

## Feedback Form Scoping/HTA Report

### Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis

Stakeholder	Chapter, page	Comment	Suggested change	Response FOPH / Authors
<b>General Comments</b>				
Radiologists		<p>The radiologists were asked the following question:</p> <p>Werden radiographische Outcomes routinemäßig verwendet, um das Fortschreiten der Arthrose der Patienten zu überwachen? Wenn ja, was sind die kritischen Outcomes (z. B. Gelenkbreite, Knorpelvolumen)?“</p>	<p>Nein. Röntgenaufnahmen, die eine Verlaufsbeobachtung der Gelenkstruktur erlauben, sind im klinischen Alltag weder etabliert noch umsetzbar und finden nur Anwendung in klinischen Studien mit standardisierter Bildanfertigung unter strengen Qualitätskontrollen.</p>	<p>This update has been accepted. Radiographic outcomes will be removed from the report based on i) unclear clinical relevance and ii) strong direction from the radiologists that they are not used in Swiss practice to monitor disease progression.</p>
Radiologists		<p>The authors write „... in the context of potential societal concerns around increasing the cost of access to an accepted health technology that is possibly minimally effective but without safety issues.“</p>	<p>Aus Sicht der SGR/SSR ist das die zentrale Frage. Wenn es eine vergleichbar gut verträgliche Alternative gäbe zur symptomatischen Behandlung von Arthroseschmerzen, dann wäre CS wahrscheinlich als minimal effektive Therapie nicht gerechtfertigt.</p> <p>CS ist aber vom Nebenwirkungsprofil her den herkömmlichen Schmerzmitteln überlegen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil spielt bei der Therapie einer chronischen, jahrelangen Erkrankung eine zentrale Rolle. Wir sind der Meinung, dass ein HTA von CS bei Arthrose mit anderen etablierten Medikamenten</p>	<p>The safety profile of CS will be evaluated in comparison to the relevant comparator interventions. The costs associated with the increased uptake of comparator interventions will be evaluated in the economic analysis in the HTA report,</p>

			verglichen werden sollte, das heisst primär mit NSAIDs (Paracetamol ist nicht effektiv in dieser Indikation), unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen bei Verabreichung über mehrere Jahre.	
santesuisse	Chapter 1 Medical Background, page 9	Arzneimittel mit Chondroitinsulfat verursachen namhafte Kosten im Umfang von Franken 31 Millionen (2017) pro Jahr, welche vollumfänglich von der Krankenversicherung übernommen werden muss.	Der Bericht sollte mit den Kostendaten für die entsprechenden Arzneimittel ergänzt werden. Diese Einbettung ist im Rahmen der Budgetrelevanz von allfälligen Massnahmen im Rahmen eines HTA wichtig.	The authors agree and will seek to include all relevant cost data on current usage rates for CS in Switzerland to inform any economic and budgetary analysis conducted for the HTA.
santesuisse	Chapter 2, page 11	Die Überschrift dieses Kapitels lautet Technologie. Begrifflich ist ein Arzneimittel keine Technologie.	Anstelle von Technologie wäre bei Medikamenten „Wirkmechanismus“ der geeignetere Begriff.	The term “health technology” when used within the context of any health <b>technology</b> assessment covers all pharmaceuticals, medical devices, laboratory analyses, procedures, health programmes, health services and organizational systems.
Curafutura	Page 1 - 22	The approach used in chapter 1, 2, 3 and also in 4.1 and 4.3 regarding the description of the medical background, the technology and of the strategy for literature research is following the international standards for Scoping and HTA.		No response required
Curafutura	Page 31 et seq.	<p>However, we have some problems with some of the HTA-key questions defined in chapter 6. The focus of HTA performed by the FOPH should be the evaluation of the WZW-criteria. The first step is securing the effectiveness. If the effectiveness of a technology is not given, there is no need to check the appropriateness and the efficiency.</p> <p>Therefore, analyzing the impact of removing CS from the reimbursement list on the pharmaceutical industry or on patients who got CS reimbursed through their health plan, has no relevance at all. Otherwise the assessment should also focus on the impact of paying a non-</p>		<p>Any HTA report, commissioned by the Swiss FOPH, addresses a standard set of technology domains (listed in table 7-13), in line with the EUneHTA HTA process.</p> <p>The possible lack or proof of effectiveness is not a reason to not address the other domains of the treatment.</p> <p>A HTA assessment and a WZW appraisal are not identical. The HTA report presents the data required for the WZW appraisal, refraining from any judgement. The WZW appraisal process weighs the findings and defines a judgement, formulated as an advice, encouraging or discouraging reimbursement.</p>

		effective treatment on the payers of insurance premiums.		
Curafutura		Not everything has to be covered by compulsory health insurance. In general exercise and nutrition are not covered. If there is no evidence for the effectiveness of CS, it can be treated as a dietary supplement.		No response required
FMH : Internal Medicine		<p>Die Behandlung der Arthrose ist wissenschaftlich prekär: Da die Erkrankung schwierig zu parametrisieren ist und langsam fortschreitet, so dass Veränderungen erst nach Jahren sichtbar werden, ist der Wissensstand rudimentär.</p> <p>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 Substanzgruppen minimal ist. Eine neue Studie hat nun die Ineffizienz von Paracetamol bei Arthrose gezeigt, fand aber in den Richtlinien noch keinen Niederschlag.</p> <p>Vor diesem Hintergrund dürfte es schwierig sein, vernünftige (d.h. wissenschaftlich einwandfreie) Schlüsse hinsichtlich dieser Substanzen, zu denen CS auch gehört (siehe</p>		See comment below.

		auch Richtlinien oder die Vergleichsstudie CS vs Celecoxib), zu ziehen.		
FMH : Internal Medicine		Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage: Wie sieht es mit der Zulassung von Paracetamol oder gar der Zulassung für Opiode in der Indikation Arthrose aus? Müsste diese Frage nicht auch gleichzeitig im Rahmen dieser HTA gestellt und beantwortet werden?		The question whether other analgesics are valid drugs to treat osteoarthritis cannot be answered in this HTA report. An HTA report is typically evaluating one technology.  Additional HTA reports addressing other treatment modalities for osteoarthritis would likely facilitate the treatment choice for physicians but lies outside the scope of this HTA report.
FMH : Internal Medicine		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.		In the context of disinvestment, any financial ± economic modelling will estimate the relative uptake of comparator interventions, should the technology be removed from the reimbursement list.
FMH : Internal Medicine		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].		The authors agree that the use of PPIs should be considered when evaluating the economic effects of a potential change in CS coverage status. In a de-novo economic model addressing the cost-effectiveness of CS in Switzerland, the costs of PPIs will be taken into account.
FMH : Internal Medicine		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		The authors acknowledge the effect of a potential change in the CS coverage policy for the rheumatologists in terms of prescription options. These effects will be addressed and taken into consideration during the appraisal process following the HTA report.

		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.		It is beyond the authority of the Department of HTA to initiate new research. New research lies outside the scope of the Swiss HTA Programme.
Hospitals		<p>Es stellt sich die Frage, ob zusätzlich zu den NSAID nicht weitere Komparatoren in Betracht gezogen werden sollten. Für das Scoping zu CS bei Arthrose können Elemente aus der HTA PPI und HTA Kniearthroskopie kombiniert werden:</p> <p>Wie PPI: Es geht um ein ambulant verordnetes und oral eingenommenes Medikament. Eine Aufhebung der Leistungspflicht hat primär keine Auswirkung auf betriebswirtschaftliche Abläufe und Ergebnis im Spital.</p> <p>Wie Kniearthroskopie: Wenn, dann ist der orthopädische Bereich von diesem Eingriff betroffen.</p>		<p>A reimbursement decision for outpatient drug consumption is indeed not likely to affect hospital finances.</p> <p>With respect to the choice of appropriate comparators, pharmaceutical alternatives like NSAIDs, paracetamol and COX-2 inhibitors have shown to be the most likely alternatives for CS in a daily practise setting.</p>
IBSA		<p><b>1. Das HTA – nichts anderes als eine etwas umfassendere (Netzwerk-) Metaanalyse?</b></p> <p>Aus dem Scoping-Report lässt sich schliessen, dass das HTA, zumindest was die Beurteilung der relativen Wirkung/Wirksamkeit angeht, in eine (Netzwerk-)Metaanalyse münden dürfte. Hierzu ist einiges anzumerken.</p> <p><b>1.1 Zur Feststellung einer Schmerzlinderung müssen Patienten bei Studienbeginn mässig bis starke Symptome haben</b></p>	<p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>In die Hauptanalyse zur Beurteilung der symptomatischen Wirkung von CS sind nur Studien einzubeziehen, welche die erwähnte Anforderung der EMA erfüllen. Studien, welche diese Anforderung nicht erfüllen, in welchen die durchschnittlichen Schmerzen zu Beginn jedoch 50 mm oder mehr betragen, können in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden. Im Falle von stratifizierten Metaregressionsanalysen ist auch der Einfluss der durchschnittlichen Schmerzen at baseline zu untersuchen. Studien, in welchen die durchschnittlichen Schmerzen at baseline unter 50 mm</p>	<p>The authors acknowledge that relative safety is an important issue in this case, as with all technology evaluations. This will be investigated in the full HTA report.</p> <p>All of the included studies are appraised against the available information in peer-reviewed publications. In doing so, all relevant trials are measured against the same standard for reporting.</p>

		<p>Scheint einleuchtend, war aber nicht bei allen Studien der Fall, insbesondere nicht bei Studien mit radiologischen primären Endpunkten.</p> <p>Der PASS (Patient Acceptable Symptom State) beträgt bei Kniegelenkarthrose 32,3 mm auf einer VAS von 0 bis 100 mm und 35,0 mm bei Hüftgelenkarthrose (12). Das bedeutet, dass Patienten mit Schmerzen von um die 35 mm oder weniger diese im Alltag einigermaßen gut ertragen. Solche Patienten haben ein geringes Potenzial sich weiter zu verbessern, unter anderem auch weil die VAS und andere vergleichbare Skalen gegen 0 und gegen 100 mm hin aufgrund von Randeffekten keine zuverlässigen Messinstrumente sind. Die EMA-Guideline on Clinical Investigation of Medical Products Used in the Treatment of Osteoarthritis CPMP/EWP/784/97 (1) verlangt daher, dass nur Patienten mit <math>\geq 40</math> mm Schmerzen in Studien zur Untersuchung der symptomatischen Wirkung einer medikamentösen Therapie eingeschlossen werden. Die durchschnittlichen Schmerzen der eingeschlossenen Patienten zu Beginn einer Studie determinieren massgeblich die maximal beobachtbaren Unterschiede zwischen der untersuchten Therapie und Placebo (13).</p> <p><b>1.2 Jede medikamentöse Therapie weist ein ihr eigenes zeitliches Intervall maximaler Wirkung (Differenz vs. Placebo) auf</b></p> <p>Intraartikulär injizierte Kortikosteroide wirken beinahe sofort, sind Placebo jedoch nach 4 Wochen nicht mehr überlegen (15-16). Ähnlich verhalten sich die topischen NSAIDs, auch sie wirken nach 4 Wochen nicht mehr besser als</p>	<p>lagen, sind für die Beurteilung der symptomatischen Wirkung nicht geeignet und daher nicht zu berücksichtigen. Bei Studien, in welchen zur Beurteilung der Schmerzen der WOMAC pain-Subscore verwendet wurde, sind die durchschnittlichen Schmerzen at baseline in den entsprechenden Wert auf einer VAS von 0 bis 100 mm umzurechnen. Das ist zulässig, weil WOMAC pain und VAS relativ gut korrelieren (14).</p> <p>References:</p> <p>14. Gentelle-Bonnassies S, Le Claire P, Mezieres M, Ayrat X. Comparison of the responsiveness of symptomatic outcome measures in knee osteoarthritis. <i>Arthritis Care Res</i> 2000; 13(5): 280–285.</p> <p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>Den oben skizzierten Eigenheiten der medikamentösen Vergleichstherapien (Komparatoren) ist im HTA Rechnung zu tragen. Hierzu ist die Wirkung für alle</p>	
--	--	---	---	--

		<p>Placebo (15) Für orale NSAIDs findet man die grösste Differenz gegenüber Placebo 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn (15). Nach 6 Monaten wirken sie immer noch gut (15,17), nach 12 Monaten nicht mehr (18). Paracetamol wirkt immer, aber nur sehr kurzfristig und gering (19); Opioide und Opiate verhalten sich ähnlich wie Paracetamol, wirken aber etwas besser (9,15). Die symptomatische Wirkung von CS tritt verzögert ein (20). Im Unterschied zu den meisten anderen medikamentösen Therapien verfügt CS jedoch über ein Zeitfenster von 6 Monaten oder mehr, nämlich ab Monat 3 bis Monat 9 (17,21), in gewissen Studien sogar Monat 12 nach Therapiebeginn (22), in dem es Placebo überlegen ist.</p> <p><b>1.3 Beurteilung des Risk of bias in den im HTA zu berücksichtigenden klinischen Studien anhand der Informationen in den betreffenden Publikationen</b></p> <p>Die Beurteilung von Qualitätsmerkmalen von randomisierten kontrollierten klinischen Studien auf einer Likert-Skala mit den Werten adäquat/low risk of bias („+“ resp. grün), unklar/unclear risk of bias („?“ resp. gelb) und nicht adäquat/high risk of bias („-“ resp. rot) sowie die Zusammenfassung der Resultate solcher Analysen in einer Grafik wie jener in Figur 4 auf Seite 55 im Scoping-Report ist ein in Metaanalysen recht übliches Vorgehen zur Erkennung eines allfälligen Bias. Resultate wie jene in Figur 4 im Report bilden die Grundlage für sogenannte stratifizierte Metaregressionsanalysen mit denen nach Zusammenhängen zwischen den</p>	<p>Komparatoren nach (3), 6 und 9 Monaten miteinander zu vergleichen.</p> <p>Ein Vergleich der symptomatischen Wirkung von CS mit jener von intraartikulär injizierten Kortikosteroiden nur zum Zeitpunkt 2 Wochen nach Therapiebeginn wäre unfair. Der Vergleich muss so angelegt sein, dass wenn man die beiden Therapien über einen Zeitraum von 9 Monaten vergleicht, ersichtlich wird, dass CS über einen langen Zeitraum einem intraartikulär verabreichten Kortikosteroid überlegen ist. Gleiches gilt natürlich für topische und orale NSAIDs. Es geht nicht an, dass für den Vergleich mit CS nur deren Wirkung 2 Wochen nach Therapiebeginn herangezogen wird.</p> <p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>Die Bewertung der Qualitätsmerkmale (Figur 4 im Scoping-Report) ist anhand der Original-Studienprotolle und -berichte vorzunehmen. Ist das nicht vorgesehen oder zu aufwendig, ist von einem Risk of bias-Assessment wie im Scoping-Report vorgespurt abzusehen. Insbesondere ist von stratifizierten Metaregressionsanalysen auf der Basis des jetzigen Assessment der Qualitätsmerkmale im Scoping-Report abzusehen.</p>	
--	--	---	---	--

		<p>Qualitätsmerkmalen der Studien und z.B. der Wirkstärke (normierte Differenz zwischen untersuchter Therapie und Placebo) gesucht wird (fishing expedition). Die Regressionsanalysen können jedoch höchstens Korrelationen aufdecken, niemals aber einen kausalen Zusammenhang belegen. Trotzdem werden sie gemacht, häufig aufgrund der Resultate kausale Zusammenhänge unterstellt und in der Folge das Set der klinischen Studien für die eigentliche Metaanalyse stark eingeschränkt. Da die Regressionsanalysen fast immer univariat durchgeführt werden, geht dabei vergessen, dass eine Korrelation oft mehrere Ursachen hat. Am meisten Einfluss auf die Regressionsanalysen hat indessen die Qualität der Beurteilung der Qualitätsmerkmale. Ist diese schlecht, so sind auch die Regressionsanalysen falsch.</p> <p>Die Studie Reginster et al., 2017 (17) erfüllt sämtliche Anforderungen der EMA-Guideline (1) und auch die ICH-Guidelines bis ins letzte Detail. Sie wurde von Swissmedic im 2018 abgeschlossenen Überprüfungsverfahren zu CS als pivotal erachtet. Trotzdem wurden für diese Studie von den Autoren des Scoping-Report bis auf ein Qualitätsmerkmal alle anderen mit einem gelben Fragezeichen bewertet und das eine abweichende Merkmal sogar mit einem roten Minuszeichen. Wie ist diese Diskrepanz zu erklären? Die Autoren der Publikation der Studie Reginster et al.,2017 (17) strebten eine Veröffentlichung in einer möglichst renommierten Rheumatologie-Zeitschrift an, dem Annals of the Rheumatic Diseases, dem internationalen Rheumatologie-Fachjournal mit</p>		
--	--	--	--	--



		<p>dem zur Zeit höchsten Impact Factor. Die Anzahl der von diesem Journal gewährten Zeichen für die Annahme zur Publikation war jedoch nach oben beschränkt: Die Autoren waren also gezwungen, sich auf wichtigere Aspekte zu konzentrieren als auf die experimentellen Details. Zwischen der effektiven Qualität der Studie Reginster et al., 2017 und deren Einstufung durch die Autoren im Scoping-Report besteht null Zusammenhang. (Es ist bedauerlich und gibt zu denken, dass gerade bei einem Journal anerkannt hoher Qualität, die Qualität des Reporting unter der Beschränkung der Anzahl Zeichen pro Artikel leidet.)</p> <p>Bei Clegg et al., 2006, Sawitzke et al., 2008 und Sawitzke et al., 2010 handelt es sich sodann dreimal um die gleiche Studie, nämlich GAIT. Die erste Publikation rapportiert die Resultate zum symptomatischen Verlauf über die ersten 6 Monate, die zweite die Resultate zu den radiologischen Endpunkten über 24 Monate und die letzte zu den Symptomen über 24 Monate. Trotzdem haben die Autoren im Scoping-Report die Qualitätsmerkmale, nota bene für die gleiche Studie, dreimal völlig unterschiedlich beurteilt.</p> <p>Fazit: Die Bewertungen der Qualitätsmerkmale in Figur 4 des Scoping-Report dürfte weitestgehend arbiträr sein und ist für die Ausarbeitung des HTA-Report unbrauchbar! Das ist nicht oder nur bedingt der Fehler der Autoren des Scoping-Report, sondern hat eher damit zu tun, dass die Methodik in den Publikationen nie so genau beschrieben ist, wie in den Studienprotokollen sowie in den Studienberichten.</p>		
--	--	--	--	--

	<p>References:</p> <p>1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Used in the Treatment of Osteoarthritis, CPMP/EWP/784/97 Rev. 1, January 20, 2010.</p> <p>9. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014, Issue 9. Art. No.: CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub4.</p> <p>12. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005; 64(1): 34–37.</p> <p>13. Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008; 67(2): 1716–1723.</p> <p>15. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. <i>Eur J Pain</i> 2007; 11(2): 125–138.</p> <p>16. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, et al. Therapeutic trajectory of</p>		
--	---	--	--

		<p>hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2009; 61(12): 1704–1711.</p> <p>17. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). <i>Ann Rheuma Dis</i> 2017; 76(9): 1537–1543.</p> <p>18. Scott DL, Berry H, Capell H, Coppock J, Daymond T, et al. The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2000;39(10):1095–101.</p> <p>19. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A resport from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2014; 44(3): 253–263.</p> <p>20. <a href="http://www.swissmedicinfo.ch">www.swissmedicinfo.ch</a></p> <p>21, Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized,</p>		
--	--	--	--	--

		<p>double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60(2):524–533.</p> <p>22. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12;269–76.</p>		
IBSA		<p><b>2. Asymmetrie in der Behandlung von Chondroitinsulfat im HTA</b></p> <p>Die Autoren des Scoping-Report schreiben darin auf Seite 26: „The safety of CS is generally accepted, however the comparative safety is of relevance to a disinvestment decision.“ 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 seltenen, 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</p>	<p>Das HTA zu CS ist entweder einzustellen oder auf alle medikamentösen Vergleichstherapien auszuweiten, mit entsprechenden Konsequenzen bei negativem Ausgang auch für diese.</p>	<p>This stakeholder feedback round is not the appropriate platform to discuss the submission and selection processes of the HTA themes by the FOPH. CS was chosen as topic in 2016. The processes are found on the FOPH website (See: <a href="https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html">https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html</a>).</p> <p>The authors agree that the body of evidence for safety data is small. Therefore, the search for safety data will be extended in the HTA report. Inclusion of non-randomized study designs and application of indirect comparison methodology will be considered. Safety data from both the technology under investigation and the comparator technology will be presented.</p>

	<p>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.</p> <p>Aus den Ausführungen im vorangehenden Absatz wird klar, dass ein HTA, das den geforderten Ansprüchen an Unvoreingenommenheit, Wissenschaftlichkeit und Genauigkeit genügen soll, sich nicht auf CS beschränken kann, sondern dass für die Gewährleistung von Fairness, Genauigkeit und Wissenschaftlichkeit gleichzeitig für alle medikamentösen Vergleichstherapien ein HTA durchzuführen ist. Ohne vollständige Datenbasis, die alle Aspekte auch für die Komparatoren umfasst, ist ein fairer, wissenschaftlicher und genauer Vergleich gar nicht möglich.</p> <p>Es stellt sich somit als nächstes unmittelbar die Frage, wieso sich das HTA nur auf CS beschränken und nur den SL-Präparaten mit CS die Desinvestition drohen soll. Was wiederfährt jenem Komparator, der sich im HTA insgesamt als schlechtester erweist, wenn es sich dabei nicht um CS handelt? Nichts? – Ein HTA nur zu CS ist wettbewerbsrechtlich nicht vertretbar.</p>		
--	--	--	--

IBSA		<p><b>3. Im Scoping-Report nicht angesprochene ethische und rechtliche Aspekte des HTA</b></p> <p>Eine Desinvestition resp. Streichung der CS-Präparate von der SL hätte zur Folge, dass die meisten betroffenen Patienten auf ein anderes Präparat zur Behandlung ihrer Arthrosebeschwerden wechseln würden. – Dem Rückzug von Vioxx® vom Schweizer Markt folgte ein Schiff zu mehr Paracetamol, anderen NSAIDs, Metamizol sowie Opioiden und Opiaten, d.h. insgesamt ein Schiff zu (vermeintlich) stärkeren Präparaten mit grösseren Risiken für gravierende unerwünschte Wirkungen (23). Genau dasselbe wäre bei einer Desinvestition von CS zu erwarten, und das Unabhängig von der Einschätzung der Wirksamkeit von CS im HTA oder durch die Patienten, sondern weil sich die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten kassenpflichtige Ersatzpräparate verordnen lassen und nicht auf eigene Kosten Nahrungsergänzungsmittel erwerben würde. Alle in Frage kommenden erstattungspflichtigen Ersatzpräparate sind jedoch rezeptpflichtige Arzneimittel und somit per se mit grösseren Risiken behaftet als CS. Wir schätzen, dass eine Desinvestition von CS zu 80 bis 300 zusätzlichen Hospitalisierungen sowie zu 8 bis 50 zusätzlichen Todesfällen durch NSAID-assoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen pro Jahr führen würde. Es handelt sich dabei um äusserst konservative Schätzungen, die wir 2010 durchführten und die auf den damaligen Absatzzahlen nur von Condrosulf® beruhen. Die Schätzungen liegen auch deshalb zu tief (24). Dass die erwähnten zusätzlichen</p>		<p>The effect of a potential change of CS coverage status on the use of alternative treatments will be addressed in <b>Chapter 7</b> of the HTA report.</p> <p>Safety issues of alternative drugs versus CS will be addressed in <b>Chapter 5</b> of the HTA report.</p> <p><b>Sections 4.3.1 and 4.3.3</b> of the report address ethical and legal aspects. So far, limited ethical or legal issues were identified to be associated with CS for osteoarthritis. The search for literature will be extended in the HTA report.</p> <p>The arguments brought forward by the responder are acknowledged and will be taken into consideration during the HTA phase. However, only peer-reviewed published evidence can be analysed during the HTA process.</p>
------	--	---	--	--

		<p>Hospitalisierungen und Todesfälle auch ethische und rechtliche Fragen aufwerfen, lässt sich kaum von der Hand weisen.</p> <p>Zur rechtlichen Situation im Zusammenhang mit HTAs verweisen wir auf unser Begleitschreiben zu dieser Stellungnahme vom 15. Februar 2019.</p> <p>References:</p> <p>23. Theiler R, Wyrsh B. Rationale Schmerztherapie – oder doch nicht? Schweiz Med Forum 2012; 12(34): 645–651.</p> <p>24. Details zu den Schätzungen auf Anfrage erhältlich</p>		
IBSA (mail Helg 15.03.2019)		<p>Im Draft des Scoping-Report sind uns folgende Passagen ins Auge gestochen. Wir zitieren wörtlich:</p> <p>3.2 Other Sources, Absatz 2 (Seite 15):</p> <p>„Patient and prescriber views are critical to the evaluation of patient and social issues related to the use of CS for osteoarthritis. Input from targeted stakeholder groups will be obtained through the FOPH's formal stakeholder engagement processes. A targeted set of questions will be provided, based on the key sub-questions defined in Section 6.1. The timing of this survey will allow the results to be available before a decision on a full HTA is taken.”</p> <p>7. Feasibility of HTA, Absätze 5 und 6 (Seite 37):</p>		<p>The responder reproaches the FOPH for not having addressed individual patient societies and physician organisations during the consultation round.</p> <p>In the Swiss HTA programme it has been predefined that the FOPH addresses professional umbrella organisations and associations inviting them to collect input and feedback among their members. Typically, the FOPH does not address individual patients or physicians.</p> <p>However, the FOPH acknowledges the strong request of the responder to include direct experience of patients and treating physicians with the treatment under investigation. During the HTA phase a targeted consultation survey will be send out to selected associations and (umbrella-) organisations. Results will be collected and analysed and presented in the HTA report.</p> <p>The objection of the responder regarding the length of the consultation round has been acknowledged. The FOPH has extended the length and commits to a 20 working day</p>

		<p>“Furthermore, due to the long history of reimbursement of CS in Switzerland, the inclusion of patient and social views will be extremely important to inform the FOPH decision-making process. These will be investigated further in the full HTA with a number of legal and ethical databases searched for evidence from comparable regions.”</p> <p>Und:</p> <p>“This review should also include a review of the patient and social perspectives to ensure the evidence review is fair and accounts for patient concerns.”</p> <p>Eine Vernehmlassung von Ärzten und Patienten im Rahmen des HTA auf Stufe Scoping-Report resp. durch Gewährung der Möglichkeit einer Stellungnahme der Stakeholder, wozu auch die Ärzte und Patienten gehören – so interpretieren wir den zitierten Absatz unter 3.2 Other Sources –, muss als absolut ungenügend errachtet werden. Auch wenn gewisse Ärztesfachgesellschaften und Patientenorganisationen über das HTA informiert worden sind und den Draft des Scoping-Report erhalten und an ihre Mitglieder weitergeleitet haben, ist das Einholen einer Stellungnahme von Ärzten und Patienten zum Scoping-Report durch das BAG eine völlig ungeeignete Massnahme, um diese Stakeholder (Ärzte und Patienten) in das HTA miteinzubeziehen (abgesehen davon, dass zum Beispiel die Rheumatologen, die kompetenteste Fachgruppe, was die konservative Behandlung der Arthrose angeht, vom BAG gar nicht informiert worden ist). Völlig ungeeignet für</p>		<p>period for both the scoping and the HTA consultation rounds (See: <a href="https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html">https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html</a>).</p>
--	--	--	--	--



		<p>einen Einbezug der Ärzte und insbesondere der Patienten ist dieses Vorgehen, weil der Scoping-Report ein „technisches“ Dokument ist, das sich zum vorgesehenen methodischen Vorgehen im HTA äussert. Hausärzte und selbst viele Fachärzte verfügen in der Regel nicht über das Wissen, um kompetent zu einem Scoping-Report wie dem vorliegenden Stellung zu nehmen. Bei Patientenorganisationen ist dieses Know-how auch nicht vorhanden und beim normalen Patienten erst recht nicht. Kommt hinzu, dass die zur Verfügung stehende Zeit für die Information der Ärzte durch die Fachgesellschaften und der Patienten durch die Patientenorganisationen, für das Studium des Draft des Scoping-Report, für das vertiefte Einlesen in die Materie sowie für das Verfassen einer fundierten Stellungnahme für einen Arzt oder einen Patienten unter Berücksichtigung der sonstigen alltäglichen Verpflichtungen mit weniger als 15 Arbeitstagen VIEL zu kurz war. Aus Ärzte- oder Patienten-Perspektive betrachtet, kommt eine derartige Vernehmlassung einer Farce gleich.</p> <p>Das Einschätzen der Ansichten der Schweizer Ärzte und Patienten zum klinischen Nutzen von CS anhand von Literatur- oder Datenbank-Recherche (7. Feasability of HTA, 2. Satz des 1. zitierten Absatzes) ist leider als hierfür ebenfalls völlig ungeeignete Massnahme einzustufen.</p> <p>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</p>		
--	--	--	--	--

		<p>inclusion of patient and social views will be extremely important to inform the FOPH decision-making process.” – “This review should also include a review of the patient and social perspectives to ensure the evidence review is fair and accounts for patient 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.</p> <p>Aus dem Scoping-Report geht für uns nicht genügend klar hervor, ob und zu welchem Zeitpunkt im HTA-Prozess solchen direkten Befragungen der von einem allfälligen Desinvestment direkt Betroffenen stattfinden soll.</p> <p>Können Sie uns dazu bitte genaue Angaben machen?</p>		
Pierre Fabre Pharma AG		Die in Appendix B aufgelisteten Studien wurden nicht zum Zweck des HTA durchgeführt, sondern untersuchten eine bestimmte wissenschaftliche Fragestellung oder wurden für die Zulassung bzw. Erhaltung der Zulassung durchgeführt, letzteres gemäss Behörden- bzw.		The authors agree that the identified evidence related to economic aspects of CS treatment was not sufficient for a full economic analysis. A de novo economic model to estimate the economic effect of CS on the Swiss healthcare budget is conducted in the full HTA report.

		Guideline-Vorgaben (inkl. Auswahl des Vergleichspräparates). Dies limitiert die Aussagekraft ökonomischer Modelle, die sich verallgemeinernd auf die klinische Alltagssituation in der Schweiz beziehen.		
Pierre Fabre Pharma AG		Die Relevanz und Grösse von Effekten werden für SYSADOAs kontrovers diskutiert. So wurde unter Mitautorenschaft von Behördenvertretern empfohlen, die Guideline CPMP/EWP/784/97 Rev. 1 (EMA guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis) dahingehend zu ergänzen, dass für SYSADOAs wie CS andere Anforderungen gelten als für die schnell wirkenden NSAIDs (Reginster et al. Osteoarthritis Cartilage 2015). Insbesondere wird empfohlen, dass bereits eine 5%ige Differenz zu Placebo im Ausmass der Schmerzreduktion (entsprechend 5 mm auf der Schmerz-VAS), an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen, als klinisch relevant gilt. Dies wird durch den langanhaltenden Effekt und die sehr gute Verträglichkeit von SYSADOAs begründet. Die Beurteilung des Nutzen-Risikoverhältnisses unterliegt somit anderen Gesichtspunkten als bei NSAIDs, COX-2-Hemmern oder Paracetamol.		It can be expected that studies that compare CS with placebo have defined a magnitude of effect that conforms to the osteoarthritis guidelines. Statistical details of the selected studies will be presented in the HTA report.
Pierre Fabre Pharma AG		Die in Appendix B aufgelisteten Studien wurden mit unterschiedlichen CS-Formulierungen durchgeführt. Auch war die Quelle des CS nicht einheitlich. Unterschiede zwischen den Formulierungen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit sind somit wahrscheinlich. Eine pauschale Verallgemeinerung bzw. Übertragbarkeit der Ergebnisse von Metanalysen oder Modellberechnungen auf die		Only studies that evaluated CS with equivalent dosages to the formulations available in Switzerland were selected for this HTA.  Differences in effectiveness between those formulations approved by Swissmedic, and those approved by other health authorities, can be investigated through sub-group analysis in the HTA report.

		in der Schweiz zugelassenen CS-Präparate ist somit wissenschaftlich nicht seriös. Unverzerrte Metaanalysen sind nur mit solchen Studien möglich, bei denen CS-Präparate Anwendung fanden, für die eine therapeutische Äquivalenz gezeigt wurde.		
Pierre Fabre Pharma AG		Die in der Schweiz zugelassenen CS-Präparate stellen keine Begleitmedikation dar, sondern sie umfassen eine medikamentöse Erstlinien- bzw. Basistherapie bei der Behandlung von Arthrose-Patienten. Hierfür benötigt es eine ärztliche Diagnose und Überwachung des Therapieverlaufs.		No response required.
Pierre Fabre Pharma AG		Die Empfehlungen von Fachgesellschaften zum Einsatz von CS-Präparaten erscheinen im Draft HTA Scoping Report unterrepräsentiert. So sind beispielsweise die EULAR 2018 Empfehlungen zur Behandlung der Hand-Osteoarthritis (Kloppenburger et al. Ann Rheum Dis 2018) nicht erwähnt.		<p>The aim of the scoping report is to determine the quantity and quality of evidence available to answer the core research questions.</p> <p>The position or consensus statements of professional societies are not considered as direct evidence, which is in line with international HTA procedures.</p> <p>However, in a separate section, the statements are presented in more detail in the HTA report.</p>
Pierre Fabre Pharma AG		Sätze wie "Based on the reported usage rates of chondroitin, there appears to be a subset of the population that gain some benefit from its use (proven or otherwise)" oder "If reimbursement is stopped the organisation impact on Swiss Healthcare system is likely to be minimal" lassen auf eine Voreingenommenheit der Autoren schliessen.		Since the statements to which the responder refers are based on the limited or lacking available evidence, they are formulated in a non-binding manner.

Pierre Fabre Pharma AG		<p>Bevor nicht politisch und rechtlich legitimiert ist, welche Kosten-Nutzen-Verhältnisse zu welchen Kosten in welchen Krankheitsgebieten führen dürfen und wie grundsätzlich in der Schweiz medikamentöse Massnahmen mit nicht-medikamentösen Massnahmen hinsichtlich dieses Nutzenverhältnisses überprüft werden sollen, erscheint der Zweck der Durchführung von HTAs höchst unklar. Insbesondere sind Arzneimittel gegenüber hinsichtlich der WZW-Kriterien nie oder wesentlich weniger geprüfter medizinischer Leistungen nachrangig einem HTA zu unterziehen.</p> <p>Fazit: Die Firma Pierre Fabre Pharma AG spricht sich dagegen aus, dass ein vollständiger HTA-Bericht in Auftrag gegeben wird. Eine erneute kostspielige Evaluation der in der Schweiz zugelassenen CS-Präparate anhand eines HTA-Berichtes wird grundsätzlich als unnötig erachtet, weil die kritischen Fragen zum Nutzen-Risikoverhältnis bereits vor kurzem von Swissmedic untersucht wurden. Darüber hinaus weist der Draft HTA Scoping Report methodologische Unzulänglichkeiten auf, die eine objektive Beurteilung des Stellenwerts der in der Schweiz zugelassenen CS-Präparate im klinischen Alltag nicht zulassen. Zudem sind HTA-Berichte über Arzneimittel wesentlich weniger notwendig als HTA-Berichte betreffend medizinischen Leistungen, die bis anhin weder hinsichtlich Wirksamkeit, Zweckmässigkeit noch Wirtschaftlichkeit untersucht worden sind. Das trifft grundsätzlich zu, insbesondere aber auf Arzneimittel gegen Osteoarthritis. Ebenso erscheint fraglich, wie ein HTA-Bericht über ein Arzneimittel zu einem anderen Schluss kommen</p>		<p>This stakeholder feedback round is not the appropriate platform to discuss the selection processes of the HTA themes by the FOPH. CS was chosen as topic in 2016. The processes are found on the FOPH website (See: <a href="https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html">https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html</a>).</p> <p>The objective of the form is to collect feedback from the stakeholders on the content of the report, not on the objective of the FOPH HTA programme in general, nor on the "Wirtschaftlichkeit Kriterium" as stated in the KVG,</p> <p>The scoping report presents cost-effectiveness data that are found in the literature. The authors do not make a concluding statement about the cost-effectiveness of CS in Switzerland based on these data.</p>
------------------------	--	--	--	--

		kann, als die heutigen diesbezüglichen Analysen der WZW-Kriterien, die auf gesetzlich definiertem, behördlich bereits erhärtetem Wirksamkeits- und Zweckmässigkeitsnachweis sowie gesetzlich festgelegten Wirtschaftlichkeitsprüfungen beruhen. Es müsste unserer Ansicht nach erst ein grundsätzlicher Konsens über einen Kosten-Nutzen-Quotienten erarbeitet werden um die heute durchgeführten gesetzeskonformen WZW-Überprüfungen bei Arzneimitteln übersteuern zu können.		
<b>Specific Comments</b>				
santesuisse	Chapter 3.1 Databases and Search Strategy, page 13	A systematic literature search was conducted on eight biomedical databases (PubMed, Embase, the Cochrane Library, CINAHL, York Centre for Reviews and Dissemination, CEA Registry, Econlit and Ethmed) from inception up to 28 September 201	Im vorgelegten Scoping Bericht wurden relevante Datenquellen berücksichtigt. Wird ein full HTA durchgeführt, müssten weitere Datenquellen berücksichtigt werden (U.a. Google Scholar).	The search strategy included eight biomedical databases recommended in the EUnetHTA Core Model version 3.0. In addition, the reference lists of included studies were pearled to identify any studies missed by the literature searches.
santesuisse	Chapter 3.2 Other Sources, page 13	If a full HTA report is conducted, the potential of performing a de novo economic evaluation on the intervention to be investigated will be explored	Die Literaturquelle HTAiVortal ist eine relevante Informationsquelle vor HTA. Diese sollte ebenfalls berücksichtigt werden.	Thank you for this suggestion. The HTAi Vortal contains a repository of methods papers, not a repository of primary studies. For this reason, it was not searched in the scoping report.
santesuisse	Chapter 4.1	Evidence Base Pertaining to Efficacy, Effectiveness and Safety  In total, the searches retrieved 22 relevant (RCT) studies that reported the clinical efficacy, effectiveness and safety of CS.	Neben RCTs sollten auch Beobachtungsstudien berücksichtigt werden. Die langfristige Wirkung von CS kann nur mittels Beobachtungsstudien beurteilt werden. Die Qualität der Evidenz kann bei richtig konstruieren Beobachtungsstudien ebenfalls relevant sein.	RCTs represent the highest level of evidence available to assess the relative safety and effectiveness of CS compared to the comparator interventions. Observational studies, by design, are subject to higher levels of bias and confounding compared to randomised studies. For this reason, observational studies will only be sought in the HTA report to fill a gap in the RCT evidence base, in particular for safety data.

santesuisse	Chapter 4.2, page 21	Evidence Base Pertaining to Costs, Budget Impact and Cost-Effectiveness,  Based on the two studies identified above, constructing a robust and reliable economic model to evaluate the cost-effectiveness of chondroitin may not be feasible. The quality of the two existing economic evaluations were poor.	CS wird seit 1983 als Arzneimittel gemäss Spezialitätenliste und folglich als Leistung der obligatorischen Krankenversicherung vergütet. Diesbezüglich gibt es also in der Schweiz Kostendaten über einen längeren Zeithorizont. Eine Studie hinsichtlich der Kosteneffizienz, des Kosten-Nutzenverhältnisses sowie der Budgetrelevanz etc. ist deshalb in Betracht zu ziehen. Eventuell könnten auch Abrechnungsdaten der Krankenversicherer berücksichtigt werden.	A de novo economic model to estimate the economic effect of CS on the Swiss healthcare budget will be conducted in the full HTA report.
santesuisse	FAZIT  [CONCLUSION]		Der hier vorgelegte Scoping-Bericht adressiert die Fragestellung der heutigen Therapie von Patienten mit CS bei Arthrose. Es wird ausführlich und nachvollziehbar aufgezeigt, welche Informationen zur Wirksamkeit aber auch zur Wirtschaftlichkeit nach einer ersten Recherche vorliegen.  In Kapitel 5 und 6 werden die zentrale Fragestellung für ein full HTA aufgezeigt und ausführlich dargelegt. Diese sind nachvollziehbar und erlauben entsprechende Aussagen.  Auf Basis aller im Scoping Bericht zusammengestellten Daten ist santesuisse der Meinung, dass ein full-HTA vielversprechend ist. Die Durchführung eines full HTA wird somit von santesuisse begrüsst und unterstützt.	No response required.
Curafutura	Page 23	... unknown quality, such as over the counter CS ... This issue may become relevant if pharmaceutical grade is disimbursed in Switzerland and some patients migrate to over the counter products due to cost, but is not a current issue	Reformulate or withdraw question(s).	The statement on page 23 has been reformulated.

		We totally disagree with this statement, since in Switzerland also OTC products are homologated by Swissmedic.		
IBSA	Chapter 5.2, page 24  P: Patients	<p>Die EMA-Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Used in the Treatment of Osteoarthritis CPMP/EWP/784/97 Rev 1 (1) besagt:</p> <p>“Due to the pathophysiological and functional differences in OA of the knee or hip and OA of the hand, extrapolation of results obtained in the lower limbs to the hand, or alternatively, extrapolations of data obtained in the hands to lower limbs is not possible. Compounds having demonstrated efficacy either at the hip or at the knee level will be registered for 'treatment of osteoarthritis of the knee and the hip'. Both knee and hip OA patients may be enrolled in the same study, however, the subgroups have to be stratified. Compounds having shown efficacy at the level of the hands will be registered for 'treatment of osteoarthritis of the hands'. In order to obtain indication 'treatment of osteoarthritis' in general a compound should demonstrate efficacy at the level of the hands and at the level of the knee and/or the hip.”</p> <p>Die Durchführung von klinischen Studien speziell zur Hüftgelenkarthrose ist also nicht erforderlich. Deshalb gibt es, wie im Scoping-Report festgestellt wird, nur wenig Evidenz zur Anwendung von CS in dieser Indikation. Das gilt indessen nicht nur für CS, sondern auch für die medikamentösen Vergleichstherapien (Komparatoren).</p>	Beschränkung des HTA auf die Indikationen Kniegelenk- und Fingergelenkarthrose.	<p>The authors acknowledge the difference in body of evidence sizes for the different indications.</p> <p>The PICO criteria have not omitted any relevant comparators based on the quantity or quality available information. The most relevant comparators per indication will be investigated in the HTA report.</p>



		<p>Bei der Fingergelenkarthrose ist zu berücksichtigen, dass zu deren Behandlung grundsätzlich nur wenige Massnahmen zur Verfügung stehen und die Evidenz zu einigen medikamentösen Vergleichstherapien (orale Analgetika wie z.B. Paracetamol, intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden) mangelhaft/schlecht oder sogar negativ ist (2). Darüber hinaus erwiesen sich auch die in den letzten Jahren in dieser Indikation in klinischen Studien untersuchten konventionellen DMARDs (Hydroxychloroquin) und Biologics (Adalimumab) als Placebo nicht überlegen (2).</p> <p>References</p> <p>1: European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Used in the Treatment of Osteoarthritis, CPMP/EWP/784/97 Rev. 1, January 20, 2010.</p> <p>2: Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2019; 78(1): 16–24.</p>	<p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>Werden in der Indikation Knie- resp. Hüftgelenkarthrose z.B. Paracetamol oder intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden als Komparatoren beigezogen, so dürfen die entsprechenden Vergleiche bei der Indikation Fingergelenkarthrose nicht fehlen, nur weil die Evidenz zu diesen Komparatoren mangelhaft, schlecht oder sogar negativ ist, sondern es ist diesem Umstand Rechnung zu tragen.</p>	
IBSA	<p>Chapter 5.3, page 25</p> <p>I: Intervention</p>	<p>Es gibt nicht das CS. Der Begriff CS bezeichnet eine Substanzklasse. Ein CS ist ein Glycosaminoglycan (GAG), dessen Disaccharid-Bausteine aus einer N-Acetylgalactosamin- und einer Glucuronsäure-Einheit bestehen. Die Anzahl der sich wiederholenden Disaccharid-Bausteine bestimmt die Länge und somit das Molekulargewicht dieser Makromoleküle. Ab einer bestimmten Länge resp. einem</p>	<p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>Es sind nur CS-Präparate in das HTA einzubeziehen, die als Arzneimittel zugelassen sind und sich im Handel befinden. Ausnahmen hiervon sind nur zulässig, sofern entweder Studien vorliegen, welche die Bioäquivalenz eines noch nicht zugelassenen CS mit einem schon zugelassenen belegten oder klinische Studien, welche</p>	<p>The PICO criteria outlined in the scoping report include CS formulations, delivered at a minimum equivalent dose to those approved by Swissmedic. In most studies that are selected it regards registered CS products, which are CS products that are registered at a national medicines authority.</p> <p>Differences between those formulations approved by Swissmedic, and those approved by other health</p>

		<p>bestimmten Molekulargewicht werden die Makromoleküle in ungenügendem Ausmass oder überhaupt nicht mehr resorbiert.</p> <p>Jeder Disaccharid-Baustein kann an den Positionen 2, 4 und/oder 6 sulfatiert sein, das heisst, eine kovalent gebundene Sulfat-Gruppe tragen. Maximal können also an einem Disaccharid-Baustein bis zu 3 Sulfat-Gruppen befestigt sein. Der Sulfatierungsgrad – das ist die durchschnittliche Anzahl Sulfat-Gruppen pro Disaccharid-Baustein, beträgt beim Chondroitinsulfat in Condrosulf® 1,15 (3). Die im Durchschnitt rund 1,15 Sulfat-Gruppen pro Disaccharid-Baustein können grundsätzlich bei jedem Baustein unterschiedlich auf die Positionen 2, 4, und 6 verteilt sein. Diese Verteilung der Sulfat-Gruppen nennt man Sulfatierungsmuster. Da die Sulfat-Gruppen eine negative Ladung tragen, sich also abstossen, beeinflussen sie stark die dreidimensionale Struktur, die Tertiärstruktur, der CS-Moleküle in Lösung.</p> <p>CS-Moleküle sind nicht bloss Bestandteil der extraartikulären Matrix-Substanz im Knorpel, sondern interagieren im Organismus mit anderen Molekülen, das heisst, sie verfügen auch über pharmakologische Wirkungen – insbesondere exogen zugeführte CS-Moleküle, die sich in ihrer Tertiärstruktur von den im jeweiligen Organismus schon vorhandenen CS-Molekülen unterscheiden. Die Umschreibung der Funktion resp. des Wirkmechanismus von CS im Scoping-Bericht – “CS is an important structural component of cartilage, and CS supplementation is suggested to restore the</p>	<p>im direkten Vergleich eine non-inferiority des noch nicht zugelassenen CS zeigten.</p>	<p>authorities, can be investigated through sub-group analysis in the HTA report.</p> <p>The term pharmaceutical grade CS has been removed from the scoping report.</p>
--	--	--	---	---

	<p>extracellular matrix and to prevent further cartilage degradation" (Seite 12) – greift viel zu kurz. Für eine präzisere Darstellung der Funktionen und Wirkungen von CS verweisen wir auf einen vor Kurzem veröffentlichten Review von Chevalier et al. (4).</p> <p>Letztlich ist es die Tertiärstruktur resp. sind es Abschnitte der CS-Moleküle innerhalb dieser Struktur (Epitope), die bestimmen, mit welchen anderen Biomolekülen ein bestimmtes CS wie stark interagiert.</p> <p>Es liegt somit auf der Hand, dass nicht jedes CS die gleichen (pharmakologischen) Wirkungen hat. Kommt hinzu, dass Nahrungsergänzungsmittel meist nicht die deklarierte Menge CS enthalten, sondern zum Teil nur 50 % davon oder noch weniger (5-7) und dass das CS in ihnen oft ein so hohes Molekulargewicht hat, dass es nicht mehr resorbiert wird (5). Darüber hinaus sind beinahe alle CS-Präparate, mit Ausnahme von Condrosulf®, durch inertes Keratansulfat verunreinigt (7-8). Sogar die Prüfsubstanz (reference standard) der Europäischen Pharmakopöe kann noch bis zu 10 % Keratansulfat enthalten (8).</p> <p>In den Publikationen einiger Studien, die gemäss Scoping-Report im HTA berücksichtigt werden sollen, wurde der Wirkstoff als CS pharmazeutischer Qualität umschrieben. Solange die in diesen Studien untersuchten Präparate von den Registrierungsbehörden in den jeweiligen Ländern, in denen diese Studien stattfanden, noch nicht zugelassen wurden, reicht eine solche Umschreibung des Wirkstoffs</p>		
--	--	--	--

		<p>für einen Einbezug dieser Studien in das HTA jedoch nicht aus.</p> <p>References:</p> <p>3. Volpi. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> 2003; 11(6): 433–441.</p> <p>4. Chevalier X, Conrozier T. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. <i>Med Access @ Point Care</i> 2017; 1(1): e134–e144. doi: 10.5301/maapoc.00000225.</p> <p>5. Adebawale AO, Cox DS, Liang Z, Eddington ND. Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. <i>JANA</i> 2000; 3(1): 37–44.</p> <p>6. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. <i>J Pharm Pharmacol</i> 2009; 61(10): 1271–1280.</p> <p>7. Schiraldi C. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate vs. food supplements: are they equivalent. In: <i>The treatment of OA: new concepts for an “old” disease</i>. IBSA Satellite Symposium, EULAR Congress 2018, Amsterdam; June 13, 2018 (publication in preparation).</p> <p>8. Bottelli S, Grillo G, Barindelli E, Nencioni A, Di Maria A, et al. Validated high-performance anion-exchange chromatography with pulsed</p>		
--	--	--	--	--

		amperometric detection method for the determination of residual keratan sulfate and other glucosamine impurities in sodium chondroitin sulfate. J Chromatogr A 2017; 1505: 43–49.		
Radiologists	Chapter 5.3, page 25	<p>Combination therapy, including the use of CS and Glucosamin Sulfat (GS) are not relevant to the present investigation as they are not commonly used in Switzerland (source: internal correspondence)</p> <p>Wir stimmen mit diesem Punkt nicht überein:</p> <p>Viele Patienten werden in der Schweiz mit der Kombination von 800mg CS und 1500mg GS behandelt, v.a. nach der Publication der LEGS Studie, welche unter der kombinierten Therapie mit 800mg CS und 1500mg GS während 2 Jahren bei der „early radiographic osteoarthritis“ des Kniegelenkes eine klinisch relevante Verzögerung des „joint space narrowing“ gezeigt hat. Auch wenn GS in der CH nicht als Medikament im Handel ist, empfehlen wir die Durchführung einer HTA nicht nur für CS alleine, sondern auch als Kombinationstherapie mit GS (CS+GS).</p>		Combination formulations of CS and glucosamine are currently not approved by Swissmedic. Glucosamine alone, neither. For this reason CS combination drugs and CS plus glucosamine as concomitant drug are excluded as intervention treatment.
IBSA	Chapter 5.4, page 25  C: Comparator	<p>Opioide und Opiate verfügen nicht nur über ein Sucht- und ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial, wie der Scoping-Report richtigerweise feststellt, sondern sind darüber hinaus auch nicht besonders wirksam (9) und erhöhen das Sturzrisiko massiv (10). Stürze sind bei Senioren, also bei jener Population, bei der die Prävalenz der Arthrose am höchsten ist, bekanntlich oft der Anfang vom Ende, und somit mit einer hohen Morbidität und</p>	<p><b>Kein Vorschlag (suggested change), sondern eine Forderung:</b></p> <p>Opioide und Opiate sind mit all ihren potenziellen Folgen für Patienten und Kosten in das HTA miteinzubeziehen.</p>	The indication to prescribe a patient opioids/opiates or CS are not identical. Guidelines, e.g. National Institute of Clinical Excellence (NICE) in the United Kingdom, state opioids should only be prescribed in patients for whom other pharmaceutical treatments have been ineffective. It is not a relevant comparator for CS as it is used at a different stage in the treatment pathway of osteoarthritis. For this reason, opioids and opiates are not included as alternative treatment.

		<p>enormen Folgekosten verbunden. Wenn es um Einsparungen (Desinvestitionen), dem erklärten Ziel von HTA, geht, dann spielt es keine Rolle, ob eine Behandlung eine 1., 2. oder 3. Linientherapie ist. Ausgerechnet eine medikamentöse Vergleichstherapie wegzulassen, die a priori ein nicht sehr günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zu haben scheint und bei Berücksichtigung sämtlicher Folgekosten höchstwahrscheinlich ein ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist, käme einem in diesem HTA nicht akzeptablen Bias gleich (siehe auch Abschnitt „Asymmetrie in der Behandlung von CS im HTA“).</p> <p>References.</p> <p>9. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014, Issue 9. Art. No.: CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub4.</p> <p>10. Rolita L, Spegman A, Tang X, Cronstein BN. Increasing Narcotic Analgesic Prescriptions for Osteoarthritis is Associated with Increased Falls and Fractures in the Elderly. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2013; 61(3): 335–340.</p>		
IBSA	<p>Chapter 5.5, page 26</p> <p>O: Outcome</p>	<p>Es wird im Scoping-Report nicht begründet und ist daher nicht nachvollziehbar, wieso der WOMAC zur Erfassung der Funktion (physical function) als critical erachtet wird und der Lequesne-Index nur als important. Der WOMAC ist vermutlich der am häufigsten verwendete Score zur Beurteilung der Funktion, hat aber auch Nachteile. Er ist Lizenz-geschützt und</p>	<p>Lequesne-Index und WOMAC resp. Dreiser-Index und AUSCANTM sind im HTA als gleichwertig zu betrachten und auch so zu berücksichtigen.</p>	<p>The authors accept the comment from the responder and have elevated Lequesne index to a critical outcome, similar to WOMAC.</p>

		<p>daher kostenpflichtig. Die Kosten, die bei grossen Studien anfallen, sind erheblich. Mit seinen 24 Fragen und in der Version, bei der jeder Item auf einer VAS von 0 bis 100 mm beurteilt wird, ist er aufwendig und suggeriert eine Genauigkeit für letztlich subjektive Einschätzungen, die es gar nicht gibt. Aufgrund unserer Erfahrungen mit dem WOMAC in Studien sowie der Auseinandersetzung mit Publikationen klinischer Studien, in denen der WOMAC verwendet worden war, haben wir den Eindruck, dass der WOMAC bei einem längeren Follow-up weniger diskriminierend resp. die regression to the mean ausgeprägter ist, wahrscheinlich gerade, weil jeder Item auf einer VAS von 0 bis 100 mm beurteilt wird und nicht auf einer diskriminierenderen Skala (wie z.B. einer Likert-Skala).</p> <p>Neben dem AUSCANTM zur Beurteilung der Funktion bei Fingergelenkarthrose gibt es auch den Dreiser-Index resp. den Functional Index for Hand OsteoArthritis (FIHOA)(11), der ebenfalls validiert ist und der in seiner Aussagekraft dem AUSCANTM in nichts nachsteht. Während man den Dreiser-Index frei nutzen kann, wird man bei der Verwendung des AUSCANTM wiederum zur Kasse gebeten. Es liegt auf der Hand, dass die Verwendung des WOMAC und des AUSCAN u.a. von jenen propagiert wird, die daran verdienen.</p> <p>References:</p> <p>11. Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Grouin JM. Validation of an algofunctional</p>		
--	--	---	--	--

		index for osteoarthritis of the hand. Rev Rhum Engl Ed 1995;62(6 Suppl 1): 43S–53S		
IBSA	Chapter 5.5, page 26  O: Outcome	<p><b>Zu den radiologischen Outcomes</b></p> <p>Zu diesen Outcomes gehören Gelenkspaltbreite (Joint Space Width) und Gelenkspaltverschmälerung (Joint Space Narrowing), die anhand von unter standardisierten Bedingungen aufgenommenen Röntgenbildern bestimmt werden, sowie Knorpelvolumen (Cartilage Volume) und Knorpelvolumenverlust (Cartilage Volume Loss), deren Quantifizierung nur mit qMRI möglich ist. Wir sind mit den Autoren des Scoping-Report einig, dass die klinische Relevanz dieser Endpunkte im Rahmen des HTA untersucht werden muss (Seite 28 im Scoping-Report). Gleichzeitig möchten wir an dieser Stelle jedoch betonen, dass es zu keiner der medikamentösen Vergleichstherapien klinische Studien gibt, in denen diese Outcomes systematisch untersucht worden wären, und dass keine dieser Therapien auch nur potenziell über eine strukturerhaltende Wirkung verfügt, während eine solche für Chondroitinsulfat aufgrund der in der Zwischenzeit vorliegenden Daten äusserst wahrscheinlich ist. – <b>Der diesbezüglich dramatischen Diskrepanz zwischen Chondroitinsulfat und den Komparatoren ist im HTA voll und ganz Rechnung zu tragen.</b></p>		<p>The reason to ex- or include joint space width and joint space narrowing as critical or important outcome for CS is not based on the lack of evidence for this outcome in comparative drug therapy studies.</p> <p>The reason for ex- or inclusion of the outcomes is based on their clinical relevance. Information about clinical relevance of an outcome is obtained from literature searches and objective expert and stakeholder opinions.</p>
Radiologists	Page 28: Safety	.....however the comparative safety is of relevance to a disinvestment decision.	Wir schlagen vor “the safety of NSAR and Paracetamol used in the absence of CS has to considered in detail and taken into account in the HTA analysis as the main pharmacological comparator”.	The authors agree that the relative safety of these drugs to CS needs to be investigated. In the first instance, direct head to head RCT data will be used. Where this evidence is insufficient, additional information sources will be considered, which may include indirect RCT data and long-



				term observational studies, and/or systematic reviews of these study designs. The method as to how to best do this is will be determined during the HTA phase.
Radiologists	Page 28: PICO Box  Table 4: Knees	I: Exclusions: combination drugs  – e.g. chondroitin and glucosamine	Wir schlagen vor unter „I“ diesen Exclusion criteria zu entfernen, und anstatt „with or without concomitant glucosamin“ hinzufügen:  In der Tat, steht schon „CS (> 800 mg/day), with or without analgesics on demand“	CS with or without analgesics on demand are defined as the intervention (see PICO criteria).  At present, glucosamine alone or as combination formulations with CS are not approved by Swissmedic. For this reason, CS with glucosamine will remain excluded.
Radiologists	Page 31	key questions (S 31): „„Chondroitin sulfate is a drug ...“  Cost and cost-effectiveness (S32) “... are relevant to CS”	Please consider “CS with or without concomitant glucosamin sulfate (GS)”.	CS with or without analgesics on demand are defined as the intervention. At present, glucosamine alone or as combination formulations with CS are not approved by Swissmedic. For this reason glucosamine will not be acknowledged as concomitant treatment.
Radiologists	Page 33-/34  Subsection 6.3	Key questions legal, social and ethical: therefore patient and social aspects will play a key role in the evaluation report.	Es fehlen methodologische Details, wie diese Fragen untersucht werden sollten.	Methodological evaluation details of these HTA domains will be provided in the full HTA report.
Curafutura	Page 34	...patients may be opt for unproven or unreliable forms of CS...  What is the background of this statement. An alternative OTC product in Switzerland would be for example Voltaflex plus, which was produced by Novartis, now by GSK. We do think, that it is not appropriate to doubt the quality of this product.	Reformulate or withdraw question(s).	The respondent is correct: it is not appropriate to question the quality of alternative forms of CS within the context of this HTA. The statement on p.34 has been removed.
Curafutura	Page 34	Other potential ethical issues relate to the reaction of patient and industry groups when this health technology is no longer accessible in their jurisdiction	Reformulate or withdraw question(s).	The authors amended this sentence: mention of industry reaction to the HTA report has been removed.

		The reaction of the industry doesn't matter at all here. The purpose of HTA is to evaluate therapeutical benefit of CS. Does it show sufficient evidence to fulfil the WZW-criteria?		
Curafutura	Page 34	<p>Key questions related to patient and social aspects that are relevant to CS are outlined in Table 12.</p> <p>We did not find, that the questions of aXXX and adherence of the patients are addressed explicitly somewhere. We are convinced, that this is an important question, since adherence to a pharmaceutical therapy very often is very poor. Only about 50% of the patients are able to put an agreed treatment plan in practice (WHO Report 2003)</p>		Treatment adherence is not defined as critical outcome for CS usage in this HTA. However, the question can be considered in the planned survey, to be sent out to patient and specialist organisations during the HTA phase, and through a review of published literature.
Curafutura	Page 35 Table 13	To us, this seems to be an obsolete research question, since a technology with no evidence should be removed in any case, without replacement. Only effective technologies should be applied to patients.	Skip chapter 6.4 and table 13.	<p>“Organisational Issues” is an integral part of an HTA. It cannot be left out by choice.</p> <p>However, if no evidence is found in the literature or if the technology does not modify the need for other technologies and use of resources, it will be stated in the subchapter.</p> <p>Of note: the question relates to changes in associated technology needs (e.g. if the technology were an injectable substance, the associated technology were a syringe). It does not relate to changes in comparator technology needs.</p>
Curafutura	Page 36	A budgetary impact analysis with robust sensitivity analyses for uncertainties will be conducted to investigate financial impact of removing CS from the reimbursement list. The budget impact analysis will include the additional costs associated with adverse events		There is no direct evidence demonstrating that a change in the reimbursement status of CS will affect consumption of other alternative treatments in Switzerland. At the most, there is indirect evidence. It is likely that patients will substitute CS with an alternative treatment.

		<p>caused by an increase in comparator interventions (e.g. NSAIDs)</p> <p>Is there evidence, that the removing CS from reimbursement will cause a shift to NSAIDs or other treatments?</p> <p>However, if there is no evidence for effectiveness of CS, CS has to be de-listed, independent of the financial impact on other treatment alternatives.</p>		<p>The assessment of the economic aspects of a health technology is an integral part of an HTA. It cannot be left out by choice.</p>
Curafutura	Page 36	<p>The same may not be so for the companies that manufacture and supply the product</p> <p>This cannot be a question for a HTA by the FOPH. The HTA has to focus on the WZW-criteria and to the legal mandate.</p>		<p>This is true. The sentence has been removed.</p>
Curafutura	Page. 36	<p>Furthermore, due to the long history of reimbursement of CS in Switzerland, the inclusion of patient and social views will be to be extremely important to inform the FOPH decision-making process</p> <p>Even though the therapy with CS has been reimbursed for three decades, there is no right to keep it that way, if evidence has been disproved.</p>		<p>The authors agree that the length of reimbursement and the clinical evidence are not related from a decision-making perspective. Patient and social views form a standard component of the HTA report. The authors have removed mention of the reimbursement history to avoid confusion around this issue.</p>
Radiologists	Page 36: second line	<p>"...substantial uncertainties due to the limited availability of long term data on the relative effect of CS on joint replacement...."</p>	<p>There are some robust long-term estimates about the effect of CS, GS, CS+GS on the incidence of joint replacement in early radiographic knee OA in the publicly funded LEGS study.</p>	<p>The authors thank the responder for suggesting the LEGS study. The LEGS study was included in the report, and does contain some estimates on joint replacement. The LEGS study had 2-year follow-up, and the likelihood of joint replacement was estimated using surrogate outcomes (joint space narrowing). The validity of using a radiographic outcome as a surrogate marker for progression to joint replacement will be investigated during the HTA phase, and</p>

				where appropriate may be used to inform the financial ± economic modelling.”
--	--	--	--	--

## **Stakeholders for Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis**

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

FAMH - Verband der medizinischen Laboratorien der Schweiz

FMCH – Verband chirurgischer Fachgesellschaften in der Schweiz

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Interpharma – Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

IBSA – IBSA Institut Biochimique SA

MTK - Medizinaltarif-Kommission

Pharmasuisse – Schweizerischer Apothekerverband

Pierre Fabre Pharma AG

PUE – Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SGR - Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

Stiftung Osteoporose Schweiz

Swiss Orthopaedics - Schweizerische Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie