Müsste diese Frage nicht auch gleichzeitig im Rahmen dieser HTA gestellt und beantwortet werden?

The objective of the HTA is to consider the economic and clinical implications of CS, it is not intended to assess other arthrosis medications.

No amendment(s) required.

Bei der ökonomischen Analyse ist zu beachten, dass meine Pat. jeweils Paracetamol oder NSAR einsparen, weil sie es durch CS ersetzen. Sobald CS aus der OKP nicht mehr bezahlt werden sollte, werden diese Pat. wieder auf Paracetamol oder NSAR zurückwechseln, mit entsprechenden Kosten.

The economic analysis includes scenarios for the rate of substitution of CS for other medications.

No amendment(s) required.

Bei der Kostenaufstellung darf der Medikamenten-Frankenwert eines NSAR nicht aufgeführt werden, ohne dass auch die Kosten für einen PPI

(Protonenpumpeninhibitor) hinzugezählt werden. Es ist (leider) eine Tatsache, dass Schweizer Ärzte grundsätzlich zum NSAR einen PPI hinzuverordnen [Klammerbemerkung: wenn die Richtlinien für den (gezielten) Einsatz eines PPI in der CH eingehalten würden, könnte man viel Geld sparen].

PPIs are included in the budget impact estimates.

No amendment(s) required.

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Kein kommentar

Begründung

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Kein kommentar

Begründung

Kein kommentar

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Kein kommentar

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Kein kommentar

Begründung

Kein kommentar

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme nicht zu

Begründung

Zusammengefasst: Als praktizierender Rheumatologe komme ich zum Schluss, dass ein mögliches Ausscheiden von CS meine Therapiemöglichkeiten für Arthroseschmerzen einschränken, ohne dass damit Kosten gespart werden. Ich möchte beliebt machen, statt einer grossen Aktion für ein HTA mit vorhersehbarem Resultat (wie es im Scoping-Bericht ausführlich dargestellt

ist: unsichere Datenlage, Kosteneffizienz für CS ebenso gut wie für Paracetamol, NSAR+PPI oder Opioide) lieber eine klinische Vergleichsstudie zur besseren Behandlung unserer Pat. zu finanzieren.

No amendment(s) required.

Société de médecine du canton de Fribourg – SMCF

Did not complete the report – insufficient time.



1. Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht: Wie bewerten Sie den Bericht insgesamt?

Genügend

Begründung

- Anhäufung von Daten und Informationen, aufwändig durchzuarbeiten Wenig übersichtlich, "vor lauter Bäumen Wald nicht erkennbar"
- Viele Wiederholungen, die die Lesbarkeit nachhaltig beeinträchtigen
- Subjektiv entsteht der Eindruck, dass die Nebenwirkungen von NSAID's und Paracetamol "beschönigt" werden und dass die Wirkung von CS "abgeschwächt" erscheint.
- Eine gute, lesbare Zusammenfassung (Max. 300 Worte) in den Landessprachen (d,f,i) fehlt und wäre für viele Leser wünschenswert.

The side effects attributable to NSAIDs and paracetamol are not as extensively reported owing to the under-reporting across clinical trials of CS. A network meta-analysis, which may address these concerns is beyond the scope of the report.

The final published report will include summary in German, French and Italian.

2. Efficacy, Effectiveness und Safety: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der Ergebnisse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

- Vorgehen nachvollziehbar
- Ausschlüsse nicht klar nachvollziehbar (viele Studien ausgeschlossen; unklar definiert wie beispielsweise Fig. 2 incorrect study type ?, bzw. incorrect population?)
- nur englisch-sprachige Literatur wurde berücksichtigt (Publication bias durch Journal Reviewer etc.
- nur prospektive randomisierte Kontrollstudien eingeschlossen

The exclusion criteria, and reason for exclusion are outlined in the scoping report; non-English language articles were included in the report (French and German); prospective RCTs were the only forms of available evidence evaluating CS, other forms of evidence were not identified in the literature searches.

No amendment(s) required.

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse von Effectiveness, Efficacy und Safety zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

- Ja für Effectiveness und Efficacy
- Aus unserer Sicht fraglich bei Safety: Die Nebenwirkungsprofile von CS/NSAID's/Paracetamol werden aufgrund der berücksichtigten Studien miteinander verglichen. Im Alltag scheinen die bekannten Komplikationen (NSAID's gastrointestinale und nephrologische NW,

Paracetamol hepatische NW) schwerwiegender zu sein. Methodologisch ist das Vorgehen korrekt, aber aus der Perspektive der täglichen Arbeit erscheinen die Resultate realitätsfremd.

The review group agrees with the concerns raised and have highlighted this limitation throughout the document.

No amendment(s) required.

3. Gesundheitsökonomie: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse (z.B. Modelle) der gesundheitsökonomischen Aspekte zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

- Datenlage knapp, wenig Publikationen dazu.
- Publikationsbias? (gesponsort durch Firma?)

The effect of bias from company sponsorship was assessed in the sub-group analysis.

No amendment(s) required.

4. Ethische, soziale und legale Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der ethischen, sozialen und legalen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

5. Organisatorische Aspekte: Stimmen Sie den Methoden für die Literatursuche, Bewertung der Literatur und Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme zu

Begründung

Kein kommentar

Stimmen Sie den präsentierten Resultaten aus der Literatursuche, der Bewertung der Literatur und der Analyse der organisatorischen Aspekte zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

Wenig übersichtlich, eine richtig gute lesbare Zusammenfassung fehlt. Zu viele Details, sodass es schwierig ist, die Übersicht zu behalten.

6. Diskussion und Schlussfolgerungen: Stimmen Sie der Diskussion und den Schlussfolgerungen im HTA-Bericht zu?

Stimme teilweise zu

Begründung

Schlussfolgerung aus unserer Sicht:

- CS hat eine kurzfristige, signifikante Wirkung bei Arthrosebeschwerden mit leichter Schmerzreduktion, der Effekt flacht nach 12 Monaten und mehr ab.
- Das Nebenwirkungsprofil ist dafür aus unserer Sicht im Alltag besser als die Vergleichsmedikation (NSAID's und Paracetamol). Dies ist aus unserer Sicht wichtig, da Patienten mit Arthrose oft älter sind und an Nebenerkrankungen leiden. Dies wurde in diesem HTA nicht erwähnt.
- Aus oben erwähnten Gründen und auch aus ökonomischer Sicht sollte CS als sinnvolle Ergänzung im Behandlungsspektrum bei Arthrose in der Spezialitätenliste bleiben.

A brief discussion of the co-morbidity profile of osteoarthritis patients has been added to the background section of the report.

